

審議結果報告書

平成 24 年 6 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] インライタ錠1mg、同錠5mg

[一 般 名] アキシチニブ

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成23年7月29日

[審 議 結 果]

平成 24 年 5 月 31 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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
32	下 4	製造販売用製剤	処方 B

審査報告書

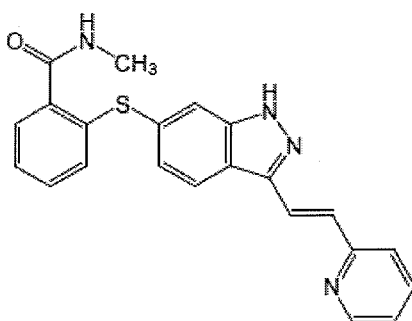
平成 24 年 5 月 15 日

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]	インライタ錠 1mg、同錠 5mg
[一 般 名]	アキシチニブ
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 7 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中にアキシチニブ 1mg 又は 5mg を含有する錠剤
[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 : $C_{22}H_{18}N_4OS$

分子量 : 386.47

化学名 :

(日本名) *N*-メチル-2-({3-[(1*E*)-2-(ピリジン-2-イル)エテン-1-イル]-1*H*-インダゾール-6-イル}スルファニル)ベンズアミド

(英名) *N*-Methyl-2-({3-[(1*E*)-2-(pyridin-2-yl)ethen-1-yl]-1*H*-indazol-6-yl}sulfanyl)benzamide

[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成24年5月15日

[販売名] インライタ錠 1mg、同錠 5mg
[一般名] アキシチニブ
[申請者名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 7 月 29 日

[審査結果]

提出された資料から、本薬の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、高血圧、甲状腺機能異常、血栓塞栓症、出血関連事象、消化管穿孔、可逆性後白質脳症症候群、ヘモグロビン又はヘマトクリット上昇、タンパク尿、肝機能障害、創傷治癒遅延、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発声障害の発現状況や、肝機能障害を有する患者における安全性情報等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量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、成人にはアキシチニブとして1回 5mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回 10mg 1日2回まで増量できる。

審査報告 (1)

平成 24 年 4 月 10 日

I. 申請品目

[販売名]	インライタ錠 1mg、同錠 5mg
[一般名]	アキシチニブ
[申請者名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 7 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中にアキシチニブ 1mg 又は 5mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
[申請時用法・用量]	通常、成人にはアキシチニブとして 1 回 5mg 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて適宜増量又は減量する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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) 本薬の概要

血管内皮細胞等の細胞膜に発現する血管内皮増殖因子受容体（以下、「VEGFR」）は、リガンドである血管内皮増殖因子（以下、「VEGF」）等との結合により二量体を形成し、細胞内のチロシンキナーゼドメインに存在するチロシン残基の自己リン酸化を介して、血管内皮細胞の増殖・遊走の促進、血管透過性の亢進、単球・マクロファージの活性化等に関連するシグナルを伝達すると考えられている。また、VEGF 等と VEGFR との結合によって惹起される血管新生は、腫瘍の増殖及び転移・進行にも関与すると考えられている。

アキシチニブ（以下、「本薬」）は、Pfizer 社により創製された置換インダゾール誘導体であり、VEGFR のうち VEGFR-1、VEGFR-2 及び VEGFR-3 のチロシンキナーゼを阻害することにより、血管新生を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、米国 Pfizer 社により、2002 年 4 月から固形癌患者を対象とした第 I 相試験（A4060010 試験）が開始され、2003 年 10 月からサイトカイン製剤を含む 1 レジメンの治療歴のある転移を有する腎細胞癌患者を対象とした第 II 相試験（A4061012 試験）が実施された。その後、2006 年 3 月からソラフェニブトシル酸塩（以下、「ソラフェニブ」）による治療歴のある転移を有する腎細胞癌患者を対象とした第 II 相試験（A4061023 試験）が実施された。これらの試験成績に基づき、2008 年 9 月から、一次治療としてスニチニブリンゴ酸塩等による 1 レジメンの治療歴のある転移を有する腎細胞癌患者を対象として、本薬とソラフェニブとの有効性及び安全性を比較する第 III 相試験（A4061032 試験）が、本邦を含む 22 カ国で実施された。

米国及び EU では、A4061032 試験を主要な試験成績として、2011 年 4 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 2012 年 1 月に、「INLYTA is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) after failure of one prior systemic therapy.」を効能・効果として承認され、また、EU では審査中である。

なお、2012 年 3 月時点において、腎細胞癌に関する適応にて、本薬は米国でのみ承認されている。

本邦では、海外第 I 相試験開始から 4 年間以上経過した 2007 年 2 月から固形癌患者を対

象とした第I相試験(A4061022試験)が開始され、同年12月からサイトカイン製剤の治療歴のある転移を有する腎細胞癌患者を対象とした第II相試験(A4061035試験)が実施された。その後、A4061032試験が海外で開始された[]後の20[]年[]月から、国内でも当該試験が国際共同試験として開始された。

今般、2011年7月にA4061032試験を主要な試験成績として本薬の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色～淡黄色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、pH、解離定数、分配係数、旋光度及び結晶多形について検討されている。開発段階の原薬には、5種類の[]物、1種類の[]物及び多数の[]物が確認されているが、製造販売用製剤に使用される原薬は無水物の中で熱力学的に最も安定である結晶形XLIが用いられ、本結晶形は粉末X線回折測定法により識別可能である。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル(UV)、赤外吸収スペクトル(IR)、核磁気共鳴スペクトル(^1H -、 ^{13}C -NMR)、質量スペクトル及び[]構造解析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は[]、[]、[]及び[]を出発物質として合成される。

また、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」(平成22年6月28日付、薬食審査発第0628第1号)を参考として、クオリティ・バイ・デザイン(以下、「QbD」)の手法を利用し、主に以下の検討がなされている。

- 遺伝毒性不純物
- 重要品質特性(以下、「CQA」)として、[]、[]及び類縁物質(類縁物質A*、類縁物質B*)を特定
- 品質リスクマネジメントプロセス、及び実験計画法に基づく重要工程パラメータ(以下、「CPP」)の特定
- デザインスペース(以下、「DS」)の開発
- モデルの構築

重要工程として、[]工程が設定されている。

3) 原薬の管理

原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(IR)、純度試験(重金属、類縁物質(液体クロマトグラフィー[HPLC])、残留溶媒(HPLC、ガスクロマトグラフィー)、強熱残分、[]、[]及び定量法(HPLC)が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	SR-4合成法：3ロット 実生産合成法：3ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋 () + ()	SR-4合成法：24カ月 実生産合成法：6カ月
加速試験	SR-4合成法：3ロット 実生産合成法：3ロット	40℃	75%RH		SR-4合成法：6カ月 実生産合成法：6カ月

注：SR-4合成法と実生産合成法の主な違いは、()の有無である。

以上の安定性試験より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日付、医薬審発第0603004号）に基づき、()のポリエチレン袋に入れ、光を避ける適切な容器 ()又は()で室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、長期保存試験は36カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

製剤は1錠中に原薬1mg又は5mg含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライIIレッドが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、()、()、()、()、()、()、打錠及びフィルムコーティングからなる工程により製造される。なお、フィルムコーティング工程に()及び()が設定されている。

また、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成22年6月28日付、薬食審査発第0628第1号）を参考として、QbDの手法を利用し、主に以下の検討がなされている。

- CQAとして、()の()を特定
- 品質リスクアセスメント、及び実験計画法に基づくCPPの特定
- DSの開発
- モデルの構築

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、UV）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	1mg、5mg各々3ロット	30℃	75%RH	PTP包装	36カ月（SR-4合成法原薬） 6カ月（実生産合成法原薬）
加速試験	1mg、5mg各々3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上の安定性試験より、製剤の有効期間は両面アルミPTP ()/アルミ箔/ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)に包装し室温保存するとき36カ月と設定された。なお、実生産合成法原薬を用いた製剤の長期保存試験は36カ月まで継続予定である。

<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原薬及び製剤の品質は適

切に管理されているものと判断した。

(1) 実験計画法について

申請者は、製剤の[]が[] ([]) ことを踏まえ、製剤の主要な特性として『[]』に着目し、製剤の製造工程の最適化及びDSの構築を行っている。機構は、DS構築のために実施された3つの実験計画法の目的について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。
第一次及び第二次多変量実験では、主要品質特性として特定されていた『[]』に焦点を絞り実験を計画した。第一次多変量実験は、製造工程の特徴を理解すること、第二次多変量実験は、第一次多変量実験の結果に基づき、実生産のための製造工程の最適化を目的として実施された。また、第三次多変量実験は、第二次多変量実験で用いた工程パラメータを再度用い、実生産製造法を反映した実際の[]及び[]の範囲で、[]の[]、[]、[]の[]に対する影響を評価することを目的として実施した。

次に、機構は、第二次多変量実験において、第一次多変量実験で検討したパラメータのうち、統計学的な検討により影響がないと判断された[]工程の[]を再検討した経緯について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。
第二次多変量実験の計画に際して、品質リスクアセスメントを改めて実施し、第一次多変量実験で得られた結果に加えて、過去にPfizer社内で得られていた知識・経験に基づき、パラメータを選択した。その結果、[]工程は、[]及び[]に影響を与える重要な工程であると判断したことから、[]工程の[]を以降の実験計画法においても検討項目とした。

さらに、機構は、[]工程の[]について、①第一次多変量実験では[]に対して統計学的な検討により影響がないと判断されたのに対して、第二次多変量実験では統計学的有意差を示した ($p=0.0005$) 理由、②主要工程パラメータ (以下、「KPP」と特定した経緯について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。
①について：

第二次多変量実験では、第一次多変量実験よりもばらつきが非常に小さかったことから、より小さな影響を統計学的に検出できたことに起因していると考え

る。
②について：

[]工程を除いて製造したロットでは、[]工程の[]のばらつき (相対標準偏差) は非常に高い数値 ([]%) を示したが、[]の変更により、このばらつき (相対標準偏差) の範囲は[]%から[]%に留まったことから、[]の影響はないと考えられた。また、実験したすべての[]で判定基準を満たす[]が得られていることから、[]は非重要工程パラメータであると判断した。すなわち、[]工程で重要な要因は、[]を通して[]を[]することではなく、[]を通じて[]されることであり、この[]工程における付加的な[]作業自体が[]に寄与し、最終的に均一なフィルムコーティング錠を担保することに繋がると考える。ただし、本[]工程自体を「critical」とすることなく、本工程の重要性を識別するとともに、将来的に製造工程を変更する際に、本工程が製剤の[]に影響を与える可能性について考慮すべきであることをより明確にするために、[]工程における代表的なパラメータである[]をKPPと設定することとした。

機構は、以下のように考える。

製剤の[]については、リスクアセスメント、実験計画法及びDSといった一連の検討結果を踏まえた品質管理戦略により保証されているものと判断した。しかしながら、[]を通じて[]する工程が[]に重要な役割を果たしているにも係らず、[]工程の重要性を製造者が識別する目的等のために、非重要工程パラメータである[]

をKPPと位置付けるという考え方は不適切であったと考える。をKPPと設定した経緯については、承認申請時点では申請者から十分な説明がなされておらず、KPPと設定された自体が重要であるとの誤解を招かないように、今後の製造販売承認申請においてQbDアプローチに基づいた管理戦略を採用する際には、申請者が得た知識・経験に関する情報についても申請資料で適切に説明するよう申請者に指示した。

申請者は、これに従う旨を回答した。

(2) 工程について

機構は、承認申請書の製造方法欄において、工程に係るパラメータが記載されていない点について、以下のとおり判断し、及びに係るパラメータを記載するよう申請者に指示した。

一般的に、の工程、工程、工程、工程等は、製品が規格に適合することを保証するために事前に決定した限度値以内で管理される必要がある重要工程に相当すると考える。したがって、本製剤の場合、特に工程については、検討した範囲で、等に影響がなかったことが示されたとしても、少なくとも及びに係るパラメータを承認申請書上に記載しておく必要がある。

申請者は、これに従う旨を回答した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

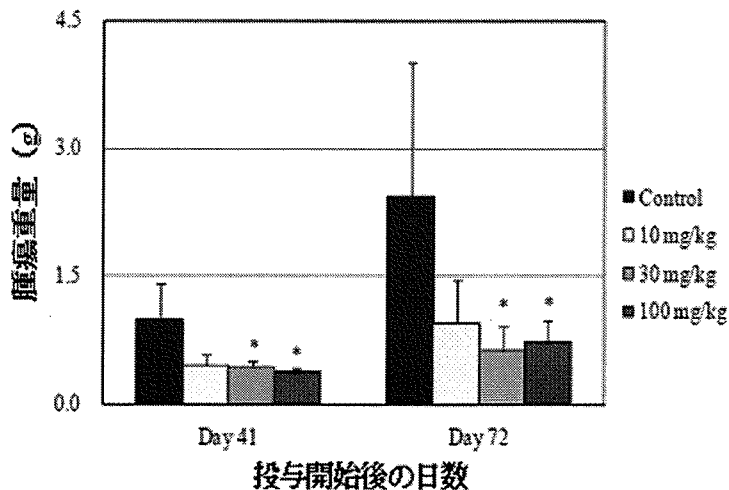
(1) 効力を裏付ける試験

1) 腫瘍増殖抑制作用

in vivo :

i) 腎細胞癌由来細胞に対する腫瘍増殖抑制作用 (報告書 AG-013736-NonclinPharm-004)

緑色蛍光タンパク (以下、「GFP」) 遺伝子を導入したヒト腎細胞癌由来SN12C細胞株 (以下、「SN12C-GFP」) を腎被膜下に移植した胸腺欠損マウス (以下、「ヌードマウス」) に対して、アキシチニブ (以下、「本薬」) の腫瘍増殖抑制作用及びGFPの発現を指標として遠隔転移への作用が検討された。移植後2日目より、本薬10、30及び100mg/kgが1日2回 (以下、「BID」)、41日間又は72日間連日経口投与され、腫瘍重量が算出された (下図)。



本薬の腫瘍増殖抑制作用 (SN12C-GFP細胞株)

n=5、平均値±標準偏差、*: 対照 (溶媒) 群に対してp<0.05 (Student's-t検定)

対照（溶媒）群に対する本薬 10、30 及び 100mg/kg 群の腫瘍増殖抑制率（以下、「TGI」）は、投与 41 日目では 55、56 及び 63%、投与 72 日目では 61、74 及び 70%であった。なお、いずれの投与群においても遠隔転移は認められず、本薬の遠隔転移への作用は検討できなかった。

申請者は、以上の結果より、本薬 30 及び 100mg/kg 群において、対照（溶媒）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制が認められたことから、ヒト腎細胞癌由来 SN12C-GFP 細胞株に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が示された、と説明している。

2) 本薬の作用機序について

申請者は、以下に示す検討結果、本薬による腫瘍増殖抑制作用の機序は、主に血管新生阻害作用である可能性が示唆された、と説明している。

i) リン酸化阻害作用

in vitro :

①酵素レベルの検討（報告書 AG-013736-NonclinPharm-001）

受容体型チロシンキナーゼ（以下、「RTK」）に対する本薬の酵素阻害活性が共役酵素法により検討された。本薬は、血管内皮増殖因子受容体（以下、「VEGFR」）-1、線維芽細胞増殖因子様 VEGFR-2 キナーゼ（以下、「VEGFR-2-FLVK」）、リン酸化 VEGFR-2-FLVK、VEGFR-2-K_{in}（VEGFR-2 の細胞内ドメイン）及び血小板由来増殖因子受容体（以下、「PDGFR」）-β の遺伝子組換えタンパクのチロシンキナーゼ（以下、「TK」）活性を ATP 競合的に阻害し、K_i 値（平均値±標準偏差）は、それぞれ 2.75±0.19 (n=4)、1.10±0.18 (n=3)、7.20 (n=1)、0.74 (n=1) 及び 1.27 (n=2) nmol/L であった。

②TK タンパクを発現する細胞株における検討（報告書 AG-013736-NonclinPharm-002）

リガンド刺激による TK のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、TK タンパクを発現する細胞株を用いて、酵素免疫測定法（以下、「ELISA 法」）又は免疫沈降/ウエスタンブロット（以下、「IP/IB」）法により検討され、IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

TK タンパクを発現する細胞株でのリン酸化阻害作用

細胞株	発現している TK タンパクの種類	リガンド刺激	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	n
VEGFR-2/PAE*1	VEGFR-2	VEGF-A	0.20±0.06	31
HUVEC*2	VEGFR-1	VEGF-A	0.10*5	2
VEGFR-3/PAE*1	VEGFR-3	VEGF-C	0.20*5	2
PDGFR-β/PAE*1	PDGFR-β	PDGF-BB	1.60±0.4	56
KIT/PAE*1	KIT	SCF	1.70±0.6	9
マウス VEGFR-2/NIH3T3*3	マウス VEGFR-2	VEGF-A	0.18±0.03	3
PDGFR-α/NIH3T3*3	PDGFR-α	PDGF-AA	5.0±1.0	6
CSF-IR/NIH3T3*3	CSF-IR	M-CSF	73±18	5
RS; 411*4	Flt-3	Flt-3 リガンド	>1000	1

平均値±標準誤差、*1: 各種 TK を強制発現させたブタ大動脈内皮血管細胞、*2: ヒト臍帯静脈内皮細胞、*3: 各種 TK を強制発現させたマウス線維芽細胞由来 NIH3T3 細胞株、*4: ヒト白血病由来細胞株、*5: IP/IB 法

③代謝物によるリン酸化阻害作用（報告書 AG-013736-NonclinPharm-002）

ヒト血漿中における本薬の主要代謝物として、スルホキシド体（M12）及び N-グルクロン酸抱合体（M7）が認められている。これらの代謝物と M7 の構造類似化合物（AG-028041）を用いて、VEGFR-2、PDGFR-β 及び KIT に対するリン酸化阻害作用が ELISA 法により検討され、IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

TKタンパクを発現する細胞株でのリン酸化阻害作用

細胞株	発現しているタンパクの種類	リガンド	被験物質	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	n
VEGFR-2/PAE*1	VEGFR-2	VEGF-A	本薬	0.24±0.01	3
			M12	ND*2	—
			M7	1,994±609	7
			AG-028041	ND*2	—
PDGFR-β/PAE*1	PDGFR-β	PDGF-BB	本薬	1.7±0.7	3
			M12	807	3
			M7	ND*2	—
			AG-028041	>1,000	3
KIT/PAE*1	KIT	SCF	本薬	1.1	2
			M12	308	2
			M7	ND*2	—
			AG-028041	4166	2

平均値±標準偏差、*1：各種 TK を強制発現させたブタ大動脈内皮血管細胞、*2：未検出

申請者は、以上の結果より、M12 及び M7 はリン酸化阻害作用を示さなかった、と説明している。

in vivo :

①網膜における VEGFR-2 阻害作用 (報告書 AG-013736-NonclinPharm-003)

6日齢のラットに本薬 (10 及び 30mg/kg) が単回腹腔内投与され、投与 1、6、24、32、48 及び 56 時間後の網膜における、VEGFR-2 のリン酸化状態が IP/IB 法により検討された。網膜における VEGFR-2 のリン酸化は、本薬群では対照 (溶媒) 群と比較して約 80%阻害され、この阻害作用は 10mg/kg 群では投与後 1 時間まで、30mg/kg 群で投与後 6 時間以上持続した。

②腫瘍における VEGFR-2 阻害作用 (報告書 AG-013736-NonclinPharm-003)

ヒト黒色腫由来 M24met 細胞株を皮下移植した重症複合免疫不全 (以下、「SCID」) マウスに、本薬 (50mg/kg) が単回経口投与され、投与 0.5、1、4 及び 7 時間後に腫瘍塊を摘出し、腫瘍塊中の血管における VEGFR-2 のリン酸化状態が ELISA 法により検討された。本薬群では、腫瘍血管における VEGFR-2 のリン酸化が対照 (溶媒) 群と比較して約 80%阻害され、この阻害作用は投与後 7 時間以上持続した。

③腫瘍における PDGFR-β 阻害作用 (報告書 AG-013736-NonclinPharm-003)

ラット神経膠芽種由来 C6 細胞株を皮下移植したヌードマウスに、本薬 (10、30 及び 100mg/kg) が BID、計 3 回経口投与され、本薬の最終投与 1、4、7、24 及び 48 時間後に腫瘍塊を摘出し、腫瘍塊の PDGFR-β のリン酸化状態が ELISA 法により検討された。PDGFR-β のリン酸化は本薬の用量依存的に阻害される傾向が認められた。100mg/kg 群では、対照 (溶媒) 群と比較して約 80%阻害され、この阻害作用は最終投与後 7 時間以上持続した。

ii) HUVECの生存に対する影響 (報告書AG-013736-NonclinPharm-002)

血管内皮増殖因子 (以下、「VEGF」) 及び塩基性線維芽細胞増殖因子 (以下、「bFGF」) 存在下におけるヒト臍帯静脈内皮細胞 (以下、「HUVEC」) の生存に対する本薬及び代謝物の影響が、3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide assay (以下、「MTT 法」) により検討された (下表)。

本薬の HUVEC の生存に及ぼす影響 (試験 1)

試験条件	刺激物質	IC ₅₀ (nmol/L)	n
BSA 無添加、1%FBS 存在下	VEGF	0.24±0.09	17
	bFGF	238±89	8
2.3%BSA*1及び1%FBS 存在下	VEGF	2.4±0.9	5
	bFGF	2,479±1,188	3

平均値±標準誤差、*1：ヒトの血漿タンパク結合を再現するために処置された

本薬及び代謝物の HUVEC の生存に及ぼす影響 (試験 2)

試験条件	刺激物質	被験検物質	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	n
BSA 無添加、1%FBS 存在下	VEGF	本薬	0.24±0.15	4
		M12	>100	2
		AG-028041	>100	2
	bFGF	本薬	159±48	4
		M12	>1,778	3
		AG-028041	>2,108	3

平均値±標準偏差

iii) VEGF の下流シグナル伝達分子に対する作用 (報告書 AG-013736-NonclinPharm-002)

VEGF の下流のシグナル伝達分子である内皮型一酸化窒素合成酵素 (以下、「eNOS」)、AKT 及び ERK1/2 のリン酸化状態に対する本薬 (0.3、1、3、10、30、100 及び 300nmol/L) の影響が、HUVEC を用いて IP/IB 法により検討された。VEGFR-2 のリン酸化阻害作用が認められた本薬濃度 (1nmol/L) から、eNOS、AKT 及び ERK1/2 のリン酸化が用量依存的に阻害される傾向が認められた。

iv) 血管透過性阻害作用 (報告書番号 AG-013736-NonclinPharm-003)

①皮膚における血管透過性阻害作用

VEGF を介した血管透過性に対する本薬の影響が、血管からの色素漏出を指標とした Miles の変法により検討された。マウスに本薬 (0.3、1.0、3.0 及び 10mg/kg) が単回経口投与された際に、用量依存的に VEGF 投与による血管透過性が阻害される傾向が認められた。

②腫瘍における血管透過性阻害作用

ヒト結腸癌由来 MV522 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬の腫瘍塊の血管透過性阻害作用が検討された。ヌードマウスに本薬 100mg/kg が単回経口投与された後、フルオレセインイソチオシアネート (以下、「FITC」) -デキストランが尾静脈投与され、摘出された腫瘍塊の血管より漏出した FITC のシグナル強度が蛍光分光法により測定された。本薬群において、対照 (溶媒) 群と比較して血管透過性が約 88%減少した。

v) 血管新生阻害作用 (報告書 AG-013736-NonclinPharm-004)

マウス肺癌由来 LLC 細胞株、MV522 細胞株又は M24met 細胞株を皮下移植した腫瘍細胞株移植マウスを用いて、既定の腫瘍体積に達した時点より、本薬 25~50mg/kg が BID、2~3 週間連日経口投与され、腫瘍塊における血管に対する本薬の影響が抗 CD31 抗体を用いて、免疫組織化学染色法により検討された。いずれの移植マウスにおいても、本薬の投与による血管内皮細胞数の減少が認められた。

vi) アポトーシス誘導及び増殖抑制作用 (報告書 AG-013736-NonclinPharm-004)

ルシフェラーゼ (以下、「Luc」) 遺伝子を導入した、高い転移能を有するヒト乳癌由来 MDA-MB-435-HAL 細胞株 (以下、「MDA-MB-435-HAL-Luc」) を乳房腋窩脂肪組織に同所移植した SCID/Beige マウスを用いて、本薬のアポトーシス誘導作用及び細胞増殖抑制作用が検討された。既定の腫瘍体積に達した時点より、本薬 (60mg/kg) が BID、19 日間連日経

口投与され、腫瘍部位のアポトーシス誘導及び細胞増殖が、それぞれ抗 Caspase-3 抗体及び抗 Ki67 抗体を用いて、免疫組織化学染色法により検討された（下表）。

アポトーシス誘導及び細胞増殖抑制作用

	Caspase-3 染色率 (%) *1	Ki67 染色率 (%) *1
対照 (溶媒)	0.54±0.049 (n=5)	33.2±2.85 (n=5)
本薬	1.07±0.162*2 (n=5)	22.0±2.15*3 (n=5)

平均値±標準誤差、*1: Caspase-3 又は Ki67 陽性細胞の核数/観察した腫瘍細胞の核数から染色率を算出した、*2: 対照 (溶媒) 群に対して $p<0.015$ (Student's-*t* 検定)、*3: 対照 (溶媒) 群に対して $p=0.007$ (Student's-*t* 検定)

vii) 各種腫瘍細胞株に対する増殖抑制作用 (報告書 AG-013736-NonclinPharm-002、AG-013736-NonclinPharm-004)

VEGFR を発現していない MV522 細胞株、M24met 細胞株及び LLC 細胞株に対する本薬 (13.7~10,000nmol/L) の増殖抑制作用が *in vitro* で検討され、IC₅₀ 値はいずれの細胞株においても 10,000nmol/L 以上であった。

ヒト結腸癌由来細胞株 (MV522、HT29 及び HCT-116-GFP)、MDA-MB-435-HAL-Luc 細胞株、ヒト小細胞肺癌由来 NCI-H526 細胞株、LLC 細胞株、ヒト膵臓癌由来 MiaPaCa-2 細胞株、ヒト黒色腫由来細胞株 (M24met 及び A2058)、ヒト膠芽腫由来 U87MG 細胞株、ラット神経膠腫由来 C6 細胞株、並びにヒト非ホジキンリンパ腫由来 Namalwa 細胞株を皮下又は同所移植したマウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討され、すべての移植マウスで本薬の腫瘍増殖抑制作用が示された。

申請者は、以上の結果より、本薬の腫瘍増殖抑制作用は、腫瘍細胞に対する直接的な作用ではなく、主に血管新生阻害に起因していることが示唆される、と説明している。

また、MV522 細胞株を皮下移植したヌードマウスに対して、ベバシズマブ (遺伝子組換え) (以下、「ベバシズマブ」) 5mg/kg が 23 日間腹腔内投与され、24 日目に腫瘍体積に依じて「反応」及び「非反応」群に群分け*された。ベバシズマブ非反応群のマウスは、ベバシズマブと本薬 30mg/kg、BID 経口投与との併用投与、又は本薬単独投与に切り替えられた結果、腫瘍増殖が抑制された。

申請者は、以上の結果より、ベバシズマブが無効になった腫瘍に対しても本薬が有効性を示す可能性が示唆された、と説明している。

*: ベバシズマブの23日間投与後、腫瘍体積が200mm³以下であったマウスを反応群、それ以上のマウスを非反応群と群分けした。

viii) 用法・用量の検討 (報告書 AG-013736-NonclinPharm-004)

①連日投与 (QD 又は BID) 及び間欠投与

MV522 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、移植後 9 日目より本薬が下記の投与スケジュールで経口投与され、腫瘍増殖抑制作用が検討された。30mg/kg の BID 投与と、60mg/kg の 1 日 1 回 (以下、「QD」) 投与では腫瘍増殖抑制作用はほぼ同様であり、休薬期間が長いほど腫瘍増殖抑制作用が低下する傾向が認められた。

- 30mg/kg BID、連日投与
- 30mg/kg BID、7 日間連日投与、その後 5 日間投与 2 日間休薬を 3 週間
- 30mg/kg BID、2 週間連日投与、その後 5 日間投与 2 日間休薬を 2 週間
- 30mg/kg BID、13 日間連日投与、その後 4 日間投与 3 日間休薬を 2 週間
- 30mg/kg BID、7 日間連日投与、その後 4 日間投与 3 日間休薬を 3 週間
- 60mg/kg QD、連日投与
- 60mg/kg QD、7 日間連日投与、その後 5 日間投与 2 日間休薬を 3 週間
- 60mg/kg QD、2 週間連日投与、その後 5 日間投与 2 日間休薬を 2 週間

②休薬の影響

MV522 細胞株を皮下移植したマウスを用いて、本薬が連日又は間欠投与され、腫瘍増殖抑制作用に対する休薬の影響が検討された。連日投与群では、本薬 30mg/kg が BID、26 日間連日投与され、間欠投与群では本薬 30mg/kg が BID、8 日間連日経口投与後、腫瘍の増殖速度が対照（溶媒）群と同様となるまで 9 日間休薬した後、同一の用法・用量で 9 日間連日経口投与された。

申請者は、間欠投与群でも腫瘍の増殖抑制作用が認められたものの、連日投与に比べてその作用は低下していたことから、本薬は連日投与する方が効果的であることが示唆された、と説明している。

③持続皮下投与と BID 経口投与

LLC 細胞株を皮下移植したヌードマウスに対して、移植後 5 日目より、本薬 5、10 及び 50mg/mL が持続皮下投与又は 10mg/kg が BID 経口投与され、腫瘍増殖抑制作用と血漿中本薬濃度の関連が検討された（DDH-JB-147 試験）。また、本薬 3、10 及び 30mg/mL による持続皮下投与又は 10 及び 30mg/kg の BID 経口投与でも同様の検討が行われた（DDH-JB-200 試験）。すべての持続皮下投与群の C_{ss} （定常状態における血漿中濃度）は経口投与群の C_{max} には到達しなかったが、持続皮下投与群の方が経口投与群より腫瘍の増殖を抑制する作用が強かった。また、本薬 10mg/mL 持続皮下投与時と本薬 10mg/kg BID 経口投与時には同程度の AUC を示したが、持続皮下投与群の方が腫瘍の増殖を抑制する作用が強かった。

申請者は、以上の結果より、本薬が腫瘍増殖抑制作用を示すためには、高い C_{max} を得ることよりも、血漿中濃度を一定の濃度以上に維持することが重要である可能性が示唆された、と説明している。

ix) 有効用量と作用機序（報告書 AG-013736-NonclinPharm-003）

①腫瘍増殖抑制に対する VEGFR 阻害の寄与

本薬は PDGFR- β のリン酸化も阻害することが示されている（(1) 2) i) 「*in vitro*①酵素レベルの検討」、 「*in vitro*②TK タンパクを発現する細胞株における検討」及び「*in vivo*③腫瘍における PDGFR- β 阻害作用」の項参照）ため、腫瘍増殖抑制作用に対する VEGFR-2 阻害の寄与について、PDGFR- β 阻害との比較検討が行われた。

MV522 細胞株を皮下移植したマウスを用いて、本薬 0.3、1、3、10、30、100、150 及び 200mg/kg が 1 日 2 回 16 日間連日経口投与、又は本薬 1、3、10、20 及び 30mg/mL が 15 日間持続皮下投与され、腫瘍増殖抑制作用が検討された。本薬の投与により用量依存的な腫瘍増殖抑制作用が認められ、本薬 BID 連日経口投与による腫瘍増殖抑制の ED_{50} 値は 8.7 ± 1.6 mg/kg と算出された。

また、MV522 細胞株皮下移植マウスを用いて、本薬 10mg/kg*BID 経口投与時の血漿中曝露量と曝露時間の関連から、VEGFR-2 又は PDGFR- β 阻害の腫瘍増殖抑制に対する寄与が検討された。本薬 10mg/kg 投与時の血漿中本薬濃度が VEGFR-2 及び PDGFR- β に対する本薬の IC_{50} 値を上回った時間は、それぞれ 24 時間以上及び約 5 時間であった。

申請者は、以上の結果より、本薬の腫瘍増殖抑制作用は主として VEGFR-2 の阻害に基づくものであり、PDGFR- β 阻害作用の寄与は小さいと考えられた、と説明している。

*：申請者は腫瘍増殖抑制の ED_{50} 値と算出された用量（ 8.7 ± 1.6 mg/kg）に近似する用量と説明している。

②*in vivo* 及び *in vitro* 試験における有効濃度の比較

本薬の VEGFR 阻害作用について検討した試験（(1) 2) i) 「*in vitro*②TK タンパクを発現する細胞株における検討」及び「*in vivo*①網膜における VEGFR-2 阻害作用」の項参照）における IC_{50} 値及び EC_{50} 値より、VEGFR のリン酸化及び機能（機構注：血管透過性が指標とされた）を 50%阻害する血漿中本薬濃度（標的阻害濃度 [C_{target}]) は $0.10 \sim 0.49$ nmol/L（非

結合型)と算出された。

また、MV522 細胞株を皮下移植したマウスを用いて本薬の腫瘍増殖抑制作用について検討した試験(「(1) 2) ix) ①腫瘍増殖抑制に対する VEGFR 阻害の寄与」の項参照)において、マウス血漿中本薬濃度が測定され、50%の腫瘍増殖抑制作用を示す血漿中本薬濃度(薬理学的有効濃度 $[C_{\text{eff}}]$)は0.28~0.85nmol/L(非結合型)と算出された。

申請者は、以上の結果より、 C_{target} と C_{eff} は近接しており、本薬による VEGFR のリン酸化阻害と腫瘍増殖抑制とは関連していると考えられた、と説明している。

③臨床用量の推定

本薬の臨床用量について、MV522 細胞株を皮下移植したマウスを用いて本薬の腫瘍増殖抑制作用について検討した試験(「(1) 2) ix) ①腫瘍増殖抑制に対する VEGFR 阻害の寄与」の項参照)、及び第 I 相試験(A4060010 試験)でのヒト PK パラメータ(J Clin Oncol 2005; 23: 5474-83)を用いた PK/PD モデリングにより検討された。ヒトにおける腫瘍増殖及び PD パラメータがマウス MV522 細胞株移植マウスと同様であると仮定したシミュレーションにより、ヒトで40~60%の腫瘍増殖抑制作用を得るために必要な本薬の用量は5~10mg BID 投与と予測された。

(2) 副次的薬理試験(報告書 1010519)

放射性標識したリガンドと受容体及びイオンチャネル計37種との結合に対する本薬の影響が検討された。本薬は、アデノシン A_{2A} (K_i 値: 2.76 $\mu\text{mol/L}$)、ムスカリン性 M_2 (K_i 値: 2.23 $\mu\text{mol/L}$)及びニューロペプチド Y_2 受容体(IC_{50} 値: 10 $\mu\text{mol/L}$)と、それぞれのリガンドとの結合を阻害した。また、これらの受容体に対する本薬のアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用について、それぞれの受容体の機能に及ぼす影響を評価することで検討され、本薬30 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で当該作用は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響(報告書 VFF/488/013410)

雄性マウス(各群4例)に本薬3、10及び30mg/kgが単回経口投与され、体温、自発運動量及び一般症状に及ぼす影響が検討された。いずれの評価項目においても、本薬投与による影響を示唆する変化は認められなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響

i) hERG 電流に及ぼす影響(報告書 AG013736HERG、参考資料)

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子(以下、「hERG」)を導入したヒト胎児腎細胞由来 HEK293 細胞株を用いて、カリウムイオン電流のうち hERG 電流に及ぼす本薬の影響が、パッチクランプ法により検討された。

hERG 電流阻害率は、本薬3 $\mu\text{mol/L}$ で $7.0 \pm 0.6\%$ (平均値 \pm 標準誤差、 $n=6$)であった。

ii) マウスの心血管系に及ぼす影響(報告書 SP4009-2 [非 GLP 試験]、参考資料)

雄性マウス(各群3例)に本薬30mg/kg/日が BID、4日間連日経口投与され、血圧及び心拍数に及ぼす影響が検討された。

本薬群では、対照(溶媒)群と比較して、統計学的に有意な血圧の上昇、及び心拍数の変化(投与開始後約1~8時間に減少[10~13%]、投与開始後約16~24時間で増加[10~14%])が認められた。また、投与終了後の3日間の休薬期間では、対照(溶媒)群と比較して、血圧及び心拍数は上昇した。

なお、当該検討における血漿中非結合型本薬濃度の C_{max} (平均値)は、投与4日目の血漿中本薬濃度の測定結果から4.3ng/mLと推定され、臨床用量である本薬5mgをヒトに BID 投与した場合の定常状態における C_{max} (0.130ng/mL)の約33倍であった。

iii) ラットの心血管系に及ぼす影響 (報告書 SP0304 [非 GLP 試験]、参考資料)

雄性ラットに本薬 (100mg/kg/日 (9 例)、300mg/kg/日 (11 例) 及び 500mg/kg/日 (11 例)) が BID、7 日間連日経口投与され、収縮期血圧及び心拍数に及ぼす影響が検討された。

収縮期血圧について、300mg/kg 群では投与 2~4 日目に、及び 500mg/kg 群では投与 2~7 日目に、対照 (溶媒) 群と比較して統計学的に有意な上昇 (投与前値と比較して最大で 5%) が認められ、この変化は投与終了後 48 時間以内に対照 (溶媒) 群と同様の値まで回復した。また、血圧の日内変動については、血圧の日内ピークは対照 (溶媒) 群と異なる時間帯に示された。

心拍数について、300mg/kg 群のみで投与 4 及び 7 日目に、対照 (溶媒) 群と比較して統計学的に有意な減少 (投与前値と比較して 3~5%) が認められ、投与終了後 48 時間以内に対照 (溶媒) 群と同様の値まで回復した。

なお、当該検討における 300mg/kg 群の血漿中非結合型本薬濃度の C_{max} (平均値) は、投与 7 日目の血漿中本薬濃度の測定結果から 5.6ng/mL と推定され、臨床用量である本薬 5mg をヒトに BID 投与した場合の定常状態における C_{max} (0.130ng/mL) の約 43 倍であった。

iv) イヌの心血管系に及ぼす影響 (報告書 VFF/492/013797、SPT04-029)

雌雄イヌ (計 4 例) に本薬 3、10 及び 30mg/kg が 7 日間隔の三期クロスオーバーで単回経口投与され、血圧、心拍数並びに第 II 誘導心電図 (波形、心電図パラメータ (PR、QT 間隔等)) に及ぼす影響が検討された。本薬投与による影響は認められなかった。

雄性イヌ (各群 6 例) に本薬 10、50 及び 150mg/kg/日が BID、3 日間連日経口投与され、動脈血圧及び心拍数に対する影響が検討された。本薬投与により、投与量に依存した動脈血圧の上昇傾向及び心拍数の低下傾向が認められた。

申請者は、併せて測定された血漿中本薬濃度の結果も踏まえ、以下のように説明している。

血漿中本薬濃度の個体間及び個体内変動が大きく、本薬曝露量と動脈血圧及び心拍数の変化率との相関の検討が困難であったこと、並びに溶媒投与時にも動脈血圧及び心拍数の変化が認められていることから、上記の変化と本薬投与との間に明確な関係は示されなかった。しかしながら、高血圧については、血管新生阻害剤でクラス効果として知られていること、及び国際共同第 III 相試験 (A4061032 試験) の本薬群で高血圧が認められていることから、注意喚起する予定である。

3) 呼吸系に及ぼす影響 (報告書 VFF/491/013950)

雄性ラット (各群 8 例) に本薬 50、250 及び 500mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び毎分換気量に及ぼす影響が検討された。本薬投与による影響は認められなかった。

4) 消化管系に及ぼす影響 (報告書 VFF/489/013557、VFF/490/013839)

雄性マウス (各群 10 例) に本薬 3、10 及び 30mg/kg が単回経口投与され、消化管輸送能に及ぼす影響が炭末法で検討された。本薬投与による影響は認められなかった。

雄性ラット (各群 10 例) に本薬 5、10 及び 30mg/kg が単回経口投与され、胃内容排出能に及ぼす影響が検討された。対照 (溶媒) 群における胃内容排出率 (58.7%) と比較して、本薬 10mg/kg 群 (81.5%) 及び 30mg/kg 群 (73.9%) で、統計学的に有意な上昇が認められた。

申請者は、上記の結果を踏まえ、以下のように説明している。

胃内容排出能の亢進が認められたものの、消化管輸送能の亢進を伴わなかったことから、臨床使用時における消化管系に対する影響は懸念されないと考える。しかしながら、

A4061032 試験において下痢及び消化不良が認められていることを踏まえ、下痢及び消化不良について注意喚起する予定である。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬と同様に VEGFR を阻害する作用を有するスニチニブに対して耐性となった腎細胞癌に対する本薬の有効性は、非臨床の観点からは明らかでないものの、腎細胞癌に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬の作用機序について

申請者は、本薬による腫瘍増殖抑制作用の機序について、「<提出された資料の概略> (1) 2) 本薬の作用機序について」の項に記載した試験成績に加え、以下に示す公表論文における報告から、VEGFR 阻害を介した血管新生阻害作用であると説明している。また、申請者は、リンパ管新生に関与するシグナルは、主として VEGF-C、VEGF-D 及び VEGFR-3 であることが報告されており (Br J Cancer 2006; 94: 1355-60)、VEGFR-3 が本薬の標的分子の一つであることを踏まえると、本薬が、VEGFR-3 阻害を介してリンパ管新生を阻害し、腫瘍増殖を抑制する可能性もあると考え、当該内容は承認申請時の添付文書案に記載していた。

- ヒト乳癌由来 BT474 細胞株移植マウスにおいて、本薬投与時に腫瘍の総血流量の減少がダイナミック造影 MRI 法による評価で認められた (Magn Reson Imaging 2007; 25: 319-27)。
- 膵島細胞腫瘍の自然発生モデルである RIP-Tag2 トランスジェニックマウスにおいて、本薬投与時に腫瘍における内皮細胞窓の消失、血管の発芽抑制、血管開通性の消失及び血管密度の減少が認められた (Am J Pathol 2004; 165: 35-52、J Clin Invest 2006; 116: 2610-21)。

機構は、以下のように考える。

本薬の作用機序として、主に血管新生阻害を介して腎細胞癌の増殖を抑制する旨の申請者の考察は受け入れ可能と考える。一方、本薬がリンパ管新生を阻害して腎細胞癌の増殖を抑制する旨の申請者の考察については、当該考察を支持する試験成績が乏しく、現時点では推測に留まると考える。

次に、機構は、主に VEGFR 阻害を介して血管新生阻害することで腎細胞癌の増殖を阻害すると考えられている（「平成 20 年 2 月 13 日付審査報告書 スーテントカプセル 12.5mg」参照）スニチニブに耐性となった腎細胞癌患者に対して本薬が有効性を示す機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

スニチニブ耐性腎細胞癌に対して、本薬が有効性を示す機序については不明であるが、腎細胞癌のスニチニブに対する耐性獲得機序は、腫瘍増殖を促す他の経路の活性化によるものであり、標的分子 (VEGFR 等) における遺伝子の変異、欠損、増幅等を伴うものではなく、可逆的である可能性が考えられる。

機構は、以下のように考える。

スニチニブ耐性腎細胞癌に対する本薬の腫瘍増殖抑制効果については、実施された臨床試験により示唆されているものの、スニチニブ耐性腎細胞癌に対して本薬が有効性を示す機序も含めて、非臨床の観点からは明らかではないと考える。スニチニブ耐性腎細胞癌に対する本薬の作用機序に関する情報は、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択という観点から重要となる可能性があることから、今後、新たな知見が得られた際には適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<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、イヌ及びサルにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

(1) 吸収

1) 単回投与

雄性マウスに本薬50、200及び500mg/kgを単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。自由摂餌下において、血漿中本薬濃度は、投与後1.0~4.0時間で C_{max} に達した後、2.4~9.4時間の $t_{1/2}$ で低下した。 C_{max} は用量に概ね比例して上昇したが、 $AUC_{0-\infty}$ は用量比を上回る上昇を示した。50mg/kg投与において、静脈内投与 (下記) との比較から算出したバイオアベイラビリティ (以下、「BA」) は16%であった。また、200mg/kg投与時の曝露量は絶食下と自由摂餌下で同程度であった。

雄性マウスに本薬10mg/kgを単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。血漿中本薬濃度は、5.3時間の $t_{1/2}$ で低下した。血液クリアランスは、血液/血漿中濃度比 (「(2) 3) 血漿タンパク結合性及び血球移行性」の項参照) から血漿クリアランス (1.50L/h/kg) の1.1倍と推定され、マウス肝血流量 (5.4L/h/kg、Pharm Res 1993; 10: 1093-5.) よりやや低値を示した。 V_{ss} は1.67L/kgであり、マウス総体液量 (約0.7L/kg、Pharm Res 1993; 10: 1093-5) より高値を示した。

雄性ラットに本薬25、250、500及び1,000mg/kgを自由摂餌下で単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。各投与群の血漿中本薬濃度は、投与後0.4~5.0時間で C_{max} に到達した。 C_{max} は用量に概ね比例して上昇したが、 $AUC_{0-\infty}$ は用量比を上回る上昇を示した。また、60% (w/v) PEG400水溶液 (pH 2.3) として本薬50mg/kgを投与したときのBAは31%であったが、0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロースに懸濁して本薬25mg/kgを投与したときのBAは3%に低下した。

雄性ラットに本薬10mg/kgを単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。血漿中本薬濃度は、4.3時間の $t_{1/2}$ で低下した。CL及び V_{ss} はそれぞれ23.8L/h/kg及び32.3L/kgであった。

雄性イヌに本薬5、100及び300mg/kgを定時摂餌下で単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。本薬5mg/kg投与時において血漿中本薬濃度は、投与後1.5時間で C_{max} に達した後、5.9時間の $t_{1/2}$ で低下した。BAは59%であった。5~300mg/kgの用量範囲で、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量の増加に伴って上昇したが、検討した投与条件が異なっていたため、曝露量の線形性は評価不能であった。なお、アキシチニブ遊離塩基又は塩酸塩として本薬100mg/kgを経口投与したときのBAはそれぞれ31及び52%であった。

絶食下又は定時摂餌下で雄性イヌに本薬1回50及び100mg/kgをBID経口投与したとき、絶食下に比べて定時摂餌下で C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は高値を示した (下表)。

雄性イヌに本薬5mg/kgを単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。血漿中本薬濃度は、0.8時間の $t_{1/2}$ で低下した。血液クリアランスは、血液/血漿中濃度比から血漿クリアランス (0.72L/h/kg) と同程度と推定され、イヌ肝血流量 (1.9L/h/kg) よりやや低値を示した。 V_{ss} は1.17L/kgであり、イヌ総体液量 (約0.6L/kg) よりやや大きかった。

雄性サルに本薬10mg/kgを定時摂餌下で単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。血漿中本薬濃度は、投与後4.7時間で C_{max} に達した。BAは3%であった。

雄性サルに本薬5mg/kgを単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。血漿中本薬濃度は、9.5時間の $t_{1/2}$ で低下した。CL及び V_{ss} はそれぞれ0.67L/h/kg及び0.80L/kgであった。

雄性の動物種に単回静脈内投与又は単回経口投与したときの本薬のPKパラメータ

動物種	用量 (投与経路)	食餌	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	BA (%)
マウス	10mg/kg (静脈内)	自由摂餌	4 ^{*1}	—	—	6.51	5.3	1.5	1.67	—
	50mg/kg (経口)	自由摂餌	4 ^{*1}	0.97	2.0	5.13	2.4	—	—	16
	200mg/kg (経口)	自由摂餌	4 ^{*1}	2.13	1.0	9.19	3.5	—	—	—
	500mg/kg (経口)	自由摂餌	4 ^{*1}	7.56	4.0	142	9.4	—	—	—
	200mg/kg (経口)	絶食	4 ^{*1}	4.2	1.0	14.7	2.4	—	—	—
ラット	10mg/kg (静脈内)	自由摂餌	3	—	—	0.44 (0.12)	4.3 (2.7)	23.8 (5.8)	32.3 (22.7)	—
	25mg/kg (経口) ^{*2}	自由摂餌	3	0.01 (0.01)	0.4 (0.1)	0.03 (0.03)	—	—	—	3
	250mg/kg (経口) ^{*2}	自由摂餌	3	0.53 (0.04)	0.7 (0.3)	1.68 (0.77)	—	—	—	—
	500mg/kg (経口) ^{*2}	自由摂餌	3	1.27 (0.09)	4.1 (3.9)	8.18 (3.18)	—	—	—	—
	1,000mg/kg (経口) ^{*2}	自由摂餌	3	2.3 (0.03)	5.0 (0.9)	46 (2.87)	—	—	—	—
	50mg/kg (経口) ^{*3}	自由摂餌	3	0.84 (0.62)	0.2 (0.1)	0.69 (0.58)	—	—	—	31
イヌ	5mg/kg (静脈内)	定時摂餌	3	—	—	6.99 (0.64)	0.8 (0.2)	0.72 (0.06)	1.17 (0.12)	—
	5mg/kg (経口) ^{*3}	定時摂餌	3	0.95 (0.59)	1.5 (0.9)	4.13 (3.29)	5.9 (3.2)	—	—	59
	100mg/kg (経口)	定時摂餌	3	8.01 (0.31)	3.3 (0.6)	43.1 (7.85)	—	—	—	31
	100mg/kg (経口) ^{*2}	定時摂餌	3	9.73 (1.0)	3.0 (0.0)	73 (24.9)	—	—	—	52
	300mg/kg (経口)	定時摂餌	3	15.7 (3.75)	4.3 (1.5)	106 (30.7)	—	—	—	—
	50mg/kg BID (経口)	定時摂餌	3	7.74 (1.1)	3.3 (0.6)	38.5 (17.2)	—	—	—	—
	50mg/kg BID (経口)	絶食	2	6.02	8.5	15.7	—	—	—	—
	100mg/kg BID (経口)	定時摂餌	2	13.4	8.5	159	—	—	—	—
	100mg/kg BID (経口)	絶食	3	2.99 (2.87)	5.7 (3.2)	15.5 (17.3)	—	—	—	—
サル	5mg/kg (静脈内) ^{*4}	定時摂餌	3	—	—	7.52 (0.97)	9.5 (2.9)	0.67 (0.09)	0.8 (0.15)	—
	10mg/kg (経口) ^{*2}	定時摂餌	3	0.07 (0.06)	4.7 (2.3)	0.47 (0.13)	—	—	—	3

平均 (標準偏差)。特に記載しない限り、静脈内投与試験では60% (w/v) PEG400水溶液 (pH 2.3) として、経口投与試験では0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース懸濁液としてアキシチニブ遊離塩基を投与した。
*1: 測定時点ごとの動物数、*2: 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース懸濁液としてアキシチニブ塩酸塩を投与、*3: 60% (w/v) PEG400水溶液 (pH 2.3) としてアキシチニブ遊離塩基を投与、*4: 60% (w/v) PEG400水溶液 (pH 2.3) としてアキシチニブ塩酸塩を投与

2) 反復投与

雌雄マウスに本薬1回5~250mg/kg BIDを14日間、28日間及び26週間連日経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。26週間連日投与時のPKパラメータは下表のとおりであった。いずれの投与期間の試験においても、C_{max}及びAUC_{0-∞}は用量の増加に伴い上昇し、明確な性差は認められなかった。また、本薬250mg/kg/日群のC_{max}及びAUC_{0-∞}は、投与13週目及び最終投与の22週目で投与初日と比較して低下する傾向が認められた、と申請者は説明している。

雌雄マウスに反復経口投与したときの本薬のPKパラメータ

		10mg/kg/日		30mg/kg/日		100mg/kg/日		250mg/kg/日	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	投与初日	191	239	700	1,140	2,010	3,560	7,090	7,590
	13週目	94.5	720	345	802	1,640	2,490	7,850	5,560
	26週目*	108	167	436	818	2,350	2,460	2,460	3,440
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	投与初日	497	725	2,010	3,750	11,000	13,700	32,600	52,500
	13週目	427	665	1,840	2,960	8,070	15,000	32,200	21,500
	26週目*	343	457	1,890	2,640	11,300	15,200	14,400	13,800
t_{max} (h)	投与初日	6.5	0.5	6.5	6.5	8	1	6.5	7
	13週目	0.5	0.3	0.5	0.5	7	0.5	8	7
	26週目*	6.5	6.5	1	0.5	1	8	7	2

平均値、3匹/測定時点、*：250mg/kg/日は22週目で終了

雌雄イヌに本薬1回0.5～150mg/kg BIDを14日間、28日間、26週間及び9カ月間連日経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。9カ月間連日投与時のPKパラメータは下表のとおりであった。いずれの投与期間の試験においても、 C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量の増加に伴い上昇し、明確な性差は認められなかった。9カ月間連日投与試験では、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、用量比を上回って上昇する傾向が認められた、と申請者は説明している。

雌雄イヌに反復経口投与したときの本薬のPKパラメータ

		1mg/kg/日		3mg/kg/日		6mg/kg/日	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
n		4	4	7	7	7	7
C_{max} (ng/mL)	投与初日	0.07 ^{*1}	0.08 ^{*1}	1.64 (3.53)	2.96 (5.85)	10 ^{*2} (22.6)	39.9 ^{*2} (44.7)
	6週目	0.99 ^{*3} (0.82)	2.84 (4.23)	23.2 (16.5)	32.8 (35.9)	51.2 (56.2)	51 (28.8)
	13週目	0.88 (0.56)	2.58 (3.59)	9.86 (9.34)	18.3 (28.7)	71.6 (68.5)	68.9 (68.8)
	39週目	1.72 (2.6)	4.96 (9.36)	13.3 (23.3)	5.6 (7.32)	19.9 (18.1)	43.7 (33.8)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	投与初日	NA ^{*1}	0.25 ^{*1}	3.77 (8.48)	8.74 (15.5)	22.6 ^{*2} (48.1)	134 ^{*2} (164)
	6週目	1.53 ^{*3} (0.11)	5.69 (6.97)	62.2 (53.1)	106 (118)	138 (153)	127 (82.2)
	13週目	2.09 (0.51)	5.43 (5.61)	31.8 (33.9)	60.5 (87.6)	244 (226)	218 (244)
	39週目	5.12 (2.88)	8.69 (14.3)	36.6 (67.9)	14.5 (17.5)	66.2 (66.7)	162 (149)
t_{max} (h)	投与初日	0.5 ^{*1}	2 ^{*1}	0.67 (0.26)	0.86 (0.56)	0.68 ^{*2} (0.31)	1.3 ^{*2} (0.61)
	6週目	1 ^{*3} (0)	1 (0)	1.4 (0.53)	3.8 (6.3)	1.1 (0.63)	1.1 (0.63)
	13週目	0.75 (0.29)	1.3 (0.5)	1.3 (0.49)	3.6 (6.4)	1.9 (0.38)	1.4 (0.63)
	39週目	1 (0)	1.3 (0.5)	1.3 (0.7)	1.1 (0.45)	1.4 (0.53)	1.9 (0.38)

平均値 (標準偏差)、NA：該当なし、*1：n=1、*2：n=6、*3：n=3

3) *in vitro*での膜透過性

ヒト結腸癌由来細胞株Caco-2細胞の単層膜の頂側膜側又は基底膜側に本薬5 μ mol/Lを添加し、*in vitro*での膜透過性が検討された。本薬の見かけの透過係数($P_{appA \rightarrow B}$)は 13.8×10^{-6} cm/secであり、 10×10^{-6} cm/sec超を「高透過性」とする公表論文(Pharm Res 1997; 14: 763-6)を踏まえ、本薬は「中程度～高透過性」と判断した、と申請者は説明している。

(2) 分布

1) 組織分布

有色雄性マウスに¹⁴C標識した本薬50mg/kgを単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。初回測定時点（投与後1時間）において、放射能は広範な組織に分布し、ほとんどの組織で最高値を示した。投与後1時間における組織中放射能濃度は、血液（19.5μg eq/g）に対して、胆嚢、ブドウ膜、肝臓及び胃粘膜（それぞれ461.3、81.3、74.9及び70.6μg eq/g）で特に高値を示した。投与後4時間に組織中放射能濃度が最高値を示したブドウ膜及び消化管粘膜（それぞれ93.1及び116～153μg eq/g）を除いて、組織中放射能濃度は経時的に低下した。投与後8時間には血液中放射能濃度は定量下限値（0.6μg eq/g）未満に低下し、また、胆嚢、ブドウ膜、肝臓及び消化管粘膜を除いて、組織中放射能濃度は定量下限値付近又は未満まで低下した。投与後48時間において放射能が検出された組織は、ブドウ膜、胆嚢及び肝臓（それぞれ14.4、0.94及び1.0μg eq/g）であった。投与後48時間においてもブドウ膜で放射能が認められたことについて、本薬又はその代謝物がメラニン親和性を有することに起因していると考えられた、と申請者は説明している。なお、イヌを用いた反復投与毒性試験において、眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査において異常所見は認められなかった。

中枢への放射能の移行はわずかであり、本薬及びその代謝物は血液-脳関門をほとんど通過しないと考えられた、と申請者は説明している。

2) 胎盤透過性及び胎児移行性

本薬の胎盤透過性及び胎児移行性は検討されていないが、マウス及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚致死作用及び催奇形性所見が認められたこと（「(iii) <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）から、本薬又はその代謝物は胎盤を通過する可能性がある、と申請者は説明している。

3) 血漿タンパク結合性及び血球移行性

本薬（200～20,000ng/mL、ラットのみ390～3,900ng/mL）をマウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿とインキュベートし、平衡透析法により血漿タンパクとの結合性が検討された。血漿タンパク結合率（全濃度の平均値）は、検討した濃度範囲においてほぼ一定であり、それぞれ97.0、98.1、98.0及び99.5%（全検討濃度の平均値）であった。

本薬（10～300ng/mL）をヒト血清アルブミン（45mg/mL）及びα₁-酸性糖タンパク（1mg/mL）とインキュベートしたとき、それぞれの結合率（全濃度の平均値）は99.0%及び68.6%であった。

¹⁴C標識した本薬（390又は3,900ng/mL）をマウス、イヌ及びヒトの血液とインキュベートしたとき、それぞれの血液/血漿中濃度比（各検討濃度の平均値）は0.9、1.0及び0.8であった。検討した動物種において本薬は血球及び血漿にほぼ同等に分布すると考えられた、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vivo*

雄性マウスに¹⁴C標識した本薬50mg/kgを単回経口投与し、血漿中、尿中及び糞中代謝物が検討された。投与後4時間までの血漿中には、主に未変化体（17.0～31.3%、血漿中放射能に対する%）、スルホキシド体（M12）（19.6～28.6%）及びグルクロン酸抱合体（M7）（7.6～13.1%）が認められた。尿中及び糞中には多量の第Ⅰ相及び第Ⅱ相代謝物が認められ、主な代謝物は、投与後48時間までの尿中ではM7（0.63～1.79%、投与放射能に対する%）及び酸化体のグルコース抱合体（M6）（1.17%）、投与後24時間までの糞中ではM7（12.0%）、M12（9.55%）及び酸化体（M14）（6.1%）であった。尿中及び糞中の未変化体は少なく、投与後24時間までの排泄率はそれぞれ0.09%及び3.46%（投与放射能に対する%）であった。

雌雄イヌに¹⁴C標識した本薬30mg/kgを単回経口投与し、血漿中、尿中、糞中及び胆汁中代謝物が検討された。投与後8時間（雄性イヌ）又は4時間（雌性イヌ）までの血漿中には、主に未変化体（58.7%、血漿中放射能に対する%）及びM12（20.0%）が認められた。投与後

8～24時間の尿中には、主に脱ピリジニル化されたカルボン酸化体 (M5)、M12及びN-オキシド化されたスルホキシド体 (M9) (いずれも投与放射能の1%未満) が認められた。投与後48～72時間の糞中には、主に未変化体 (1.80%、投与放射能に対する%)、構造不明の代謝物 (M1) (3.86%)、M5 (1.04%) 及びM9 (0.80%) が認められた。投与後4時間までの胆汁中には、主にM12 (1.53%、投与放射能に対する%)、並びにM7、硫酸抱合体 (M8)、M9及びグルコース抱合体 (M13) (いずれも1%未満) が認められた。

健康成人男性に¹⁴C標識した本薬5mgを単回経口投与し、血漿中、尿中及び糞中代謝物が検討された。投与後12時間までの血漿中には、主に未変化体 (22.5%、血漿中放射能に対する%)、M7 (50.4%) 及びM12 (16.2%) が認められた。投与後36時間までの尿中には、主にM5 (5.7%、投与放射能に対する%)、M12 (3.5%)、M7 (2.6%)、M9 (1.7%) 及びグルクロン酸抱合体 (M8a) (1.3%) が認められ、未変化体は検出されなかった。投与後8日間までの糞中には、主に未変化体 (12.0%、投与放射能に対する%)、M14/スルホン化体 (M15) (5.7%)、酸化体 (M12a) (5.1%) 及び構造不明の代謝物 (5.0%) が認められた。

マウス、イヌ及びヒトにおける代謝プロファイルを比較した結果、血中及び排泄物中において、ヒト特異的な代謝物は認められなかった、と申請者は説明している。

2) *in vitro*

本薬 (5µmol/L) をマウス、ラット、イヌ、サル又はヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、未変化体の残存率はインキュベート開始後2時間においてそれぞれ32、13、24、29及び37%であり、ラットで最も高率に代謝された。

本薬 (5又は25µmol/L) をラット、イヌ、サル又はヒト肝細胞とインキュベートしたとき、未変化体の残存率はインキュベート開始後4時間においてそれぞれ1～4、33～52、1～4及び22～97%であり、ラット及びサルで高率に代謝された。

ヒト肝ミクロソーム、並びに遺伝子組換えヒトCYP分子種及びUGT分子種を用いて、本薬の代謝酵素が検討され、以下の知見が得られた。

- 本薬 (1µmol/L) をCYP分子種 (1A2、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4) の阻害剤存在下でヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、未変化体の代謝に対する寄与率はCYP3A4で78%であり、他のCYP分子種では8%未満であった。
- 本薬 (1µmol/L) をヒトCYP分子種 (1A2、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4) とインキュベートしたとき、未変化体の代謝に対する寄与率はCYP3A4で92%であり、他のCYP分子種では8%未満であった。
- 本薬 (10µmol/L) をヒトCYP分子種 (1A2、2C19、3A4及び3A5) とインキュベートしたとき、主要代謝物はスルホキシド体M12であった。M12はCYP3A4及び3A5により生成し、CYP2C19によってもわずかに生成した。また、ピリジン環の酸化体M12aはCYP1A2により、ピリジン環の酸化体M14はCYP1A2、2C19及び3A5により、グルクロン酸抱合体M8aの前駆体 (酸化体) はCYP2C19、3A4及び3A5により、N-オキシド化されたスルホキシド体M9及びスルホン化体M15はCYP3A4及び3A5によりそれぞれ生成した。
- 本薬 (1µmol/L) をヒト肝ミクロソーム又はヒトCYP分子種 (2C19、3A4及び3A5) とインキュベートしたとき、 K_m 値はそれぞれ6.2、5.9、4.0及び1.9µmol/Lであり、 V_{max} 値はそれぞれ1,078、0.11、9.60及び1.41pmol/min/pmol CYPであった。CYP3A4及び3A5が高い固有クリアランス (V_{max}/K_m) を示したことから、本薬のM12への代謝には主にCYP3A4/5が寄与していることが示唆された。
- 本薬 (100µmol/L) をヒト肝ミクロソーム、又はヒトUGT分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15及び2B17) とインキュベートしたとき、M7への変換率は肝ミクロソーム、UGT1A1及び1A4でそれぞれ0.8、1.2及び0.2%であったことから、M7への代謝にはUGT1A1が主に寄与することが示唆された。また、本薬

(1 μ mol/L) をヒトUGT1A1とインキュベートしたとき、 K_m 値は約44 μ mol/L、 V_{max} 値は約133pmol/min/mgと推定された。

- 本薬 (10 μ mol/L) をフラビン含有モノオキシゲナーゼ (以下、「FMO」) 不活化ヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、M12の減少は認められず、FMOは本薬のM12への代謝に寄与しないことが示唆された。また、M12 (10 μ mol/L) をヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、未変化体への還元は認められなかった。

以上より、本薬は主として肝臓のCYP3A4/5により代謝され、CYP1A2、2C19及びUGT1A1もその代謝に関与していると考えられた、と申請者は説明している。

(4) 排泄

1) 尿中及び糞中排泄

有色雌雄マウスに¹⁴C標識した本薬50mg/kgを単回経口投与し、放射能の糞中及び尿中排泄が検討された。投与後216時間までの糞中排泄率 (投与量に対する%) は、雄及び雌でそれぞれ72.1%及び76.6%、尿中排泄率はそれぞれ6.6%及び5.9%であり、糞中及び尿中排泄率に明らかな雌雄差は認められなかった。

雄性マウスに¹⁴C標識した本薬50mg/kgを単回経口投与したとき、投与後48時間までの糞中及び尿中排泄率はそれぞれ65.8%及び12.7%であった。

雌雄イヌに¹⁴C標識した本薬30mg/kgを単回経口投与し、放射能の糞中及び尿中排泄が検討された。投与後240時間までの糞中排泄率 (投与量に対する%) は、雄及び雌でそれぞれ85.5%及び80.9%、尿中排泄率はそれぞれ5.3%及び7.0%であり、糞中及び尿中排泄率に明らかな雌雄差は認められなかった。

以上より、本薬及びその代謝物は主に糞中に排泄されることが示された、と申請者は説明している。

2) 胆汁中排泄

胆管カニューレ挿入雄性イヌに¹⁴C標識した本薬30mg/kgを単回経口投与し、放射能の胆汁中、糞中及び尿中排泄が検討された。投与後48時間までの胆汁中、並びに投与後240時間までの糞中及び尿中排泄率 (投与量に対する%) はそれぞれ8.3%、52.7%及び11.3%であった。胆汁中及び尿中排泄率の総和より、投与放射能の少なくとも約20%が消化管から吸収されることが示唆された、と申請者は説明している。

3) 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄の検討は実施されておらず、乳汁中排泄は不明であるため、本薬投与中は授乳を避けさせる旨を添付文書にて注意喚起する予定である、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素誘導

ヒト肝細胞を本薬 (0.13~1.29 μ mol/L、50~500ng/mL) で3日間処置し、CYP1A1/2及び3A4の酵素活性が検討された。本薬存在下では濃度依存的なCYP1A1/2及び3A4活性の上昇は認められず、CYP1A1/2及び3A4活性 (各検討濃度の平均値の範囲) は溶媒対照のそれぞれ0.5~2.7倍及び0.1~1.1倍であった。ヒトに本薬5mgをBID連日投与したときの C_{max} は25.9ng/mLであり、臨床使用時に本薬がCYP1A1/2及び3A4を誘導する可能性は極めて低い、と申請者は説明している。

2) 酵素阻害

本薬（0.05～50 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下でCYP分子種（CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4）の基質をヒト肝ミクロソームとインキュベートしたとき、CYP1A2、2C8及び3A4に対する阻害作用が認められ、 K_i 値はそれぞれ0.7、0.5及び8.3 $\mu\text{mol/L}$ （270、190及び3,210ng/mL）であった。他のCYP分子種では、 K_i 値は30 $\mu\text{mol/L}$ （11,600ng/mL）超であった。また、本薬（0.01～25 $\mu\text{mol/L}$ ）をNADPH存在下でヒト肝ミクロソームと20分間ブレインキュベーションしたとき、CYP1A2に対する本薬の時間依存的な阻害作用は認められなかった。

臨床使用時の C_{max} （25.9ng/mL）と比較した C_{max}/K_i 値は、CYP1A2、2C8及び3A4でそれぞれ0.10、0.14、0.008であったことから、臨床使用時に本薬がCYP2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4を阻害する可能性は低い、と申請者は説明している。一方、CYP1A2及び2C8については、①本薬をCYP2C8基質であるパクリタキセルと併用投与した海外第I相試験（A4061019試験）では、本薬併用投与によるパクリタキセルの血漿中濃度の上昇は認められなかったこと、及び②シミュレーションの結果（「4）シミュレーションによる検討」の項参照）から、臨床使用時に本薬がCYP1A2及び2C8を阻害する可能性は低い、と申請者は説明している。

本薬（0.01～30 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下でヒトUGT1A1とインキュベートしたとき、最高濃度（30 $\mu\text{mol/L}$ 、11,600ng/mL）においても、17 β -エストラジオールの3-グルクロン酸抱合体の生成を指標としたUGT1A1の活性低下は40%に留まり、 IC_{50} 値は算出できなかった。本薬はUGT1A1に対する弱い阻害剤であると考えられたが、臨床使用時の C_{max} は25.9ng/mLであり、臨床使用時に本薬がUGT1A1を阻害する可能性は極めて低い、と申請者は説明している。

3) トランスポーター

①本薬を基質とするトランスポーター

非特異的な排出トランスポーター阻害剤であるベラパミル及びビンブラスチン（いずれも100 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で、Caco-2細胞単層膜の頂側膜側又は基底膜側に本薬1 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬の見かけの流出比（ $P_{\text{appB}\rightarrow\text{A}}/P_{\text{appA}\rightarrow\text{B}}$ ）は、ベラパミル及びビンブラスチンによりそれぞれ52%及び61%低下した。当該結果、及びCaco-2細胞単層膜における本薬の見かけの流出比は6.2であったこと（「(1) 3) *in vitro*での膜透過性」の項参照）から、本薬を頂側膜側に排出するトランスポーターの存在が示唆された、と申請者は説明している。

P糖タンパク質（以下、「P-gp」）又は乳癌耐性タンパク（以下、「BCRP」）を過剰発現させたイヌ腎臓由来細胞株MDCK細胞における本薬（0.5～10 $\mu\text{mol/L}$ ）の見かけの流出比（ $P_{\text{appB}\rightarrow\text{A}}/P_{\text{appA}\rightarrow\text{B}}$ ）はそれぞれ最大で2.7及び3.4であったことから、本薬はP-gp及びBCRPの弱い基質であると考えられた。しかしながら、本検討で使用したMDCK細胞にはイヌの排出トランスポーターが発現しており、これが結果に影響を及ぼす可能性が考えられたことから、当該トランスポーターの発現量がより低いMDCK細胞（J Pharm Sci 2011; 100: 4974-85）を用いて、再度検討が行われた。その結果、本薬（1～10 $\mu\text{mol/L}$ ）の見かけの流出比（ $P_{\text{appB}\rightarrow\text{A}}/P_{\text{appA}\rightarrow\text{B}}$ ）はいずれも2未満であったことから、本薬はP-gp及びBCRPの基質ではないと結論付けた、と申請者は説明している。

有機アニオントランスポーターポリペプチド（以下、「OATP」）1B1、1B3又は2B1を過剰発現させたヒト胎児腎臓由来HEK293細胞における本薬（0.5～10 $\mu\text{mol/L}$ ）の取り込み速度はOATP1B1及び1B3でそれぞれ最大1.59及び1.49pmoles/minであり、OATP2B1では取り込みは認められなかった。本薬はOATP1B1及び1B3の基質であることが示唆されたが、本薬は中程度から高い膜透過性を有すること（「(1) 3) *in vitro*での膜透過性」の項参照）から、本薬のPKに対する取り込みトランスポーターの寄与は少ない、と申請者は説明している。

②本薬によるトランスポーター阻害

Caco-2細胞を用いて、P-gp基質であるジゴキシシ (^3H 標識体、 $5\mu\text{mol/L}$) の排出に対する本薬 ($0.1\sim 75\mu\text{mol/L}$) の影響を検討した結果、 $0.1\sim 7\mu\text{mol/L}$ の濃度範囲では、本薬はジゴキシシの排出を濃度依存的に阻害し、 $7\mu\text{mol/L}$ では67%阻害した。推定 IC_{50} 値は $3\mu\text{mol/L}$ であった。なお、 $7\mu\text{mol/L}$ 超の濃度範囲ではジゴキシシの排出阻害は39~56%に留まったが、これは緩衝液における溶解限度に起因すると考えられた、と申請者は説明している。

循環血中濃度 (I_{systemic}) と IC_{50} 値との比較から、 $I_{\text{systemic}}/\text{IC}_{50}$ は0.1未満であり、臨床使用時に本薬がジゴキシシのPKに影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。しかしながら、消化管中濃度 (I_2) 及び IC_{50} 値を比較し、 I_2/IC_{50} が10を超えた場合にはジゴキシシとの薬物相互作用を検討する臨床試験の実施を考慮する必要がある旨の公表論文 (Xenobiotica 2008; 38: 709-24) を踏まえ、本薬がP-gpに及ぼす影響について検討した。当該論文では、投与された薬剤が250mLに溶解していると仮定して I_2 が算出されるが、本薬は水への溶解度が低いため、モデリングソフトウェアであるGastroPlus (Simulations Plus社) を用いて本薬5又は10mg食後投与時の I_2 を算出した結果、それぞれ 5.98 及び $6.64\mu\text{mol/L}$ であった。この場合、本薬の I_2/IC_{50} はそれぞれ2.0及び2.2であり、臨床使用時に本薬がP-gpを阻害する可能性は低いと考えられた、と申請者は説明している。

4) シミュレーションによる検討

モデリングソフトウェアであるSimCYP (SimCYP社) を用いたシミュレーションにより、本薬とケトコナゾール (CYP3A阻害剤)、リファンピシシ (CYP3A誘導剤)、パクリタキセル (CYP2C8基質)、カフェイン (CYP1A2基質)、テオフィリン (CYP1A2基質) 又はミダゾラム (CYP3A4基質) との相互作用が検討された。シミュレーションの結果、ケトコナゾールを併用した際の本薬の C_{max} 及びAUCの増加率はそれぞれ1.2及び2.1倍、リファンピシシを併用した際の本薬の C_{max} 及びAUCの低下率はそれぞれ15及び45%であり、本薬を併用した際のパクリタキセルの C_{max} 及びAUCに影響を及ぼさないと予測された。この結果は、本薬とケトコナゾール、リファンピシシ又はパクリタキセルとの併用投与を検討したA4061004試験、A4061026試験及びA4061019試験の結果 (「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 海外第I相試験及び(3) 薬物相互作用試験」の項参照) と一致した。また、本薬を併用投与した際に、本薬はカフェイン、テオフィリン又はミダゾラムの C_{max} 及びAUCに影響を及ぼさないと予測された。

以上より、本薬とCYP1A2及び3A4基質との薬物動態学的相互作用の可能性は低い、と申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の組織分布を除いて、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申請者の考察は概ね受け入れられると判断した。

組織分布について

組織分布試験において、放射能のブドウ膜への残留が認められ、本薬又はその代謝物はメラニン親和性を有することが示唆されている (「<提出された資料の概略> (2) 1) 組織分布」の項参照)。機構は、臨床使用時に、本薬又はその代謝物がメラニン含有組織に蓄積する可能性、及びメラニン含有組織への分布との関連が示唆される有害事象の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

組織分布試験の結果を踏まえると、臨床使用時に本薬又はその代謝物がメラニン含有組織に蓄積する可能性は高いと考える。ただし、当該試験において、ブドウ膜の組織中放射能濃度は投与後4時間に最高値に達した後、投与後48時間後にその15%までに低下したこと、及び有色皮膚における放射能の推移は血液中と同様であったことから、本薬又はその代謝

物はメラニン親和性を有するものの、メラニン親和性を示す薬物としては比較的速やかに消失することが示唆されたと考える。

本薬が単独投与された臨床試験 (A4060010、A4061011、A4061012、A4061014、A4061015、A4061022、A4061023、A4061032、A4061035及びA4061044試験) において、メラニン含有組織への分布との関連が示唆される有害事象である眼障害、及び皮膚/皮下組織障害が、それぞれ76/699例 (10.9%) 及び409/699例 (58.5%) に認められた。

眼障害に分類される有害事象のうち、メラニン含有組織であるブドウ膜の障害に関連する可能性がある事象として、失明、眼の障害、眼痛、眼毒性、流涙増加、眼充血、羞明、光視症、霧視、視力低下及び視力障害を検討した結果、発現率はすべて2%未満であり、頭蓋冠内の転移病変によるものとして本薬との因果関係が否定された失明の1例を除いて、すべてGrade 2以下であった。また、これらの事象の発現率及びGradeについて、白人患者 (502例) とアジア人 (日本人を含む) 患者 (168例) との間に明らかな差異は認められなかった。

皮膚/皮下組織障害に分類される有害事象の発現率は、白人患者及びアジア人患者でそれぞれ52.6及び75.0%であり、白人患者と比較してアジア人患者で発現率が高く、10%以上高い事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群であった (白人患者:19.5%、アジア人患者:57.7%)。Grade 3以上についても、手掌・足底発赤知覚不全症候群はアジア人患者で発現率が高かった (白人患者:3.6%、アジア人患者:14.9%)。しかしながら、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現により本薬の投与が中止された患者は白人患者1例のみであったこと、及びマウスを用いた組織分布試験において有色皮膚に対する放射能の残留は認められなかったことから、当該事象が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験において、本薬又はその代謝物がブドウ膜等のメラニン含有組織に長期間分布する可能性が示唆されていることから、臨床使用時にはメラニン含有組織への分布との関連が示唆される有害事象の発現に留意する必要があると考える。また、臨床試験において、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現率が日本人患者で高かったこと (「4. (iii) <審査の概略> (3) 2) 国内外の安全性の差異について」の項参照) については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与試験

1) マウス単回経口投与毒性試験

雌雄の CD-1 マウスに本薬 2,000mg/kg が単回経口投与された。死亡動物は認められず、一般状態、体重、及び剖検所見に対する本薬投与の影響は認められなかった。

2) イヌ単回経口投与毒性試験

雌雄のイヌ (ビーグル) に本薬 0 (溶媒対照)、500、1,000 又は 2,000mg/kg が単回経口投与された。死亡動物は認められず、500 及び 2,000mg/kg 群の各 1 例で認められた偶発的所見と考えられる糞便異常 (粘液便、無形状便及び変色便) を除き、一般状態、体重、摂餌量、並びに血液学的及び血液生化学的検査パラメータに対する本薬投与の影響は認められなかった。

(2) 反復投与試験

本薬の体内消失半減期が短いことから、すべての反復投与毒性試験において、約 6 時間間隔で本薬の用法は BID とされた。

1) マウス 28 日間経口投与毒性試験

雌雄の CD-1 マウスに本薬 0 (溶媒対照)、10、30 又は 250mg/kg/日が 28 日間反復経口投与された。

本薬投与による毒性に起因した死亡動物は認められなかった。本薬投与に伴う一般状態の変化は認められなかったものの、体重は 250mg/kg/日群で増加量の低値が認められた。血液学的検査では、30mg/kg/日以上投与群で平均赤血球ヘモグロビン量 (以下、「MCH」) 及び平均赤血球容積 (以下、「MCV」) の高値、250mg/kg/日群の雌性で網状赤血球数及び網状赤血球比率の高値が認められた。血液生化学的検査では、250mg/kg/日群でアルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) の高値が認められた。器官重量 (絶対値及び相対値) では、250mg/kg/日群で胸腺及び精巣の低値が認められた。剖検所見では異常所見は認められなかった。病理組織学的検査では、大腿骨の骨端軟骨 (成長板) の肥厚 (30mg/kg/日以上投与群)、精巣の変性・萎縮性変化、及び卵巣の黄体消失 (250mg/kg/日群) が認められた。

以上より、本薬の無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。無毒性量における 28 日間投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は、それぞれ非結合型として 3.9ng/mL 及び 11.1ng·h/mL であり、臨床用量である本薬 5mg をヒトに BID 投与した場合の定常状態における C_{max} (0.130ng/mL) 及び AUC_{0-24} (1.65ng·h/mL) のそれぞれ約 30 倍及び約 6.7 倍であった。

2) マウス 13 週間又は 26 週間経口投与毒性試験

雌雄の CD-1 マウスに本薬 0 (溶媒対照)、10、30、100 又は 250mg/kg/日が 13 週間又は 26 週間反復経口投与され、13 週間投与群では最終投与後 4 週間の回復期間が設けられた。

本薬投与による毒性に起因した死亡動物は 100mg/kg/日以上投与群で認められ、250mg/kg/日群は高い死亡率のため、投与 22 週時点で早期屠殺が行われた。一般状態は、30mg/kg/日以上投与群で活動性低下、円背位、消瘦等の状態悪化を示唆する所見に加え、歯の異常 (不正咬合、歯の破折及び欠損) の発現率の高値が認められた。体重及び摂餌量は、250mg/kg/日群で投与 5 週以降に低値が認められた。血液学的検査では、30mg/kg/日以上投与群で赤血球数の低値並びに MCH 及び MCV の高値、100mg/kg/日群の雌性で網状赤血球数及び網状赤血球比率の低値が認められた。血液生化学的検査では、本薬投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。器官重量 (絶対値及び相対値) では、中間屠殺時 (投与 14 週間直後) に 100mg/kg/日以上投与群で精巣の低値、250mg/kg/日群で脾臓及び子宮の低値、最終屠殺時 (投与 27 週間 (250mg/kg/日群では投与 22 週間) 直後) に 100mg/kg/日以上投与群で精巣及び子宮の低値が認められた。剖検所見では、中間屠殺時に 100mg/kg/日以上投与群で切歯の破折、最終屠殺時に 30mg/kg/日以上投与群で切歯の破折、250mg/kg/日群で子宮の小型化及び精巣軟化が認められた。病理組織学的検査では、上顎切歯で歯髓腔内の象牙芽細胞の変性及び壊死、並びに象牙質の変性及び形成異常 (中間屠殺時及び最終屠殺時のすべての本薬投与群)、大腿骨及び脛骨で成長板の肥厚 (中間屠殺時の 100mg/kg/日以上投与群、最終屠殺時の 250mg/kg/日群)、盲腸粘膜の過形成 (異形性なし) 及び炎症 (中間屠殺時の 100mg/kg/日以上投与群、最終屠殺時の 30mg/kg/日以上投与群)、結腸粘膜の過形成 (異形性なし) (中間屠殺時の 250mg/kg/日群、最終屠殺時の 100mg/kg/日以上投与群)、肝臓及び脾臓で色素沈着 (中間屠殺時の 250mg/kg/日群、最終屠殺時の 30mg/kg/日以上投与群)、精細管の精子減少及び精巣上体における異型精子 (中間屠殺時及び最終屠殺時の 100mg/kg/日以上投与群)、黄体数の減少又は黄体消失 (中間屠殺時及び最終屠殺時のすべての本薬投与群)、子宮萎縮 (中間屠殺時の 250mg/kg/日群、最終屠殺時の 100mg/kg/日以上投与群)、脾臓及び胸腺でリンパ系細胞の減少 (中間屠殺時の 250mg/kg/日群、最終屠殺時の 100mg/kg/日群の雄性及び 250mg/kg/日群) が認められた。

4 週間の回復期間により、本薬投与に関連した所見の消失若しくは重症度又は発現率の低下が認められたことから、いずれも回復性の所見であると判断された。

以上より、本薬の無毒性量は 10mg/kg/日未満と判断された。10mg/kg/日群における投与 26 週の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は、それぞれ非結合型として 4.1ng/mL 及び 12.0ng·h/mL であった。

3) イヌ 28 日間経口投与毒性試験

雌雄のイヌ（ビーグル）に本薬 0（溶媒対照）、10、30 又は 100mg/kg/日が 28 日間反復経口投与された。

100mg/kg/日群では雄性全例（4/4 例）及び雌性 2/4 例が状態悪化のため切迫屠殺された。切迫屠殺動物の状態悪化の主な原因として、本薬投与に起因した消化管毒性が疑われた。一般状態は、すべての本薬投与群で糞便異常（粘液便、無形状便、液状便及び変色便）並びに口腔粘膜の充血所見が認められ、体重及び摂餌量は、本薬投与群で用量依存的な低値が認められた。血液学的検査では、30mg/kg/日群の雄性及び 100mg/kg/日群で網状赤血球数及び網状赤血球比率の低値、100mg/kg/日群で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。血液生化学的検査では、30mg/kg/日以上の投与群でコレステロール及びトリグリセリドの高値、100mg/kg/日でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の高値が認められた。器官重量（絶対値及び相対値）では、30mg/kg/日以上の投与群の雌性で胸腺の低値及び下垂体の低値（絶対値のみ）、剖検所見として消化管粘膜の変色等が認められた。病理組織学的検査では、口腔粘膜で慢性活動性炎症（10mg/kg/日群の雌性及び 30mg/kg/日以上の投与群）、潰瘍形成（30mg/kg/日以上の投与群）、舌で慢性活動性炎症、潰瘍形成（30mg/kg/日群の雄性及び 100mg/kg/日群）、壊死（100mg/kg/日群）、胃から大腸の消化管粘膜のうっ血又は出血（30mg/kg/日以上の投与群）、慢性活動性炎症（100mg/kg/日群）、胃から大腸の消化管粘膜下血管でのフィブリノイド壊死又は炎症（胃では 30mg/kg/日の雄性及び 100mg/kg/日群、腸では 100mg/kg/日群）、膵臓でチモーゲン顆粒の減少及び腺房細胞の増生（30mg/kg/日以上の投与群）、腺房細胞のアポトーシス（30mg/kg/日以上の投与群の一部）、肋骨で成長板の肥厚（30mg/kg/日の雄性及び 100mg/kg/日群）、骨髄で細胞減少（100mg/kg/日群の雄性）、胸腺でリンパ系細胞の減少（30mg/kg/日以上の投与群）、精巣で精細管内の多核巨細胞（100mg/kg/日群）、卵巣で性成熟の遅延を示唆する所見（小卵胞、黄体の消失、子宮及び乳腺の不活性等）（すべての本薬投与群）が認められた。

以上より、本薬の無毒性量は 10mg/kg/日未満と判断された。10mg/kg/日群における投与 28 日の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は、それぞれ非結合型として 0.8ng/mL 及び 1.4ng·h/mL であった。

4) イヌ 13 週間又は 26 週間経口投与毒性試験

雌雄のイヌ（ビーグル）に本薬 0（溶媒対照）、1、3、6 又は 10mg/kg/日が 13 週間又は 26 週間反復経口投与され、13 週間投与群では最終投与後 4 週間の回復期間が設けられた。

10mg/kg/日群では雄性 1/11 例及び雌性 2/11 例が状態悪化のため切迫屠殺された。切迫屠殺動物の状態悪化の主な原因として、本薬投与に起因した消化管毒性が疑われた。一般状態は、すべての本薬投与群で糞便異常（粘液便、無形状便、液状便及び変色便）が認められ、10mg/kg/日群では消瘦も認められた。体重は、低値を示した個体も認められたが、平均値では本薬投与に関連した影響は認められなかった。器官重量（絶対値及び相対値）及び剖検所見では、本薬投与に関連した変化は認められなかった。病理組織学的検査では、中間屠殺時（投与 14 週間直後）に 10mg/kg/日群の雌性で胸腺リンパ組織の萎縮が認められたが、最終屠殺時（投与 27 週間直後）には本薬投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。また、切迫屠殺例では、骨髄赤芽球系細胞減少、膵臓チモーゲン顆粒減少、胸腺リンパ組織萎縮、炎症を伴う胃の細動脈フィブリノイド壊死が認められた。

4 週間の回復期間により、本薬投与に関連する所見はいずれも回復性を有するものと判断された。

以上より、本薬の無毒性量は、6mg/kg/日群において糞便異常は認められたものの、体重等への影響が認められないことから、6mg/kg/日と判断された。無毒性量における投与 175 日の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は、それぞれ非結合型として 0.9ng/mL 及び 2.7ng·h/mL であり、臨床用量である本薬 5mg をヒトに BID 投与した場合の定常状態における C_{max}

(0.130ng/mL) 及び AUC₀₋₂₄ (1.65ng·h/mL) のそれぞれ約 6.9 倍及び約 1.6 倍であった。

5) イヌ 39 週間経口投与毒性試験

雌雄のイヌ（ビーグル）に本薬 0（溶媒対照）、1、3 又は 6mg/kg/日 が 39 週間反復経口投与され、8 週間の回復期間が設けられた。

一般状態は、すべての本薬投与群で糞便異常（無便、粘液便、無形状便、液状便及び変色便）が認められたが、体重や摂餌量に影響は認められなかった。器官重量（絶対値及び相対値）では、3mg/kg/日以上 の投与群で精巣の低値が認められた。病理組織学的検査では、精巣で変性及び萎縮、合胞体細胞の発現（3mg/kg/日以上 の投与群）、精巣上体で管腔内の細胞残渣（3mg/kg/日以上 の投与群）、精子減少（6mg/kg/日群）が認められた。

8 週間の回復期間により、本薬投与に関連する所見はいずれも回復性を有するものと判断された。

以上より、本薬の無毒性量は、雄性で 1mg/kg/日、雌性で 6mg/kg/日 と判断された。無毒性量における投与 39 週の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の平均値は、雄性でそれぞれ非結合型として 0.03ng/mL 及び 0.1ng·h/mL、雌性でそれぞれ 0.9ng/mL 及び 3.2ng·h/mL であり、臨床用量である本薬 5mg をヒトに BID 投与した場合の定常状態における C_{max} (0.130ng/mL) 及び AUC₀₋₂₄ (1.65ng·h/mL) の雄性でそれぞれ約 0.23 倍及び約 0.06 倍、雌性でそれぞれ約 6.9 倍及び約 1.9 倍であった。

(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、ヒト末梢血リンパ球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た。染色体異常試験では倍数体の発現、及び小核試験では小核の形成が認められたが、染色体の構造異常によるものではなく、異数性誘発メカニズムによるものであることが示唆された。

(4) がん原性試験

がん原性試験については、本薬が進行がん患者に適用される医薬品であることから、実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬の体内消失半減期が短いことから、いずれの生殖発生毒性試験においても、本薬の用法は BID 投与とされた。また、マウスの胚・胎児発生に関する試験において、低用量から明確な胎児毒性が認められたことから、ウサギにおける胚・胎児発生試験は実施されていない。なお、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、本薬が進行がん患者に適用される医薬品であることから、実施されていない。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄性 CD-1 マウスに本薬 0（溶媒対照）、10、30 又は 100mg/kg/日 が、交配開始前（70 日間以上）から交配期間終了時まで経口投与された。雌性 CD-1 マウスには本薬 0（溶媒対照）、30、100 又は 250mg/kg/日 が、交配開始前（15 日間）から交配期間中及び妊娠 7 日目まで経口投与された。本薬が投与された動物はそれぞれ無処置動物と交配が行われた。雌雄ともに本薬の毒性に起因した死亡動物は認められなかった。雄性マウスでは、一般状態、体重又は剖検所見への影響は認められなかった。30mg/kg/日以上 の投与群では精巣上体における精子密度の低値、100mg/kg/日群では精巣重量の低値が認められたものの、交尾能及び授胎能に本薬投与の影響は認められなかった。雌性マウスでは、100mg/kg/日以上 の投与群の妊娠期間中の母動物において、胚損失に伴うと考えられる体重増加量の低値が認められた。250mg/kg/日群で交配所要日数の延長、すべての本薬投与群で用量依存的な受胎率の低値が認められた。すべての本薬投与群で平均死亡胚数の高値が認められ、100mg/kg/日以上 の投

与群では全胚死亡や胚生存率が著しく低値を示す母動物も認められた。

以上より、雄性マウスに対する本薬の無毒性量は、一般毒性に対して 100mg/kg/日、生殖能に対して 10mg/kg/日と判断された。雌性マウスに対する本薬の無毒性量は、一般毒性に対して 250mg/kg/日、生殖能に対して 30mg/kg/日未満と判断された。

2) マウスにおける胚・胎児発生に関する試験

妊娠 CD-1 マウスに本薬 0 (溶媒対照)、0.3、1 又は 3mg/kg/日が、妊娠 6～17 日に経口投与された。母動物に死亡は認められず、一般状態、体重、摂餌量及び剖検所見への本薬投与の影響は認められなかった。3mg/kg/日群の胎児体重は低値を示し、口蓋裂の発生率の高値が認められた。胎児骨格においては 3mg/kg/日以上の投与群で骨化遅延を示唆する所見が認められた。

以上より、本薬の無毒性量は母動物に対して 3mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 1mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験

雌性の NZW ウサギに本薬 1mg/mL 又はその溶媒を静脈内又は静脈周囲に単回投与し、局所刺激性が検討された。本薬による局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の毒性試験

1) *in vitro* 血液適合性試験

ヒト全血を用い、本薬 1mg/mL 又はその溶媒がヒト全血と混合され溶血作用が検討され、本薬 1mg/mL を静脈内投与することにより溶血作用が生じる可能性は極めて低いと判断された。

2) *in vitro* 光毒性試験

3T3 線維芽細胞を用いて、ニュートラルレッド取り込み量を指標とした *in vitro* 光毒性試験が実施され、本薬 0.069～150µg/mL に光毒性誘発性はないと判断された。

3) *in vivo* 光毒性試験

ヘアレスマウス (SKH1) に本薬 0 (溶媒対照)、3、30 又は 100mg/kg を単回経口投与し、UV 照射による光毒性試験が実施され、本薬に光毒性誘発性はないと判断された。

<審査の概略>

毒性試験の結果から、本薬の臨床用量において安全域は存在しないものと考え、適応疾患の重篤性等を考慮すると、臨床使用は許容可能と考える。また、本薬の毒性は、主として消化管、造血器、骨格及び生殖器に加え、膵外分泌腺において認められており、本薬の臨床使用にあたっては、これらの毒性に注意する必要があると考える。なお、生殖発生毒性試験の結果、胚致死作用及び催奇形性所見が認められたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬の投与は禁忌とされ、妊娠可能な女性に対しては適切な避妊が行われるよう添付文書等で注意喚起される予定である。

(1) 免疫毒性について

反復投与毒性試験においてリンパ組織におけるリンパ球の減少が認められていること、及び臨床試験において本薬を一定期間投与することにより、気管支炎、肺炎、副鼻腔炎及び鼻咽頭炎の累積発現率の上昇が認められていることから、機構は、本薬投与により免疫毒性を発現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。

反復投与毒性試験において認められたリンパ球の減少は主に胸腺で認められたこと、及び胸腺等におけるリンパ球の減少が認められた動物の多くは体重低値及び消瘦を生じ、瀕死状態及び死亡も認められていることから、反復投与毒性試験において認められたリンパ

球の減少はストレス等に起因した二次的な影響と考える。臨床試験では、気管支炎等の所見は一定期間の投与により累積発現率が上昇したが、発現率は低く、経時的な発現率の上昇は認められなかった。また、臨床試験では白血球数及びリンパ球数について、経時的な変動は認められなかった。

以上より、本薬の臨床使用時において免疫毒性が発現する可能性は低いと考える。ただし、現時点では、本薬が免疫系に直接影響を与える可能性は否定できないことから、製造販売後において引き続き情報収集を行う予定である。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 異数性誘発作用及び発がん性について

遺伝毒性試験において、本薬が染色体数の異常（倍数性及び異数性）を誘発することが示されていることから、機構は、本薬の長期投与により異数性細胞を生じさせ、がん化を引き起こす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。

マウス小核試験において小核が誘発されなかった250mg/kg/日群における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値（それぞれ非結合型として106ng/mL及び551ng·h/mL）は、臨床使用時（本薬5mg BID投与）の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} （それぞれ非結合型として0.130ng/mL及び1.65ng·h/mL）と比較して十分な安全域が存在するものとする。異数性誘発物質による異数性の誘発には閾値が存在するとの考え方が広く受け入れられていること（Environmental and Molecular Mutagenesis 1995; 26: 292-304、Mutagenesis 1994; 9: 503-4、Mutation Res 2000; 464: 41-51）、また、復帰突然変異試験の結果から、本薬はDNAに対して直接作用しないと考えられることを考慮すると、本薬の長期投与により、異数性細胞を生じさせ、がん化を引き起こす可能性は極めて低いと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

臨床試験で使用されたアキシチニブ（以下、「本薬」）の主な製剤は下表のとおりである。

臨床試験で使用された主な製剤

製剤名		原薬の結晶形	含量
処方A	湿式造粒即放性フィルムコーティング錠	結晶形 IV	1mg、5mg
処方B			1mg、5mg
処方C		結晶形 XLI	1mg
製造販売用製剤	1mg、5mg		

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本薬の主な経口製剤として、3種類の5mg錠（処方A、処方B及び製造販売用製剤）並びに4種類の1mg錠（処方A、処方B、処方C及び製造販売用製剤）があり、1mg錠（製造販売用製剤）は1mg錠（処方C）と形状のみが異なる製剤である。

海外第I相試験（A4060010試験）並びに海外第II相試験（A4061012試験及びA4061023試験）では5mg錠（処方A）及び1mg錠（処方A）が、国内第I相試験（A4061022試験）及び国内第II相試験（A4061035試験）では5mg錠（処方B）及び1mg錠（処方B）が、国内第I相試験（A4061044試験）及び国際共同第III相試験（A4061032試験）では5mg錠（製造販売用製剤）及び1mg錠（処方C）がそれぞれ使用された。

(1) 定量法

ヒト血漿中及び尿中の本薬濃度は、LC/MS/MS法によりそれぞれ測定された。

(2) 本薬のPKに及ぼす食事の影響

1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.1 : A4061006試験<2009年7月~2009年7月>)

健康成人42例を対象に、本薬5mg錠（処方A）1錠を、投与前10時間及び投与後4時間絶食（以下、「終夜絶食」）下、投与前後各2時間絶食下、投与前後各1時間絶食下、又は高脂肪食後に単回経口投与するクロスオーバー試験が実施された。各投与条件下におけるAUC_{0-∞}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比及びその90%信頼区間（以下、「CI」）は、下表のとおりであった。終夜絶食下と比べて食後投与では、AUC_{0-∞}及びC_{max}はそれぞれ23%及び39%低下し、t_{max}（中央値）は1.5時間から3.0時間に延長し、食事の影響が認められた。一方、投与前後各2時間又は1時間絶食下におけるAUC_{0-∞}及びC_{max}は食後投与と同程度であった。本薬（処方A）では、終夜絶食下で最も高い曝露が得られたが、終夜絶食条件では用法として1日2回（以下、「BID」）投与を選択することができないこと、及び一定の条件下で投与すれば食事による曝露量の変動を回避できることから、本薬をBID投与した国際共同第Ⅲ相試験（A4061032試験）では食後投与を設定した、と申請者は説明している。

絶食下及び食後投与における本薬のPKパラメータの比較

比較	n	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]	
		AUC _{0-∞}	C _{max}
食後/終夜絶食	18	0.77 [0.58, 1.02]	0.61 [0.48, 0.77]
食後/投与前後各2時間絶食	12	1.09 [0.71, 1.66]	0.94 [0.70, 1.27]
食後/投与前後各1時間絶食	12	1.18 [0.80, 1.72]	1.37 [1.01, 1.87]

2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.3 : A4061053試験<2009年7月>)

健康成人男性30例を対象に、本薬5mg錠（製造販売用製剤）1錠を、終夜絶食下、又は高脂肪食（計1,000kcalのうち60%が脂肪）若しくは中脂肪食（計500~700kcalのうち30%が脂肪）後に単回経口投与するクロスオーバー試験が実施された。その結果、絶食下と比較したAUC_{0-∞}及びC_{max}の変動は、高脂肪食後ではそれぞれ19及び11%の上昇、中脂肪食後ではそれぞれ10及び16%の低下に留まった（下表）。食事による曝露量の増減は高脂肪食と中脂肪食で一貫しておらず、また、当該変動の程度は、AUC_{0-∞}及びC_{max}の個体間変動（それぞれ39~57%、33~57%）及び個体内変動（それぞれ20~33%、22~55%）より小さいことから、食事による曝露量の変動は臨床的に意義のあるものではなく、製造販売用製剤は食事摂取状況に係わらず投与可能と考える、と申請者は説明している。

絶食下及び食後投与における本薬のPKパラメータ

	終夜絶食	高脂肪食後	中脂肪食後
n	30	30	30
PKパラメータ			
AUC _{0-∞} (ng·h/mL) *1	163 (43%)	179 (44%)	144 (52%)
AUC _{0-last} (ng·h/mL) *1	141 (53%)	171 (47%)	131 (58%)
C _{max} (ng/mL) *1	32.8 (57%)	31.7 (40%)	25.1 (51%)
t _{1/2} (h) *1	3.0 (41%)	3.0 (41%)	3.3 (43%)
t _{max} (h) *2	2.0 (1.0, 6.0)	3.0 (2.0, 6.0)	2.8 (1.0, 6.0)
幾何平均値の比（食後/終夜絶食）[90%CI]			
C _{max}	—	1.11 [0.951, 1.30]	0.843 [0.721, 0.986]
AUC _{0-∞}	—	1.19 [1.06, 1.34]	0.895 [0.796, 1.01]

*1：算術平均（変動係数）、*2：中央値（範囲）

(3) 絶対的バイオアベイラビリティ

海外第 I 相試験 (5.3.1.1.2 : A4061007試験<2009年7月>)

健康成人16例を対象に、本薬5mg錠（処方A）1錠を終夜絶食下若しくは中脂肪食後に単回経口投与、又は1mgを10分かけて単回静脈内投与するクロスオーバー試験が実施された。その結果、絶食下における本薬（処方A）の絶対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）

[90%CI] は58% [48%, 72%] であった。

単回経口投与及び単回静脈内投与後における本薬のPKパラメータ

	静脈内投与		経口投与	
	1mg (絶食)	5mg (絶食)	5mg (絶食) *1	5mg (食後)
n	16	15 ^{*2}	14 ^{*2}	15 ^{*2}
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	48.3 (43.7%)	146 (83.7%)	167 (57.7%)	136 (67.7%)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	47.6 (43.6%)	144 (85.6%)	164 (60.2%)	134 (68.9%)
C _{max} (ng/mL)	23.5 (37.5%)	32.1 (70.1%)	34.9 (61.4%)	22.6 (52.3%)
絶対的BA	—	58.0 (45.2%)	62.9 (31.5%)	54.0 (31.8%)
CL/F (L/h) *3	20.7 (43.7%)	34.2 (83.7%)	29.9 (57.7%)	36.7 (67.7%)
V/F (L) *3	67.9 (23.3%)	258 (133%)	252 (140%)	325 (88.5%)
t _{1/2} (h)	2.3 (41.1%)	5.2 (98.1%)	5.8 (83.5%)	6.1 (52.7%)

幾何平均値 (変動係数)、*1: AUC_{0-∞}が著しく低い1例を外れ値として除外した場合のPKパラメータ、

*2: コンプライアンスの欠如等が認められた1例は本試験を中止した、*3: 静脈内投与ではCL又はV

(4) 相対的BA及び生物学的同等性 (BE)

1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.2: A4061021試験<2009年7月~9月>)

健康成人40例を対象に、本薬5mg錠 (処方A) 1錠又は5mg錠 (処方B) 1錠を終夜絶食下で単回経口投与するクロスオーバー試験が実施された。その結果、C_{max}、AUC_{0-∞}及びAUC_{0-last}の最小二乗幾何平均値の比 (処方B/処方A) [90%CI] は、それぞれ0.939 [0.813, 1.08]、0.979 [0.892, 1.07] 及び0.953 [0.854, 1.06] であり、90%CIはいずれも治験実施計画書で事前に規定した生物学的同等性 (以下、「BE」) の範囲内 (0.80~1.25) であった。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.5: A4061047試験<2009年7月~9月>)

健康成人男性68例 (PK解析対象は67例) を対象に、本薬5mg錠 (処方B) 1錠又は5mg錠 (製造販売用製剤) 1錠を終夜絶食下で単回経口投与するクロスオーバー試験が実施された。その結果、C_{max}、AUC_{0-∞}及びAUC_{0-last}の最小二乗幾何平均値の比 (製造販売用製剤/処方B) [90%CI] は、それぞれ0.673 [0.614, 0.737]、0.715 [0.672, 0.762] 及び0.684 [0.637, 0.734] であり、90%CIはいずれも治験実施計画書で事前に規定したBEの範囲内 (0.80~1.25) から逸脱していた。

3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.7: A4061063試験<2010年1月~2月>)

健康成人男性42例を対象に、本薬5mg錠 (処方B) 1錠又は5mg錠 (製造販売用製剤) 1錠を食後に単回経口投与するクロスオーバー試験が実施された。その結果、C_{max}、AUC_{0-∞}及びAUC_{0-t}の最小二乗幾何平均値の比 (製造販売用製剤/処方B) [90%CI] は、それぞれ0.865 [0.815, 0.919]、0.878 [0.834, 0.924] 及び0.873 [0.830, 0.920] であり、90%CIはいずれも治験実施計画書で事前に規定したBEの範囲内 (0.80~1.25) であった。

4) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.6: A4061052試験<2009年7月~9月>)

健康成人男性60例 (PK解析対象は59例) を対象に、本薬5mg錠 (製造販売用製剤) 1錠又は1mg錠 (製造販売用製剤) 5錠を終夜絶食下で単回経口投与するクロスオーバー試験が実施された。その結果、C_{max}、AUC_{0-∞}及びAUC_{0-last}の最小二乗幾何平均値の比 (製造販売用製剤/処方B) [90%CI] は、それぞれ1.04 [0.958, 1.12]、1.06 [0.988, 1.13] 及び1.06 [0.988, 1.13] であり、90%CIはいずれも治験実施計画書で事前に規定したBEの範囲内 (0.80~1.25) であった。

以上の結果から、本薬5mg錠 (処方A) と5mg錠 (処方B)、及び5mg錠 (製造販売用製剤) 1錠と1mg錠 (製造販売用製剤) 5錠はそれぞれ生物学的に同等であること、並びに食後投与において5mg錠 (処方B) と5mg錠 (製造販売用製剤) は生物学的に同等であることが示さ

れた、と申請者は説明している。

なお、*in vitro*溶出試験法により、5mg錠（処方A）と1mg錠（処方A）、5mg錠（処方B）と1mg錠（処方B）、及び1mg錠（処方C）と1mg錠（製造販売用製剤）はそれぞれ生物学的に同等であることが示されている。

上記のBE試験に加えて、本薬の処方B'（結晶形XLI、結晶形のみ処方Bと異なる）及びスプレードライ分散体（以下、「SDD」）のPKを検討した海外第I相試験（A4061033試験）、SDD製剤及び自己乳化型薬物送達システム（以下、「SEDDS」）製剤のPKを検討した海外第I相試験（A4061018試験）、並びに3種類の放出調節製剤のPKを検討した海外第I相試験（A4061037試験）の成績が提出されており、申請者は、当該試験成績について以下のように説明している。

- 製剤中では本薬が無結晶の状態が存在するSDD製剤、及び製造により適した物理学的特性を有する結晶型XLIを原薬とした処方B'（体積平均粒子径：7 μ m）について、食後投与において、処方B（同粒子径：18 μ m）に対するBEが示された。
- SDD製剤及びSEDDS製剤を経口投与したとき、 C_{max} 及びAUC_{0- ∞} の個体間変動及び個体内変動は処方Aと同程度であり、SDD製剤又はSEDDS製剤とすることにより、PKの変動を減少させることはできなかった。また、3種類の放出調節製剤を経口投与したとき、標的血漿中濃度を維持できる時間は処方Bより短く、放出調節製剤とすることにより当該維持時間を延長させることはできなかった。以上から、SDD製剤、SEDDS製剤及び放出調節製剤の開発は行わなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬5mg錠（処方B）と5mg錠（製造販売用製剤）のBEについて

機構は、本薬5mg錠（処方B）に対する5mg錠（製造販売用製剤）のBEについて、絶食下（A4061047試験）では治験実施計画書で事前に規定されたBEの判定基準を満たさなかったのに対して、食後投与（A4061063試験）では当該判定基準を満たしていたことから、両試験でBEの結果に差異が認められ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。

溶出試験では、酸性条件下において、5mg錠（製造販売用製剤）で使用された結晶形XLIの溶解度は5mg錠（処方B）で使用された結晶形IVと比較して低く、また、5mg錠（製造販売用製剤）の溶出は5mg錠（処方B）と比較して遅延した。一般的に食後では胃内pHが上昇することから、食後投与で実施されたA4061063試験では、当該溶解性・溶出性の差異が本薬の曝露量に及ぼす影響が小さくなり、BEの判定基準を満たしたと考える。一方、絶食下で実施されたA4061047試験では、絶食による胃内容排出速度の亢進も一因となり、当該溶解性・溶出性の差異が顕著に現れた結果、本薬5mg錠（製造販売用製剤）の曝露量が5mg錠（処方B）に比べて低下し、BEの判定基準を満たさなかったと考える。なお、本薬5mg錠（製造販売用製剤）では食事によるPKへの明らかな影響は認められなかったものの、5mg錠（処方B）では食事により曝露量が低下することが示されている。

機構は、以下のように考える。

本薬5mg錠（処方B）では食事の影響が認められていることを踏まえると、申請者の説明は理解可能と考える。また、本薬5mg錠（処方B）に対する5mg錠（製造販売用製剤）のBEについては、投与条件により異なる結果が得られているものの、国際共同第III相試験（A4061032試験）で用いられた用法では本薬5mg錠（処方B）が食後投与されたことを踏まえると、A4061063試験成績に基づき両製剤のBEが示されたとする申請者の説明は了承可能と考える。

(2) 本薬のPKに及ぼす消化管内pHの影響について

本薬の溶解性はpHに依存し、低pHで溶解性が高いこと、及び海外第 I 相試験 (A4060010 試験) においてプロトンポンプ阻害剤 (ラベプラゾール) 併用時に本薬の曝露量は低下したこと (「(ii) <提出された資料の概略> (2) 1) 海外第 I 相試験」の項参照) から、本薬と制酸剤との併用投与に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の曝露量と有効性との関係の検討から、本薬のAUCと無増悪生存期間 (以下、「PFS」) との関係が認められている (「(ii) <提出された資料の概略> (8) 1) 本薬の曝露量と有効性との関係」の項参照)。A4060010試験において、ラベプラゾール併用により本薬の C_{max} は42%低下したものの、 AUC_{0-24} の低下は15%に留まったことから、制酸剤の併用投与が本薬の有効性に及ぼす影響は小さいと考えられる。したがって、本薬を制酸剤と併用投与することは可能であり、注意喚起を行う必要はないと考える。

なお、A4060010試験成績から、制酸剤の併用投与により C_{max} が低下することが示唆されたものの、マウスを用いた薬理試験において、本薬の有効性は、 C_{max} よりも、血漿中濃度が有効濃度域に維持された時間に依存することが示唆されたこと (「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 2) viii) ③持続皮下投与とBID経口投与」の項参照) から、 C_{max} の低下が本薬の有効性に及ぼす影響は大きくないと考え、A4060010試験以降に実施された臨床試験では制酸剤の併用投与を可能と設定した。ただし、制酸剤による C_{max} の低下は、胃内pHの上昇による本薬の溶解速度の低下に起因すると考えられたことから、 C_{max} への影響を最小化するために、制酸剤を投与する際は本薬と同時刻に投与しないことを推奨した。

機構は、以下のように考える。

制酸剤の併用投与により本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} は低下することが示唆されていることから、ラベプラゾールを併用投与したA4060010試験成績、及びA4061032試験等では本薬を制酸剤と同時に投与しないことが推奨されていたことについて、医療現場に適切に情報提供が必要であると考える。また、A4060010試験では、製造販売用製剤とは異なる原薬 (結晶型IV) が使用された処方A製剤が用いられ、かつ限られた症例数での検討に留まることから、消化管内pHが製造販売用製剤のPKに及ぼす影響については、公表論文等も含めて、今後も情報収集していくことが望ましいと考える。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

健康成人、肝機能低下を有する被験者及び腎細胞癌を含む固形癌患者における本薬のPKは、単独投与時、並びに抗悪性腫瘍剤 (サイトカイン製剤を除く)、ケトコナゾール又はリファンピシン併用投与時について検討された。

(1) 健康成人

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : A4061003試験<20██年██月>)

健康成人男性 8 例を対象に、 ^{14}C 標識体を含む本薬 5mg を単回経口投与し、マスバランスが検討された。投与後 8 日までの総放射能回収率 (中央値 (範囲)、以下、同様) は、59.7% (16.0~77.9%) であり、このうち尿中及び糞中放射能回収率はそれぞれ 22.7% (13.5~28.2%) 及び 37% (2.5~60.2%) であった。なお、糞中回収率に大きな個体間変動が認められたが、糞中回収率が最も低かった被験者では試験期間中に便秘が報告されたことから、糞便総排泄量が変動要因となった可能性がある、と申請者は説明している。

血漿中の主な放射能成分は、未変化体、グルクロン酸抱合体 (M7) 及びスルホキシド体 (M12) がそれぞれ 22.5%、50.4%及び 16.2% (血漿中放射能に対する%) であった。なお、M7 及び M12 は、VEGFR-2、PDGFR- β 及び KIT に対するリン酸化阻害作用は認められていない (「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 2) i) ③代謝物によるリン酸化阻害作用」の項参照)。

尿中に未変化体は検出されず、主な放射能成分は、脱ピリジニル化されたカルボン酸化体 (M5)、M7、*N*-オキシド化されたスルホキシド体 (M9)、メチル水酸化されたグルクロン酸抱合体 (M8a) 及び M12 がそれぞれ 1~6% (投与放射能に対する%) であった。

糞中の主な放射能成分は、未変化体、M12a 及び酸化体 M14/スルホン化体 M15 がそれぞれ 12.0%、5.1%及び 5.7% (投与放射能に対する%) であった。

全血中総放射能濃度は、血漿中総放射能濃度と同様の経時推移パターンを示し、ともに投与後 1.5~4 時間で C_{max} に到達した。また、全血中総放射能の AUC は血漿中総放射能の約 49%であった (下表)。

血漿中未変化体、血漿中放射能及び全血中放射能の PK パラメータ

	血漿中未変化体	血漿中総放射能	全血中総放射能
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	150 (49%)	997 (40%)	486 (54%)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	145 (51%)	868 (48%)	410 (60%)
C _{max} (ng/mL)	33.8 (57%)	103 (48%)	62.2 (45%)
CL/F (L/h)	42.3 (41%)	6.3 (51%)	14.2 (56%)
V/F (L)	1,018 (104%)	121 (64%)	110 (54%)
t _{1/2} (h)	15.8 (96%)	14.1 (42%)	6.2 (49%)
t _{max} (h) *	2.0 (1.5, 4.0)	2.0 (2.0, 4.0)	2.0 (1.5, 4.0)

幾何平均 (変動係数)、n=8、* : 中央値 (範囲)

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.2 : A4061050試験<2009年8月>)

健康成人男性14例を対象に、本薬を5mg、7mg及び10mgを順次、単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。本薬は速やかに吸収され、血漿中本薬濃度は投与後2.5~3時間で C_{max} に到達した後、2.5~3.5時間の t_{1/2} で消失した。用量補正した AUC_{0-∞} 及び C_{max} は各用量間で同様であり、本薬の PK は 5~10mg の用量範囲で概ね線形性を示した、と申請者は説明している。

本薬 5、7 及び 10mg 単回経口投与後の PK パラメータ

	5mg	7mg	10mg
n	14	14	14
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	171 (49%)	291 (52%)	377 (54%)
用量補正した AUC _{0-∞} (ng·h/mL) *1	171 (49%)	208 (52%)	188 (54%)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	167 (51%)	273 (57%)	373 (55%)
用量補正した AUC _{0-last} (ng·h/mL) *1	167 (51%)	195 (57%)	187 (55%)
C _{max} (ng/mL)	36.2 (36%)	56.5 (40%)	77.8 (47%)
用量補正した C _{max} (ng/mL) *1	36.2 (36%)	40.4 (40%)	38.9 (47%)
CL/F (L/h)	39.4 (71%)	34.8 (92%)	39.3 (86%)
V/F (L)	119 (44%)	102 (59%)	183 (101%)
t _{1/2} (h)	2.5 (52%)	2.5 (45%)	3.5 (49%)
t _{max} (h) *2	2.5 (1.5, 4.0)	3.0 (1.5, 4.0)	2.5 (1.0, 4.0)

幾何平均 (変動係数)、*1 : 5mg に用量補正、*2 : 中央値 (範囲)

(2) 固形癌患者

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.1 : A4060010試験<2002年11月~2003年12月>)

固形癌患者 36 例を対象に、本薬 2~30mg を単回経口投与、又は 1 日 1 回 (以下、「QD」) 若しくは BID 連日経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された。なお、本試験は、単回又は反復投与時の PK を検討する第 1~5 コホート、及び本薬と制酸剤との薬物動態学的相互作用を検討する第 6 コホートから構成されている。

- 第 1 コホート :
本薬 10mg 及び 30mg をそれぞれ単回投与後、30mg を BID 連日投与 (食後投与)。
- 第 2~4 コホート :
本薬 5mg 若しくは 20mg を BID 連日投与、又は 15mg を QD 連日投与 (食後投与又は

絶食下で投与)。

- 第5コホート：
本薬5mgをBID連日投与（絶食下で投与）。
- 第6コホート：
投与1及び2日目に本薬2mgをBID投与後、5mgをBID連日投与（絶食下で投与）。
投与30～34日目の本薬朝投与約3時間前にプロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾール20mgをQD連日投与。

本薬のPKパラメータは下表のとおりであった。本薬は速やかに吸収され、血漿中本薬濃度はいずれのコホートでも投与後1～4時間で C_{max} に到達した後、2～6時間の $t_{1/2}$ で消失した。本薬5～30mg単回投与後の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、投与量の増加に伴って上昇を示さなかった。本薬5mgBID、15mgQD及び20mgBID連日投与15日目の AUC_{0-24} は、概ね用量に比例して上昇した。本薬のPKには顕著な個体間変動が認められ、 AUC_{0-24} 及び C_{max} の変動係数は投与1日目ではそれぞれ39～84%及び43～94%であり、投与15及び29日目ではより高値を示した。なお、一部の被験者では投与1日目を以降に10mgQD、並びに10、20及び30mgBIDに減量したため、各投与群における反復投与時の AUC_{0-24} 及び C_{max} は慎重に解釈する必要がある、と申請者は説明している。

また、第6コホートの6例を対象に、本薬のPKに及ぼすラベプラゾール併用投与の影響を検討した結果、ラベプラゾール併用投与時における本薬の曝露量は、本薬単独投与時と比較して低下し、 AUC_{0-24} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（併用投与時/単独投与時）[90%CI]は、それぞれ0.85 [0.59, 0.123] 及び0.58 [0.26, 1.30]であった。なお、第2～4コホートにおいて、本薬のPKに及ぼす食事の影響が予備的に検討された結果、高脂肪食後において、絶食下（投与前6時間以上）と比較して、5mgに用量補正した AUC_{0-24} 及び C_{max} はそれぞれ46%及び57%低下した。

単回又は反復投与後のPKパラメータ

用法・用量 (投与条件)	測定日	n	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	CL/F (L/h)	V/F (L)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)
第1コホート 10mg 単回 (食後)	—	6	633 (83)	111 (87)	23.1 (55)	98 (53)	3.0 (9)	3.5 (62)
第1コホート 30mg 単回 (食後)		6	2,319 (53)	377 (66)	17.1 (67)	75 (57)	3.1 (23)	2.5 (48)
第1コホート 10mg QD～30mg BID (食後) *	1日目	6	1,238 (68)	144 (47)	19.8 (63)	109 (90)	3.1 (32)	2.0 (45)
	15日目	6	1,433 (65)	131 (43)	18.8 (55)	157 (71)	5.2 (60)	3.0 (47)
	29日目	4	810 (90)	76 (68)	27.3 (89)	285 (91)	6.1 (69)	3.4 (69)
第2コホート 20mg BID (食後)	1日目	4	1,129 (84)	98 (73)	30.8 (127)	145 (67)	3.3 (57)	4.0 (56)
	15日目	3	971 (87)	95 (86)	32.7 (98)	143 (44)	3.2 (54)	4.0 (33)
	29日目	3	883 (120)	69 (104)	18.8 (118)	118 (85)	3.9 (67)	4.1 (99)
第3コホート 5mg BID (食後)	1日目	6	177 (39)	21 (43)	53.2 (34)	188 (39)	2.3 (28)	4.0 (42)
	15日目	5	261 (36)	29 (28)	38.3 (48)	131 (46)	2.2 (15)	2.0 (64)
	29日目	5	288 (60)	26 (55)	34.7 (61)	147 (49)	2.8 (29)	2.0 (51)
第4コホート 15mg QD (食後)	1日目	5	513 (73)	88 (75)	29.0 (74)	185 (89)	3.1 (31)	2.1 (39)
	15日目	6	458 (75)	67 (54)	30.6 (121)	178 (99)	2.5 (28)	4.0 (64)
	29日目	5	410 (99)	60 (113)	31.1 (94)	148 (101)	2.2 (37)	3.5 (67)
第5コホート 5mg BID (絶食)	1日目	8	137 (72)	22 (94)	71.8 (106)	266 (105)	1.9 (24)	1.5 (70)
	15日目	6	228 (59)	52 (52)	39.1 (94)	104 (51)	2.0 (61)	1.0 (39)
	29日目	7	235 (67)	43 (71)	38.5 (107)	245 (128)	3.0 (24)	1.0 (78)
第6コホート 2又は5mg BID (絶食)	1日目	6	124 (80)	20 (70)	30.3 (139)	109 (39)	3.8 (42)	1.0 (72)
	15日目	6	436 (90)	52 (78)	22.9 (91)	322 (148)	5.8 (109)	1.5 (64)
	29日目	6	507 (79)	60 (45)	19.7 (55)	100 (41)	3.3 (27)	2.0 (59)

幾何平均 (変動係数%)、*: 10mg QD (n=1)、10mg BID (n=2)、20mg BID (n=2)、30mg BID (n=1)

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.2 : A4061019 試験<2005 年 12 月~2009 年 8 月>)

固形癌患者 98 例を対象に、本薬をパクリタキセル、ドセタキセル水和物 (以下、「DTX」)、パクリタキセル/カルボプラチン、カペシタビン、ゲムシタビン塩酸塩 (以下、「GEM」) / シスプラチン、又はペメトレキセトナトリウム水和物 (以下、「PEM」) / シスプラチンと併用投与し、本薬及び併用薬剤の血漿中濃度が検討された。本薬 (5mg BID 連日投与) をパクリタキセル (4 週間を 1 サイクルとして 1 回 90mg/m² を週 1 回 3 週間静脈内投与後 1 週間休薬) と併用投与、又は本薬 (1、3 又は 5mg BID 連日投与) をパクリタキセル (3 週間を 1 サイクルとして 1 回 200mg/m² を 3 週間間隔で静脈内投与) 及びカルボプラチン (3 週間を 1 サイクルとして 1 回 AUC 6mg・min/mL を 3 週間間隔で静脈内投与) と併用投与したときの PK パラメータは下表のとおりであった。本薬の PK パラメータは、本薬単独投与時とパクリタキセル/カルボプラチン併用投与時又はパクリタキセル併用投与時との間で、明らかな差異は認められなかった。また、CYP2C8 基質であるパクリタキセルの PK パラメータは、本薬非併用投与時と本薬併用投与時で同様であり、臨床使用時に本薬は CYP2C8 を阻害しないことが示唆された、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ

	n	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	t _{1/2} (h)
パクリタキセル/カルボプラチン併用投与コホート*						
単独投与時 (C1D-1)	14	404 (68)	38.6 (40)	39.2 (87)	108 (42)	2.8 (53)
併用投与時 (C1D1)	14	535 (76)	45.7 (71)	36.9 (114)	133 (126)	2.8 (37)
パクリタキセル併用投与コホート						
単独投与時 (C1D22)	5	154 (19) 44.6 (101)		65.7 (18)	140 (37)	1.5 (19)
併用投与時 (C1D8)	5	113 (15)	35.4 (74)	88.6 (14)	197 (30)	1.5 (18)

算術平均 (変動係数%)、C1D-1: 第 1 サイクル第-1 日目 (本薬投与開始第 3 日目)、C1D1: 第 1 サイクル第 1 日目、C1D22: 第 1 サイクル第 22 日目、C1D8: 第 1 サイクル第 8 日目、*: 本薬 1、3 及び 5mg BID 投与時のデータを併合 (5mg BID 用量に補正)

パクリタキセル及びカルボプラチンの PK パラメータ

	n	AUC _{0-∞} (µg・h/mL)	C _{max} (µg/mL)	CL (L/h)	Vz (L)	t _{1/2} (h)
パクリタキセル (パクリタキセル/カルボプラチン併用投与コホート)						
本薬非併用投与時 (C2D1)	12	20.3 (28)	6.2 (34)	21.6 (43)	285 (82)	8.4 (26)
本薬併用投与時 (C1D1)	12	23.3 (34)	7.2 (24)	18.2 (24)	229 (31)	8.6 (12)
パクリタキセル (パクリタキセル併用投与コホート)						
本薬非併用投与時 (C2D1)	6	5.9 (24)	3.8 (27)	34.5 (20)	555 (26)	12.5 (8)
本薬併用投与時 (C1D8)	6	6.2 (29)	4.1 (27)	28.8 (26)	521 (41)	12.3 (26)

算術平均 (変動係数%)、C2D1: 第 2 サイクル第 1 日目、C1D1: 第 1 サイクル第 1 日目、C1D8: 第 1 サイクル第 8 日目

3) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.3 : A4061022 試験<2007 年 2 月~2009 年 8 月>)

固形癌患者 12 例を対象に、本薬 5mg を単回経口投与後、5mg を BID 連日経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。反復投与により本薬の曝露量は上昇し、AUC₀₋₁₂ に基づく累積係数 (幾何平均値 [90%CI]) は、投与 15 日目において 1.48 [1.27, 1.73] であった。当該累積係数は、本薬の消失半減期から予測される値に一致した、と申請者は説明している。

本薬 5mg 単回投与後又は 5mg BID 反復投与後の PK パラメータ

	単回投与	投与1日目	投与15日目
n	6	12	11
AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL)	158 (41%)	137 (61%)	188 (67%)
C _{max} (ng/mL)	30.0 (33%)	23.9 (46%)	32.1 (56%)
CL/F (L/h)	30.6 (43%)	—	42.7 (76%)
V/F (L)	208 (50%)	—	—
t _{1/2} (h)	4.8 (24%)	—	—
t _{max} (h) *1	4 (2, 6)	3 (2, 4)	4 (1, 4)
累積係数*2	—	—	1.48 [1.27, 1.73]

算術平均 (変動係数)、*1: 中央値 (範囲)、*2: 幾何平均値 [90%CI]

4) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.4 : A4061044試験<2008年7月~2010年4月>)

固形癌患者 6 例を対象に、本薬 5、7 又は 10mg を単回経口投与後、5mg を BID 連日経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。単回投与時における用量補正した AUC_{0-∞} 及び C_{max} は各用量間で同様であり、本薬の PK は 5~10mg の用量範囲で概ね線形性を示した。また、投与 15 日目における本薬の C_{max} 及び AUC_τ の幾何平均値 (変動係数) はそれぞれ 21.40ng/mL (83.7%) 及び 137.6ng・h/mL (77.9%) であり、AUC_τ に基づく累積係数の幾何平均値 [90%CI] は、投与 15 日目において 1.37 [1.08, 1.74] であった。

本薬 5、7 又は 10mg 単回経口投与後の PK パラメータ

	5mg	7mg	10mg
n	6	6	6
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	180 (86)	229 (80)	379 (91)
用量補正したAUC _{0-∞} (ng・h/mL) *1	180 (86)	163 (80)	189 (91)
AUC _{0-last} (ng・h/mL)	168 (97)	214 (90)	366 (95)
用量補正したAUC _{0-last} (ng・h/mL) *1	168 (97)	153 (90)	183 (95)
C _{max} (ng/mL)	20.7 (70)	32.0 (88)	53.1 (115)
用量補正したC _{max} (ng/mL) *1	20.7 (70)	22.9 (88)	26.6 (115)
CL/F (L/h)	42.1 (57)	47.3 (62)	43.8 (73)
V/F (L)	305 (87)	363 (83)	444 (126)
t _{1/2} (h)	4.8 (59)	5.1 (51)	5.9 (59)
t _{max} (h) *2	4.1 (4.0, 6.0)	4.0 (1.0, 10.0)	4.0 (2.1, 6.0)

幾何平均 (変動係数%)、*1: 5mg に用量補正、*2: 中央値 (範囲)

5) 海外第 II 相試験 (5.3.3.2.5 : A4061046試験<2009年●月~実施中 [データカットオフ : 20●年●月●日]>)

未治療の腎細胞癌患者を対象に、本薬 5mg を BID 連日経口投与したときの血漿中本薬濃度が測定された。データカットオフ時点で解析可能な 20 例において、投与 15 日目における本薬の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 265ng・h/mL 及び 27.8ng/mL であった。

上記試験に加えて、腎細胞癌患者を対象とした海外第 II 相試験 (A4061012 試験及び A4061023 試験)、国内第 II 相試験 (A4061035 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (A4061032 試験) において、本薬 5mg を BID 連日経口投与 (A4061012 試験を除いて 10mg BID まで増量可) したときの血漿中本薬濃度が検討され、A4061032 試験以外の PK データは母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析に使用された (「(5) PPK 解析」の項参照)。

(3) 薬物相互作用試験

1) ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1 : A4061004試験<20●年●月~●月>)

ケトコナゾールとの薬物動態学的相互作用を検討するため、外国人の健康成人 35 例を対象に、本薬を単独投与又は CYP3A4/5 阻害剤であるケトコナゾールと併用投与するクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬単独投与期では本薬 5mg を単回経口投与、

ケトコナゾール併用投与期では、ケトコナゾール 400mg QD を 7 日間連日経口投与し、その 4 日目に本薬 5mg を単回経口投与することとされた。ケトコナゾール併用投与時における本薬の曝露量は単独投与時に比べて上昇し、 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{last} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比 (併用投与時/単独投与時) [90%CI] は、それぞれ 2.06 [1.84, 2.30]、2.07 [1.86, 2.31] 及び 1.50 [1.33, 1.70] であった。また、本薬単独投与時の $t_{1/2}$ は 9.44 時間であり、ケトコナゾール併用投与時では 13.1 時間に延長した。申請者は、本試験成績に基づき、以下のように説明している。

- 本薬と強力な CYP3A4/5 阻害剤 (ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)、又はグレープフルーツジュースとを併用した場合、血漿中本薬濃度が上昇する可能性がある。
- 本薬投与時には、強力な CYP3A4/5 阻害剤は、CYP 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替が推奨される。やむを得ず強力な CYP3A4/5 阻害剤を併用する場合には、本薬の用量を約半量に減量することを考慮すべきである。また、当該阻害剤の併用を中止する場合は、本薬の用量を併用開始前の用量に戻すべきである。

2) リファンピシンの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.2 : A4061026試験<2008年11月~2009年11月>)

リファンピシンの薬物動態学的相互作用を検討するため、健康成人男性 40 例 (日本人 20 例含む) を対象に、本薬を単独投与又は CYP3A4/5 誘導剤であるリファンピシンと併用投与するクロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬単独投与期では本薬 5mg を単回経口投与、リファンピシン併用投与期では、リファンピシン 600mg QD を 9 日間連日経口投与し、その 8 日目に本薬 5mg を単回投与することとされた。リファンピシン併用投与期における本薬の曝露量は単独投与時に比べて低下し、 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{last} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比 (併用投与時/単独投与時) [90%CI] は、それぞれ 0.21 [0.18, 0.24]、0.20 [0.17, 0.23] 及び 0.29 [0.24, 0.35] であった。また、本薬単独投与時の $t_{1/2}$ は 7.69 時間であり、リファンピシン併用投与時では 2.46 時間に短縮した。申請者は、本試験成績に基づき、以下のように説明している。

- 本薬と強力な CYP3A4/5 誘導剤 (リファンピシン、デキサメタゾン、フェニトイン等) を併用した場合、血漿中本薬濃度が低下するおそれがある。
- 本薬投与時には、強力な CYP3A4/5 誘導剤は、CYP 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替が推奨される。やむを得ず強力な CYP3A4/5 誘導剤を併用する場合には、本薬の増量を考慮してもよい。また、当該誘導剤の併用を中止する場合は、本薬の用量を併用開始前の用量に戻すべきである。

また、本試験では外国人及び日本人被験者における本薬単独投与時の PK が比較された。両集団における $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均値の比 (日本人/白人) [90%CI] は、それぞれ 1.03 [0.71, 1.51]、1.03 [0.70, 1.51] 及び 0.96 [0.64, 1.44] であり、本薬 5mg 単回投与時の PK は外国人と日本人で同様であった、と申請者は説明している。

(4) 肝機能低下を有する被験者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : A4061036試験<2008年5月~10月>)

軽度 (Child-Pugh A) 及び中等度 (Child-Pugh B) の肝機能低下を有する被験者、並びに肝機能正常健康成人各 8 例を対象に、本薬 5mg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。肝機能正常被験者及び軽度肝機能低下被験者における $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{last} 及び C_{max} に明らかな差異は認められなかった。一方、中等度肝機能低下被験者では、肝機能正常被験者に比べて、本薬の $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ約 2、2 及び 1.3 倍に上昇した。以上から、軽度肝機能低下被験者に対する本薬の用量調節は推奨されないが、中等度肝機能低下被験者に対しては、開始用量として、通常用量 (5mg BID) の約半量である

2mg BID が推奨される、と申請者は説明している。

肝機能低下を有する被験者における PK パラメータ

	肝機能正常	軽度肝機能低下 (Child-Pugh A)	中等度肝機能低下 (Child-Pugh B)
n	8	8	8
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	177 (48%)	188 (86%)	329 (45%)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	171 (49%)	183 (85%)	320 (45%)
C _{max} (ng/mL)	33.2 (42%)	36.2 (66%)	43.0 (50%)
CL/F (L/h)	632 (72%)	1,347 (148%)	294 (37%)
V/F (L)	187 (55%)	230 (121%)	147 (52%)
t _{1/2} (h)	4.7 (80%)	3.6 (84%)	7.1 (91%)
t _{max} (h) *	3.5 (2.0, 4.0)	2.8 (1.0, 4.0)	4.0 (1.5, 4.0)

算術平均 (変動係数)、*: 中央値 (範囲)

(5) PPK解析

1) 健康成人を対象としたPPK解析

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 10 試験 (A4061004 試験、A4061006 試験、A4061007 試験、A4061018 試験、A4061021 試験、A4061026 試験、A4061033 試験、A4061036 試験、A4061037 試験及び A4061047 試験) の PK データ (337 例、7,786 測定点) を基に、ラグタイム及び一次吸収過程を組み込んだ線形の 2-コンパートメントモデルを用いて PPK 解析が実施された。なお、基本モデルには食事及び製剤の効果が組み入れられた。

本解析では、CL の共変量として体重、性別、年齢、人種、喫煙状況、CL_{cr}、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)、ビリルビン、UGT1A1*28 遺伝子型及び CYP2C19 遺伝子型が、Vc の共変量として体重及び性別が検討された結果、Vc に対する統計学的に有意な共変量として体重が認められた。

2) 健康成人及び固形癌患者を対象としたPPK解析

健康成人を対象とした上記の海外第 I 相試験 10 試験に加え、健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (A4061050 試験及び A4061053 試験)、並びに固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (A4060010 試験)、国内第 I 相試験 (A4061022 試験)、海外第 II 相試験 (A4061012 試験及び A4061023 試験) 及び国内第 II 相試験 (A4061035 試験) の PK データ (590 例、13,440 測定点) を基に、ラグタイム及び一次吸収過程を組み込んだ線形の 2-コンパートメントモデルを用いて PPK 解析が実施された。なお、基本モデルには食事及び製剤の効果が組み入れられた。

最終モデルにおける本薬の CL 及びセントラルコンパートメント分布容積 (Vc) の推定値 (個体間変動) はそれぞれ 14.6L/h (59.9%) 及び 47.3L (39.7%) であった。本解析では、CL の共変量として体重、性別、年齢、人種、喫煙状況、CL_{cr}、ALT、AST、ビリルビン、ECOG PS、BSA 及び被験者集団 (健康成人、腎細胞癌患者等) が、Vc の共変量として体重及び性別が検討された。その結果、被験者集団は CL の統計学的に有意な共変量でなかったことから、健康成人と腎細胞癌患者を含む固形癌患者における本薬の PK に明らかな差異はないと考えられた。一方、CL の統計学的に有意な共変量として年齢 (60 歳超) 及び日本人集団が、また、Vc の統計学的に有意な共変量として体重が認められた。しかしながら、以下に示す理由から、これらは臨床的に考慮すべき影響ではない、と申請者は説明している。

- 年齢が 60 歳以下の被験者と比較して、60 歳超の被験者では CL が 21%低下すると推定されたが、当該影響は CL の個体間変動 (60%) より小さいこと。
- 日本人以外の人種と比較して、日本人集団では CL が 25%低いと推定されたが、当該影響は CL の個体間変動 (60%) より小さいこと。なお、日本人集団では、日本人以外の人種と比較して年齢が高く体重が軽い傾向にあったものの、日本人集団における CL の

変化が被験者背景の不均衡による交絡の結果であるか否かは不明である。

- 体重が 74kg (データセット中央値) に対して、58kg 及び 94kg (10 及び 90 パーセントイル) の被験者では Vc がそれぞれ 17%減少及び 20%増加すると推定されたが、当該影響は Vc の個体間変動 (40%) より小さいこと。

(6) 本薬のPKに及ぼす腎機能低下の影響

健康成人及び固形癌患者を対象とした PPK 解析 (「(5) 2) 健康成人及び固形癌患者を対象とした PPK 解析」の項参照) において、腎機能の程度 (本薬投与期間中における CLcr の最低値又は本薬投与開始前の CLcr) と本薬の CL の推定値との関係が検討された (下表)。重度及び末期腎機能低下患者は少数であるものの、本解析結果及び腎機能に基づく用量調節の必要性について、申請者は以下のように説明している。

- 本薬投与期間中の CLcr 最低値により分類したとき、軽度～末期腎機能低下患者の CL は腎機能正常者と同様であり、腎機能低下が本薬の PK に及ぼす影響はわずかであることが示唆された。
- 本薬投与開始前の CLcr により分類したとき、軽度及び中等度腎機能低下患者の CL は腎機能正常者と同様であったが、重度腎機能低下患者の CL は腎機能正常者と比較して低値を示す傾向が認められた。
- 腎機能低下が本薬の PK に及ぼす影響は大きくないと考えられ、腎機能に基づく用量調節は推奨されない。

腎機能の程度 (本薬投与期間中の最低値) と全身クリアランスとの関係

腎疾患ステージ ^{*1} (CLcr ^{*2} の範囲)	n	CLcr (mL/min)		全身クリアランス (L/h)	
		中央値 (範囲)	算術平均 (標準偏差)	中央値 (範囲)	算術平均 (標準偏差)
正常 (90以上)	338	113 (90.1, 186)	117 (19.1)	14.0 (3.8, 194)	17.0 (14.6)
軽度 (60, 89)	143	76.1 (60.4, 90.0)	76.1 (8.6)	11.8 (4.0, 142)	17.6 (17.5)
中等度 (30, 59)	97	47.6 (30.9, 59.7)	46.9 (8.2)	11.6 (2.5, 66.0)	14.6 (11.4)
重度 (15, 29)	11	27.2 (17.2, 29.2)	24.8 (4.3)	10.2 (6.2, 31.0)	13.0 (7.5)
末期 (15未満)	1	6.3	6.3	12.6	12.6

*1 : Clin Pharmacol Ther 2009; 86: 475-9、*2 : mL/min

腎機能の程度 (本薬投与開始前) と全身クリアランスとの関係

腎疾患ステージ ^{*1} (CLcr ^{*2} の範囲)	n	CLcr (mL/min)		全身クリアランス (L/h)	
		中央値 (範囲)	算術平均 (標準偏差)	中央値 (範囲)	算術平均 (標準偏差)
正常 (90以上)	381	117 (90.1, 214)	121 (21.4)	14.0 (3.3, 194)	17.4 (15.9)
軽度 (60, 89)	139	77.4 (60.0, 90.0)	76.8 (8.8)	10.7 (2.5, 92.7)	15.5 (13.8)
中等度 (30, 59)	64	50.7 (31.1, 59.8)	49.2 (8.0)	12.3 (3.7, 57.5)	15.0 (10.5)
重度 (15, 29)	5	27.6 (24.2, 29.7)	27.7 (2.3)	7.8 (7.0, 21.0)	11.8 (6.4)
末期 (15未満)	1	8.1	8.1	12.6	12.6

*1 : Clin Pharmacol Ther 2009; 86: 475-9、*2 : mL/min

(7) 本薬のPKに及ぼす薬物代謝酵素及びトランスポーターの遺伝子多型の影響

健康被験者を対象とした臨床試験 (A4061003 試験、A4061004 試験、A4061006 試験、A4061007 試験、A4061018 試験、A4061021 試験、A4061026 試験、A4061033 試験、A4061036 試験、A4061037 試験及び A4061047 試験) において、代謝酵素 (CYP3A4、3A5、2C19 及び UGT1A1) 並びにトランスポーター (P-gp、BCRP 及び OATP1B1) の遺伝子多型が検討された。その結果、当該遺伝子多型と本薬の AUC_{0-∞}との間に明確な関係は認められなかった。

(8) 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係

1) 本薬の曝露量と有効性との関係

腎細胞癌患者を対象とした国内外の第II相試験（A4061012試験、A4061023試験及びA4061035試験）成績を基に、母集団 PK/PD 解析が実施された。申請者は、本解析結果について、以下のように説明している。

- 定常状態における AUC_{0-24} と腫瘍長径和のベースラインからの最大変化率との関係を検討した結果、 AUC_{0-24} の上昇に伴い、腫瘍が縮小する傾向が認められた。
- 第1サイクル終了時の AUC (AUC_{ss}) が中央値以上及び未満に分けて、 AUC_{ss} と PFS との関係を Cox 比例ハザード解析により検討した結果、 AUC_{ss} が中央値未満の集団に比べて、中央値以上の集団で PFS が長い傾向を示した（下表）。

腎細胞癌患者における本薬の曝露量と PFS との関係 (Cox 比例ハザード解析)

試験 (前治療)	PFS中央値 [95%CI] (週)		ハザード比 [95%CI]	p値*
	AUC_{ss} 中央値未満	AUC_{ss} 中央値以上		
A4061012試験 (サイトカイン製剤)	42 [24, 100]	94 [51, NR]	0.58 [0.30, 1.13]	0.107
A4061035試験 (サイトカイン製剤)	48 [32, 68]	64 [44, NR]	0.52 [0.27, 1.01]	0.051
A4061023試験 (ソラフェニブトシル酸塩)	31 [24, 80]	39 [31, NR]	0.59 [0.30, 1.16]	0.124

NR : 到達せず、* : log-rank 検定

- 試験期間中又は第1サイクル終了時までの最大拡張期血圧が 90mmHg 以上及び未満に分けて、最大拡張期血圧と PFS との関係を Cox 比例ハザード解析により検討した結果、試験期間中の最大拡張期血圧が 90mmHg 未満の集団に比べて、90mmHg 以上の集団で PFS が長い傾向を示した。
- 試験期間中又は第1サイクル終了時までの最大拡張期血圧と AUC_{ss} との関係を検討した結果、拡張期血圧と AUC_{ss} との間に明確な関係は認められなかった。
- AUC_{ss} (中央値以上及び未満) 及び試験期間中の最大拡張期血圧 (90mmHg 以上及び未満) により4つの集団に分類して、PFS との関係を打ち切りを考慮した Cox 比例ハザード解析により検討した結果、 AUC_{ss} が高いこと、及び最大拡張期血圧が 90mmHg 以上であることが、PFS 延長に対してそれぞれ独立に関連していることが示唆された。 AUC_{ss} に比べて拡張期血圧の方が、PFS 延長に対する強い予測因子であると考えられた。

2) 本薬の曝露量と安全性との関係

腎細胞癌患者を対象とした国内外の第II相試験（A4061012試験、A4061023試験及びA4061035試験）成績を基に実施された PPK 解析より、本薬の曝露指標（有害事象発生前日の本薬の総1日用量及びAUC）と安全性（Grade 1以上の有害事象の発現）との関係がロジスティック回帰分析により検討された。安全性と最もよく相関する曝露指標は、最高 Grade の有害事象が発現する前日の AUC 又は投与量であった。試験ごとに結果は異なるものの、検討対象とした有害事象のうち高血圧を除く疲労、下痢、手足症候群、尿タンパク及び口内炎については、当該曝露指標の上昇に伴い、発現率が高くなる傾向が認められた。

3) 本薬がQT間隔に及ぼす影響

ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（A4061004試験）において、本薬がQT間隔に及ぼす影響が検討された（下表）。なお、当該試験におけるケトコナゾール併用投与時の C_{max} 及びAUCは、本薬 10mg BID 連日投与したときの C_{max} 及びAUCを超えていた。

QT間隔をRR間隔で補正した後に、QTc間隔と血漿中本薬濃度との相関を評価する2段階アプローチによる検討では、ケトコナゾール併用投与時におけるQTc間隔の最高平均プラセボ補正変化の90%CI上限は、QTcB間隔及びQTcS間隔（試験特異的補正法）でそれぞれ2.8及び6.9ミリ秒であり、10ミリ秒より小さかった。なお、QTcF間隔はRR間隔につ

いての補正が不良であった。

また、本薬の心拍数及びQTへの効果を同時に評価する1段階アプローチによる検討では、ケトコナゾール併用投与時におけるQTc間隔の最高平均プラセボ補正変化の90%CI上限は6.5ミリ秒であった。以上より、臨床用量を投与したときに、本薬による臨床的に意味のあるQT延長は起こらない、と申請者は説明している。

本薬がQT間隔に及ぼす影響

QTc補正	ベースラインからの最高平均プラセボ補正変化、ミリ秒 [90%CI]			
	本薬単独	ケトコナゾール単独	本薬/ケトコナゾール併用	本薬単独及び本薬/ケトコナゾール併用
2段階アプローチ				
Fridericia法 (QTcF)	6.1 [1.8, 10.5]	-5.7 [-8.7, -2.7]	9.1 [6.7, 11.5]	—
Bazett法 (QTcB)	-0.7 [-4.2, 2.8]	4.2 [1.3, 7.1]	4.1 [1.9, 6.9]	—
試験特異的補正法 (QTcS)	2.2 [-1.9, 5.4]	0.7 [-2.2, 3.5]	6.1 [3.7, 8.4]	—
1段階アプローチ				
QTc	-3.0 [-5.4, -0.6]	-2.8 [-5.1, -0.5]	6.5 [4.4, 8.5]	1.8 [-0.1, 3.6]

(9) 本薬の用量調節について

本薬 5mg BID 食後投与の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} の個体間変動はそれぞれ 78~84%及び 77~78%であった。他の経口抗悪性腫瘍剤では当該個体間変動はそれぞれ 11~99%及び 9~139%と報告されていること (Drug Metab Dispos 2005; 33: 1503-12、Clin Cancer Res 2007; 13: 1801-9、Clin Cancer Res 2007; 13: 523-31 等) を踏まえると、本薬の曝露量には大きな個体間変動が存在することから、個々の患者における本薬に対する忍容性に応じた用量調節が必要と考える。

固形癌患者を対象とした臨床試験では、忍容性が示された患者において、開始用量 5mg BID から、7mg BID への増量、さらに最大 10mg BID への増量を可能とする増量基準が設定された。腎細胞癌患者を対象とした第II相試験 (A4061012 試験、A4061023 試験及び A4061035 試験) において、本薬が増量された患者の本薬増量前後の曝露量の変化について検討された (下表)。

試験期間中の最高用量が 5、7 及び 10mg BID であった患者における増量前の AUC の中央値はそれぞれ 231、160 及び 129ng・h/mL と推定されたこと、及び増量後の AUC の中央値はそれぞれ 231、225 及び 258ng・h/mL と推定されたことから、増量は開始用量 5mg BID 投与で曝露が少なかった一部の患者に最適な血漿中曝露をもたらすことが確認された、と申請者は説明している。

腎細胞癌患者における本薬増量前後の血漿中曝露

	5mg BID ^{*1}	7mg BID ^{*2}	10mg BID ^{*3}
n	129	30	16
増量前の AUC_{0-12} (ng・h/mL)	231 (42, 931)	160 (32.8, 443)	129 (31.9, 304)
調整した増量後の AUC_{0-12} (ng・h/mL) ^{*4}	231 (42, 931)	225 (45.9, 620)	258 (63.9, 608)

中央値 (範囲)、*1: 最高用量が 5mg BID であった患者、*2: 最高用量が 5mg BID 超かつ 7mg BID 以下であった患者、*3: 最高用量が 7mg BID 超の患者、*4: 5mg BID の開始用量と比例すると仮定して調整

国際共同第III相試験 (A4061032 試験) においても同様の増量基準が設定されたが、増量基準に該当し、増量しなかった患者のデータないため、増量した患者と増量しなかった患者における有効性及び安全性の比較には限界がある。なお、現在、腎細胞癌患者における本薬の投与量の増量によって有効性 (奏効率) が改善するかを明確にするために、増量群又は非増量群に無作為に割付けた海外第II相試験 (A4061046 試験) を実施中である。

(10) 本薬の PK の国内外差に関する申請者の考察

申請者は、以下に示す知見から、日本人と外国人との間に本薬のPKに明らかな差異は認

められない、と説明している。

- 健康成人男性 40 例（日本人 20 例含む）を対象とした海外第 I 相試験（A4061026 試験）において、日本人集団及における $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{last} 及び C_{max} は外国人集団と同様であったこと（「(3) 2) リファンピシンの薬物相互作用試験」の項参照）。
- 健康成人及び固形癌患者を対象とした PPK 解析において、日本人における CL は外国人より低いことが示唆されたものの、当該 CL の低下については、日本人集団と全集団との被験者背景（年齢、体重）の不均衡が交絡している可能性が否定できないこと（「(5) 2) 健康成人及び固形癌患者を対象とした PPK 解析」の項参照）。
- 日本人及び外国人固形癌患者を対象とした第 I 相試験（A4061022 試験及び A4060010 試験）の結果を比較した結果、両試験における PK パラメータに明らかな差異は認められなかったこと（下表）。

日本人及び外国人固形癌患者における本薬の PK パラメータ

	日本人患者 (A4061022試験)	外国人患者 (A4060010試験)
N	11	5
AUC_{0-24} (ng·h/mL) *1	300 (67)	261 (36)
C_{max} (ng/mL)	27.0 (56)	28.7 (28)
CL/F (L/h)	33.4 (76)	38.3 (48)
t_{max} (h) *2	4.0 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 4.2)

幾何平均（変動係数%）、両試験ともに投与第 15 日目の PK パラメータ

*1 : AUC_{0-12} を 2 倍して算出、*2 : 中央値（範囲）

<審査の概略>

(1) 本薬の PK の国内外差について

機構は、提出された資料において、日本人と外国人との間に本薬の PK の明らかな差異は認められていないと考える。

(2) 本薬の PK の個体間変動の要因及び用量調節について

機構は、①本薬の PK の個体間変動の要因、②非増量例と比較して増量例で本薬 5mg BID 投与時の曝露量が低値を示した要因、並びに③増量基準の増量幅に関する臨床薬理学的根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①について、明確な理由は不明であるが、本薬の主代謝酵素である CYP3A4/5 の発現量の個体間変動は 10~40 倍と報告されていること（Drug Metab Dispos 1994; 22: 947-55、Biochem Biophys Res Commun 1999; 259: 201-5、J Pharmacokinet Biopharm 1996; 24: 475-90）から、CYP3A4/5 発現量の個体差に起因する可能性がある。また、本薬の肝抽出率は低いと考えられることから、血漿中タンパク濃度の変動に関連する血漿中遊離型分率の個体間変動に起因する可能性がある。

②について、当該要因を検討するため、両集団における患者背景（性別、人種、年齢、体重、BMI、体表面積及び身長）を比較した結果、明らかな差異は認められず、当該要因は不明であった。

③について、本薬の開始用量 5mg BID から 7mg BID への増分は 40%、7mg BID から 10mg BID への増分も約 40% (42.9%) であり、本薬の個体内変動は 20~33%であることを考慮すると、個体内変動と同程度の約 40%の投与量の増量であれば、投与前後で有意な曝露量の増加は起らないと判断し、当該増量幅を設定した。

機構は、以下のように考える。

本薬の個体間変動の要因、及び増量例の曝露量と非増量例の曝露量との間に差異が生じた要因は、現時点で明確にされていないものの、当該情報は、本薬の用量調節が必要な患者の選択や用量の選択において重要な情報であることから、今後も申請者自らが積極的に情報収集し、有益な情報が得られた際には、医療現場に適切に情報提供する必要

があると考え。また、現在実施中の第Ⅱ相試験（A4061046 試験）については、結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

なお、国内外の臨床試験における有効性及び安全性に関する試験成績を踏まえた、用量調節の設定内容に関する審査の概略は、「(iii) <審査の概略> (6) 1) 開始用法・用量及び用量調節について」の項に記載する。

(3) 薬物動態学的相互作用について

申請者は、強力な CYP3A4/5 阻害剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を併用する場合には、本薬の用量を約半量に減量することを考慮すべきである旨、及び本薬を強力な CYP3A4/5 誘導剤（リファンピシン、デキサメタゾン、フェニトイン等）と併用する場合には、本薬を増量することを考慮してもよい旨を説明している（「<提出された資料の概略> (3) 薬物相互作用試験」の項参照）。機構は、CYP3A4/5 阻害剤及び CYP3A4/5 誘導剤併用投与時における用量調節の設定根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CYP3A4/5 阻害剤との併用については、ケトコナゾールの併用により本薬の $AUC_{0-\infty}$ は約 2 倍に増加したことから、本薬を半量にする必要があると考える。本薬の製造販売用製剤は、割線のない 1mg 錠及び 5mg 錠であり 2.5mg BID 投与ができないこと、及び本薬の消失半減期は短く、5mg QD 投与は適当でないと考えられることから、強力な CYP3A4/5 阻害剤を併用する場合には、安全性を考慮して投与量を 2mg BID とすることを推奨する。

また、CYP3A4/5 誘導剤の併用については、リファンピシンとの併用により本薬の $AUC_{0-\infty}$ は 71% 減少したことから、本薬を増量することが望ましいと考える。しかしながら、強力な CYP3A4/5 誘導剤を併用した際の本薬の用量調節については検討していないことから、安全性の観点から、開始用量は変更せず、5mg BID から投与を開始し、患者の忍容性に応じて慎重に適宜漸増することを推奨する。

機構は、以下のように考える。

CYP3A4 阻害剤を併用する場合は、血漿中本薬濃度が上昇すると考えられるため、減量が必要となる可能性はあると考えるが、現時点において CYP3A4/5 阻害剤を併用した際の本薬の用量調節について検討した試験成績は得られていないことから、強力な CYP3A4 阻害剤を本薬と併用することは避けることが望ましいと考える。

また、CYP3A4 誘導剤を併用する場合は、血漿中本薬濃度が低下すると考えられるため、増量が必要となる可能性はあると考えるが、現時点において CYP3A4/5 誘導剤を併用した際の本薬の用量調節について検討した試験成績は得られていないことから、強力な CYP3A4 誘導剤を本薬と併用することは避けることが望ましいと考える。なお、本薬の増量を行う場合には、10mg BID を超えない範囲で、患者の忍容性に応じて慎重に増量されるべきと考える（「(iii) <審査の概略> (6) 1) 開始用法・用量及び用量調節について」の項参照）。

上記の内容については、添付文書等を用いて、適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第Ⅰ相試験2試験、第Ⅱ相試験1試験、及び国際共同第Ⅲ相試験1試験、並びに海外で実施された第Ⅰ相試験10試験及び第Ⅱ相試験2試験の計16試験が提出された。また、参考資料として、国際共同第Ⅲ相試験1試験、並びに海外で実施された第Ⅰ相試験8試験、第Ⅰ/Ⅱ相試験2試験、及び第Ⅱ相試験4試験の計15試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*1	主な評価項目	
評価	国内	A4061022	I	固形癌患者	12	<ul style="list-style-type: none"> 本薬 5mg 単回投与後、本薬 5mg BID 連日投与 本薬 5mg BID 連日投与 	安全性 PK	
		A4061044	I	固形癌患者	6	本薬 5mg、7mg 又は 10mg 単回投与後、5mg BID 連日投与	安全性 PK	
		A4061035	II	腎細胞癌患者	64	本薬 5mg BID	有効性 安全性	
	共同国際	A4061032	III	腎細胞癌患者	715 ①358 ②357	①本薬 5mg BID ②ソラフェニブ 400mg BID	有効性 安全性	
	海外	A4061007	I	健康成人	16	本薬 5mg 単回経口投与（空腹時又は食後）、若しくは本薬 1mg 単回静脈内投与	安全性 PK BA	
		A4061053	I	健康成人	30	本薬 5mg 単回投与（空腹時、中又は高脂肪食後）	安全性 PK	
		A4061021	I	健康成人	40	本薬 5mg 単回投与（処方 A 又は処方 B）	安全性 BE	
		A4061052	I	健康成人	60	本薬 5mg 単回投与（5mg 錠×1 又は 1mg 錠×5）	安全性 BE	
		A4061063	I	健康成人	42	本薬 5mg 単回投与（処方 B 又は製造販売用製剤）	安全性 BE	
		A4061003	I	健康成人	8	本薬 5mg 単回投与（ ¹⁴ C 標識体）	安全性 PK	
		A4061004	I	健康成人	35	本薬 5mg 単回投与、又はケトコナゾール 400mg QD を 7 日間連日投与し、4 日目に本薬 5mg 単回投与	安全性 PK	
		A4061026	I	健康成人	40	本薬 5mg 単回投与、又はリファンピシン連日投与後、本薬 5mg 単回投与	安全性 PK	
		A4060010	I	固形癌患者	36	コホート 1：本薬 10mg QD、10mg BID、20mg BID 又は 30mg BID（食後） コホート 2：本薬 20mg BID（食後） コホート 3：本薬 5mg BID（食後） コホート 4：本薬 15mg QD（食後） コホート 5：本薬 5mg BID（空腹時） コホート 6：投与初日に本薬 2mg BID 投与後、5mg BID（空腹時）	安全性 PK	
		A4061036	I	肝機能障害者、及び健康成人	24	本薬 5mg 単回投与	安全性 PK	
	A4061012	II	腎細胞癌患者	52	本薬 5mg BID	有効性 安全性		
	A4061023	II	腎細胞癌患者	62	本薬 5mg BID	有効性 安全性		
	参考	共同国際	A4061028	III	膀胱癌患者	630 ①314 ②316	①本薬 5mg BID/GEM ②プラセボ/GEM	安全性
		海外	A4061006	I	健康成人	42	本薬 5mg 単回投与（空腹時又は食後）	安全性 PK
			A4061018	I	健康成人	40	本薬 5mg 単回投与（空腹時）、1mg 単回投与（空腹時又は食後）	安全性 PK BA
A4061033			I	健康成人	56	本薬（結晶形 IV [18µm VMD]、結晶形 XLI [16µm VMD]、結晶形 XLI [7µm VMD] 又は SDD) 5mg 単回投与	安全性 PK BA	
A4061037			I	健康成人	20	本薬 5mg 単回投与（FCIR 錠、CR I、CR II 又は CR III）	安全性 PK BA	
A4061047			I	健康成人	68	本薬 5mg 単回投与（処方 B 又は製造販売用製剤）	安全性 PK BE	

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略*1	主な評価項目
		A4061050	I	健康成人	14	本薬 5mg、7mg 及び 10mg 単回投与	安全性 PK
		A4061019	I	固形癌患者	98	コホート 1：本薬 1mg BID 後、本薬 5mg BID /CBDCA/PTX コホート 2：本薬 3mg BID 後、本薬 5mg BID /CBDCA/PTX コホート 3：本薬 5mg BID 後、本薬 5mg BID /CBDCA/PTX コホート 4：本薬 5mg BID/PTX コホート 5：本薬 5mg BID 後、本薬 5mg BID/DTX コホート 6：本薬 5mg BID/Cape (1,000mg/m ²) コホート 7：本薬 5mg BID/Cape (1,250mg/m ²) コホート 8：本薬 5mg BID 後、本薬 5mg BID/CDDP/GEM コホート 9：本薬 5mg BID 後、本薬 5mg BID /CDDP/PEM	安全性 PK
		A5301005	I	固形癌患者	9	本薬 5mg BID/CP-868,596*2 60mg BID/DTX	安全性 PK
		A4061010	I / II	乳癌患者	第 I 相： 6 第 II 相： ①112 ②56	第 I 相：本薬 5mg BID/DTX 第 II 相：①本薬 5mg BID/DTX ②プラセボ/DTX	安全性
		A4061011	II	非小細胞肺癌患者	32	本薬 5mg BID	安全性
		A4061013	II	白血病又は骨髄異形成症候群の患者	12	本薬 5mg BID	安全性
		A4061014	II	甲状腺癌患者	60	本薬 5mg BID	安全性
		A4061015	II	黒色腫患者	32	本薬 5mg BID	安全性
		A4061016	I / II	肺癌患者	第 I 相： 8 第 II 相： ①69 ②34	第 I 相（空腹時）：本薬 5mg BID/GEM 第 II 相（食後）：①本薬 5mg BID/GEM ②GEM	安全性

QD：1日1回、BID：1日2回、GEM：ゲムシタピン塩酸塩、CBDCA：カルボプラチン、PTX：パクリタキセル、DTX：ドセタキセル水和物、Cape：カペシタビン、CDDP：シスプラチン、PEM：ペメトレキセドナトリウム水和物、VMD：体積平均粒子径、SDD：スプレードライ分散体、FCIR：即放性フィルムコーティング錠、CR：放出調節、PK：薬物動態、BA：バイオアベイラビリティ、BE：生物学的同源性、*1：本薬の投与経路は特に記載のない限り経口投与、*2：

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験8試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.2：A4061007試験<2009年7月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1.3：A4061053試験<2009年7月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.2：A4061021試験<2009年7月～9月>)
- 4) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.6：A4061052試験<2009年7月～9月>)

- 5) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2.7 : A4061063試験<2010年1月~2月>)
- 6) 海外第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : A4061003試験<20●●年●●月>)
- 7) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.1 : A4061004試験<20●●年●●月~●●月>)
- 8) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4.2 : A4061026 試験<20●●年●●月~20●●年●●月>)

(2) 国内臨床試験

1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.3 : A4061022試験<2007年2月~2009年8月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 12例) を対象に、本薬の安全性、PK、PD及び推奨用量を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内1施設で実施された。

用法・用量は、初期登録された6例目までは、本薬5mg単回経口投与後 (単回投与期)、28日間を1サイクルとして1回5mg BIDを連日経口投与することとされた。また、7例目以降の検討を実施する場合の用法・用量は、単回投与期は設定されず、28日間を1サイクルとして本薬5mg BIDを連日経口投与することとされた。

本試験に登録された12例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

初期登録された6例では、単回投与期及び第1サイクルまでが用量制限毒性 (Dose limiting toxicity、以下、「DLT」) 評価期間とされ、忍容性等が評価された。その結果、DLTが認められたのは1/6例 (Grade 3のタンパク尿及び疲労) のみであったため、7例目以降の登録が開始された。7例目以降に登録された6例では、第1サイクルにおいてDLTに相当する有害事象は認められなかった。以上の結果から、本薬の日本人患者に対する推奨開始用量は5mg BIDと決定された。

安全性について、試験期間中の死亡は認められなかった。

2) 国内第 I 相試験 (5.3.3.2.4 : A4061044試験<2008年7月~2010年4月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 6例) を対象に、本薬の安全性、PK及びPDを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内1施設で実施された。

用法・用量は、本薬5mg、7mg及び10mg単回経口投与後、5mg BIDを中止基準に該当するまで経口投与することとされた。

本試験に登録された6例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

安全性について、試験期間中 (治験薬最終投与後28日以内) の死亡は、1例認められた。当該症例の死因は、疾患進行とされ、本薬との因果関係は否定された。

3) 国内第 II 相試験 (5.3.5.2.4 : A4061035試験<2007年12月~実施中 [データカットオフ : 20●●年●●月●●日] >)

転移を有する腎細胞癌患者 (目標症例数 : 63例) 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非盲検非対照試験が、国内19施設で実施された。

用法・用量は、本薬5mg BIDを中止基準に該当するまで経口投与することとされた。なお、本薬5mg BIDを連続2週間投与し、①本薬と関連があるGrade 3以上の有害事象が認められていないこと、及び②血圧が150/90mmHgを超えず、かつ降圧薬の内服をしていないこと、をいずれも満たした症例は、治験担当医師の判断により増量可能 (用量レベル+1 : 7mg BID、+2 : 10mg BID) とされた。

本試験に登録された64例全例に本薬が投与され、有効性解析対象及び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率は下表のとおりであった。

最良総合効果及び奏効率（効果判定委員会判定、RECIST、64例）

最良総合効果	
完全奏効 (CR)	0例
部分奏効 (PR)	32例 (50.0%)
安定 (SD)	29例 (45.3%)
疾患進行 (PD)	1例 (1.6%)
評価不能	2例 (3.1%)
奏効率 [95%CI] (%)	50.0%[37.2%, 62.8%]

安全性について、投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は1例に認められた。当該症例の死因は、疾患進行とされ、本薬との因果関係は否定された。

(3) 国際共同試験

国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1：A4061032試験<2008年9月～実施中〔データカットオフ：2010年8月31日〕>）

一次治療として、①スニチニブリンゴ酸塩（以下、「スニチニブ」）、②インターフェロンアルファ（遺伝子組換え）（以下、「IFN-α」）とベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、「ベバシズマブ」）との併用、③テムシロリムス、又は④サイトカイン製剤による1レジメンの治療歴のある転移を有する腎細胞癌患者（目標症例数：650例^{*}）を対象に、本薬とソラフェニブの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、日本を含む22カ国175施設で実施された。

*：初版の治験実施計画書（2008年9月10日）では、目標症例数は腫瘍進行前の脱落例が考慮されず540例とされた。しかし、試験開始後、独立データモニタリング委員会との協議の上、盲検下で腫瘍進行前に治験中止となった患者データを評価した結果、全体の脱落率は25%と推定されたことから、腫瘍進行前の脱落例も考慮した目標症例数は650例と算出され、2008年9月10日に治験実施計画書が改訂された。

用法・用量は、本薬群には、本薬5mg BIDを経口投与することとされ、また対照のソラフェニブ群には、ソラフェニブ400mg BIDを経口投与することとされた。各治療薬は、疾患進行、不応容の毒性の発現又は患者が同意を撤回するまで継続投与することとされた。なお、本薬5mg BIDを連続2週間投与し、①治療薬と関連があるGrade 3以上の有害事象が認められていないこと、及び②血圧が150/90mmHgを超えず、かつ降圧薬の内服をしていないこと、をいずれも満たす場合には、本薬は増量可能（用量レベル+1：7mg BID、+2：10mg BID）とされた。

GCP不適合とされた8例（「Ⅲ. 2. GCP実地調査結果に対する機構の判断」の項参照）を除き、本試験に登録された715例（本薬群358例、ソラフェニブ群357例）全例が最大の解析対象集団（Full analysis set、以下、「FAS」）として、有効性解析対象集団とされた。また、FASのうち、治療薬が1回以上投与された706例（本薬群356例、ソラフェニブ群350例）が安全性解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は独立効果判定委員会（Independent review committee、以下、「IRC」）判定に基づくPFSとされた。本試験では有効性の最終解析に必要なイベント数（409件）の約50%（204件）が観察された時点で安全性及び無益性の評価を目的とした中間解析が計画されており、無益性の検討にはPampallona-Tsiatis Power boundary（パラメータ0.3）が用いられた。また、条件付き検出力に基づく症例数再設定も計画されていた（Biometrics 1999; 55: 853-7）。なお、当該中間解析において有効性に基づく早期中止は計画されていなかったが、最終解析時の有意水準の調整にLan and DeMetsの方法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数が用いられた。

中間解析は、治験責任医師判定に基づくPFSのイベント数に基づいて予測した時点で実施され、結果として、IRC判定に基づくPFSのイベント数は289件であった。中間解析の結果、独立データモニタリング委員会により、①安全性の懸念は認められない、②無益性の中止

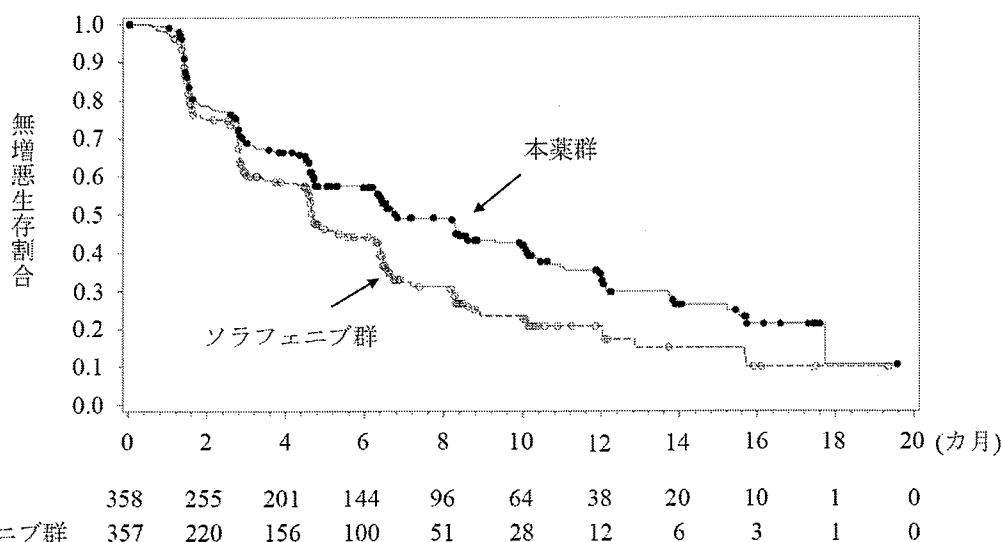
基準を満たしていない、及び③症例数再設定の必要はないと判断されたことから、当初の計画に従って試験を継続することが勧告された。

有効性について、本試験の主要評価項目として設定されたIRC判定に基づくPFSの最終解析の結果、試験開始前に設定されたソラフェニブ群に対する本薬群の優越性仮説が検証された。各群のPFSの最終解析結果及びKaplan-Meier曲線は下表及び下図のとおりであった。

PFSの最終解析結果 (FAS、IRC判定、2010年8月31日データカットオフ)

	本薬群	ソラフェニブ群
例数	358	357
死亡又は増悪数 (%)	189 (52.8)	206 (57.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	6.8 [6.3, 8.6]	4.7 [4.6, 6.3]
ハザード比*1 [95%CI]	0.664 [0.543, 0.813]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

*1: 層別因子 (ECOG PS及び前治療薬) により調整したCox比例ハザードモデル、*2: 層別log-rank検定 (ECOG PS及び前治療薬により層別)、有意水準0.023



PFSのKaplan-Meier曲線 (FAS、IRC判定、2010年8月31日データカットオフ)

安全性について、投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は、本薬群35/356例 (9.8%)、ソラフェニブ群23/350例 (6.6%) 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28例、ソラフェニブ群16例) を除く症例の死因は、本薬群では、脳血管発作、無力症、心肺不全、死亡、肺塞栓症、胃腸出血及び敗血症各1例、ソラフェニブ群では、死亡各2例、脳血管発作、全身健康状態低下、出血性十二指腸潰瘍、胃腸出血及び後腹膜出血/循環虚脱各1例であった。このうち、本薬群の無力症、胃腸出血及び敗血症各1例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

なお、GCP不適合とされた8例 (「III. 2. GCP実地調査結果に対する機構の判断」の項参照) において、投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は認められなかった。

(4) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.1 : A4060010試験<2002年4月~2002年12月>)

進行固形癌患者 (目標症例数: 36例) を対象に、本薬の最大耐量 (Maximum tolerated dose、以下、「MTD」)、安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外3施設で実施された。

用法・用量は、コホート1では、本薬10mgを食後単回経口投与後、引き続き30mgを食後単回経口投与し、その後食後反復投与することとされた。コホート2~4の用法は、食後反

復投与、コホート5及び6は空腹時反復投与とし、各コホートの用量は約100%ずつ漸増することとされた。ただし、検討コホートでDLTが1例に発現するか、検討コホートを含むいずれかのコホートで2例以上にGrade 2以上の同一のDLTが発現した場合には、用量漸増の割合は40%±10%に変更することとされた。

本試験に登録された36例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

DLTは、コホート1 (10mg QD、10mg BID、20mg BID、30mg BID) で3/6例 (高血圧3例、肝機能検査値上昇2例、発作2例及び無呼吸1例)、コホート2 (20mg BID) で3/4例 (高血圧2例、喀血1例及び口内炎1例)、コホート4 (15mg QD) で3/6例 (高血圧1例、口内炎1例及び肺炎/腸管虚血/血栓塞栓症1例)、コホート5 (5mg BID) で1/8例 (口内炎1例) 及びコホート6 (投与初日は2mg BID、その後、5mg BID) で1/6例 (下痢1例) に認められ、コホート3 (5mg BID) では認められなかった。以上より、本薬のMTDは、5mg BID空腹時投与と決定された。

安全性について、投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は、5例に認められた。これらの死亡例のうち、原疾患による死亡例 (3例) を除く症例の死因は、急性心停止及び心肺停止各1例であり、急性心停止については、本薬との因果関係は否定されなかった。

2) 海外第I相試験 (5.3.3.3.1 : A4061036試験<2008年5月~10月>)

健康成人及び肝機能障害者 (目標症例数 : 24例) を対象に、本薬の安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外2施設で実施された。

用法・用量は、本薬5mgを食事開始後30分以内に単回経口投与することとされた。

本試験に登録された24例全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は認められなかった。

3) 海外第II相試験 (5.3.5.2.1 : A4061012試験<2003年10月~2007年2月>)

転移を有する腎細胞癌患者 (目標症例数 : 52例) 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非盲検非対照試験が、海外8施設で実施された。

用法・用量は、本薬5mg BIDを中止基準に該当するまで経口投与することとされた。なお、本薬投与に対して腫瘍の反応が認められない患者のうち、8週間投与でGrade 3以上の有害事象の発現がなく、かつ本薬に対する忍容性が認められている場合には、治験担当医師の判断により用量を20%増量することが可能とされた。

本試験に登録された52例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率は下表のとおりであった。

最良総合効果及び奏効率 (治験責任医師判定、RECIST、52例)	
最良総合効果	
完全奏効 (CR)	2例 (3.8%)
部分奏効 (PR)	21例 (40.4%)
安定 (SD)	13例 (25.0%)
疾患進行 (PD)	11例 (21.2%)
判定不能・評価なし	2例 (3.8%)
欠測	3例 (5.8%)
奏効率 [95%CI]	44.2% [30.5%, 58.7%]

安全性について、投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は3例認められた。死因はいずれも疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

4) 海外第II相試験 (5.3.5.2.2 : A4061023試験<2006年3月~実施中 [データカットオフ : 2006年●月●日] >)

転移を有する腎細胞癌患者 (目標症例数 : 62例) 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非盲検非対照試験が、海外7施設で実施された。

用法・用量は、本薬5mg BIDを中止基準に該当するまで経口投与することとされた。なお、本薬5mg BIDを連続2週間投与し、①治験薬と関連があるGrade 3以上の有害事象が認められていないこと、及び②血圧が150/90mmHgを超えず、かつ降圧薬の内服をしていないこと、のいずれもを満たす症例は、治験担当医師の判断により増量可能(用量レベル+1:7mg BID、+2:10mg BID)とされた。

本試験に登録された62例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性解析対象とされた。有効性について、主要評価項目とされた奏効率は下表のとおりであった。

最良総合効果及び奏効率 (治験責任医師判定、RECIST、62例)	
最良総合効果	
完全奏効 (CR)	0例
部分奏効 (PR)	14例 (22.6%)
安定 (SD)	11例 (17.7%)
疾患進行 (PD)	15例 (24.2%)
判定不能・評価なし	8例 (12.9%)
欠測*	14例 (22.6%)
奏効率 [95%CI]	22.6% [12.9%, 35.0%]

*: ベースライン時に腫瘍評価を行ったがその後効果を判定できるデータが得られなかった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は5例に認められた。これらの死亡例のうち、原疾患による死亡例4例を除く症例の死因は、肝腎症候群であり、本薬との因果関係は否定された。

<参考資料>

(1) 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験6試験が提出され、当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

- 1) 海外第I相試験 (5.3.1.1.1: A4061006試験<20●●年●●月~20●●年●●月>)
- 2) 海外第I相試験 (5.3.1.2.1: A4061018試験<20●●年●●月~●●月>)
- 3) 海外第I相試験 (5.3.1.2.3: A4061033試験<20●●年●●月~●●月>)
- 4) 海外第I相試験 (5.3.1.2.4: A4061037試験<20●●年●●月~●●月>)
- 5) 海外第I相試験 (5.3.1.2.5: A4061047試験<20●●年●●月~●●月>)
- 6) 海外第I相試験 (5.3.3.1.2: A4061050試験<2009年8月>)

(2) 国際共同試験

国際共同第III相試験 (5.3.5.4.7: A4061028 試験<2007年7月~実施中 [データカットオフ: 20●●年●●月●●日]>)

進行膵癌患者(目標症例数: 596例)を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験が、日本を含む24の国又は地域159施設で実施された。

本試験に登録された632例のうち、治験薬(本薬又はプラセボ)が投与された613例(本薬/GEMシタピン塩酸塩(以下、「GEM」)群305例、プラセボ/GEM群308例)が安全性の解析対象とされた。安全性について、投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は、本薬/GEM群37例(原疾患による死亡32例、無力症、胃腸出血、栄養障害/腹膜炎、腹膜炎及び死亡各1例)、プラセボ/GEM群45例(原疾患による死亡36例、肺炎2例、腎不全、気道感染、腸管穿孔/腸閉塞、誤嚥性肺炎、敗血症、低血圧及び死亡各1例)であり、本薬/GEM群の無力症1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.2 : A4061019試験<2005年12月~2009年8月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 98例) を対象として、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9施設で実施された。

本試験に登録された98例全例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は11例に認められた。死因は、いずれも疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.6 : A5301005試験<2005年12月~2008年6月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 51例) を対象として、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2施設で実施された。

本試験に登録された48例全例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は1例に認められた。当該症例の死因は疾患進行とされ、本薬との因果関係は否定された。

3) 海外第 I / II 相試験 (5.3.5.4.1 : A4061010試験<2004年2月~●月、20●●年●月~20●●年●月>)

転移を有する乳癌患者 (目標症例数 : 174例) を対象として、本薬の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした二重盲検プラセボ対照試験が、海外43施設で実施された。

本試験に登録された174例中173例に治験薬 (本薬又はプラセボ) が投与され、投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は、本薬/ドセタキセル水和物 (以下、「DTX」) 群4例、プラセボ/DTX群1例に認められた。このうち、原疾患による死亡例4例 (本薬/DTX群4例) を除く症例の死因は、血胸1例であり、本薬との因果関係が否定された。

4) 海外第 II 相試験 (5.3.5.4.2 : A4061011試験<2005年2月~2007年7月>)

進行非小細胞肺癌患者 (目標症例数 : 32例) を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外8施設で実施された。

本試験に登録された32例全例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は4例に認められた。このうち、原疾患による死亡例2例を除く症例の死因は、死亡及び呼吸困難各1例であり、死亡1例については、本薬との因果関係は否定されなかった。

5) 海外第 II 相試験 (5.3.5.4.3 : A4061013試験<2003年●月~2004年●月>)

急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の患者 (目標症例数 : 12例) を対象として、本薬の有効性及び安全性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施設で実施された。

本試験に登録された12例全例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は2例に認められた。死因は、いずれも疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

6) 海外第 II 相試験 (5.3.5.4.4 : A4061014試験<2004年9月~2009年1月>)

甲状腺癌患者 (目標症例数 : 60例) を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外7施設で実施された。

本試験に登録された60例全例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は8例に認められた。このうち、原疾患による死亡例3例を除く症例の死因は、死亡、肺炎、心肺停止、多臓器不全及び呼吸不全各1例であり、心肺停止1例については、本薬との因果関係は否定されなかった。

7) 海外第 II 相試験 (5.3.5.4.5 : A4061015試験<2004年12月~2008年4月>)

転移を有する黒色腫患者（目標症例数：32例）を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外5施設で実施された。

本試験に登録された32例全例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は9例に認められた。このうち、原疾患による死亡例3例を除く症例の死因は、呼吸停止、心停止、腸管穿孔、肺塞栓症、全身健康状態低下及び脳血管発作各1例であり、腸管穿孔1例については、本薬との因果関係は否定されなかった。

8) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.4.6：A4061016試験＜2005年7月～2008年3月＞）

進行膀胱癌患者（目標症例数：111例）を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化並行群間比較試験が、海外30施設で実施された。

本試験に登録された111例のうち、本薬が投与された107例が安全性解析対象とされ、投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡は21例に認められた。このうち、原疾患による死亡例11例を除く症例の死因は、本薬/GEM群8例（感染/多臓器不全、死亡、腹膜炎、汎血球減少症/播種性血管内凝固/虚血性大腸炎、腹腔内血腫、悪液質/全身健康状態低下、敗血症性ショック及び蓄膿各1例）、GEM群2例（急性心筋梗塞及び呼吸困難/下気道感染各1例）であり、腹膜炎及び汎血球減少症/播種性血管内凝固/虚血性大腸炎各1例については、本薬との因果関係は否定されなかった。

＜審査の概略＞

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、転移を有する腎細胞癌患者の二次治療における本薬の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（A4061032試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、A4061032試験において本薬が投与された日本人26例とともに、A4061032試験と同一用法・用量で転移を有する日本人腎細胞癌患者を対象に実施された国内第Ⅱ相試験（A4061035試験）を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、転移を有する腎細胞癌患者の二次治療における本薬のPFS延長効果は示されたと判断した。なお、本薬の臨床的有用性の評価については、「(4) 臨床的位置付けについて」の項に記載する。

1) 対照群の設定について

申請者は、A4061032試験の対照群としてソラフェニブを設定したことについて、試験計画時点における以下の背景から、適切であったと説明している。

- ソラフェニブは、サイトカイン製剤に治療抵抗性を示した転移を有する腎細胞癌患者に対して、プラセボと比較して有意なPFSの延長を示した唯一の薬剤であったこと。
- 他の血管新生阻害剤（哺乳類ラパマイシン標的タンパク（mTOR）阻害剤を含む）に治療抵抗性を示した転移を有する腎細胞癌患者に対するソラフェニブの有効性は確立していなかったが、後向きの研究により、ソラフェニブ投与はこれらの患者で腫瘍縮小が得られることが報告されていたこと（J Urology 2008; 179: 81-6）。
- 診療ガイドラインである米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer（以下、「NCCNガイドライン」）（v.2.2007）において、ソラフェニブはチロシンキナーゼ阻害剤に治療抵抗性を示した転移を有する腎細胞癌患者に対する治療選択肢の一つであると記載されていたこと。また、当時の欧州診療ガイドラインの一つである Guidelines on Renal Cell Carcinoma（European

Association of Urology 2007) において、ソラフェニブは転移を有する腎細胞癌に対する二次治療として推奨されていたこと。

機構は、以下のように考える。

A4061032 試験における対象患者の一部、すなわちスニチニブ、IFN- α /ベバシズマブ又はテムシロリムスによる一次治療に治療抵抗性を示した各患者に対するソラフェニブの有効性は、現時点においても明らかではないと考える。しかしながら、ソラフェニブは、A4061032 試験の計画時点において、国内外で転移を有する腎細胞癌患者の二次治療における治療選択肢の一つであったと考えられることから、A4061032 試験の対照群としてソラフェニブが設定されたことは適切であったと考える。

2) 有効性の評価項目について

機構は、A4061032 試験の主要評価項目として PFS を設定したことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

転移を有する腎細胞癌患者に対しては、本試験の計画時において、すでに複数の薬剤が承認されており、全生存期間 (Overall survival、以下、「OS」) はこれらの薬剤が後治療として使用されることにより交絡する可能性があった。一方、PFS は、OS とは異なり後治療の影響を受けることがなく、OS を代替する最も適切な評価項目であることに加えて、追跡調査期間が OS より短くなる利点があること (Nat Rev Urol 2010; 7: 367-8, Curr Oncol Rep 2009; 11: 1-2) から、PFS を主要評価項目と設定することが適切であると判断した。なお、米国食品医薬品局 (FDA) 及び欧州医薬品庁 (EMA) の抗悪性腫瘍剤の臨床評価に関するガイダンス*において、病勢進行後の治療が全生存期間 (Overall survival、以下、「OS」) の延長を検出することに影響を与える可能性があることから、OS の代替エンドポイントとして PFS が容認される場合がある旨が記載されている。

* : FDA

- Guidance for industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics (May 2007)
- Guidance for Industry: Cancer Drugs and Biological Products – Clinical Data in Marketing Applications (Oct 2001)

EMA

- Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (Dec 2011)

機構は、以下のように考える。

腎細胞癌領域において、PFS が OS を代替する最も適切な評価項目であるとする申請者の上記の説明部分については、当該患者集団において PFS の延長が OS の延長に寄与することを示す根拠は十分には示されていないことから、現時点では妥当とは言えないと考える。

また、PFS の結果を基に薬剤の有効性を評価することが可能な場合もあるものの、当該患者に対する治療目的は延命であることを考慮すると、A4061032 試験の主要評価項目としては OS を設定した方が適切であったと考える。

一方、本薬の有効性については、A4061032 試験の副次評価項目ではあるものの、その OS の結果としては、本薬の投与により OS が対照と設定された既承認のソラフェニブと比較して悪化することを示唆させるものでなかったことから、PFS の結果を基に一定の評価を行うことは可能であると判断した。なお、本薬の臨床的有用性の評価については、「(3) 安全性について」の項における検討を踏まえ、「(4) 臨床的位置付けについて」の項に記載した。

3) 有効性の評価結果について

A4061032 試験の主要評価項目である IRC 判定に基づく PFS は、ソラフェニブ群と比較して本薬群で統計学的に有意に延長した (「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 国

際共同第Ⅲ相試験」の項参照)。なお、感度解析として実施された、治験責任医師評価に基づく PFS の結果、及び IRC 判定による前治療別の PFS の結果は下表のとおりであった。

PFSの最終解析結果 (FAS、治験責任医師判定、2010年8月31日データカットオフ)

	本薬群	ソラフェニブ群
例数	358	357
死亡又は増悪数 (%)	198 (55.3)	223 (62.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.3 [6.6, 10.1]	5.6 [4.7, 6.5]
ハザード比*1 [95%CI]	0.654 [0.538, 0.794]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

*1: 層別因子 (ECOG PS及び前治療薬) により調整したCox比例ハザードモデル、*2: 層別log-rank 検定 (ECOG PS及び前治療薬により層別)

前治療別のPFS結果 (FAS、IRC判定、2010年8月31日データカットオフ)

前治療	スニチニブを含むレジメン		ベバシズマブを含むレジメン		テムシロリムスを含むレジメン		サイトカイン製剤を含むレジメン	
	本薬群	ソラフェニブ群	本薬群	ソラフェニブ群	本薬群	ソラフェニブ群	本薬群	ソラフェニブ群
例数	192	193	28	28	12	11	126	125
死亡又は増悪数 (%)	115 (59.9)	118 (61.1)	18 (64.3)	13 (46.4)	6 (50.0)	6 (54.5)	50 (39.7)	69 (55.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	4.8 [4.5, 6.5]	3.4 [2.8, 4.7]	4.2 [2.8, 6.5]	4.7 [2.8, 6.7]	10.1 [1.5, 10.2]	5.3 [1.5, 10.1]	12.1 [10.1, 13.9]	6.5 [6.3, 8.3]
ハザード比*1 [95%CI]	0.73 [0.57, 0.95]		1.19 [0.58, 2.44]		0.60 [0.16, 2.31]		0.46 [0.32, 0.68]	

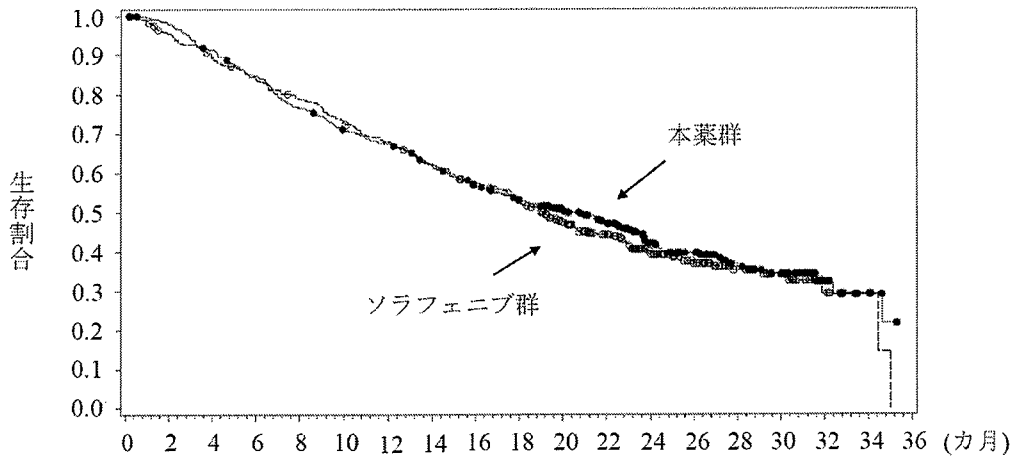
*1: 層別因子 (ECOG PS) により調整した Cox 比例ハザードモデル

また、副次評価項目の一つである OS の最終解析結果、及び前治療別の OS の結果は下表のとおりであった。なお、投与を中止した患者 (本薬群 317 例、ソラフェニブ群 327 例) のうち、本薬群では 54.3% (172 例)、ソラフェニブ群では 56.3% (184 例) が後治療を受けていた。

OSの最終解析結果 (FAS、2010年8月31日データカットオフ)

	本薬群	ソラフェニブ群
例数	358	357
死亡 (%)	208 (58.1)	213 (59.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	20.1 [16.8, 23.4]	19.2 [17.4, 21.6]
ハザード比*1 [95%CI]	0.949 [0.783, 1.151]	
p 値 (片側) *2	0.2992	

*1: 層別因子 (ECOG PS及び前治療薬) により調整したCox比例ハザードモデル、*2: 層別log-rank 検定 (ECOG PS及び前治療薬により層別)



at risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
本薬群	358	348	323	299	270	249	236	213	192	177	151	126	85	69	44	35	14	5	0
ソラフェニブ群	357	335	314	294	274	255	236	214	198	177	141	114	84	58	37	26	9	4	0

OS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2011年11月1日データカットオフ)

前治療別のOS結果 (FAS、2011年11月1日データカットオフ)

前治療	スニチニブを含むレジメン		ベバシズマブを含むレジメン		テムシロリムスを含むレジメン		サイトカイン製剤を含むレジメン	
	本薬群	ソラフェニブ群	本薬群	ソラフェニブ群	本薬群	ソラフェニブ群	本薬群	ソラフェニブ群
例数	192	193	28	28	12	11	126	125
死亡 (%)	129 (67.2)	131 (67.9)	21 (75.0)	15 (53.6)	7 (58.3)	10 (90.9)	51 (40.5)	57 (45.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	15.2 [12.8, 18.3]	16.2 [13.7, 19.0]	15.2 [9.2, 20.0]	19.8 [12.4, NE]	14.0 [3.8, NE]	9.1 [5.7, 14.7]	29.4 [24.5, NE]	27.8 [23.1, 34.5]
ハザード比*1 [95%CI]	0.982 [0.770, 1.253]		1.584 [0.813, 3.086]		0.470 [0.166, 1.327]		0.813 [0.555, 1.191]	

*1: 層別因子 (ECOG PS) により調整した Cox 比例ハザードモデル、NE: 推定不能

機構は、以下のように考える。

A4061032 試験において、本薬群のソラフェニブ群に対する IRC 判定に基づく PFS の優越性が検証されたこと (「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 国際共同第III相試験」の項参照)、及び本薬投与により OS が短縮する傾向は認められていないことを確認した。

前治療別の有効性について、前治療の違いにより効果の大きさが異なる傾向が示唆されているものの、検討された前治療別の症例数が少なく十分な評価が困難であることを考慮すると、全患者集団の有効性の結果を否定する部分集団は認められていないと考える。

4) 日本人患者における有効性について

A4061032 試験における日本人集団での PFS の結果は、下表のとおりであった。

日本人患者におけるPFSの解析結果 (FAS、IRC判定、2010年8月31日データカットオフ)

	本薬群	ソラフェニブ群
例数	25	29
死亡又は増悪数 (%)	7 (28.0)	13 (44.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.1 [8.6, NE]	4.9 [2.8, 6.6]
ハザード比 ^{*1} [95%CI]	0.390 [0.130, 1.173]	
p 値 (片側) ^{*2}	0.0401	

*1: 層別因子 (ECOG PS及び前治療薬) により調整したCox比例ハザードモデル、*2: 層別log-rank検定 (ECOG PS及び前治療薬により層別)、NE: 推定不能

機構は、一次治療に治療抵抗性を示した転移を有する日本人腎細胞癌患者における PFS の成績について、症例数は限られているものの、A4061032 試験の全患者集団と同様の成績が示されていると考える。

(3) 安全性について (有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討を行った結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、高血圧、甲状腺機能異常、血栓塞栓症、出血関連事象、消化管穿孔、可逆性後白質脳症候群、ヘモグロビン又はヘマトクリット上昇、タンパク尿、肝機能障害、創傷治癒遅延、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発声障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は日本人腎細胞癌患者において忍容可能であると判断した。

1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、A4061032 試験において認められた本薬群及びソラフェニブ群の安全性に係る情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

A4061032 試験において、本薬群及びソラフェニブ群の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (A4061032 試験)		
	本薬群、356 例 例 (%)	ソラフェニブ群、350 例 例 (%)
全有害事象	339 (95.2)	342 (97.7)
Grade 3/4 の有害事象	226 (63.5)	234 (66.9)
Grade 5 の有害事象	34 (9.6)	24 (6.9)
重篤な有害事象	108 (30.3)	109 (31.1)
投与中止に至った有害事象	33 (9.3)	43 (12.3)
減量に至った有害事象	92 (25.8)	70 (20.0)
休薬に至った有害事象	198 (55.6)	217 (62.0)

また、本薬群でソラフェニブ群よりも5%以上高かった有害事象は、高血圧、疲労、食欲減退、悪心、発声障害、嘔吐、無力症、甲状腺機能低下症及び消化不良であり、Grade 3以上では疲労のみであった (下表)。一方、ソラフェニブ群で本薬群よりも5%以上高かった有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、そう痒症、貧血、紅斑及び脱毛症であり、Grade 3以上では手掌・足底発赤知覚不全症候群のみであった (下表)。

本薬群で発現率が10%以上の有害事象 (A4061032 試験)

PT	本薬群、356 例			ソラフェニブ群、350 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	339 (95.2)	180 (50.6)	20 (5.6)	342 (97.7)	179 (51.1)	36 (10.3)
下痢	194 (54.5)	36 (10.1)	1 (0.3)	184 (52.6)	23 (6.6)	3 (0.9)
高血圧	144 (40.4)	55 (15.4)	1 (0.3)	101 (28.9)	37 (10.6)	1 (0.3)
疲労	139 (39.0)	39 (11.0)	2 (0.6)	112 (32.0)	17 (4.9)	1 (0.3)
食欲減退	120 (33.7) *	16 (4.5)	1 (0.3)	97 (27.7)	13 (3.7)	0
悪心	113 (31.7)	8 (2.2)	1 (0.3)	76 (21.7)	4 (1.1)	0
発声障害	108 (30.3)	0	0	46 (13.1)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	96 (27.0)	17 (4.8)	0	177 (50.6)	55 (15.7)	0
体重減少	88 (24.7)	8 (2.2)	0	73 (20.9)	5 (1.4)	0
嘔吐	84 (23.6)	11 (3.1)	1 (0.3)	61 (17.4)	3 (0.9)	0
無力症	71 (19.9) *	16 (4.5)	2 (0.6)	46 (13.1)	8 (2.3)	1 (0.3)
便秘	71 (19.9)	4 (1.1)	0	72 (20.6)	3 (0.9)	0
甲状腺機能低下症	68 (19.1)	1 (0.3)	0	29 (8.3)	0	0
咳嗽	54 (15.2)	3 (0.8)	0	57 (16.3)	2 (0.6)	0
関節痛	53 (14.9)	5 (1.4)	2 (0.6)	39 (11.1)	5 (1.4)	0
呼吸困難	53 (14.9) *	6 (1.7)	2 (0.6)	42 (12.0) *	6 (1.7)	2 (0.6)
粘膜の炎症	53 (14.9)	5 (1.4)	0	42 (12.0)	2 (0.6)	0
口内炎	53 (14.9)	5 (1.4)	0	44 (12.6)	1 (0.3)	0
腹痛	51 (14.3)	7 (2.0)	1 (0.3)	38 (10.9)	3 (0.9)	0
背部痛	50 (14.0)	9 (2.5)	0	45 (12.9)	6 (1.7)	0
頭痛	49 (13.8)	2 (0.6)	0	39 (11.1)	0	0
四肢痛	45 (12.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	48 (13.7)	2 (0.6)	0
発疹	44 (12.4)	1 (0.3)	0	110 (31.4)	14 (4.0)	0
タンパク尿	39 (11.0)	11 (3.1)	0	26 (7.4)	6 (1.7)	0
皮膚乾燥	36 (10.1)	0	0	37 (10.6)	0	0
味覚異常	36 (10.1)	0	0	28 (8.0)	0	0
消化不良	36 (10.1)	0	0	8 (2.3)	0	0

* : Grade 5 を 1 例含む

機構は、以下のように考える。

本薬の安全性について、対照とされた既承認のソラフェニブと比較して特段に優れるものではないと考えるが、有害事象の種類は概ね共通しており、忍容可能と判断した。

ただし、発現率に差異が認められる事象もあり、高血圧、疲労、食欲減退、悪心、発声障害、嘔吐、無力症、甲状腺機能低下症、消化不良及び浮動性めまいについては、ソラフェニブ群より本薬群で発現率が高かった。これらの情報については、適切に情報提供し、本薬と同様に血管新生阻害作用を有する薬剤であっても、各有害事象の発現率が異なることを理解して使用される必要があると考える。また、Grade 3 以上の手掌・足底発赤知覚不全症候群については、ソラフェニブ群と比較して本薬群で発現率が低かったものの、外国人患者と比較して日本人患者で高かったことから（「2）国内外の安全性の差異について」の項参照）、ソラフェニブと同様に注意が必要な有害事象であると考え。

2) 国内外の安全性の差異について

機構は、国内外の安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

A4061032 試験における本薬群について、日本人患者又は外国人患者で10%以上に発現した有害事象は下表のとおりであった。

A4061032 試験の本薬群における主な有害事象のうち、日本人患者で外国人患者よりも10%以上高かった事象は、発声障害、高血圧、手掌・足底発赤知覚不全症候群、甲状腺機能

低下症、口内炎及び味覚異常であった。全患者集団での発現率が5%未満であった有害事象のうち、日本人患者で外国人患者よりも10%以上高かった事象は、鼻咽頭炎、胃炎及びリパーゼ増加であった。Grade 3以上の有害事象のうち、日本人患者で外国人患者よりも5%以上高かった事象は、高血圧、食欲減退、手掌・足底発赤知覚不全症候群及びリパーゼ増加であったが、当該有害事象により本薬の投与中止とした日本人患者はいなかった。

以上の結果から、本薬の安全性に関して国内外で臨床的に問題となる差異は認められないと考える。

日本人患者又は外国人患者のいずれかで発現率が10%以上の有害事象 (A4061032 試験)

PT	本薬群				ソラフェニブ群			
	日本人患者、25例 例 (%)		外国人患者、331例 例 (%)		日本人患者、29例 例 (%)		外国人患者、321例 例 (%)	
	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4	全 Grade	Grade 3/4
有害事象発現例数	25 (100)	17 (68.0)	314 (94.9)	183 (55.3)	29 (100)	24 (82.8)	313 (97.5)	191 (59.5)
下痢	14 (56.0)	1 (4.0)	180 (54.4)	36 (10.9)	15 (51.7)	2 (6.9)	169 (52.6)	24 (7.5)
高血圧	16 (64.0)	11 (44.0)	128 (38.7)	45 (13.6)	18 (62.1)	13 (44.8)	83 (25.9)	25 (7.8)
疲労	11 (44.0)	3 (12.0)	128 (38.7)	38 (11.5)	7 (24.1)	0	105 (32.7)	18 (5.6)
食欲減退	8 (32.0)	4 (16.0)	112 (33.8) *	13 (3.9)	3 (10.3)	2 (6.9)	94 (29.3)	11 (3.4)
悪心	2 (8.0)	0	111 (33.5)	9 (2.7)	2 (6.9)	0	74 (23.1)	4 (1.2)
発声障害	17 (68.0)	0	91 (27.5)	0	8 (27.6)	0	38 (11.8)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	16 (64.0)	4 (16.0)	80 (24.2)	13 (3.9)	25 (86.2)	7 (24.1)	152 (47.4)	48 (15.0)
体重減少	6 (24.0)	0	82 (24.8)	8 (2.4)	1 (3.4)	0	72 (22.4)	5 (1.6)
嘔吐	4 (16.0)	0	80 (24.2)	12 (3.6)	3 (10.3)	0	58 (18.1)	3 (0.9)
無力症	0	0	71 (21.5) *	18 (5.4)	0	0	46 (14.3)	9 (2.8)
便秘	4 (16.0)	0	67 (20.2)	4 (1.2)	7 (24.1)	0	65 (20.2)	3 (0.9)
甲状腺機能低下症	11 (44.0)	0	57 (17.2)	1 (0.3)	7 (24.1)	0	22 (6.9)	0
咳嗽	2 (8.0)	0	52 (15.7)	3 (0.9)	5 (17.2)	0	52 (16.2)	2 (0.6)
粘膜の炎症	0	0	53 (16.0)	5 (1.5)	0	0	42 (13.1)	2 (0.6)
関節痛	2 (8.0)	0	51 (15.4)	7 (2.1)	2 (6.9)	0	37 (11.5)	5 (1.6)
口内炎	9 (36.0)	0	44 (13.3)	5 (1.5)	5 (17.2)	0	39 (12.1)	1 (0.3)
呼吸困難	0	0	53 (16.0) *	8 (2.4)	0	0	42 (13.1) *	8 (2.5)
腹痛	2 (8.0)	0	49 (14.8)	8 (2.4)	0	0	38 (11.8)	3 (0.9)
背部痛	4 (16.0)	0	46 (13.9)	9 (2.7)	3 (10.3)	0	42 (13.1)	6 (1.9)
頭痛	2 (8.0)	0	47 (14.2)	2 (0.6)	0	0	39 (12.1)	0
四肢痛	0	0	45 (13.6)	2 (0.6)	0	0	48 (15.0)	2 (0.6)
発疹	4 (16.0)	0	40 (12.1)	1 (0.3)	13 (44.8)	2 (6.9)	97 (30.2)	12 (3.7)
タンパク尿	3 (12.0)	1 (4.0)	36 (10.9)	10 (3.0)	3 (10.3)	1 (3.4)	23 (7.2)	5 (1.6)
味覚異常	7 (28.0)	0	29 (8.8)	0	2 (6.9)	0	26 (8.1)	0
皮膚乾燥	2 (8.0)	0	34 (10.3)	0	0	0	37 (11.5)	0
消化不良	2 (8.0)	0	34 (10.3)	0	0	0	8 (2.5)	0
脱毛症	2 (8.0)	0	12 (3.6)	0	11 (37.9)	0	102 (31.8)	0
そう痒症	0	0	24 (7.3)	0	0	0	44 (13.7)	0
貧血	0	0	13 (3.9)	2 (0.6)	0	0	41 (12.8)	14 (4.4)
発熱	2 (8.0)	0	23 (6.9)	3 (0.9)	6 (20.7)	1 (3.4)	30 (9.3)	0
紅斑	1 (4.0)	0	7 (2.1)	0	2 (6.9)	0	33 (10.3)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	4 (16.0)	0	11 (3.3)	0	1 (3.4)	0	8 (2.5)	0
胃炎	3 (12.0)	0	1 (0.3)	0	2 (6.9)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
歯肉痛	3 (12.0)	0	8 (2.4)	0	0	0	3 (0.9)	0
リパーゼ増加	3 (12.0)	2 (8.0)	6 (1.8)	0	6 (20.7)	5 (17.2)	13 (4.0)	7 (2.2)
血中アマミラーゼ増加	2 (8.0)	0	4 (1.2)	0	5 (17.2)	0	9 (2.8)	1 (0.3)
口唇炎	1 (4.0)	0	1 (0.3)	0	3 (10.3)	0	2 (0.6)	0
ざ瘡	0	0	2 (0.6)	0	5 (17.2)	0	1 (0.3)	0
ALT 増加	0	0	8 (2.4)	1 (0.3)	3 (10.3)	2 (6.9)	10 (3.1)	4 (1.2)
AST 増加	0	0	4 (1.2)	1 (0.3)	3 (10.3)	1 (3.4)	10 (3.1)	3 (0.9)
多形紅斑	0	0	0	0	3 (10.3)	3 (10.3)	1 (0.3)	0

* : Grade 5 を 1 例含む

機構は、以下のように考える。

A4061032 試験において、国内外で全 Grade の発現率に差異が認められた有害事象（発声障害、高血圧、手掌・足底発赤知覚不全症候群、甲状腺機能低下症、口内炎、味覚異常、鼻咽頭炎、胃炎及びビリパーゼ増加）、並びに Grade 3 以上の発現率に差異が認められた有害事象（高血圧、食欲減退、手掌・足底発赤知覚不全症候群及びビリパーゼ増加）については特に注意する必要があると考える。したがって、当該情報については、資材を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

3) 高血圧

申請者は、本薬投与による高血圧について、以下のように説明している。

A4061032 試験において、高血圧は、本薬群 144/356 例 (40.4%)、ソラフェニブ群 101/350 例 (28.9%) に認められた。Grade 3 以上は、本薬群 56/356 例 (15.7%)、ソラフェニブ群 38/350 例 (10.9%) であった。また、高血圧クリーゼの発現は、本薬群 2/356 例 (0.6%)、ソラフェニブ群では 0/350 例であり、本薬群ではいずれも Grade 3 以上であった。

A4061032 試験において、治験薬初回投与後に降圧薬を投与開始又は増量したのは、本薬群 194/356 例 (54.5%)、ソラフェニブ群 137/350 例 (39.1%) であり、各群で投与された主な降圧薬は、アムロジピン、アムロジピンベシル酸塩、アテノロール、ヒドロクロロチアジド及びリシノプリルであった。なお、薬物動態学的相互作用の観点から A4061032 試験を含む臨床試験では、高血圧に対してカルシウム拮抗薬を用いる場合には、CYP3A4/5 の阻害作用が低いアムロジピン、ベプリジル及びフェロジピンの使用を推奨し、中等度の CYP3A4/5 の阻害作用を有するベラパミル、ニフェジピン、ニカルジピン及びジルチアゼムについては使用可能としたが第一選択薬としないこととした。

A4061032 試験、A4061035 試験、A4061012 試験及び A4061023 試験の計 4 試験の結果から、高血圧の発現時期（中央値）は、「収縮期血圧 150mmHg 超、又は拡張期血圧 100mmHg 超」となるのは本薬投与開始後 4 週間以内、「拡張期血圧の変化量が 20mmHg 超」となるのは本薬投与開始後 8 週間以内であった。

機構は、以下のように考える。

高血圧の発現が多く認められていることに加え、少数例であるが高血圧クリーゼも認められており、本薬投与時には高血圧の発現に注意が必要であると考え。したがって、本薬投与中は定期的に血圧のモニタリングを行い、高血圧の発現が認められた場合には降圧薬の投与等の適切な処置を実施するよう注意喚起する必要があると考える。また、臨床試験において使用された降圧薬や投与状況等については、本薬投与に際して参考になると考えることから、情報提供することが望ましいと考える。

4) 甲状腺機能障害

申請者は、本薬投与による甲状腺機能障害について、以下のように説明している。

A4061032 試験において、甲状腺機能低下症は、本薬群 68/356 例 (19.1%)、ソラフェニブ群 29/350 例 (8.3%) に認められた。このうち、Grade 3 以上は、本薬群 1/356 例 (0.3%)、ソラフェニブ群 0/350 例であった。また、甲状腺機能亢進症は、本薬群 4/356 例 (1.1%)、ソラフェニブ群 4/350 例 (1.1%) に認められた。Grade 3 以上では、本薬群 0/356 例、ソラフェニブ群 1/350 例 (0.3%) に認められた。血中甲状腺刺激ホルモン（以下、「TSH」）増加*は、本薬群 17/356 例 (4.8%)、ソラフェニブ群 9/350 例 (2.6%) に認められた。Grade 3 以上では、本薬群 0/356 例、ソラフェニブ群 1/350 例 (0.3%) に認められた。

* : A4061032 試験では甲状腺機能検査のうち、投与前後の測定が必須だったのは TSH のみであった。

A4061032 試験において、治験薬初回投与後に甲状腺治療薬を投与開始又は増量したのは、

本薬群 94/356 例 (26.4%)、ソラフェニブ群 48/350 例 (13.7%) であり、各群で投与された主な甲状腺治療薬は、レボチロキシナトリウムであった。

機構は、以下のように考える。

甲状腺機能障害のうち、特に甲状腺機能低下症については、ソラフェニブ群と比較して本薬群で発現率が高いことから注意が必要であると考え。ただし、Grade 3 以上の甲状腺機能低下症の発現は限られていることから、ソラフェニブと同様に本薬の投与前及び投与中は甲状腺機能を定期的にモニタリングし、必要な処置を行う必要があると考える。

5) 血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による動脈血栓塞栓症（「動脈の塞栓および血栓」の MedDRA 標準検索式を用いて特定）及び静脈血栓塞栓症（「静脈の塞栓および血栓」の MedDRA 標準検索式を用いて特定）について、以下のように説明している。

A4061032 試験において、動脈血栓塞栓症の発現は、本薬群 4/356 例 (1.1%、一過性脳虚血発作 3 例、網膜動脈閉塞 1 例)、ソラフェニブ群 3/350 例 (0.9%、心筋梗塞 2 例、虚血性脳卒中 1 例) に認められた。Grade 3 以上は、本薬群 4/356 例 (1.1%)、ソラフェニブ群 2/350 例 (0.6%) であった。また、静脈血栓塞栓症の発現は、本薬群 11/356 例 (3.1%)、ソラフェニブ群 2/350 例 (0.6%) に認められた。Grade 3 以上は、本薬群 10/356 例 (2.8%)、ソラフェニブ群 2/350 例 (0.6%) であり、本薬群の 1 例は肺塞栓症により死亡した。

機構は、血栓塞栓症について、静脈血栓塞栓症による死亡例が認められており、本薬と同様に血管新生阻害作用を有するソラフェニブにおいても当該事象が注意喚起されていることも踏まえると、注意が必要であると考え。

6) 出血関連事象

申請者は、本薬投与による出血関連事象（「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」及び「出血関連臨床検査用語」の MedDRA 標準検索式を用いて特定）について、以下のように説明している。

A4061032 試験において、出血関連事象は、本薬群 58/356 例 (16.3%)、ソラフェニブ群 64/350 例 (18.3%) に認められた。Grade 3 以上は、本薬群 6/356 例 (1.7%、脳出血、胃出血、血尿、喀血、下部消化管出血及びメレナ各 1 例)、ソラフェニブ群 14/350 例 (4.0%、胃腸出血 3 例、喀血 2 例、出血性十二指腸潰瘍、血便排泄、出血、下部消化管出血、メレナ、不正子宮出血、肺出血、後腹膜出血及び上部消化管出血各 1 例) であった。本薬群で胃出血により 1 例、ソラフェニブ群で出血性十二指腸潰瘍、胃腸出血及び後腹膜出血により各 1 例が死亡した。

機構は、以下のように考える。

出血関連事象により死亡例も認められており、他の血管新生阻害作用を有する薬剤と同様に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験で出血関連事象の発現により死亡例が認められたことについて情報提供した上で、患者の慎重な選択及び出血関連事象が発現した際に適切な処置を実施するよう注意喚起する必要があると考える。

7) 消化管穿孔

申請者は、本薬投与による消化管穿孔（「消化管の穿孔」の MedDRA 標準検索式を用いて特定）について、以下のように説明している。

A4061032 試験において、消化管穿孔は、本薬群 5/356 例 (1.4%、肛門膿瘍 2 例、腹部膿瘍、痔瘻、胃腸吻合部漏出及び消化管穿孔各 1 例)、ソラフェニブ群 0/350 例に認められ、このうち本薬群 1 例が Grade 3 であり (0.3%、腹部膿瘍 1 例) であった。

また、A4061015 試験において、腸管穿孔により 1 例が死亡した。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、消化管穿孔を発現し、死亡に至った例も認められており、注意が必要であると考え。したがって、消化管穿孔において死亡例が認められたこと、及び A4061032 試験における消化管穿孔の発現率が、ソラフェニブ群よりも本薬群で高かったことについては、適切に情報提供する必要があると考える。

8) 可逆性後白質脳症症候群

申請者は、本薬投与による可逆性後白質脳症症候群 (MedDRA 基本語で、可逆性後白質脳症症候群及び白質脳症) について、以下のように説明している。

本薬が単独投与された試験 (A4060010、A4061011、A4061012、A4061014、A4061015、A4061022、A4061023、A4061032、A4061035 及び A4061044 試験) において、可逆性後白質脳症症候群は 1/699 例 (A4061014 試験)、白質脳症は 2/699 例 (A4061032 試験の本薬群で 1 例、A4061035 試験で 1 例 (日本人患者)) に認められ、いずれも重篤な有害事象とされた。

機構は、可逆性後白質脳症症候群の発現率は低いものの、日本人患者においても重篤な有害事象として発現が認められていることから、発現状況について情報提供した上で、適切に注意喚起する必要があると考える。

9) ヘモグロビン又はヘマトクリット上昇

申請者は、本薬投与によるヘモグロビン又はヘマトクリット上昇について、以下のように説明している。

A4061032 試験において、赤血球増加症の発現は、本薬群 3/356 例 (0.8%)、ソラフェニブ群 0/350 例に認められ、このうち本薬群の 1 例 (0.3%) が Grade 3 であった。また、中央測定施設における基準値上限を上回るヘモグロビン上昇は、本薬群 31/356 例 (8.7%)、ソラフェニブ群 3/350 例 (0.9%) に認められた。

機構は、本薬投与によるヘモグロビン又はヘマトクリット上昇と血栓塞栓症との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬群で中央測定施設における基準値上限を上回るヘモグロビン上昇が認められた 1/31 例に Grade 4 の肺塞栓症が認められた (投与開始後 217 日目) が、当該患者に認められたヘモグロビン上昇は投与開始後 114 日目までであり、以降は基準値範囲内であった。また、ヘモグロビン又はヘマトクリット上昇に関連した有害事象 (赤血球増加症及びヘモグロビン上昇) を発現した患者において、血栓塞栓症の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与によるヘモグロビン又はヘマトクリット上昇と血栓塞栓症の発現との関連について、提出された臨床試験成績からは明らかでないと考え。しかしながら、一般に、ヘモグロビン又はヘマトクリット上昇は血栓塞栓症のリスク因子として知られていることを考慮すると、ヘモグロビン又はヘマトクリット上昇の発現状況について情報提供した上で、定期的な血液学的検査の実施等を含めて適切に注意喚起を行う必要があると考える。

10) タンパク尿

申請者は、本薬投与によるタンパク尿について、以下のように説明している。

A4061032 試験において、タンパク尿は、本薬群 39/356 例 (11.0%)、ソラフェニブ群 26/350 例 (7.4%) に認められた。Grade 3 以上は、本薬群 11/356 例 (3.1%)、ソラフェニブ群 6/350 例 (1.7%) であった。

本薬群のうち、ベースライン時の尿タンパク定性値が「1+」以上の患者群におけるタンパク尿の発現は14/64例(21.9%)、Grade 3以上では4/64例(6.3%)と高かったことから、投与開始前に尿タンパクが認められる患者に対して本薬の投与を開始した場合に、タンパク尿が悪化する可能性があることについて、添付文書で注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

A4061032試験において、有害事象としてのタンパク尿により本薬の投与が中止された患者は認められなかったものの、タンパク尿で減量・休薬された患者が本薬群で24/359例(6.7%)に認められていることから、本薬の投与前及び投与中は定期的にモニタリングを行うとともに、発現した際に減量・休薬等の適切な処置を実施するよう注意喚起し、臨床試験における減量・休薬基準の設定内容(尿タンパク定性値が「1+」以上の場合に24時間蓄尿を行い、結果に応じて対応すること等)についても情報提供する必要があると考える。

また、投与開始時の尿タンパク定性値が「1+」以上であった患者では、Grade 3以上のタンパク尿の発現率が高い傾向が認められていることから、当該患者ではより慎重なモニタリングを行うよう、適切に注意喚起する必要があると考える。

11) 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

A4061032試験における肝機能に関連する有害事象及び臨床検査値異常の発現状況は下表のとおりであった。また、A4060010試験において、開始用量20mg BID投与で37日間連続して本薬が投与された患者1例に、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009に基づき定義)に該当する肝機能障害が確認された。

肝機能に関連する有害事象 (A4061032試験)

PT	本薬群、356例 例 (%)		ソラフェニブ群、350例 例 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能に関連する有害事象発現例数	24 (6.7)	6 (1.7)	25 (7.1)	13 (3.7)
ALT 増加	8 (2.2)	1 (0.3)	13 (3.7)	6 (1.7)
アンモニア増加	1 (0.3)	0	0	0
腹水	6 (1.7)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
AST 増加	4 (1.1)	1 (0.3)	13 (3.7)	4 (1.1)
血中ビリルビン増加	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0
γ-GTP 増加	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肝機能異常	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.6)
肝臓痛	0	0	1 (0.3)	0
肝腫大	0	0	1 (0.3)	0
高ビリルビン血症	4 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.9)	2 (0.6)
黄疸	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
肝機能検査異常	1 (0.3)	0	0	0
黄疸眼	1 (0.3)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	0	0	0

肝機能に関連する臨床検査値異常 (A4061032 試験)

PT	本薬群			ソラフェニブ群		
	例数*	全 Grade 例 (%)	Grade 3 以上 例 (%)	例数*	全 Grade 例 (%)	Grade 3 以上 例 (%)
ALT	331	74 (22.4)	1 (0.3)	313	68 (21.7)	5 (1.6)
アルカリホスファターゼ	336	100 (29.8)	4 (1.2)	319	110 (34.5)	3 (0.9)
AST	331	65 (19.6)	1 (0.3)	311	78 (25.1)	4 (1.3)
総ビリルビン	336	25 (7.4)	1 (0.3)	318	15 (4.7)	1 (0.8)

*: ベースライン及びその後少なくとも1回は測定されている患者

機構は、以下のように考える。

本薬投与による肝機能障害について、申請用法・用量において忍容は可能であると考えられるものの、20mg BID 投与時において Hy's law に該当する肝機能障害を発現している患者が認められることを考慮すると、本薬投与中は定期的にモニタリングを行う必要があると考える。

また、製造販売後に重篤な肝機能障害の発現等の新たな安全性情報が得られた場合には、適切に情報提供する必要があると考える。

12) 創傷治癒遅延

申請者は、本薬投与による創傷治癒遅延による合併症 (MedDRA 基本語で、治癒不良、解放創、術後創合併症、創傷、創部膿瘍、創合併症、創腐敗、創し開、創部ドレナージ、創部出血、創壊死、創部分泌及び創傷治療) について、以下のように説明している。

A4061032 試験において、創傷治癒遅延による合併症は、本薬群 4/356 例 (1.1%)、ソラフェニブ群 0/350 例に認められ、このうち本薬群の 1 例が Grade 3 以上であった。

機構は、以下のように考える。

①本薬は血管新生阻害作用を有しており、他の血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤は創傷治癒を遅延させることが知られていること、及び②本薬の臨床試験において、「大手術や介入処置の 24 時間以上前には本薬の投与を中断し、創傷が完全に治癒し、創傷治癒遅延による合併症が認められない場合に投与を再開すること」と規定されていたことを踏まえると、大きな手術等の実施前には本薬の投与を中断するとともに、創傷治癒の状況等の患者の状態に応じて本薬の投与再開の可否について慎重に判断する必要があると考える。したがって、本薬の臨床試験において規定されていた内容については、適切に情報提供する必要があると考える。

13) 手掌・足底発赤知覚不全症候群

申請者は、本薬投与による手掌・足底発赤知覚不全症候群について、以下のように説明している。

A4061032 試験において、手掌・足底発赤知覚不全症候群は、本薬群 98/356 例 (27.0%)、ソラフェニブ群 177/350 例 (50.6%) に認められた。Grade 3 以上は、本薬群で 17/356 例 (4.8%)、ソラフェニブ群で 55/350 例 (15.7%) であった。

機構は、以下のように考える。

本薬と同様に血管新生阻害作用を有するソラフェニブにおいて手掌・足底発赤知覚不全症候群が注意喚起されている。当該事象の発現率は、全患者集団ではソラフェニブ群と比較して本薬群で低い傾向が認められるものの、日本人患者では両群ともに外国人患者より発現率が高く (「2) 国内外の安全性の差異について」の項参照)、本薬投与による当該有害事象への対処方法を情報提供する等、ソラフェニブと同様に注意が必要であると考え。

14) 発声障害

申請者は、本薬投与による発声障害（嘔声、声の変化等）について、以下のように説明している。

A4061032 試験において、発声障害の発現は、本薬群 108/356 例（30.3%）、ソラフェニブ群 46/350 例（13.1%）に認められ、いずれも Grade 1 又は 2 であった。

本薬群における発声障害の発現時期は、投与開始 30 日以内 68/108 例（63.0%）、31～60 日目 16/108 例（14.8%）、61～90 日目 7/108 例（6.5%）、91 日以降 17/108 例（15.7%）であり、持続期間（発声障害の発現が複数回あった場合の発現期間の総和）の中央値は、140.0 日であった。本薬の投与中止時又はデータカットオフ時までには、発声障害が 64/108 例（59.3%）で回復したが、44/108 例（40.7%）では回復しなかった。ただし、当該事象による本薬の投与中止例はなかった。

機構は、以下のように考える。

当該事象により本薬の投与が中止された患者は認められておらず、また当該事象はいずれも Grade 2 以下であった。しかし、本薬の投与中止時又はデータカットオフ時まで発声障害が回復しなかった患者が多く認められることから、当該事象が発現することについては患者へ情報提供する等、注意が必要であると考えられる。

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、国内外の診療ガイドラインにおける、一次治療に治療抵抗性を示した転移を有する腎細胞癌に対する本薬の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。なお、現時点では、海外の臨床腫瘍学の代表的な教科書である DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) 等において、本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.2.2012) :
再発・転移性・切除不能の腎細胞癌（組織型は淡明細胞癌）に対して、本薬は二次治療における治療選択肢の一つとして推奨されている。また、本薬は組織型が非淡明細胞癌である腎細胞癌に対する治療選択肢の一つとして挙げられている。
- 国内の腎癌診療ガイドラインである「腎癌治療ガイドライン 2011 年版 日本泌尿器科学会編」（金原出版株式会社、2011 年）（以下、「国内腎癌ガイドライン」）：
一次治療に治療抵抗性を示した転移を有する腎細胞癌に対して、A4061032 試験の結果を示し、本薬はソラフェニブと比較して PFS を有意に延長した旨が記載されている。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討結果を踏まえ、本薬の臨床的有用性について、以下のように考える。

有効性については、A4061032 試験において、本薬が OS に悪影響を及ぼす懸念は認められておらず、また、IRC 判定に基づく PFS について、ソラフェニブ群に対して本薬群で統計学的に有意な延長が認められた。

安全性については、本薬又はソラフェニブ投与により休薬・減量を要した有害事象は、それぞれ 199/359 例（55.4%）又は 220/355 例（62.0%）と両薬剤ともに高く、また、両薬剤で発現した有害事象は概ね共通しており、死亡及び重篤な有害事象の発現状況を含め、本薬の安全性がソラフェニブに対して特段優れるとは判断できないと考える。しかしながら、それぞれの群で認められた各事象の発現率には差異が認められ、また、休薬・減量を要した有害事象について、本薬群でソラフェニブ群よりも 5%以上高かった事象は、下痢（本薬群：14.5%、ソラフェニブ群：9.3%）、高血圧（12.8%、7.0%）及びタンパク尿（6.7%、1.7%）、一方、ソラフェニブ群で本薬群よりも 5%以上高かった事象は、手掌・足底発赤知

覚不全症候群（本薬群：5.3%、ソラフェニブ群：17.7%）及び発疹（1.1%、8.2%）であった。

以上の結果から、一次治療に治療抵抗性を示した転移を有する腎細胞癌患者に対して、本薬投与により既承認のソラフェニブに対する OS の延長効果は確認されていないものの、PFS が延長し、各有害事象の発現率がソラフェニブと異なるものもあることを考慮すると、治療選択肢の一つとして本薬の臨床的有用性は認められると総合的に判断した。

(5) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、国内外の臨床試験において本薬の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は検討されていないことから、以下の旨が注意喚起されていた。

- 本薬の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。

機構は、「(2) 有効性について」、「(3) 安全性について」及び「(4) 臨床的位置付け」の項、並びに以下の本項における検討の結果、本薬の効能・効果を、申請どおり「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、申請者が設定した上記の案に加えて、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）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薬の有効性及び安全性は確立していないこと。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

本薬の投与対象について

申請者は、下記の①、②及び③における検討を踏まえ、本薬の申請効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定した旨を説明している。

①抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）による治療歴のない患者について

A4061032 試験において、本薬は、一次治療に治療抵抗性を示した患者に対してソラフェニブよりも良好なリスク・ベネフィットバランスを示したことから、前治療の内容を問わず、当該患者への投与が推奨されると考える。また、抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）による治療歴のない患者における本薬の有効性は検討していないものの、下記の試験成績を考慮すると、抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）による治療歴のない患者に対しても本薬の投与が推奨されると考える。

サイトカイン製剤の治療歴のある患者を対象とした A4061032 試験における本薬群の PFS（中央値）は 12.1 カ月（ソラフェニブ群 6.5 カ月）であり、抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者を対象とした他剤の第Ⅲ相試験における PFS の結果（パゾパニブ塩酸塩 [本邦未承認]：11.1 カ月、スニチニブ：10.9 カ月、IFN- α /ベバシズマブ [本邦未承認]：10.2 カ月、以上、米国の添付文書）と比較して良好な結果であった。また、抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）の治療歴のない腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（A4061046 試験）（2011 年 7 月 1 日データカットオフ、試験継続中であり投与群 A（本薬による増量）及び投与群 B（プラセボによる増量）の關鍵及び最終解析は未実施）において、治験責任医師判定の奏効率 [95%CI] は、未關鍵での投与群 A と B の併合で 40.2% [31.0%, 49.9%] であり、本薬の有効性が示唆された。

②転移のない根治切除不能患者について

NCCN ガイドライン (v.2.2012) では、医学的な理由により切除不能な、転移のない根治切除不能患者に対しては薬物療法が推奨されている。また、国内の診療ガイドラインでは、

転移のない根治切除不能患者に対しては薬物療法が推奨されている（国内腎癌ガイドライン）。

さらに、A4061032 試験において、原発巣を標的病変として評価した 5/30 例（16.7%）で 30%以上の腫瘍縮小（IRC 評価）が認められており、本薬は原発巣に対しても一定の腫瘍縮小効果が認められたことから、転移のない根治切除不能患者に対しても本薬の有効性が示唆されている。

以上を考慮すると、転移のない根治切除不能患者に対して、本薬は治療選択肢の一つになると考える。

③ 淡明細胞癌以外の組織型を有する患者について

A4061032 試験で登録対象とされなかった淡明細胞癌以外の組織型（乳頭状腎細胞癌、嫌色素性腎細胞癌、集合管癌等）を有する患者に対する治療選択肢として、各種ガイドラインでは以下の旨が記載されている。

- NCCN ガイドライン（v.2.2012）：
テムシロリムス、ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ塩酸塩、エルロチニブ塩酸塩、本薬、GEM とドキシソルピシン塩酸塩との併用投与、又は支持療法若しくは臨床試験が治療選択肢である。
- ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up（Ann Oncol 2010; 21 suppl 5: v137-9）：
標準治療はなく、テムシロリムス、スニチニブ及びソラフェニブが治療選択肢である。
- 国内腎癌ガイドライン：
各患者の状態を考慮して薬剤を選択する必要がある（推奨治療について言及されていない）。

また、提出した臨床試験において、淡明細胞癌以外の組織型を有する患者は、A4061012 試験 1 例（乳頭状腎細胞癌）、A4061023 試験 3 例（嫌色素性腎細胞癌、紡錘細胞型腎細胞癌、分類不能）、A4061032 試験 1 例（乳頭状腎細胞癌）の計 5 例が組み入れられていた。各症例の最大腫瘍縮小率はそれぞれ 27.4%、26.8%、12.5%、23.1%、23.6%であり、一定の腫瘍縮小効果が認められた。

以上を考慮すると、淡明細胞癌以外の組織型を有する患者に対しても、本薬は治療選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。

①の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）の治療歴のない患者については、申請者の説明は A4061032 試験と他の第Ⅲ相試験等を外部対照とした比較結果及び第Ⅱ相並行群間試験の中間報告（未開鍵）に留まるものであり、当該患者に対する有効性及び安全性は検討段階であることから、本薬投与を推奨する根拠は極めて乏しいと考える。

②及び③の淡明細胞癌以外の組織型を有する患者及び転移のない根治切除不能患者については、本薬の有効性が検証された臨床試験には組み入れられていない。一方、当該患者集団に対する治療体系は、A4061032 試験の対象となった患者（組織型が淡明細胞癌であり、転移を有する腎細胞癌患者）と大きく異なること（国内外の診療ガイドライン等）、淡明細胞癌以外の組織型を有する患者において本薬の有効性及び安全性を否定するような情報は得られていないこと等を考慮すると、本薬の投与対象から敢えて除外する必要性は低いと考える。

以上を踏まえると、本薬の効能・効果については、申請どおり「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することは可能であると考えられるものの、「臨床成績」の項に A4061032 試験の骨子（病理組織型等の対象患者の詳細な情報）及び結果を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、下記の内容を注意喚起することが適切であると判断し

た。

- 抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）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薬の有効性及び安全性は確立していないこと。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

(6) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはアキシチニブとして1回5mg 1日2回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて適宜増量又は減量する。」と設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を、「通常、成人にはアキシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回10mgを1日2回まで増量できる。」と記載を整備した上で、用法・用量に関連する使用上の注意として、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。なお、CYP3A4/5阻害剤及びCYP3A4/5誘導剤との併用に関する注意喚起に関しては、「(ii) <審査の概略> (3) 薬物動態学的相互作用について」の項に記載した。

- 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性及び安全性は確立していないこと。
- 1回5mgを1日2回、2週間連続投与し、本薬に忍容性が認められる場合には、1回7mgを1日2回投与に増量し、最大1回10mgを1日2回投与まで増量することができる。本薬を増量した場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。
- 肝機能障害患者では、本薬の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

1) 開始用法・用量及び用量調節について

本薬の開始用法・用量及び用量調節の設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

海外第I相試験（A4060010試験）におけるDLT発現状況から、10mg BID投与は最大耐用量を超えると考えられ、本薬の推奨開始用量は5mg BIDとされた（「<提出された資料の概略><評価資料> (4) 1) 海外第I相試験」の項参照）。

本薬の血漿中曝露量は患者間で大きな変動が認められている（下表）ことから、個々の患者における本薬に対する忍容性に基づいて投与量を調節する必要がある。海外第II相試験（A4061012試験）におけるPK/PDモデル解析において、5mg BIDではAUCが第1四分位数より低い集団で腫瘍の大きさが30%以上縮小することが期待できないこと、また10mg BIDではすべての集団で腫瘍の大きさが30%以上縮小することが期待される結果が示された。

本薬（5mg BID）反復投与後の固形癌患者における定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} の被験者間変動

パラメータ又は統計量	測定値	
	結晶形 IV（処方 A、B）	結晶形 XLI（処方 C）
試験	A4060010	なし
絶食時		
C_{max} (ng/mL)	64.6	—
C_{max} の被験者間変動（変動係数%）	63	—
AUC_{0-24} (ng・h/mL)	442	—
AUC_{0-24} の被験者間変動（変動係数%）	93	—
試験	A4060010、A4061019、 A4061022	A4061044、A4061046
食後		
C_{max} (ng/mL)	29.6~44.6	25.9~37.9
C_{max} の被験者間変動（変動係数%）	28~101	78~84
AUC_{0-24} (ng・h/mL)	154~404	330~367
AUC_{0-24} の被験者間変動（変動係数%）	19~68	77~78

以上より、A4061032 試験を含めてこれ以降に実施された試験では、2週間連続で Grade 3 以上の本薬との因果関係を否定できない有害事象が認められないこと、及び収縮期血圧が 150mmHg 又は拡張期血圧が 90mmHg を超える血圧上昇が認められず、かつ降圧薬の投与を受けていないこと、を満たす場合には、投与量を 5mg BID から 7mg BID へ、最大 10mg BID まで増量可能とする基準を設定した。

その結果、有効性については、A4061032 試験における本薬群の 1 日投与量別*（10mg/日以下群、10mg/日超群）の IRC 判定に基づく PFS の中央値 [95%CI] は、10mg/日以下群（227 例）8.3 カ月 [6.0 カ月, 10.2 カ月]、10mg/日超群（129 例）6.6 カ月 [4.7 カ月, 8.3 カ月] であり、本薬群全体における結果と同様の傾向であった。また、安全性については、10mg/日超群で 10mg/日以下群より発現率が 10%以上高かった有害事象は、悪心（10mg 超群：41.1%、10mg 以下群：26.4%）、食欲減退（41.9%、29.1%）、無力症（27.1%、15.9%）及び腹痛（20.9%、10.6%）であった。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象のうち発現率が 5%以上高かった事象は認められなかった。

*：1 日投与量が少なくとも 1 回 10mg を超えなかった患者を「10mg/日以下群」、10mg を超えた患者を「10mg/日超群」と定義した。

機構は、本薬の血漿中曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24}) と有効性との関係は明確でないものの、下記の理由から、申請者が設定した本薬の開始用量及び用量調節については許容可能であり、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、臨床試験で設定された増量法に関する情報を注意喚起することが適切と判断した。

- 本薬の血漿中曝露量は患者間での変動が大きいこと。
- 設定された用量調節において試験が実施された結果、1 日投与量が 10mg/日を超えた患者集団において、安全性上は特段の懸念は認められていないこと。

2) 肝機能障害を有する患者に対する用量調節について

中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者に対しては、本薬の開始用法・用量として、1 回 2mg を BID 投与とする旨が承認申請時の用法・用量に関連する使用上の注意の項で設定されていた。申請者は、当該設定理由について、以下のように説明している。

肝機能障害を有する患者における本薬の薬物動態を検討する目的で実施した A4061036 試験の結果、中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者における $AUC_{0-\infty}$ の調整済幾何平均値（304.0ng・h/mL）は、健康成人（155.7ng・h/mL）の約 2 倍と高値であったことから、当該開始用法・用量を設定した。現時点までに得られている臨床試験成績では、2mg BID で投与を開始した Child-Pugh 分類 B の患者はいないため、当該患者における本薬の有効性及び安全性に関するデータはない。

なお、進行肝細胞癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験（A4061058 試験）が実施中で

あり、Child-Pugh 分類 B の進行肝細胞癌患者における本薬の有効性及び安全性について評価を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する患者に対して、開始用量を 2mg BID とした試験成績は得られていないことから、当該患者に対して申請者の提示する用量調節を推奨する根拠は十分には得られていないと考える。したがって、肝機能障害患者に対しては、個々の患者の状態に応じて減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意する旨の注意喚起が必要であると判断した。

また、進行肝細胞癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (A4061058 試験) の肝機能障害を有する患者における本薬の安全性について、結果が得られ次第、遅滞なく情報提供する必要があると考える。

3) 腎機能障害を有する患者に対する用量調節について

機構は、腎機能障害患者を有する患者に対して、本薬の用量調節を行う必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

A4061003 試験及び A4060010 試験において、本薬投与後の尿中に未変化体は検出されなかったことから、腎機能低下者を対象として本薬の薬物動態は検討していない。

本薬の臨床試験では、中等度腎機能低下 (CLcr が 30~59mL/min) 97 例、重度腎機能低下 (CLcr が 15~29mL/min) 11 例、末期腎疾患 (CLcr が 15mL/min 未満) 1 例が組み入れられていた。本薬の投与期間中の CLcr の最低値と本薬の全身クリアランスの関係を検討したところ、腎機能低下によって本薬の全身クリアランスは大きくは低下しなかった (「(ii) <提出された資料の概略> (6) 本薬の PK に及ぼす腎機能低下の影響」の項参照)。

また、A4061032 試験の本薬群における腎機能別の有害事象の発現状況は、下表のとおりであり、中等度腎機能低下患者で Grade 3 以上の有害事象発現率が高い傾向にあったが、個々の事象では腎機能別で発現率が大きく異なる傾向は認められなかった。

腎機能低下の程度別の有害事象*
(A4061032 試験、本薬群、ベースライン時に CLcr のデータを有する患者)

PT	正常腎機能患者 68 例		軽度腎機能低下患者 152 例		中等度腎機能低下患者 125 例		重度腎機能低下患者 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象発現例数	64 (94.1)	38 (55.9)	145 (95.4)	100 (65.8)	120 (96.0)	89 (71.2)	4 (100.0)	2 (50.0)
下痢	39 (57.4)	6 (8.8)	82 (53.9)	14 (9.2)	70 (56.0)	16 (12.8)	2 (50.0)	1 (25.0)
高血圧	22 (32.4)	8 (11.8)	69 (45.4)	26 (17.1)	48 (38.4)	22 (17.6)	0	0
疲労	26 (38.2)	6 (8.8)	65 (42.8)	22 (14.5)	46 (36.8)	13 (10.4)	1 (25.0)	0
食欲減退	21 (30.9)	2 (2.9)	50 (32.9)	6 (3.9)	46 (36.8)	9 (7.2)	1 (25.0)	1 (25.0)
悪心	26 (38.2)	2 (2.9)	50 (32.9)	4 (2.6)	34 (27.2)	3 (2.4)	1 (25.0)	0
発声障害	16 (23.5)	0	49 (32.2)	0	41 (32.8)	0	1 (25.0)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	14 (20.6)	2 (2.9)	40 (26.3)	6 (3.9)	39 (31.2)	9 (7.2)	1 (25.0)	0
体重減少	17 (25.0)	1 (1.5)	36 (23.7)	4 (2.6)	31 (24.8)	2 (1.6)	1 (25.0)	0
嘔吐	17 (25.0)	4 (5.9)	33 (21.7)	6 (3.9)	32 (25.6)	2 (1.6)	1 (25.0)	0
無力症	16 (23.5)	3 (4.4)	27 (17.8)	8 (5.3)	26 (20.8)	8 (6.4)	0	0
便秘	22 (32.4)	1 (1.5)	24 (15.8)	1 (0.7)	23 (18.4)	2 (1.6)	0	0
甲状腺機能低下症	10 (14.7)	0	29 (19.1)	1 (0.7)	26 (20.8)	0	1 (25.0)	0
咳嗽	12 (17.6)	0	26 (17.1)	1 (0.7)	13 (10.4)	2 (1.6)	1 (25.0)	0
関節痛	19 (27.9)	2 (2.9)	17 (11.2)	4 (2.6)	15 (12.0)	0	0	0
呼吸困難	9 (13.2)	1 (1.5)	26 (17.1)	4 (2.6)	18 (14.4)	4 (3.2)	0	0
粘膜の炎症	10 (14.7)	0	24 (15.8)	3 (2.0)	18 (14.4)	2 (1.6)	0	0
口内炎	7 (10.3)	0	20 (13.2)	2 (1.3)	23 (18.4)	2 (1.6)	0	0

PT	正常腎機能患者 68 例 例 (%)		軽度腎機能低下患者 152 例 例 (%)		中等度腎機能低下患者 125 例 例 (%)		重度腎機能低下患者 4 例 例 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腹痛	10 (14.7)	2 (2.9)	22 (14.5)	2 (1.3)	17 (13.6)	4 (3.2)	0	0
背部痛	11 (16.2)	5 (7.4)	26 (17.1)	3 (2.0)	11 (8.8)	1 (0.8)	1 (25.0)	0
頭痛	9 (13.2)	2 (2.9)	19 (12.5)	0	21 (16.8)	0	0	0
四肢痛	14 (20.6)	0	14 (9.2)	0	15 (12.0)	2 (1.6)	0	0
発疹	10 (14.7)	1 (1.5)	20 (13.2)	0	14 (11.2)	0	0	0
タンパク尿	6 (8.8)	1 (1.5)	14 (9.2)	5 (3.3)	17 (13.6)	5 (4.0)	1 (25.0)	0
皮膚乾燥	7 (10.3)	0	14 (9.2)	0	15 (12.0)	0	0	0
味覚異常	7 (10.3)	0	13 (8.6)	0	16 (12.8)	0	0	0
消化不良	9 (13.2)	0	19 (12.5)	0	7 (5.6)	0	0	0

*：本薬群 356 例で 10%以上に発現した有害事象について、全 Grade での発現率が高い順に記載。

以上より、腎機能障害を有する患者に対して、腎機能低下の程度に基づいて本薬の開始用量の調節を行う必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を概ね了承するものの、腎機能低下患者（軽度及び中等度腎機能低下患者）において高血圧、食欲減退、発声障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、口内炎等の発現率が高かったことについては、適切に情報提供を行う必要があると考える。

4) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について

本薬と他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、腎細胞癌患者を対象として有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施していないことから、申請者は、有効性及び安全性は確立していないと考え、その旨を注意喚起する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の副作用の発現状況、並びに安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について把握し、更なる調査又は臨床試験の実施の要否を検討することを目的とした製造販売後調査の実施を計画している。

重点調査項目は、他の血管新生阻害剤の情報及び臨床試験成績等から、①動脈血栓塞栓症、②消化管穿孔、③出血、④高血圧、⑤タンパク尿、⑥可逆性後白質脳症候群、⑦甲状腺機能障害、⑧静脈血栓塞栓症、⑨創傷治癒遅延による合併症、⑩ヘモグロビン又はヘマトクリット上昇及び⑪肝機能障害を設定する予定である。

予定解析症例数は、300 例と設定することを計画している。なお、解析症例数を 300 例とすることで、重点調査項目のうち、5%以上発現する③出血、④高血圧、⑤タンパク尿、⑦甲状腺機能障害、⑪肝機能障害については一定の精度での発現率の推定が可能であるととも、リスク因子の探索的な検討等が可能と考える。

観察期間は、臨床試験における有害事象の初発時期及び発現率の推移を検討した結果、6 カ月未満における発現率が高く、また 6 カ月以降に発現率が増加している傾向は認められた事象はなかったこと、6 カ月以降に初めて発現した有害事象はいずれも数例規模であり、自発報告での情報収集が適切と考えたことから、最大 6 カ月間と設定した。

機構は、提出された製造販売後調査計画等について、以下のように考える。

本薬投与により認められる有害事象の種類は血管新生阻害作用を有する他の薬剤と概ね共通しているが、個々の事象の発現率には各薬剤間で差異が認められること、本承認申請

において提出された資料では、本薬の日本人患者における安全性情報が十分に蓄積されているとは言えないことから、本邦での使用実態下における本薬の安全性情報を把握すること等を目的とした製造販売後調査を速やかに実施し、医療現場に得られた調査結果を情報提供する必要があると考える。

症例数、観察期間、及び重点調査項目は、申請者が計画した内容で概ね了承可能と考えるが、以下の内容についても情報収集、及び検討可能となるように、調査計画を変更すべきと考える。

- 手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況（発現率、減量・休薬を要した症例割合等）
- 肝機能障害を有する患者での安全性情報

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第 I 相試験 (A4061022試験)

有害事象は、12/12例 (100%) に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、12/12例 (100%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、食欲減退11例 (91.7%)、下痢及び疲労各10例 (83.3%)、口内炎及び血中甲状腺刺激ホルモン増加各9例 (75.0%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群8例 (66.7%)、尿中血陽性及び発声障害各7例 (58.3%)、便秘、AST増加、血中アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）増加、タンパク尿及び高血圧各6例 (50.0%)、腹痛、血中ブドウ糖増加、リパーゼ増加及び血小板数減少各5例 (41.7%)、悪心、血中甲状腺刺激ホルモン減少、体重減少及び咳嗽各4例 (33.3%)、発熱、鼻咽頭炎、ALT増加、血中ビリルビン増加、遊離サイロキシン増加、遊離トリヨードチロニン増加、白血球数減少、背部痛、頭痛、鼻出血及び発疹各3例 (25.0%) であった。このうち、疲労5例、高血圧3例、血中ALP増加、タンパク尿及びリパーゼ増加各1例は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、6/12例 (50.0%) に認められ、内訳は、腸閉塞及び発熱各2例 (16.7%)、心膜炎、肝膿瘍及び偽膜性大腸炎各1例 (8.3%) であり、いずれの事象も本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1/12例 (8.3%) にタンパク尿が認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

(2) 国内第 I 相試験 (A4061044試験)

有害事象は、6/6例 (100%) に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、6/6例 (100%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、疲労及び高血圧各5例 (83.3%)、血中甲状腺刺激ホルモン増加、タンパク尿及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各4例 (66.7%)、下痢、血中ALP増加、血中アミラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、食欲減退、末梢性ニューロパチー及び発疹各3例 (50.0%)、便秘、悪心、口内炎、浮腫、鼻咽頭炎、AST増加、血中コレステロール増加、好中球数減少、遊離サイロキシン減少、遊離トリヨードチロニン減少、血中甲状腺刺激ホルモン減少、白血球数減少、筋肉痛、癌疼痛、頭痛、発声障害、鼻出血及び低血圧各2例 (33.3%) であった。このうち、高血圧3例、血中ALP増加2例、タンパク尿、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血中アミラーゼ増加、AST増加及び好中球数減少各1例は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、1/6例 (16.7%) に疾患進行が認められ、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 国内第Ⅱ相試験 (A4061035試験)

有害事象は、63/64例 (98.4%) に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、63/64例 (98.4%) に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 10%以上)

PT	例数 (%)		
	本薬群、64例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	63 (98.4)	52 (81.3)	3 (4.7)
高血圧	54 (84.4)	44 (68.8)	1 (1.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	48 (75.0)	14 (21.9)	0
下痢	43 (67.2)	3 (4.7)	0
発声障害	34 (53.1)	0	0
疲労	31 (48.4)	3 (4.7)	0
甲状腺機能低下症	31 (48.4)	0	0
タンパク尿	31 (48.4)	5 (7.8)	0
食欲減退	25 (39.1)	3 (4.7)	0
鼻咽頭炎	21 (32.8)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	20 (31.3)	0	0
悪心	19 (29.7)	0	0
体重減少	19 (29.7)	2 (3.1)	0
頭痛	17 (26.6)	0	0
発疹	16 (25.0)	0	0
ALT 増加	15 (23.4)	2 (3.1)	0
AST 増加	15 (23.4)	1 (1.6)	0
鼻出血	15 (23.4)	0	0
口内炎	15 (23.4)	0	0
関節痛	13 (20.3)	2 (3.1)	0
血中 ALP 増加	12 (18.8)	0	0
味覚異常	12 (18.8)	0	0
咳嗽	11 (17.2)	0	0
嘔吐	11 (17.2)	0	0
背部痛	10 (15.6)	0	0
便秘	10 (15.6)	0	0
倦怠感	9 (14.1)	4 (6.3)	0
腹痛	8 (12.5)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (12.5)	0	0
胸痛	8 (12.5)	0	0
筋骨格痛	8 (12.5)	0	0
口腔咽頭痛	8 (12.5)	0	0
血小板数減少	8 (12.5)	1 (1.6)	0
血中アルブミン減少	7 (10.9)	0	0
浮動性めまい	7 (10.9)	1 (1.6)	0
肝機能異常	7 (10.9)	0	0
発熱	7 (10.9)	0	0

重篤な有害事象は、16/64例 (25.0%) に認められ、内訳は、下痢、高血圧及び脱水各2例 (3.1%)、くも膜下出血、クリプトコッカス症、意識消失、胃腸炎、胃腸出血、可逆性後白質脳症症候群、気胸、倦怠感、甲状腺機能亢進症、疾患進行、十二指腸狭窄、十二指腸潰瘍、消化性潰瘍、上部消化管出血、食欲減退、胆嚢炎、タンパク尿、虫垂炎、低ナトリウム血症、肺炎、平衡障害、喀血及び嘔吐各1例 (1.6%) であった。このうち、下痢、高血圧及び脱水各2例、くも膜下出血、クリプトコッカス症、意識消失、胃腸炎、胃腸出血、可逆性後白質脳症症候群、気胸、倦怠感、甲状腺機能亢進症、十二指腸狭窄、消化性潰瘍、上部消化管出血、食欲減退、タンパク尿、低ナトリウム血症、肺炎、平衡障害、喀血及び嘔吐各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、13/64例 (20.3%) に認められ、内訳は、タンパク

尿5例 (7.8%)、赤血球増加症、倦怠感、くも膜下出血、不安、体重減少、甲状腺機能亢進症、尿タンパク及び尿中タンパク陽性各1例 (1.6%) であり、いずれの事象も本薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 国際共同第Ⅲ相試験 (A4061032試験)

有害事象は、本薬群で339/356例 (95.2%)、ソラフェニブ群で342/350例 (97.7%) に認められ、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、それぞれ322/356例 (90.4%)、331/350例中 (94.6%) に認められた。本薬群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (本薬投与群で発現率 10%以上)

PT	例数 (%)					
	本薬群、356 例			ソラフェニブ群、350 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	339 (95.2)	180 (50.6)	20 (5.6)	342 (97.7)	179 (51.1)	36 (10.3)
下痢	194 (54.5)	36 (10.1)	1 (0.3)	184 (52.6)	23 (6.6)	3 (0.9)
高血圧	144 (40.4)	55 (15.4)	1 (0.3)	101 (28.9)	37 (10.6)	1 (0.3)
疲労	139 (39.0)	39 (11.0)	2 (0.6)	112 (32.0)	17 (4.9)	1 (0.3)
食欲減退	120 (33.7) ^{*1}	16 (4.5)	1 (0.3)	97 (27.7)	13 (3.7)	0
悪心	113 (31.7)	8 (2.2)	1 (0.3)	76 (21.7)	4 (1.1)	0
発声障害	108 (30.3)	0	0	46 (13.1)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	96 (27.0)	17 (4.8)	0	177 (50.6)	55 (15.7)	0
体重減少	88 (24.7)	8 (2.2)	0	73 (20.9)	5 (1.4)	0
嘔吐	84 (23.6)	11 (3.1)	1 (0.3)	61 (17.4)	3 (0.9)	0
無力症	71 (19.9) ^{*1}	16 (4.5)	2 (0.6)	46 (13.1)	8 (2.3)	1 (0.3)
便秘	71 (19.9)	4 (1.1)	0	72 (20.6)	3 (0.9)	0
甲状腺機能低下症	68 (19.1)	1 (0.3)	0	29 (8.3)	0	0
咳嗽	54 (15.2)	3 (0.8)	0	57 (16.3)	2 (0.6)	0
粘膜の炎症	53 (14.9)	5 (1.4)	0	42 (12.0)	2 (0.6)	0
関節痛	53 (14.9)	5 (1.4)	2 (0.6)	39 (11.1)	5 (1.4)	0
口内炎	53 (14.9)	5 (1.4)	0	44 (12.6)	1 (0.3)	0
呼吸困難	53 (14.9) ^{*1}	6 (1.7)	2 (0.6)	42 (12.0) ^{*1}	6 (1.7)	2 (0.6)
腹痛	51 (14.3)	7 (2.0)	1 (0.3)	38 (10.9)	3 (0.9)	0
背部痛	50 (14.0)	9 (2.5)	0	45 (12.9)	6 (1.7)	0
頭痛	49 (13.8)	2 (0.6)	0	39 (11.1)	0	0
四肢痛	45 (12.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	48 (13.7)	2 (0.6)	0
発疹	44 (12.4)	1 (0.3)	0	110 (31.4)	14 (4.0)	0
タンパク尿	39 (11.0)	11 (3.1)	0	26 (7.4)	6 (1.7)	0
味覚異常	36 (10.1)	0	0	28 (8.0)	0	0
皮膚乾燥	36 (10.1)	0	0	37 (10.6)	0	0
消化不良	36 (10.1)	0	0	8 (2.3)	0	0

*1 : Grade 5を1例含む

重篤な有害事象は、本薬群で108/356例 (30.3%)、ソラフェニブ群で109/350例 (31.1%) に認められ、内訳は、本薬群で疾患進行23例 (6.5%)、脱水9例 (2.5%)、下痢7例 (2.0%)、肺塞栓症6例 (1.7%)、発熱及び呼吸困難各5例 (1.4%)、疲労、肺炎及び気胸各4例 (1.1%)、嘔吐、全身健康状態低下、感染、食欲減退、浮動性めまい、一過性脳虚血発作、急性腎不全及び胸水各3例 (0.8%)、心肺不全、便秘、兎径ヘルニア、腸閉塞、無力症、血中クレアチニン増加、高カリウム血症及び四肢痛各2例 (0.6%)、白血球増加症、心房細動、徐脈、甲状腺機能低下症、続発性甲状腺機能低下症、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、網膜静脈血栓症、腹痛、胃出血、胃潰瘍、消化管穿孔、メレナ、悪心、小腸閉塞、下部消化管出血、悪寒、死亡、ヘルニア、粘膜の炎症、疼痛、胆管炎、過敏症、虫垂炎、胃腸炎、敗血症、尿路感染、腹部膿瘍、細菌性下気道感染、転倒、大腿骨頸部骨折、放射線性肺臓炎、脊椎圧迫骨折、腰椎骨折、胃腸吻合部漏出、高カルシウム血症、低血糖症、低ナトリウム血症、血液量減少症、関節痛、背部痛、腫瘍熱、新生物進行、失語症、脳出血、脳血管発作、白

質脳症、意識消失、失神寸前の状態、脊髄圧迫、失神、髄膜障害、片側頭痛、錯乱状態、精神状態変化、急性腎前性腎不全、血尿、尿閉、労作性呼吸困難、喀血、間質性肺疾患、肺障害、呼吸窮迫、多汗症、蕁麻疹、悪性腫瘍摘除、進行性高血圧、高血圧、高血圧クライゼ、低血圧、頸静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症及び深部静脈血栓症各1例 (0.3%)、ソラフェニブ群で疾患進行13例 (3.7%)、下痢、全身健康状態低下、胸水、死亡、疼痛、低血圧及び貧血各4例 (1.1%)、発熱、呼吸困難、肺炎、低ナトリウム血症、胃腸出血、下気道感染及び多形紅斑各3例 (0.9%)、急性腎不全、敗血症、尿路感染、転倒、喀血、高血圧、心筋梗塞、胸痛、AST増加及び発疹各2例 (0.6%)、脱水、肺塞栓症、気胸、嘔吐、便秘、腸閉塞、無力症、血中クレアチニン増加、高カリウム血症、悪心、下部消化管出血、胆管炎、高カルシウム血症、関節痛、背部痛、脳血管発作、脾臓梗塞、狭心症、房室ブロック、心不全、急性冠動脈症候群、うっ血性心筋症、甲状腺炎、腹水、潰瘍性大腸炎、出血性十二指腸潰瘍、腸炎、胃炎、膵炎、後腹膜出血、上部消化管出血、亜イレウス、炎症、医療機器位置異常、胆管炎、胆石症、肝機能異常、胆管拡張、蜂巣炎、憩室炎、帯状疱疹、肺結核、腎盂腎炎、筋膿瘍、椎間板炎、肺感染、肋骨骨折、軟部組織損傷、ALT増加、血中乳酸脱水素酵素増加、C-反応性タンパク増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ALP増加、低カルシウム血症、側腹部痛、多発性関節炎、脊柱管狭窄症、筋骨格系胸痛、脊椎すべり症、扁平上皮癌、腎細胞癌、脳虚血、不全片麻痺、嗜眠、単麻痺、虚血性脳卒中、不安、乏尿、咳嗽、血胸、胸膜炎、肺出血、手掌・足底発赤知覚不全症候群、疼痛管理、椎体形成術、出血及び梗塞各1例 (0.3%) であった。このうち、本薬群の脱水7例、下痢6例、疲労及び一過性脳虚血発作各3例、肺炎、食欲減退及び肺塞栓症各2例、甲状腺機能低下症、続発性甲状腺機能低下症、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、網膜静脈血栓症、胃出血、胃潰瘍、嘔吐、下部消化管出血、無力症、悪寒、粘膜の炎症、発熱、全身健康状態低下、感染、敗血症、細菌性下気道感染、放射線性肺臓炎、四肢痛、新生物進行、失語症、脳出血、白質脳症、意識消失、失神寸前の状態、失神、片側頭痛、急性腎不全、肺障害、気胸、進行性高血圧、高血圧、高血圧クライゼ、頸静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症及び深部静脈血栓症各1例、ソラフェニブ群の貧血、下痢、発熱及び多形紅斑各3例、全身健康状態低下、喀血、発疹、高血圧及び低血圧各2例、脾臓梗塞、狭心症、心筋梗塞、甲状腺炎、潰瘍性大腸炎、腸炎、胃腸出血、悪心、膵炎、後腹膜出血、上部消化管出血、胆管炎、肝機能異常、筋膿瘍、椎間板炎、転倒、ALT増加、AST増加、血中クレアチニン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、C-反応性タンパク増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ALP増加、高カリウム血症、低ナトリウム血症、多発性関節炎、脊柱管狭窄症、虚血性脳卒中、乏尿、急性腎不全、咳嗽、気胸、肺塞栓症、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び出血は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で33/356例 (9.3%)、ソラフェニブ群で43/350例 (12.3%) に認められ、内訳は、本薬群で疾患進行9例 (2.5%)、疲労4例 (1.1%)、一過性脳虚血発作3例 (0.8%)、胸水、食欲減退及び無力症各2例 (0.6%)、意識変容状態、気胸、血中クレアチニン増加、呼吸困難、高血圧、手掌・足底発赤知覚不全症候群、低血糖症、脳出血、貧血、腹水、網膜静脈血栓症、労作性呼吸困難及び嘔吐各1例 (0.3%)、ソラフェニブ群で疾患進行4例 (1.1%)、無力症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各3例 (0.9%)、下痢、悪心、呼吸困難、多形紅斑及び発疹各2例 (0.6%)、貧血、狭心症、心筋梗塞、十二指腸潰瘍出血、腸炎、胃腸出血、歯周炎、上部消化管出血、嘔吐、疲労、胆管炎、肝機能異常、敗血症、転倒、血中ビリルビン増加、体重減少、腎細胞癌、不全片麻痺、知覚過敏、虚血性脳卒中、急性腎不全、そう痒症、全身性皮疹、全身性そう痒症及び出血各1例 (0.3%) であった。このうち、本薬群の疲労4例、一過性脳虚血発作3例、無力症2例、手掌・足底発赤知覚不全症候群、食欲減退、脳出血、貧血、網膜静脈血栓症及び嘔吐各1例、ソラフェニブ群の手掌・足底発赤知覚不全症候群3例、下痢、無力症、悪心、多形紅斑及び発疹各2例、狭心症、心筋梗塞、腸炎、胃腸出血、歯周炎、上部消化管出血、疲労、肝機能異常、転倒、血中ビリルビン増加、体重減少、知覚過敏、虚血性脳卒中、そう痒症、全身性皮疹、全身

性そう痒症及び出血各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

なお、GCP不適合とされた8例（「Ⅲ. 2. GCP実地調査結果に対する機構の判断」の項参照）における有害事象は、本薬群で3/3例（100%）、ソラフェニブ群で5/5例（100%）に認められ、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、それぞれ3/3例（100%）、5/5例（100%）に認められた。重篤な有害事象は、本薬群で0/3例（0%）、ソラフェニブ群で1/5例（20.0%）に認められ、内訳は、ソラフェニブ群で下痢/背部痛1例（20%）であり、治験薬との因果関係が否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で0/3例（0%）、ソラフェニブ群で3/5例（60.0%）に認められ、内訳は、ソラフェニブ群で下痢、胸水及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各1例（20.0%）であった。このうち、ソラフェニブ群の手掌・足底発赤知覚不全症候群1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (A4061007試験)

有害事象は、本薬1mg静脈内投与期（絶食時）で7/16例（43.8%）、本薬5mg経口投与期（絶食時）で5/15例（33.3%）、本薬5mg経口投与期（食後）で3/15例（20.0%）に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、本薬1mg静脈内投与期（絶食時）で6/16例（37.5%）、本薬5mg経口投与期（絶食時）で3/15例（20.0%）、本薬5mg経口投与期（食後）で2/15例（13.3%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (A4061053試験)

有害事象は、絶食時投与期で5/30例（16.7%）、食後投与期（高脂肪食）で5/30例（16.7%）、食後投与期（中脂肪食）で3/30例（10.0%）に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、絶食時投与期で3/30例（10.0%）、食後投与期（高脂肪食）で4/30例（13.3%）、食後投与期（中脂肪食）で2/30例（6.7%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(7) 海外第 I 相試験 (A4061021試験)

有害事象は、本薬5mg錠（処方A）投与期で15/57例（26.3%）、本薬5mg錠（処方B）投与期で16/60例（26.7%）に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、本薬5mg錠（処方A）投与期で8/57例（14.0%）、本薬5mg錠（処方B）投与期で5/60例（8.3%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(8) 海外第 I 相試験 (A4061052試験)

有害事象は、本薬5mg錠×1回投与期で13/59例（22.0%）、本薬1mg錠×5回投与期で10/59例（16.9%）に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、本薬5mg錠×1回投与期で9/59例（15.3%）、本薬1mg錠×5回投与期で9/59例（15.3%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、本薬5mg錠×1回投与期の1/59例（1.7%）に上気道感染が認められ、本薬との因果関係は否定された。

(9) 海外第 I 相試験 (A4061063試験)

有害事象は、本薬5mg（処方B）投与期で6/42例（14.3%）、本薬5mg（製造販売用製剤）投与期で8/41例（19.5%）に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、本薬5mg（処方B）投与期で4/42例（9.5%）、本薬5mg（製造販売用製剤）投与期で6/41例（14.6%）

に認められた。

発現率が20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(10) 海外第 I 相試験 (A4061003試験)

有害事象は、3/8 例 (37.5%) に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。

発現率が 20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本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 I 相試験 (A4061004試験)

有害事象は、プラセボ投与期、本薬単独投与期、ケトコナゾール単独投与期及び本薬/ケトコナゾール併用投与期でそれぞれ5/35例 (14.3%)、3/32例 (9.4%)、8/29例 (27.6%) 及び7/28例 (25.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ0/35例 (0%)、2/32例 (6.3%)、3/29例 (10.3%) 及び6/28例 (21.4%) に認められた。

発現率が10%以上の有害事象は、ケトコナゾール単独投与期で頭痛3例 (10.3%)、本薬/ケトコナゾール併用投与期で頭痛4例 (14.3%) 及び悪心3例 (10.7%) であり、いずれの事象もGrade 2以下であった。

重篤な有害事象は、いずれの投与期においても認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、ケトコナゾール単独投与期の1/29例 (3.4%) に血中クレアチニン増加が認められ、治験薬との因果関係は否定された。

(12) 海外第 I 相試験 (A4061026試験)

有害事象は、本薬単独投与期、本薬/リファンピシン併用投与期 (本薬投与前) 及び本薬/リファンピシン併用投与期 (本薬投与後) で、それぞれ5/40例 (12.5%)、7/39例 (17.9%) 及び10/39例 (25.6%) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

発現率が10%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの投与期においても認められなかった。

(13) 海外第 I 相試験 (A4060010試験)

有害事象は、コホート1で6/6例 (100%)、コホート2で4/4例 (100%)、コホート3で6/6例 (100%)、コホート4で6/6例 (100%)、コホート5で8/8例 (100%)、コホート6で6/6例 (100%) に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、それぞれ5/6例 (83.3%)、4/4例 (100%)、5/6例 (83.3%)、5/6例 (83.3%)、6/8例 (75.0%) 及び5/6例 (83.3%) に認められた。

発現率が30%以上の有害事象は、コホート1で、高血圧6例 (100%)、頭痛及び関節痛4例 (66.7%)、疲労、悪心、食欲不振、呼吸困難、下痢、便秘及び不眠症各3例 (50.0%)、嘔吐、体重減少、四肢痛、紅斑、末梢性浮腫、尿路感染、発熱、腰腹痛、タンパク尿、ALT増加、AST増加、低マグネシウム血症、痙攣及び発疹各2例 (33.3%)、コホート2で、高血圧及び疲労各4例 (100%)、悪心及び呼吸困難各3例 (75.0%)、食欲不振、嘔吐、関節痛、不眠症、背部痛、嚥下障害、食欲減退、錯乱及び咯血各2例 (50.0%)、コホート3で、疲労5例 (83.3%)、高血圧及び呼吸困難各3例 (50.0%)、悪心、食欲不振、下痢、筋肉痛、消化不良及び咳嗽各2例 (33.3%)、コホート4で、高血圧3例 (50.0%)、疲労、悪心、頭痛、便秘、嚥下障害及び消化不良各2例 (33.3%)、コホート5で、食欲不振5例 (62.5%)、疲労、悪心及び浮動性めまい各4例 (50.0%)、高血圧、呼吸困難、頭痛、嘔吐、嗝声及び上腹部痛各3例 (37.5%)、コホート6で、高血圧、疲労、下痢及び胸壁痛各3例 (50.0%)、悪心、食欲不振、便秘、背部痛、浮動性めまい、体重減少、筋肉痛、四肢痛、貧血、胸痛及び労作性呼吸困難各2例 (33.3%) であった。このうち、コホート1の高血圧3例、腰腹痛、ALT増加、AST増加及び痙攣各2例、

食欲不振及び関節痛各1例、コホート2の高血圧及び喀血各2例、コホート3の高血圧2例、疲労、筋肉痛及び咳嗽各1例、コホート4の高血圧2例、頭痛1例、コホート5の高血圧、頭痛及び脱水各1例、コホート6の高血圧、疲労、下痢及び背部痛各1例は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、コホート1で3/6例 (50.0%)、コホート2で3/4例 (75.0%)、コホート3で1/6例 (16.7%)、コホート4で3/6例 (50.0%)、コホート5で1/8例 (12.5%)、コホート6で1/6例 (16.7%) に認められ、内訳は、コホート1で腰腹痛2例 (33.3%)、胸壁痛、呼吸困難、高血圧、四肢痛、宿便、上室性頻脈、背部痛、発熱、頻脈及び痙攣各1例 (16.7%)、コホート2で喀血2例 (50.0%)、無呼吸、痙攣、高血圧、心停止及び心筋梗塞各1例 (25.0%)、コホート3で疼痛1例 (16.7%)、コホート4で急性呼吸窮迫症候群、眼痛、口腔内痛、咽喉頭疼痛、口内炎、腸管虚血、膵炎及び血栓塞栓症各1例 (16.7%)、コホート5で脱水1例 (12.5%)、コホート6で嚥下障害及び呼吸困難各1例 (16.7%) であった。このうち、コホート1の高血圧及び痙攣、コホート2の喀血2例、無呼吸、痙攣、高血圧及び心停止、コホート4の口腔内痛、咽喉頭疼痛、口内炎、腸管虚血、膵炎及び血栓塞栓症、コホート6の嚥下障害は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート1で2/6例 (33.3%)、コホート2で3/4例 (75.0%)、コホート3で1/6例 (16.7%)、コホート4で1/6例 (16.7%)、コホート5で0/8例 (0%)、コホート6で1/6例 (16.7%) に認められ、内訳は、コホート1で血小板数減少、ALT増加、無呼吸、AST増加、痙攣、高血圧各1例 (16.7%)、コホート2で高血圧2例 (50.0%)、口腔カンジダ症1例 (25.0%)、コホート3で疼痛1例、コホート4で腸管虚血1例、コホート6で疲労1例であった。このうち、コホート3の疼痛を除き、いずれの事象も、本薬との因果関係が否定されなかった。

(14) 海外第I相試験 (A4061036試験)

有害事象は、肝機能正常群、軽度肝機能障害群及び中等度肝機能障害群でそれぞれ3/8例 (37.5%)、0/8例 (0%) 及び0/8例 (0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ3/8例 (37.5%)、0/8例 (0%) 及び0/8例 (0%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、肝機能正常群で嗜眠3例 (37.5%) であり、1例で中等度、2例で軽度と判定された。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。

(15) 海外第II相試験 (A4061012試験)

有害事象は、51/52例 (98.1%) に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、48/52例 (92.3%) に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 10%以上)

PT	例数 (%)		
	A4061012 試験、52 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	51 (98.1)	26 (50.0)	12 (23.1)
疲労	38 (73.1)	10 (19.2)	0
下痢	33 (63.5)	8 (15.4)	0
悪心	33 (63.5)	0	0
高血圧	32 (61.5)	7 (13.5)	1 (1.9)
便秘	26 (50.0)	1 (1.9)	0
食欲不振	23 (44.2)	2 (3.8)	0
関節痛	23 (44.2)	3 (5.8)	0
嘔声	21 (40.4)	0	0
体重減少	20 (38.5)	4 (7.7)	0
皮膚乾燥	19 (36.5)	0	0
四肢痛	19 (36.5)	3 (5.8)	0

PT	例数 (%)		
	A4061012 試験、52 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
呼吸困難	17 (32.7)	3 (5.8)	0
消化不良	17 (32.7)	1 (1.9)	0
頭痛	16 (30.8)	1 (1.9)	0
嘔吐	16 (30.8)	0	0
背部痛	15 (28.8)	1 (1.9)	1 (1.9)
咳嗽	15 (28.8)	1 (1.9)	0
腹痛	13 (25.0)	2 (3.8)	0
鼻咽頭炎	12 (23.1)	0	0
咽頭炎	11 (21.2)	0	0
口内乾燥	10 (19.2)	0	0
口内炎	10 (19.2)	3 (5.8)	0
筋肉痛	9 (17.3)	1 (1.9)	0
不眠症	9 (17.3)	0	0
発疹	9 (17.3)	0	0
貧血	9 (17.3)	1 (1.9)	2 (3.8)
胸痛	9 (17.3)	0	0
発熱	8 (15.4)	0	0
尿路感染	8 (15.4)	1 (1.9)	0
骨痛	8 (15.4)	1 (1.9)	0
労作性呼吸困難	8 (15.4)	0	0
鼻炎	8 (15.4)	0	0
爪の障害	7 (13.5)	0	0
味覚異常	7 (13.5)	0	0
錯感覚	7 (13.5)	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	7 (13.5)	0	0
末梢性浮腫	7 (13.5)	0	0
副鼻腔炎	6 (11.5)	0	0
胸壁痛	6 (11.5)	2 (3.8)	0
筋痙攣	6 (11.5)	0	0
血尿	6 (11.5)	1 (1.9)	0
鼻出血	6 (11.5)	0	0
紅斑	6 (11.5)	0	0

重篤な有害事象は、28/52例 (53.8%) に認められ、内訳は、徐脈及び下痢各3例 (5.8%)、食欲不振及び高血圧増悪各2例 (3.8%)、貧血、急性冠動脈症候群、心房細動、心筋症、心筋梗塞、心膜炎、直腸出血、口内炎、無力症、胸痛、脱力、骨感染、真菌感染、注入部位感染、肛門周囲膿瘍、皮膚感染、水疱、上腕骨骨折、腰椎骨折、脾血腫、創合併症、脱水、痛風、高カルシウム血症、背部痛、四肢痛、骨の悪性新生物、新生物進行、脊髄圧迫、失神、一過性脳虚血発作、うつ病、血尿、多尿、腎不全、急性腎不全、尿閉、呼吸困難、胸水、ヘルニア修復、高血圧及び低血圧各1例 (1.9%) であった。このうち、下痢3例、高血圧増悪2例、心筋症、心筋梗塞、肛門周囲膿瘍、水疱、脾血腫、創合併症、脱水、痛風、血尿及び高血圧各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、14/52例 (26.9%) に認められ、内訳は、高血圧及び口内炎各2例 (3.8%)、腹痛、疲労増悪、疲労、痛風、創合併症、腎不全、新生物進行、心筋症、心筋梗塞、四肢痛、骨痛、高血圧増悪、下痢、下腹部痛及び医療機器不快感各1例 (1.9%) であった。このうち、高血圧及び口内炎各2例、疲労増悪、疲労、痛風、創合併症、心筋症、心筋梗塞、骨痛、高血圧増悪、下痢、下腹部痛及び医療機器不快感各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(16) 海外第Ⅱ相試験 (A4061023試験)

有害事象は、62/62例 (100%) に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、62/62例 (100%) に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率 10%以上）

PT	例数 (%)		
	A4061023 試験、62 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
疲労	48 (77.4)	10 (16.1)	0
下痢	38 (61.3)	9 (14.5)	0
食欲不振	30 (48.4)	0	0
高血圧	28 (45.2)	10 (16.1)	0
悪心	27 (43.5)	4 (6.5)	0
呼吸困難	24 (38.7)	8 (12.9)	1 (1.6)
発声障害	23 (37.1)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (35.5)	10 (16.1)	0
粘膜の炎症	21 (33.9)	1 (1.6)	0
嘔吐	20 (32.3)	3 (4.8)	0
体重減少	19 (30.6)	3 (4.8)	0
咳嗽	18 (29.0)	0	0
頭痛	18 (29.0)	1 (1.6)	0
関節痛	17 (27.4)	2 (3.2)	0
便秘	16 (25.8)	0	0
味覚異常	14 (22.6)	0	0
腹痛	13 (21.0)	7 (11.3)	0
四肢痛	13 (21.0)	2 (3.2)	0
脱水	12 (19.4)	4 (6.5)	1 (1.6)
消化不良	12 (19.4)	0	0
末梢性浮腫	12 (19.4)	0	0
浮動性めまい	11 (17.7)	0	0
甲状腺機能低下症	11 (17.7)	0	0
筋肉痛	11 (17.7)	0	0
口内炎	11 (17.7)	3 (4.8)	0
うつ病	10 (16.1)	1 (1.6)	0
皮膚乾燥	10 (16.1)	0	0
鼻出血	10 (16.1)	0	0
低血圧	10 (16.1)	2 (3.2)	2 (3.2)
発熱	10 (16.1)	0	0
背部痛	9 (14.5)	2 (3.2)	0
尿路感染	9 (14.5)	0	0
口腔内痛	8 (12.9)	0	0
タンパク尿	8 (12.9)	1 (1.6)	0
胸痛	7 (11.3)	1 (1.6)	0
悪寒	7 (11.3)	0	0
疼痛	7 (11.3)	0	0

重篤な有害事象は、39/62例(62.9%)に認められ、内訳は、呼吸困難及び脱水各6例(9.7%)、低血圧、疾患進行、腹痛、嘔吐及び悪心各5例(8.1%)、背部痛、高血圧、転移性腎細胞癌及び肺炎各3例(4.8%)、肺塞栓症、失神、錯乱状態、精神状態変化、腹部膨満、うつ血性心不全、疲労、消化管穿孔、高カルシウム血症、嗜眠、心筋虚血、胸水、創傷感染及び脳出血各2例(3.2%)、運動失調、上腹部痛、激越、無尿、心房細動、血中ALP、血中クレアチニン増加、徐脈、左脚ブロック、心障害、胸痛、胆石症、状態悪化、痙攣、咳嗽、深部静脈血栓症、憩室炎、浮動性めまい、胆嚢壊死、消化管感染、血便排泄、頭痛、肝腎症候群、高ビリルビン血症、心臓内血栓、黄疸、左室機能不全、リパーゼ増加、浮腫、胸膜痛、気胸、腎癌、腎細胞癌、呼吸窮迫、洞性頻脈、腎不全及び頻脈各1例(1.6%)であった。このうち、呼吸困難3例、高血圧、心筋虚血、脱水、低血圧及び脳出血各2例、悪心、嘔吐、うつ血性心不全、胸痛、塞栓症、徐脈、心障害、精神状態変化、創合併症、創傷感染、大腸穿孔、頭痛、肺塞栓症、疲労、腹膜感染及び末梢性浮腫各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、22/62例(35.5%)に認められ、内訳は、疾患進行3

例 (4.8%)、高血圧及び脳出血各2例 (3.2%)、悪心、感染性胆嚢炎、肝腎症候群、胸水、呼吸困難、錯乱状態、消化管穿孔、心室壁運動低下、精神状態変化、創合併症、創傷感染、大腸穿孔、疲労、腹痛及び嘔吐各1例 (1.6%) であった。このうち、脳出血及び高血圧各2例、創合併症、呼吸困難、大腸穿孔、創傷感染、精神状態変化、疲労、悪心及び心室壁運動低下各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(17) 国際共同第Ⅲ相試験 (A4061028試験)

有害事象は、本薬/GEM群で282/305例 (92.5%)、プラセボ/GEM群で281/308例 (91.2%) に認められ、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、それぞれ268/305例 (87.9%) 及び251/308例 (81.5%) に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率 10%以上)

PT	例数 (%)					
	本薬/GEM 群、305 例			プラセボ/GEM 群、308 例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	282 (92.5)	140 (45.9)	45 (14.8)	281 (91.2)	116 (37.7)	48 (15.6)
悪心	142 (46.6)	12 (3.9)	1 (0.3)	114 (37.0)	8 (2.6)	0
疲労	127 (41.6)	22 (7.2)	5 (1.6)	115 (37.3)	17 (5.5)	4 (1.3)
食欲不振	114 (37.4)	18 (5.9)	1 (0.3)	84 (27.3)	11 (3.6)	0
下痢	101 (33.1)	4 (1.3)	0	68 (22.1)	5 (1.6)	0
嘔吐	98 (32.1)	11 (3.6)	1 (0.3)	102 (33.1)	10 (3.2)	0
便秘	88 (28.9)	3 (1.0)	0	96 (31.2)	7 (2.3)	0
高血圧	85 (27.9)	19 (6.2)	1 (0.3)	27 (8.8)	5 (1.6)	0
好中球減少症	73 (23.9)	40 (13.1)	11 (3.6)	54 (17.5)	28 (9.1)	7 (2.3)
発声障害	68 (22.3)	1 (0.3)	0	13 (4.2)	0	0
腹痛	63 (20.7)	19 (6.2)	1 (0.3)	58 (18.8)	15 (4.9)	2 (0.6)
口内炎	52 (17.0)	0	0	12 (3.9)	1 (0.3)	0
発熱	50 (16.4)	3 (1.0)	0	48 (15.6)	0	1 (0.3)
血小板減少症	50 (16.4)	12 (3.9)	2 (0.7)	37 (12.0)	7 (2.3)	3 (1.0)
頭痛	45 (14.8)	1 (0.3)	0	26 (8.4)	1 (0.3)	0
体重減少	44 (14.4)	1 (0.3)	0	32 (10.4)	1 (0.3)	0
無力症	44 (14.4) *	13 (4.3)	2 (0.7)	41 (13.3)	4 (1.3)	2 (0.6)
発疹	43 (14.1)	2 (0.7)	0	43 (14.0)	3 (1.0)	0
血小板数減少	43 (14.1)	11 (3.6)	2 (0.7)	41 (13.3)	9 (2.9)	3 (1.0)
背部痛	36 (11.8)	2 (0.7)	1 (0.3)	31 (10.1)	3 (1.0)	0
粘膜の炎症	34 (11.1)	2 (0.7)	0	14 (4.5)	2 (0.6)	0
好中球数減少	31 (10.2)	18 (5.9)	3 (1.0)	39 (12.7)	22 (7.1)	7 (2.3)
脱毛症	31 (10.2)	0	0	20 (6.5)	0	0
貧血	28 (9.2)	2 (0.7)	1 (0.3)	55 (17.9)	6 (1.9)	2 (0.6)
末梢性浮腫	23 (7.5)	0	0	50 (16.2)	1 (0.3)	1 (0.3)

*1: Grade 5を1例含む

重篤な有害事象は、本薬/GEM群で108/305例 (35.4%)、プラセボ/GEM群で106/308例 (34.4%) に認められ、内訳は、本薬/GEM群で腹痛14例 (4.6%)、発熱13例 (4.3%)、嘔吐10例 (3.3%)、疾患進行9例 (3.0%)、無力症8例 (2.6%)、食欲不振、悪心及び胆管炎各7例 (2.3%)、黄疸6例 (2.0%)、脱水、錯乱状態、低カリウム血症及び疲労各4例 (1.3%)、肺炎、急性腎不全、胆汁うっ滞性黄疸、死亡、腎不全及び胆汁うっ滞各3例 (1.0%)、肺塞栓症、下痢、全身健康状態低下、呼吸困難、血小板減少症、胃腸出血、胆管閉塞、背部痛、腸閉塞、腹膜炎、ステント閉塞、血小板数減少、亜イレウス、胆道感染、低血糖症、栄養障害、新生物進行及び感覚障害各2例 (0.7%)、貧血、便秘、敗血症、高ビリルビン血症、感染、ヘモグロビン減少、深部静脈血栓症、肺臓炎、低血圧、発熱性好中球減少症、吐血、大腸閉塞、腸管穿孔、閉塞、肝機能異常、尿路感染、尿路性敗血症、肝機能検査異常、好中球数減少、高血糖、痔瘻、腫瘍疼痛、脳血管発作、一過性脳虚血発作、精神状態変化、低酸素症、高血圧、急性心筋梗塞、狭心症、頻脈、幽門狭窄、難聴、副腎機能不全、甲状腺機

能低下症、痔瘻、結腸閉塞、十二指腸穿孔、十二指腸潰瘍、嚥下障害、腸管皮膚瘻、消化管穿孔、腸管瘻、メレナ、急性膵炎、小腸穿孔、胸痛、治癒不良、活動状態低下、急性胆嚢炎、肝細胞融解性肝炎、胆嚢壊死、腹部膿瘍、憩室炎、大腸菌性尿路感染、胃腸炎、敗血症性ショック、真菌性尿路感染、医療機器挿入合併症、ALT増加、AST増加、血中ALP増加、白血球数減少、高カルシウム血症、過小食、関節痛、転移性新生物、脳虚血、認知障害、味覚異常、大発作痙攣、精神運動機能障害、可逆性後白質脳症症候群、傾眠、不安、うつ病、尿管穿孔、尿失禁、呼吸不全及び皮膚潰瘍各1例 (0.3%)、プラセボ/GEM群で疾患進行15例 (4.9%)、嘔吐11例 (3.6%)、腹痛10例 (3.2%)、肺塞栓症6例 (1.9%)、貧血、便秘、発熱及び敗血症各5例 (1.6%)、下痢、高ビリルビン血症、黄疸、肺炎、食欲不振、脱水及び急性腎不全各4例 (1.3%)、イレウス、悪心、全身健康状態低下、胆管炎、感染、ヘモグロビン減少、錯乱状態、呼吸困難及び深部静脈血栓症各3例 (1.0%)、血小板減少症、心不全、うつ血性心不全、上腹部痛、胃腸出血、無力症、末梢性浮腫、胆管閉塞、胆汁うっ滞性黄疸、蜂巣炎、背部痛、間質性肺疾患、胸水、肺臓炎、発疹及び低血圧各2例 (0.6%)、好中球減少症、発熱性好中球減少症、脾静脈血栓症、心房細動、心停止、吐血、大腸閉塞、腹部不快感、腹部膨満、下腹部痛、腹水、十二指腸閉塞、腸閉塞、腸管穿孔、大腸穿孔、胃閉塞、腹膜炎、直腸出血、小腸出血、全身性浮腫、死亡、薬物相互作用、粘膜の炎症、閉塞、疼痛、無胆汁症、肝機能異常、造影剤アレルギー、サイトメガロウイルス感染、耳感染、腹膜感染、気道感染、ステント関連感染、尿路感染、尿路性敗血症、挿入医療機器の移動、医療機器閉塞、調剤過誤、転倒、手骨折、ステント閉塞、手首関節骨折、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、肝機能検査異常、好中球数減少、血小板数減少、糖尿病、高血糖、低アルブミン血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、腫瘍崩壊症候群、十二指腸新生物、膵癌、腫瘍熱、腫瘍疼痛、脳血管発作、糖尿病性昏睡、失神、血栓性脳卒中、一過性脳虚血発作、激越、精神状態変化、着色尿、腎不全、尿道閉塞、しゃっくり、低酸素症、紅斑、出血性静脈瘤、高血圧、静脈炎、ショック、静脈血栓症及び四肢静脈血栓症各1例 (0.3%)であった。このうち、本薬/GEM群の食欲不振及び無力症各4例、脱水3例、肺塞栓症、胃腸出血、嘔吐、血小板減少症、発熱、血小板数減少及び錯乱状態各2例、急性腎不全、発熱性好中球減少症、腹痛、肺炎、ヘモグロビン減少、好中球数減少、高血圧、頻脈、難聴、副腎機能不全、甲状腺機能低下症、痔瘻、消化管穿孔、腸管瘻、悪心、急性膵炎、腹膜炎、小腸穿孔、死亡、疲労、全身健康状態低下、治癒不良、胆管炎、胆嚢壊死、腹部膿瘍、胃腸炎、白血球数減少、高カルシウム血症、高血糖、低血糖症、過小食、脳虚血、認知障害、大発作痙攣、精神運動機能障害、可逆性後白質脳症症候群、一過性脳虚血発作及びうつ病各1例、プラセボ/GEM群の貧血5例、下痢、急性腎不全及び肺塞栓症各3例、胃腸出血、嘔吐、間質性肺疾患及び肺臓炎各2例、好中球減少症、発熱性好中球減少症、血小板減少症、心房細動、うつ血性心不全、腹痛、吐血、直腸出血、薬物相互作用、粘膜の炎症、末梢性浮腫、発熱、蜂巣炎、サイトメガロウイルス感染、肺炎、敗血症、尿路感染、尿路性敗血症、ヘモグロビン減少、好中球数減少、血小板数減少、食欲不振、低ナトリウム血症、腫瘍崩壊症候群、血栓性脳卒中、錯乱状態、胸水、紅斑、発疹、深部静脈血栓症、高血圧、静脈炎及び四肢静脈血栓症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/GEM群で42/305例 (13.8%)、プラセボ/GEM群で45/308例 (14.6%)に認められ、内訳は、本薬/GEM群で疾患進行、無力症及び錯乱状態各3例 (1.0%)、疲労、全身健康状態低下、イレウス及び背部痛各2例 (0.7%)、急性腎不全、黄疸、膵癌、結腸閉塞、十二指腸潰瘍、腸管皮膚瘻、消化管穿孔、腸管瘻、急性膵炎、小腸穿孔、死亡、治癒不良、閉塞、胆汁うっ滞、肝毒性、腹部膿瘍、胃腸炎、肺炎、食欲不振、脱水、栄養障害、新生物進行、感覚障害、譫妄、腎機能障害、低酸素症及び呼吸不全各1例 (0.3%)、プラセボ/GEM群で疾患進行9例 (2.9%)、疲労及び急性腎不全各3例 (1.0%)、全身健康状態低下、間質性肺疾患及び肺臓炎各2例 (0.6%)、発熱性好中球減少症、徐脈、心停止、心不全、腹痛、十二指腸閉塞、イレウス、大腸閉塞、腹膜炎、嘔吐、全身性浮腫、

浮腫、末梢性浮腫、発熱、胆管炎、高ビリルビン血症、黄疸、気道感染、血中クレアチニン増加、体重減少、食欲減退、代謝性アシドーシス、脾腫、脳血管発作、呼吸困難、胸水、肺塞栓症、紅斑及び低血圧各1例（0.3%）であった。このうち、本薬/GEM群の無力症3例、錯乱状態及び疲労各2例、全身健康状態低下、急性腎不全、消化管穿孔、腸管痙、急性膵炎、小腸穿孔、死亡、治癒不良、腹部膿瘍、肺炎、食欲不振、脱水、譫妄及び腎機能障害各1例、プラセボ/GEM群の疲労、間質性肺疾患、発熱性好中球減少症、徐脈、末梢性浮腫、発熱、体重減少、食欲減退、胸水及び紅斑各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(18) 海外第 I 相試験 (A4061006試験)

有害事象は、食後投与群で3/41例（7.3%）、終夜絶食群で2/18例（11.1%）、投与前後2時間絶食群で1/12例（8.3%）、投与前後1時間絶食群で1/12例（8.3%）に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、食後投与群で3/41例（7.3%）、終夜絶食群で2/18例（11.1%）、投与前後2時間絶食群で0/12例（0%）、投与前後1時間絶食群で1/12例（8.3%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象、及び重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、投与前後1時間絶食群で1/12例（8.3%）にAST増加が認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

(19) 海外第 I 相試験 (A4061018試験)

有害事象は、即放性フィルムコーティング（以下、「FCIR」）錠絶食時投与群で8/20例（40.0%）、SDD製剤絶食時投与群で10/31例（32.3%）、SDD製剤食後投与群で1/10例（10.0%）、SEDDS製剤絶食時投与群で8/29例（27.6%）、SEDDS製剤食後投与群で1/9例（11.1%）に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、FCIR錠絶食時投与群で5/20例（25.0%）、SDD製剤絶食時投与群で6/31例（19.4%）、SDD製剤食後投与群で0/10例（0%）、SEDDS製剤絶食時投与群で5/29例（17.2%）、SEDDS製剤食後投与群で0/9例（0%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(20) 海外第 I 相試験 (A4061033試験)

有害事象は、結晶形IV製剤（体積平均粒子径 [VMD] が18 μ m）（以下、「18 μ m VMD」）群で12/54例（22.2%）、結晶形XLI製剤（16 μ m VMD）群で9/56例（16.1%）、結晶形XLI製剤（7 μ m VMD）群で6/54例（11.1%）、SDD製剤群で10/55例（18.2%）に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、結晶形IV製剤（18 μ m VMD）群で9/54例（16.7%）、結晶形XLI製剤（16 μ m VMD）群で4/56例（7.1%）、結晶形XLI製剤（7 μ m VMD）群で5/54例（9.3%）、SDD製剤群で6/55例（10.9%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象、及び重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、結晶形XLI製剤（16 μ m VMD）群の1/56例（1.8%）にヘモグロビン低値が認められ、本薬との因果関係は否定された。

(21) 海外第 I 相試験 (A4061037試験)

有害事象は、FCIR錠群で4/20例（20.0%）、放出調節（以下、「CR」）製剤 I 群で6/20例（30.0%）、CR製剤 II 群で3/20例（15.0%）、CR製剤 III 群で5/20例（25.0%）に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、FCIR錠群で3/20例（15.0%）、CR製剤 I 群で3/20例（15.0%）、CR製剤 II 群で1/20例（5.0%）、CR製剤 III 群で3/20例（15.0%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(22) 海外第 I 相試験 (A4061047試験)

有害事象は、本薬5mg錠 (処方B) 群で19/66例 (28.8%)、本薬5mg錠 (製造販売用製剤) 群で17/67例 (25.4%) に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、本薬5mg錠 (処方B) 群で3/66例 (4.5%)、本薬5mg錠 (製造販売用製剤) 群で1/67例 (1.5%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象、重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、本薬5mg錠 (製造販売用製剤) 群の1/67例 (1.5%) にトランスアミナーゼ上昇が認められ、本薬との因果関係は否定された。

(23) 海外第 I 相試験 (A4061050試験)

有害事象は、本薬 5mg 群で 1/14 例 (7.1%)、本薬 7mg 群で 0/14 例 (0%)、本薬 10mg 群で 0/14 例 (0%) に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、本薬 5mg 群で 1/14 例 (7.1%) に認められた。

発現率が 20%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(24) 海外第 I 相試験 (A4061019試験)

1) コホート1、2及び3 (本薬/パクリタキセル/カルボプラチン)

有害事象は、コホート1で3/3例 (100%)、コホート2で5/5例 (100%)、コホート3で20/20例 (100%) に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、それぞれ3/3例 (100%)、5/5例 (100%)、15/20例 (75.0%) に認められた。コホート3で発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (コホート3で発現率20%以上) (コホート1~3)

PT	例数 (%)								
	コホート1、3例			コホート2、5例			コホート3、20例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
疲労	3 (100)	0	0	4 (80.0)	3 (60.0)	0	9 (45.0)	3 (15.0)	0
食欲減退	2 (66.7)	0	0	4 (80.0)	0	0	9 (45.0)	0	0
脱毛症	3 (100)	0	0	4 (80.0)	0	0	9 (45.0)	1 (5.0)	0
咳嗽	0	0	0	1 (20.0)	0	0	8 (40.0)	1 (5.0)	0
好中球減少症	3 (100)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (60.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	7 (35.0)	1 (5.0)	6 (30.0)
下痢	3 (100)	1 (33.3)	0	3 (60.0)	1 (20.0)	0	7 (35.0)	0	0
胸痛	0	0	0	1 (20.0)	0	0	7 (35.0)	1 (5.0)	0
関節痛	1 (33.3)	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	7 (35.0)	0	0
発疹	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (60.0)	0	0	7 (35.0)	0	0
筋肉痛	0	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	6 (30.0)	0	0
貧血	1 (33.3)	0	0	4 (80.0)	1 (20.0)	0	5 (25.0)	0	0
血小板減少症	1 (33.3)	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	5 (25.0)	2 (10.0)	1 (5.0)
悪心	3 (100)	0	0	5 (100)	0	0	5 (25.0)	0	0
頭痛	2 (66.7)	0	0	2 (40.0)	0	0	5 (25.0)	0	0
不眠症	0	0	0	2 (40.0)	0	0	5 (25.0)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (66.7)	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0	0	5 (25.0)	0	0
高血圧	3 (100)	0	0	3 (60.0)	0	0	5 (25.0)	1 (5.0)	0
嘔吐	0	0	0	2 (40.0)	0	0	4 (20.0)	0	0
低カリウム血症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	4 (20.0)	1 (5.0)	0
味覚異常	2 (66.7)	0	0	2 (40.0)	0	0	4 (20.0)	0	0
錯感覚	1 (33.3)	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	4 (20.0)	0	0
発声障害	1 (33.3)	0	0	1 (20.0)	0	0	4 (20.0)	0	0

重篤な有害事象は、コホート1の2/3例 (66.7%)、コホート2の2/5例 (40.0%)、コホート3の11/20例 (55.0%) に認められ、内訳は、コホート1では状態悪化、高血糖、低血圧、過敏症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各1例 (33.3%)、コホート2では不安、呼吸困難、疲

労、発熱性好中球減少症、低血圧、起立性低血圧及び失神各1例（20.0%）、コホート3では胸痛、低酸素症、好中球減少症、肺塞栓症及び血小板減少症各2例（10.0%）、無力症、徐脈、脳血管発作、錯乱状態、痙攣、咳嗽、脱水、疾患進行、嚥下障害、呼吸困難、発熱性好中球減少症、喀血、高ビリルビン血症、高血糖、低カリウム血症、低血圧、肺浸潤、筋力低下、心筋梗塞、心筋虚血、非小細胞肺癌、肺炎、敗血症性ショック及び嘔吐各1例（5.0%）であった。このうち、コホート1の手掌・足底発赤知覚不全症候群及び状態悪化、コホート2の不安、呼吸困難、疲労、低血圧及び起立性低血圧、コホート3の肺塞栓症、血小板減少症、無力症、脳血管発作、喀血、高ビリルビン血症及び筋力低下各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート2の1/5例（20.0%）、コホート3の3/20例（15.0%）に認められ、内訳は、コホート2では疲労1例（20.0%）、コホート3では脳血管発作、喀血及び全身健康状態低下各1例（5.0%）であった。このうち、コホート2の疲労1例、コホート3の脳血管発作及び喀血は、本薬との因果関係が否定されなかった。

2) コホート4及び4a（本薬/パクリタキセル）

有害事象は、コホート4で7/7例（100%）、コホート4a*で1/1例（100%）に認められ、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、それぞれ7/7例（100%）、1/1例（100%）に認められた。

*：カルボプラチンとドセタキセル水和物の併用投与を受けたため、パクリタキセルを単独投与したコホート4とは分けて示されている。

コホート4で発現率が20%以上の有害事象は、疲労7例（100%）、下痢、悪心、体重減少、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発疹各5例（71.4%）、便秘、消化不良、味覚異常、頭痛、呼吸困難及び脱毛症各4例（57.1%）、嚥下障害、嘔吐、食欲減退、浮動性めまい、錯感覚、うつ病及び高血圧各3例（42.9%）、耳痛、腹痛、口腔内痛、口内炎、限局性感染、鼻炎、上気道感染、低カリウム血症、関節痛、脱水、筋肉痛、四肢痛、咳嗽、発声障害、鼻出血、皮膚乾燥及び低血圧各2例（28.6%）であった。このうち、疲労、高血圧各2例、頭痛、呼吸困難、脱水及び低血圧各1例は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、コホート4で2/7例（28.6%）、コホート4aで1/1例（100%）に認められ、内訳は、コホート4では脱水、浮動性めまい、低血圧及び肺炎各1例（14.3%）、コホート4aでは無力症、脱水、下痢、憩室炎、疲労、顆粒球減少症、悪心、末梢性感覚ニューロパチー、急性腎不全及び嘔吐各1例（100%）であった。このうち、コホート4の脱水、浮動性めまい及び低血圧は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート4aの1/1例（100%）に認められ、内訳は、下痢及び末梢性感覚ニューロパチーであり、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

3) コホート5（本薬/DTX）

有害事象は、7/7例（100%）に認められ、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、7/7例（100%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、悪心、疲労及び脱水各5例（71.4%）、下痢、粘膜の炎症及び脱毛症各4例（57.1%）、好中球減少症、腹痛、便秘、消化不良、直腸出血、口内炎、口腔カンジダ症、食欲減退、味覚異常及び爪の障害各3例（42.9%）、貧血、発熱性好中球減少症、嘔吐、真菌感染、尿路感染、血中クレアチニン増加、低カリウム血症、関節痛、錯感覚、タンパク尿、咳嗽、鼻出血、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症、発疹及び高血圧各2例（28.6%）であった。このうち、脱水5例、下痢、粘膜の炎症及び好中球減少症各3例、疲労、口内炎、発熱性好中球減少症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各2例、悪心、消化不良、食欲減退、爪の障害、嘔吐及び尿路感染各1例は、Grade 3以上の有害事象であつ

た。

重篤な有害事象は4/7例 (57.1%) に認められ、内訳は、粘膜の炎症3例 (42.9%)、発熱性好中球減少症2例 (28.6%)、無力症、蜂巣炎、大腸炎、錯乱状態、脱水、下痢、疾患進行、紅斑、顔面痛、疲労、胃腸出血、感染、悪心、好中球減少症、食道癌及び直腸出血各1例 (14.3%) であった。このうち、粘膜の炎症2例、発熱性好中球減少症、無力症、蜂巣炎、大腸炎、下痢、紅斑、顔面痛、疲労、悪心及び直腸出血各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2/7例 (28.6%) に認められ、内訳は、直腸出血及び結腸炎各1例 (14.3%) であり、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかった。

4) コホート6及び7 (本薬/カペシタビン)

有害事象は、コホート6で9/9例 (100%)、コホート7で19/19例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、それぞれ8/9例 (88.9%) 及び18/19例 (94.7%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、コホート6で疲労7例 (77.8%)、悪心及び脱水各5例 (55.6%)、下痢、嘔吐、頭痛及び腹痛各4例 (44.4%)、高血圧、食欲減退、手掌・足底発赤知覚不全症候群、呼吸困難、末梢性ニューロパチー及び体重減少各3例 (33.3%)、浮動性めまい、好中球減少症、便秘、疼痛、無力症及び末梢性浮腫各2例 (22.2%)、コホート7で下痢14例 (73.7%)、疲労13例 (68.4%)、悪心及び高血圧各12例 (63.2%)、嘔吐及び食欲減退各11例 (57.9%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群10例 (52.6%)、尿路感染及び頭痛各8例 (42.1%)、呼吸困難6例 (31.6%)、粘膜の炎症5例 (26.3%)、高ビリルビン血症、低カリウム血症、浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、不眠症、タンパク尿及び発疹各4例 (21.1%) であった。このうち、コホート6の悪心及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各3例、腹痛及び脱水各2例、下痢、疲労、高血圧、嘔吐、体重減少及び発熱各1例、コホート7の疲労7例、手掌・足底発赤知覚不全症候群3例、低カリウム血症2例、下痢、悪心、高血圧、嘔吐、食欲減退、尿路感染、頭痛、呼吸困難、粘膜の炎症、浮動性めまい及び末梢性ニューロパチー各1例は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、コホート6で6/9例 (66.7%)、コホート7で9/19例 (47.4%) に認められ、内訳は、コホート6で高血圧2例 (22.2%)、痙攣、脱水、うつ病、胃腸出血、イレウス、感染及び自殺念慮各1例 (11.1%)、コホート7で疾患進行2例 (10.5%)、腹痛、関節痛、乳癌、胸痛、脱水、下痢、薬物相互作用、呼吸困難、疲労、頭頸部癌、頭痛、股関節部骨折、高血圧、低血圧、INR増加、精神状態変化、粘膜の炎症、悪心、肺炎、急性腎不全、舌の悪性新生物 (病期不明)、尿路感染及び嘔吐各1例 (5.3%) であった。このうち、コホート6の高血圧、痙攣及び脱水各1例、コホート7の胸痛、下痢、呼吸困難、頭痛、高血圧、INR増加、粘膜の炎症、悪心及び嘔吐は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート6で3/9例 (33.3%)、コホート7で4/19例 (21.1%) に認められ、内訳は、コホート6で胃腸出血、痙攣及びイレウス各1例 (11.1%)、コホート7で疲労、腹痛、咯血及び疾患進行各1例 (5.3%) であった。このうち、コホート6の痙攣は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

5) コホート8 (本薬/GEM/シスプラチン)

有害事象は、21/21例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、20/21例 (95.2%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、疲労17例 (81.0%)、悪心16例 (76.2%)、嘔吐13例 (61.9%)、好中球減少症12例 (57.1%)、便秘、食欲減退及び頭痛各11例 (52.4%)、貧血10例 (47.6%)、脱水及び高血圧各9例 (42.9%)、血小板減少症、下痢、呼吸困難及び発疹各8例 (38.1%)、耳鳴及び腹痛各7例 (33.3%)、浮動性めまい、タンパク尿、咳嗽及び発声障害各6例 (28.6%)、

口内炎、粘膜の炎症、尿路感染及び体重減少各5例（23.8%）であった。このうち、好中球減少症9例、血小板減少症7例、脱水及び高血圧各5例、疲労4例、悪心、貧血及び呼吸困難各3例、嘔吐、食欲減退、頭痛、耳鳴及び腹痛各2例、便秘、下痢及び体重減少各1例は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、13/21例（61.9%）に認められ、内訳は、腹痛、脱水、高血圧及び悪心各2例（9.5%）、貧血、乳癌、脳血管発作、錯乱状態、便秘、咳嗽、出血性膀胱炎、疾患進行、疲労、胃腸出血、頭痛、悪性胸水、好中球減少症、胸水、門脈血栓症、肺塞栓症、発熱、急性腎不全、小腸閉塞、失神、精巣痛、血小板減少症、血栓症、耳鳴、嘔吐各1例（4.8%）であった。このうち、高血圧2例、貧血、脳血管発作、頭痛及び血小板減少症は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、6/21例（28.6%）に認められ、内訳は、高血圧2例（9.5%）、悪心、疲労、脳血管発作及び疾患進行各1例（4.8%）であった。このうち、高血圧2例、脳血管発作は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

6) コホート9（本薬/ペメトレキセドナトリウム水和物/シスプラチン）

有害事象は、6/6例（100%）に認められ、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、4/6例（66.7%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、便秘、消化不良、悪心、嘔吐、疲労、ALT増加、AST増加、食欲減退、頭痛、鼻出血及び高血圧各2例（33.3%）であり、ALT増加及びAST増加各2例、高血圧1例は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、4/6例（66.7%）に認められ、内訳は、貧血、深部静脈血栓症、疾患進行、胃腸出血、高血圧クリーゼ、食道癌、末梢性虚血及び胸水各1例（16.7%）であった。このうち、高血圧クリーゼは、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2/6例（33.3%）に認められ、内訳は、疾患進行及び高血圧各1例（16.7%）であった。このうち、高血圧は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(25) 海外第I相試験（A5301005試験）

有害事象は、9/9例（100%）に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、9/9例（100%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、嗜眠及び高血圧各6例（66.7%）、下痢及び疲労各5例（55.6%）、悪心、便秘、嘔吐、粘膜の炎症、発熱、発声障害及び呼吸困難各4例（44.4%）、流涙増加3例（33.3%）、発熱性好中球減少症、腹部不快感、歯痛、胸痛、ALT増加、食欲不振、脱水、味覚異常、末梢性ニューロパチー、錯感覚、不眠症、咳嗽、鼻出血、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、紅斑性皮疹及び低血圧各2例（22.2%）であり、粘膜の炎症及び発熱性好中球減少症各2例、嗜眠、疲労、脱水、末梢性ニューロパチー及び低血圧各1例は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、6/9例（66.7%）に認められ、内訳は、粘膜の炎症2例（22.2%）、脱水、嘔吐、肝性脳症、クレブシエラ感染、腹痛、発熱、発熱性好中球減少症、肺炎及び感染各1例（11.1%）であった。このうち、粘膜の炎症2例、脱水、嘔吐、肝性脳症及びクレブシエラ感染は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、2/9例（22.2%）に認められ、内訳は、肝性脳症及び末梢性ニューロパチー各1例（11.1%）であった。本薬の投与中止に至った有害事象うち、肝性脳症は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(26) 海外第I/II相試験（A4061010試験）

1) 第I相部分

有害事象は、6/6例（100%）に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、

6/6例（100%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、悪心6例（100%）、下痢、疲労、爪の障害及び高血圧各5例（83.3%）、好中球減少症、口内炎、味覚異常、末梢性ニューロパチー及び脱毛症各4例（66.7%）、便秘、流涙増加、舌痛、口腔内痛、嘔吐、粘膜の炎症、食欲不振、脱水、呼吸困難、鼻出血、うつ病及び咽頭炎各3例（50.0%）、貧血、腹痛、嚥下障害、末梢性浮腫、好中球数、体重減少、白血球数減少、関節痛、背部痛、筋肉痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発疹各2例（33.3%）であった。このうち、好中球減少症4例、高血圧及び好中球数各2例、下痢、疲労、口内炎、嘔吐、呼吸困難、嚥下障害、体重減少、白血球数減少及び背部痛各1例は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、1/6例（16.7%）に認められ、内訳は、発熱性好中球減少症及び口内炎各1例（16.7%）であり、いずれの事象も本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1/6例（16.7%）に口内炎が認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。

2) 第Ⅱ相部分（二重盲検期）

有害事象は、本薬/DTX群で111/111例（100%）、プラセボ/DTX群で56/56例（100%）に認められ、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、本薬/DTX群で109/111例（98.2%）、プラセボ/DTX群で55/56例（98.2%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率10%以上）

PT	例数 (%)					
	本薬/DTX群、111例			プラセボ/DTX群、56例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	111 (100)	63 (56.8)	30 (27.0)	56 (100)	26 (46.4)	11 (19.6)
下痢	69 (62.2)	13 (11.7)	0	24 (42.9)	0	0
悪心	58 (52.3)	3 (2.7)	0	21 (37.5)	2 (3.6)	0
脱毛症	57 (51.4)	1 (0.9)	0	31 (55.4)	1 (1.8)	0
疲労	54 (48.6)	14 (12.6)	0	25 (44.6)	3 (5.4)	0
口内炎	50 (45.0)	14 (12.6)	0	8 (14.3)	1 (1.8)	0
好中球減少症	48 (43.2)	23 (20.7)	20 (18.0)	23 (41.1)	6 (10.7)	10 (17.9)
嘔吐	44 (39.6)	5 (4.5)	0	18 (32.1)	2 (3.6)	0
粘膜の炎症	42 (37.8)	10 (9.0)	0	12 (21.4)	0	0
便秘	40 (36.0)	2 (1.8)	0	13 (23.2)	1 (1.8)	0
食欲不振	37 (33.3)	2 (1.8)	0	15 (26.8)	0	0
無力症	35 (31.5)	9 (8.1)	1 (0.9)	10 (17.9)	0	0
高血圧	33 (29.7)	5 (4.5)	0	3 (5.4)	1 (1.8)	0
流涙増加	33 (29.7)	1 (0.9)	0	11 (19.6)	0	0
呼吸困難	28 (25.2)	2 (1.8)	1 (0.9)	14 (25.0)	1 (1.8)	0
鼻出血	29 (26.1)	0	0	10 (17.9)	0	0
頭痛	28 (25.2)	0	0	14 (25.0)	0	0
関節痛	26 (23.4)	2 (1.8)	0	13 (23.2)	1 (1.8)	0
腹痛	27 (24.3)	1 (0.9)	0	5 (8.9)	1 (1.8)	0
味覚異常	25 (22.5)	0	0	11 (19.6)	0	0
発熱	25 (22.5)	0	0	11 (19.6)	1 (1.8)	0
咳嗽	24 (21.6)	0	0	14 (25.0)	0	0
背部痛	25 (22.5)	3 (2.7)	0	10 (17.9)	1 (1.8)	0
爪の障害	23 (20.7)	0	0	15 (26.8)	0	1 (1.8)
四肢痛	25 (22.5)	3 (2.7)	0	11 (19.6)	2 (3.6)	0
発疹	23 (20.7)	2 (1.8)	0	8 (14.3)	0	0
浮動性めまい	22 (19.8)	0	0	6 (10.7)	0	0
筋肉痛	23 (20.7)	1 (0.9)	0	7 (12.5)	0	0
消化不良	19 (17.1)	0	0	6 (10.7)	0	0
不眠症	20 (18.0)	0	0	10 (17.9)	0	0

PT	例数 (%)					
	本薬/DTX群、111例			プラセボ/DTX群、56例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
骨痛	19 (17.1)	1 (0.9)	0	10 (17.9)	0	0
発熱性好中球減少症	18 (16.2)	14 (12.6)	4 (3.6)	4 (7.1)	4 (7.1)	0
体重減少	18 (16.2)	1 (0.9)	0	2 (3.6)	0	0
末梢性浮腫	16 (14.4)	0	0	11 (19.6)	0	0
咽頭炎	16 (14.4)	1 (0.9)	0	7 (12.5)	0	0
結膜炎	15 (13.5)	1 (0.9)	0	4 (7.1)	0	0
白血球減少症	15 (13.5)	8 (7.2)	2 (1.8)	12 (21.4)	6 (10.7)	1 (1.8)
脱水	15 (13.5)	6 (5.4)	0	2 (3.6)	2 (3.6)	0
皮膚乾燥	15 (13.5)	0	0	7 (12.5)	0	0
尿路感染	14 (12.6)	0	0	5 (8.9)	0	0
錯感覚	13 (11.7)	2 (1.8)	0	7 (12.5)	0	0
そう痒症	13 (11.7)	0	0	5 (8.9)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	12 (10.8)	0	0	5 (8.9)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	12 (10.8)	3 (2.7)	0	0	0	0

重篤な有害事象は、本薬/DTX群で54/111例 (48.6%)、プラセボ/DTX群で17/56例 (30.4%) に認められ、内訳は、本薬/DTX群で好中球減少症10例 (9.0%)、発熱性好中球減少症9例 (8.1%)、発熱6例 (5.4%)、口内炎5例 (4.5%)、脱水、下痢、悪心及び嘔吐各4例 (3.6%)、呼吸困難、粘膜の炎症及び肺塞栓症各3例 (2.7%)、胸痛、深部静脈血栓症、肺炎及び脱力各2例 (1.8%)、好中球数減少、腹部膨満、腹痛、膿瘍、閉塞隅角緑内障、無力症、背部痛、乳房膿瘍、気管支肺炎、毛細血管漏出症候群、カテーテル関連感染、カテーテル留置部位感染、急性胆嚢炎、胆嚢炎、クロストリジウム感染、嚢胞、アレルギー性皮膚炎、播種性癌、十二指腸潰瘍、嚥下障害、エンテロバクター感染、鼻出血、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、痔核、高ビリルビン血症、高血圧、低ナトリウム血症、低血圧、感染、嗜眠、下気道感染、悪性胸水、医療機器合併症、肝転移、髄膜転移、神経系転移、鼻中隔穿孔、好中球減少性敗血症、嚥下痛、口腔カンジダ症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、動悸、肛門周囲膿瘍、心嚢液貯留、肺臓炎、気胸、神経根障害、気道感染、拘束性心筋症、上室性不整脈、ブドウ膜炎、心室壁運動低下、腸捻転及び体重減少各1例 (0.9%)、プラセボ/DTX群で発熱性好中球減少症、好中球減少症各3例 (5.4%)、悪心、嘔吐、胸水及び失神各2例 (3.6%)、発熱、脱水、下痢、感染、好中球減少性敗血症、気胸、無顆粒球症、複視、呼吸困難増悪、血胸、帯状疱疹、インフルエンザ、神経疾患、尿路感染及び白血球数減少各1例 (1.8%) であった。このうち、本薬/DTX群の好中球減少症10例、発熱性好中球減少症8例、口内炎5例、下痢4例、嘔吐、粘膜の炎症、発熱及び脱水各3例、悪心、胸痛、脱力、呼吸困難及び深部静脈血栓症各2例、動悸、拘束性心筋症、上室性不整脈、心室壁運動低下、ブドウ膜炎、十二指腸潰瘍、痔核、嚥下痛、無力症、嗜眠、急性胆嚢炎、好中球減少性敗血症、膿瘍、気管支肺炎、カテーテル関連感染、下気道感染、口腔カンジダ症、好中球数減少、体重減少、神経根障害、毛細血管漏出症候群、鼻出血、鼻中隔穿孔、肺臓炎、肺塞栓症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧及び低血圧各1例、プラセボ/DTX群の好中球減少症及び発熱性好中球減少症各3例、胸水2例、嘔吐、悪心、好中球減少性敗血症、無顆粒球症、複視、帯状疱疹、感染、白血球数減少、神経疾患及び失神各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/DTX群で34/111例 (30.6%)、プラセボ/DTX群で9/56例 (16.1%) に認められ、内訳は、本薬/DTX群で口内炎5例 (4.5%)、高血圧及び疲労各4例 (3.6%)、無力症及び呼吸困難各3例 (2.7%)、嘔吐、肺塞栓症及び食欲不振各2例 (1.8%)、錯感覚、胸痛、嗜眠、味覚異常、腹痛、皮膚落屑、発疹、皮膚亀裂、皮膚癌、皮膚乾燥、肺線維症、肺炎、膿瘍、動悸、頭痛、腸捻転、中毒性多発ニューロパチー、脱力、体重減少、神経根障害、上腹部痛、上室性不整脈、十二指腸潰瘍、拘束性心筋症、気道感染、気胸、肝転移、感染、悪心、カテーテル留置部位感染、カテーテル関連感染、エンテ

ロバクター感染、ALT増加及びAST増加各1例(0.9%)、プラセボ/DTX群で疲労2例(3.6%)、胸水、扁桃周囲膿瘍、末梢性浮腫、浮腫、皮膚小結節、発熱性好中球減少症、白血球数減少、低血圧、腸管痙、失神、好中球減少性敗血症、好中球減少症、呼吸困難増悪、感染及び咽喉頭疼痛各1例(1.8%)であった。このうち、本薬/DTX群の口内炎5例、疲労及び高血圧各4例、無力症3例、嘔吐、食欲不振及び呼吸困難各2例、錯感覚、胸痛、嗜眠、味覚異常、皮膚落屑、皮膚亀裂、皮膚乾燥、発疹、肺線維症、肺塞栓症、膿瘍、動悸、頭痛、中毒性多発ニューロパチー、脱力、体重減少、神経根障害、上室性不整脈、十二指腸潰瘍、拘束性心筋症、悪心、カテーテル関連感染、ALT増加及びAST増加各1例、プラセボ/DTX群の疲労2例、胸水、好中球減少症、失神、低血圧、白血球数減少、発熱性好中球減少症、感染及び好中球減少性敗血症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

3) 第Ⅱ相部分(非盲検期)

有害事象は、12/16例(75.0%)に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、12/16例(75.0%)に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、悪心10例(62.5%)、疲労及び高血圧各8例(50.0%)、四肢痛及び頭痛各6例(37.5%)、嘔吐及び呼吸困難各5例(31.3%)、下痢及び食欲不振各4例(25.0%)であった。このうち、高血圧4例、嘔吐及び呼吸困難各2例、便秘、疲労、関節痛、骨痛及び頭痛各1例は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、2/16例(12.5%)に認められ、内訳は、後天性甲状腺機能低下症及び痙攣各1例(6.3%)であった。このうち、後天性甲状腺機能低下症は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、4/16例(25.0%)に認められ、内訳は、疲労、痙攣、悪心、高血圧及びトランスアミナーゼ上昇各1例(6.3%)であった。このうち、悪心及び高血圧は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(27) 海外第Ⅱ相試験(A4061011試験)

有害事象は、32/32例(100%)に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、30/32例(93.8%)に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、疲労27例(84.4%)、食欲不振19例(59.4%)、下痢及び悪心各15例(46.9%)、関節痛、呼吸困難及び高血圧各12例(37.5%)、咳嗽及び体重減少各11例(34.4%)、嘔吐10例(31.3%)、嘔声9例(28.1%)、消化不良及び頭痛各8例(25.0%)、上気道感染7例(21.9%)であった。このうち、疲労7例、呼吸困難4例、高血圧3例、咳嗽2例、食欲不振、下痢、嘔吐及び頭痛各1例は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、16/32例(50.0%)に認められ、内訳は、疾患進行5例(15.6%)、錯乱3例(9.4%)、脱水及び呼吸困難各2例(6.3%)、急性冠動脈症候群、徐脈、虫垂炎、大腸炎、血性下痢、嚥下障害、大腸潰瘍、後天性食道狭窄、直腸出血、全身健康状態低下、急性気管支炎、感染、肺炎、高カリウム血症、運動失調、脳血管発作、痙攣、一過性脳虚血発作、急性腎不全、慢性閉塞性気道疾患増悪、咳嗽、呼吸困難増悪、低血圧及び下大静脈閉塞各1例(3.1%)であった。このうち、急性冠動脈症候群、血性下痢、疾患進行、高カリウム血症、脳血管発作、急性腎不全及び下大静脈閉塞各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、11/32例(34.4%)に認められ、内訳は、疾患進行4例(12.5%)、疲労3例(9.4%)、食欲不振、錯乱、急性冠動脈症候群、肺塞栓症、下大静脈閉塞及び下痢各1例(3.1%)であった。このうち、疲労3例、食欲不振、急性冠動脈症候群、肺塞栓症、下大静脈閉塞及び下痢各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(28) 海外第Ⅱ相試験(A4061013試験)

有害事象は、12/12例(100%)に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、

12/12例（100%）に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、下痢10例（83.3%）、疲労及び嘔声各9例（75.0%）、悪心6例（50.0%）、疼痛及び高血圧各5例（41.7%）、口内炎、浮腫、粘膜の炎症、悪寒、感染、背部痛、咳嗽、呼吸困難及び発疹各4例（33.3%）、嘔吐、脱力、血圧上昇、低カリウム血症、頭痛、不眠症及びタンパク尿各3例（25.0%）であった。このうち、高血圧3例（25.0%）、疼痛2例（16.7%）、下痢、粘膜の炎症、呼吸困難及び血圧上昇各1例（8.3%）は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、9/12例（75.0%）に認められ、内訳は好中球減少性発熱、高血圧クリーゼ、発熱各2例（16.7%）、ベースライン時高血圧の悪化、高血圧の増悪、背部痛、ALT増加、癌の増悪、疾患進行、上気道出血、蜂巣炎、胃腸出血、下痢、気管支炎、血小板減少、呼吸困難、心房細動、深部静脈血栓症、大腸炎、低血圧、低酸素血症、背部痛、肺炎、肺出血、喀血各1例（8.3%）であった。このうち、高血圧クリーゼ2例、ベースライン時高血圧の悪化、高血圧の増悪、深部静脈血栓症各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、1/12例（8.3%）に体重減少が認められ、本薬との因果関係は否定された。

(29) 海外第Ⅱ相試験（A4061014試験）

有害事象は、60/60例（100%）に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、56/60例（93.3%）に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率20%以上）

PT	例数 (%)		
	A4061014、60例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
有害事象発現例数	60 (100)	21 (35.0)	13 (21.7)
疲労	42 (70.0)	4 (6.7)	0
下痢	39 (65.0)	4 (6.7)	1 (1.7)
高血圧	32 (53.3)	9 (15.0)	1 (1.7)
悪心	30 (50.0)	1 (1.7)	0
食欲不振	27 (45.0)	2 (3.3)	0
頭痛	27 (45.0)	3 (5.0)	0
咳嗽	24 (40.0)	1 (1.7)	0
消化不良	24 (40.0)	0	0
呼吸困難	24 (40.0)	7 (11.7)	0
体重減少	24 (40.0)	5 (8.3)	0
関節痛	23 (38.3)	2 (3.3)	0
四肢痛	21 (35.0)	1 (1.7)	0
便秘	20 (33.3)	0	0
口内炎	19 (31.7)	0	0
発疹	18 (30.0)	0	0
浮動性めまい	17 (28.3)	0	0
嘔声	17 (28.3)	0	0
腹痛	16 (26.7)	3 (5.0)	0
粘膜の炎症	16 (26.7)	0	0
咽頭炎	16 (26.7)	0	0
タンパク尿	16 (26.7)	3 (5.0)	2 (3.3)
末梢性浮腫	15 (25.0)	0	0
不眠症	15 (25.0)	0	0
嘔吐	14 (23.3)	1 (1.7)	0
皮膚乾燥	13 (21.7)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (21.7)	1 (1.7)	0
上腹部痛	12 (20.0)	1 (1.7)	0
背部痛	12 (20.0)	0	0
味覚異常	12 (20.0)	0	0
嚥下障害	12 (20.0)	2 (3.3)	0
胃食道逆流性疾患	12 (20.0)	0	0

PT	例数 (%)		
	A4061014、60例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
頸部痛	12 (20.0)	1 (1.7)	0
悪寒	12 (20.0)	0	0
上気道感染	12 (20.0)	0	0

重篤な有害事象は、32/60例 (53.3%) に認められ、内訳は、呼吸困難6例 (10.0%)、脱水4例 (6.7%)、胸痛及び疾患進行各3例 (5.0%)、嚥下障害、肺炎、食欲不振、頭痛、気道閉塞、低酸素症、肺臓炎、呼吸不全、気道出血及び高血圧各2例 (3.3%)、心房細動、心肺停止、伝導障害、心筋虚血、心嚢液貯留、失明、腹痛、下痢、悪心、口腔内痛、膵炎、嘔吐、転倒、疲労、肉芽腫、多臓器不全、頸部浮腫、浮腫、発熱、脱力、胆嚢障害、胆嚢閉塞、放線菌性肺感染、感染性関節炎、感染、ルードウイツヒ口峽炎、髄膜炎、歯膿瘍、気管炎、骨盤骨折、血圧上昇、高血糖、低ナトリウム血症、滑液包炎、筋力低下、頸部痛、骨肉腫、乳癌、第2原発性悪性疾患、脳血管発作、脳症、失神、一過性脳虚血発作、視野欠損、精神状態変化、誤嚥、喘息増悪、喀血、誤嚥性肺炎、肺塞栓症、呼吸窮迫、多汗、深部静脈血栓症及び充血各1例 (1.7%) であった。このうち、高血圧2例 (3.3%)、悪心、下痢、気道出血、気道閉塞、胸痛、心房細動、精神状態変化、脱水、脱力、伝導障害、頭痛、肉芽腫、脳血管発作、脳症、腹痛及び嘔吐各1例 (1.7%) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、19/60例 (31.7%) に認められ、内訳は、疾患進行3例 (5.0%)、喀血2例 (3.3%)、ルードウイツヒ口峽炎、外科的脊椎固定、滑液包炎、眼瞼下垂、気道閉塞、呼吸困難、呼吸不全、高血糖、骨肉腫、三叉神経麻痺、失明、第2原発性悪性疾患、第3脳神経麻痺、脱力、タンパク尿、頭痛、乳癌、脳血管発作、肺炎、発熱、放線菌性肺感染、喘息増悪及び嚥下障害各1例 (1.7%) であった。このうち、頭痛、脳血管発作、タンパク尿及び脱力は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(30) 海外第II相試験 (A4061015試験)

有害事象は、32/32例 (100%) に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、29/32例 (90.6%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、疲労21例 (65.6%)、高血圧15例 (46.9%)、悪心13例 (40.6%)、下痢12例 (37.5%)、嘔声11例 (34.4%)、関節痛及びうつ病各9例 (28.1%)、食欲不振、食欲減退、呼吸困難、不眠症、四肢痛及び体重減少各8例 (25.0%)、便秘、尿路感染及び嘔吐各7例 (21.9%) であった。このうち、疲労7例 (21.9%)、高血圧3例 (9.4%)、関節痛2例 (6.3%)、悪心、うつ病、食欲不振、呼吸困難、四肢痛及び尿路感染各1例 (3.1%) は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、18/32例 (56.3%) に認められ、内訳は脱水、全身健康状態低下、肺塞栓症各2例 (6.3%)、腹痛、食欲不振、アスペルギルス症、心房細動、心房頻脈、血中乳酸脱水素酵素増加、心停止、脳血管発作、胆汁うっ滞、錯乱、うつ病、コントロール不良の糖尿病、疾患進行、呼吸困難、成長障害、疲労、高血圧、腸管穿孔、顎の骨折、悪性胸水、疼痛、肺炎、腎動脈狭窄症、呼吸停止、敗血症、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌性敗血症、トランスアミナーゼ上昇各1例 (3.1%) であった。このうち、疲労、高血圧、腸管穿孔、顎の骨折は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、8/32例 (25.0%) に認められ、内訳は、全身健康状態低下2例 (6.3%)、疲労、喀血、腸管穿孔、肺塞栓症、疾患進行、脳血管発作各1例 (3.1%) であった。このうち疲労、喀血及び腸管穿孔は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(31) 海外第I/II相試験 (A4061016試験)

1) 第I相部分

有害事象は、7/8例 (87.5%) に認められ、本薬との因果関係を否定できない有害事象は、

7/8例 (87.5%) に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、疲労7例 (87.5%)、発声障害6例 (75.0%)、貧血、下痢、高血圧及び血小板減少症各4例 (50.0%)、食欲不振、肝細胞融解性肝炎、粘膜の炎症及び悪心各3例 (37.5%)、腹痛、背部痛、便秘、咳嗽、うつ病、呼吸困難、鼻出血、胃食道逆流性疾患、不眠症、白血球減少症、鼻咽頭炎、好中球減少症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、そう痒症、歯痛及び嘔吐各2例 (25.0%) であった。このうち、疲労3例 (37.5%)、高血圧及び好中球減少症各2例 (25.0%)、貧血、下痢、うつ病及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各1例 (12.5%) は、Grade 3以上の有害事象であった。

重篤な有害事象は、3/8例 (37.5%) に認められ、内訳は、感染・血小板数減少・多臓器不全1例、貧血1例、耳鳴1例であり、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3/8例 (37.5%) に認められ、内訳は、血小板数減少を伴う感染、貧血、全身健康状態悪化各1例 (12.5%) であった。このうち、血小板数減少1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

2) 第II相部分

有害事象は、本薬/GEM群で67/68例 (98.5%)、GEM単独群で28/31例 (90.3%) に認められ、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、本薬/GEM群で63/68例 (92.6%)、GEM単独群で19/31例 (61.3%) に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現率10%以上)

PT	例数 (%)					
	本薬/GEM群、68例			GEM単独群、31例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
下痢	36 (52.9)	5 (7.4)	0	9 (29.0)	0	0
悪心	31 (45.6)	3 (4.4)	0	15 (48.4)	3 (9.7)	0
疲労	30 (44.1)	14 (20.6)	1 (1.5)	10 (32.3)	1 (3.2)	0
嘔吐	30 (44.1)	5 (7.4)	0	12 (38.7)	3 (9.7)	0
食欲不振	25 (36.8)	4 (5.9)	0	8 (25.8)	0	0
無力症	25 (36.8)	8 (11.8)	0	4 (12.9)	1 (3.2)	0
便秘	20 (29.4)	5 (7.4)	0	9 (29.0)	1 (3.2)	0
腹痛	18 (26.5)	9 (13.2)	1 (1.5)	10 (32.3)	3 (9.7)	2 (6.5)
貧血	17 (25.0)	5 (7.4)	1 (1.5)	8 (25.8)	1 (3.2)	0
呼吸困難	17 (25.0)	6 (8.8)	2 (2.9)	5 (16.1)	1 (3.2)	1 (3.2)
高血圧	16 (23.5)	4 (5.9)	0	0	0	0
体重減少	16 (23.5)	2 (2.9)	0	4 (12.9)	0	0
好中球減少症	15 (22.1)	7 (10.3)	2 (2.9)	6 (19.4)	3 (9.7)	1 (3.2)
発熱	13 (19.1)	0	0	8 (25.8)	0	0
上腹部痛	12 (17.6)	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (3.2)	0	0
背部痛	12 (17.6)	3 (4.4)	0	2 (6.5)	0	0
発声障害	12 (17.6)	0	0	1 (3.2)	0	0
低カリウム血症	12 (17.6)	4 (5.9)	2 (2.9)	4 (12.9)	2 (6.5)	0
粘膜の炎症	12 (17.6)	0	0	2 (6.5)	0	0
末梢性浮腫	12 (17.6)	1 (1.5)	0	8 (25.8)	1 (3.2)	0
発疹	12 (17.6)	0	0	2 (6.5)	0	0
口内炎	12 (17.6)	0	0	2 (6.5)	0	0
疼痛	11 (16.2)	4 (5.9)	1 (1.5)	2 (6.5)	1 (3.2)	0
脱毛症	10 (14.7)	0	0	0	0	0
血小板減少症	10 (14.7)	5 (7.4)	3 (4.4)	2 (6.5)	0	0
不安	9 (13.2)	0	0	3 (9.7)	0	0
消化不良	9 (13.2)	1 (1.5)	0	5 (16.1)	0	0
頭痛	9 (13.2)	1 (1.5)	0	2 (6.5)	0	0
尿路感染	9 (13.2)	1 (1.5)	0	3 (9.7)	0	0
浮動性めまい	8 (11.8)	0	0	3 (9.7)	0	0
鼻出血	8 (11.8)	1 (1.5)	0	0	0	0
うつ病	7 (10.3)	1 (1.5)	0	2 (6.5)	0	0

PT	例数 (%)					
	本薬/GEM群、68例			GEM単独群、31例		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
疾患進行	7 (10.3)	1 (1.5)	0	0	0	0
味覚異常	7 (10.3)	0	0	2 (6.5)	0	0
口腔内痛	7 (10.3)	2 (2.9)	0	0	0	0

重篤な有害事象は、本薬/GEM群で35/68例 (51.5%)、GEM単独群で10/31例 (32.3%) に認められ、内訳は、本薬/GEM群で疾患進行及び痔瘻各8例 (11.8%)、呼吸困難及び嘔吐各6例 (8.8%)、貧血4例 (5.9%)、下痢、深部静脈血栓症、脱水、無力症及び腹痛各3例 (4.4%)、心房細動、悪心、錯乱状態、腸閉塞、肺炎、肺塞栓症、発熱、腹部絞扼性ヘルニア、腹部膨満及び疼痛各2例 (2.9%)、ALP増加、エンテロバクター性菌血症、ステント閉塞、メレナ、悪液質、一過性脳虚血発作、下気道感染、過小食、肝膿瘍、気胸、虚血性大腸炎、胸痛、血圧上昇、血栓症、口腔カンジダ症、口腔内痛、好中球減少症、高血圧、失神、十二指腸潰瘍、小腸閉塞、上腹部痛、状態悪化、精神病性障害、全身健康状態低下、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸、胆嚢閉塞、蓄膿、腸管虚血、腸壁気腫症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、低酸素症、吐血、頭痛、乳酸アシドーシス、播種性血管内凝固、敗血症、敗血症性ショック、肺感染、肺膿瘍、汎血球減少症、疲労、鼻出血、頻脈、腹腔内血腫、腹膜炎、痙攣及び心房粗動各1例 (1.5%)、GEM単独群で悪心、脱水、発熱及び嘔吐各2例 (6.5%)、胃出血、下気道感染、急性心筋梗塞、呼吸困難、十二指腸閉塞、心嚢液貯留、心房細動、腎機能障害、精神状態変化、胆管炎、低マグネシウム血症、貧血、閉塞及び無力症各1例 (3.2%)であった。このうち、本薬/GEM群の貧血3例、錯乱状態及び発熱各2例、メレナ、悪心、一過性脳虚血発作、下気道感染、虚血性大腸炎、血圧上昇、血栓症、呼吸困難、好中球減少症、高血圧、心房粗動、脱水、蓄膿、腸壁気腫症、低ナトリウム血症、頭痛、播種性血管内凝固、汎血球減少症、鼻出血、腹膜炎、無力症、嘔吐及び痙攣各1例、GEM単独群の悪心、嘔吐、脱水、無力症、貧血及び心嚢液貯留各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/GEM群で23/68例 (33.8%)、GEM単独群で5/31例 (16.1%) に認められ、内訳は、本薬/GEM群で成長障害3例 (4.4%)、腫瘍の進行、疲労及び悪液質各2例 (2.9%)、活動状態低下、肝毒性、呼吸困難、高ビリルビン血症、肺塞栓症、痙攣、悪心、急性腎機能不全、口腔内痛、高血圧、十二指腸凝血塊、小腸閉塞、上部消化管出血、体重減少、低カリウム血症、脳血管虚血、敗血症性ショック及び嘔吐各1例 (1.5%)、GEM単独群で臨床効果不十分2例 (6.5%)、心嚢液貯溜、成長障害、急性心筋梗塞各1例 (3.2%)であった。このうち、本薬/GEM群の成長障害、悪液質、肝毒性、呼吸困難、疲労、痙攣、急性腎機能不全、高血圧、十二指腸凝血塊、上部消化管出血、脳血管虚血及び嘔吐各1例、GEM単独群の心嚢液貯溜1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1.1、5.3.5.2.4) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一実施医療機関において、被験者の意思に影響を与える情報を提供して治験継続の再同意を取得していなかったことから、機構は、当該 8 症例のデータの一部について GCP 不適合と判断した。また、一部の実施医療機関において、治験

実施計画書からの逸脱（選択基準を満たしていない被験者又は除外基準に抵触する被験者の組み入れ、検査項目の一部未実施）が認められたため、改善すべき事項とした。

以上の事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われており、GCP 不適合とした 8 症例のデータの一部について承認申請資料から削除等の措置を講じた上で、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことが適切であると判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）のチロシンキナーゼに対して阻害作用を有する新有効成分含有医薬品であり、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、臨床的位置付け、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 5 月 14 日

I. 申請品目

[販売名] インライタ錠1mg、同錠5mg
[一般名] アキシチニブ
[申請者名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成23年7月29日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「(2) 有効性について」の項における検討の結果、国際共同第 III 相試験 (A4061032 試験) において、アキシチニブ（以下、「本薬」）群のソラフェニブトシル酸塩（以下、「ソラフェニブ」）群に対する無増悪生存期間（以下、「PFS」）の優越性が統計学的に検証されたこと、及び本薬投与により全生存期間（以下、「OS」）がソラフェニブ投与と比較して短縮する傾向は認められていないことから、転移を有する腎細胞癌患者の二次治療における本薬の PFS 延長効果は示されたと判断した。

専門協議において、専門委員から下記の意見が出され、以上の機構の判断は支持された。

- 疾患進行後から死亡までの時間が PFS と比較して 2 倍以上長い場合、後治療等の状況が群間で同様であった場合でも、PFS での明確な群間差が OS では消失してしまうことが報告されている (J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1642-9)。A4061032 試験の結果が上記の報告の場合に該当するか否かは不明であるが、OS 中央値が PFS 中央値の約 3 倍であることを考慮すると、本薬群においてソラフェニブ群より OS が短縮する傾向が認められなかったことは重要である。
- A4061032 試験において、本薬投与による統計学的に有意な OS の延長は認められていないものの、腎細胞癌領域では利用可能な分子標的薬と直接比較した臨床試験成績がこれまで得られていなかったことを考慮すると、ソラフェニブ群と比較して本薬群の PFS が統計学的に有意に延長したこと自体に一定の臨床的な意義がある。
- Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index（以下、「FKSI」）-15 及び FKSI-Disease Related Symptoms（以下、「FKSI-DRS」）^{*1} による評価結果をイベントに含めた A4061032 試験の探索的な解析^{*2}の結果、ソラフェニブ群と比較して本薬群で良好な傾向が示されたことから、本薬の一定の臨床的意義は認められると考える。

*1: FKSI は、進行腎細胞癌の症状と生活の質を評価するための指標であり、15 の質問のスコアを合計した FKSI-15 に加え、9 の下位尺度の質問を含む FKSI-DRS がある。

*2: 死亡、疾患増悪又は FKSI-15 の 5 ポイント以上の減少までの期間の中央値 [95%信頼区間 (以下、「CI」)] (カ月) は、本薬群 3.1 [2.8, 4.5]、ソラフェニブ群 2.8 [2.7, 3.0] であった (ハザード比 [95%CI]: 0.829 [0.701, 0.981])。また、死亡、疾患増悪又は FKSI-DRS の 3 ポイント以上の減少までの期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、本薬群 3.7 [2.8, 4.6]、ソラフェニブ群 2.9 [2.8, 3.5] であった (ハザード比 [95%CI]: 0.838 [0.707, 0.993])。なお、副次目的で設定された FKSI-15 及び FKSI-DRS について、両群間で統計学的な有意差は認められていない。

(2) 安全性について

機構は、提出された試験の結果から、本薬投与時に注意を要する有害事象は、高血圧、甲状腺機能異常、血栓塞栓症、出血関連事象、消化管穿孔、可逆性後白質脳症症候群、ヘモグロビン又はヘマトクリット上昇、タンパク尿、肝機能障害、創傷治癒遅延、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発声障害であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、当該有害事象の発現に注意すべきであると考ええるが、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付けについて及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)における「(2)有効性について」、「(3)安全性について」、「(4)臨床的位置付けについて」及び「(5)効能・効果について」の項での検討の結果、転移を有する腎細胞癌患者の二次治療において、治療選択肢の一つとして本薬の臨床的有用性は認められると判断した。

また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、申請者が設定した「本薬の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない」旨に加えて、以下の旨を注意喚起した上であれば、本薬の効能・効果を、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することは可能と判断した。

- 抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）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薬の有効性及び安全性は確立していないこと。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、専門委員から下記の意見が出され、本薬の効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することは支持された。

- 腎細胞癌に対して近年承認されたサイトカイン製剤以外の既承認薬（ソラフェニブ等）は、すべて「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として承認されている。本薬の効能・効果に「抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）による治療後に増悪した」等の治療ラインを設定した場合には、既存の薬剤が腎細胞癌の一次治療での使用が推奨されると誤解され、現場を混乱させる可能性がある。また、近年、腎細胞癌に対して多くの薬剤が承認され、それらの薬剤の使い分け等については現在検討段階であることも考慮すると、本薬の効能・効果についても「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定し、A4061032試験における対象患者の情報は、添付文書の「臨床成績」の項で適切に提供することが適切である。
- 「転移のない」根治切除不能腎細胞癌患者に対する治療は、転移を有する患者と同一であること、及びこれらの患者は放射線療法等の他の治療法が適応とならないことを考慮すると、当該患者を効能・効果に含めることは妥当である。
- 本薬の腎細胞癌増殖抑制効果の主な作用機序が血管新生阻害であることを考慮すると、検証的試験であるA4061032試験の対象とならなかったことのみを以て淡明細胞癌以外の組織型を有する患者を効能・効果から除外することは適切ではないことから、検証的試験に組み入れられた患者の病理組織型（淡明細胞癌）について、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において敢えて注意喚起する意義は不明確である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

淡明細胞癌以外の組織型を有する患者を本薬の投与対象から敢えて除外する必要性は低いと考える。しかしながら、非淡明細胞癌に対する検討がなされていないことを情報提供

すべきであるとの専門委員からの意見も出されており、機構も同様に考えることから、添付文書の「臨床成績」の項及び資料を用いて、医療現場に適切に情報提供することが適切であると判断した。

以上より、機構は、添付文書の臨床成績の項に、A4061032 試験の対象患者が淡明細胞癌のみであったことを記載するとともに、下記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）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薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬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。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)における「(6) 用法・用量について」の項での検討を踏まえ、本薬の用法・用量を、「通常、成人にはアキシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回10mgを1日2回まで増量できる。」と記載を整備した上で設定することが適切であると判断した。

また、機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、①本薬と他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用投与時の有効性及び安全性は確立していないこと、②A4061032 試験で設定された増量法に関する情報、及び③肝機能障害を有する患者に対しては、個々の患者の状態に応じて減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること、を注意喚起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により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者において、開始用量を2mg 1日2回（以下、「BID」）とすることについての適切性については明確ではないものの、肝機能正常者と比較してAUCが2倍程度増加することは適切に情報提供する必要がある。
- 用量調節により本薬を増量された患者において、増量後に減量されている場合には、その減量時期及び理由については、医師が患者ごとに増量の適否を判断するために臨床上有用な情報であることから、情報提供することが望ましいと考える。

機構は、本薬を増量した後に減量した患者について、その減量時期及び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。

A4061032試験及びA4061035試験において、本薬を増量した後に減量した患者数は下表のとおりであった。

本薬の投与量を増量した後に減量した患者（A4061032試験及びA4061035試験）

	A4061032試験			A4061035試験 64例
	全患者*1 356例	日本人患者 25例	外国人患者 331例	
増量例、例数 (%)	127 (35.7)	3 (12.0)	124 (37.5)	5 (7.8)
増量後の最高1日用量、例数 (%)				
7mg BID	57 (16.0)	2 (8.0)	55 (16.6)	4 (6.3)
10mg BID	70 (19.7)	1 (4.0)	69 (20.8)	1 (1.6)
増量後の減量、例数 (%) *2				
7mg BIDからの減量例	36 (63.2)	1 (50.0)	35 (63.6)	2 (50.0)
10mg BIDからの減量例	31 (44.3)	0	31 (44.9)	0

*1：治験実施計画書における規定用量外での投与を受けた2例（6mg BID1例、20mg BID1例）は除外、*2：最高1日用量別の増量例に対する減量例の割合

減量時期について、増量から初回減量までの期間（中央値）は、A4061032試験の7mg BIDからの減量例では34日、10mg BIDからの減量例では56日であった。A4061035試験の7mg BIDからの減量例2例における初回減量までの期間は、それぞれ43日、362日であった。

減量理由について、有害事象による減量は、A4061032試験の7mg BIDからの減量例で34/36例（94.4%）、10mg BIDからの減量例で29/31例（93.5%）、A4061035試験の7mg BIDからの減量例で2/2例（100%）であった。

A4061032試験の7mg BIDからの減量例における減量に至った主な有害事象は、下痢及び疲労各8例、並びに手掌・足底発赤知覚不全症候群6例であり、このうち、下痢及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各4例、並びに疲労3例は、Grade 3以上であった。A4061032試験の10mg BIDからの減量例における減量に至った主な有害事象は、下痢10例、無力症6例、高血圧及び疲労4例、並びに体重減少3例であり、このうち、疲労4例、下痢3例、並びに高血圧及び体重減少各1例は、Grade 3以上であった。A4061035試験の7mg BIDからの減量例における減量に至った有害事象は、皮膚乾燥及びタンパク尿各1例であり、皮膚乾燥1例はGrade 3以上であった。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

肝機能障害を有する患者において本薬の曝露量が上昇する点については、当該患者における薬物動態成績を添付文書の薬物動態の項等において情報提供する必要があると考える。

また、本薬の増量後に減量した患者の割合とその時期及び減量理由に関する情報については、臨床上有用な情報であることから、資料を用いて情報提供することが適切であると判断した。

機構は、上記の2点について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

以上より、機構は、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

通常、成人にはアキシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回10mg1日2回まで増量できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 1回5mg1日2回、2週間連続投与し、本薬に忍容性が認められる場合には、1回7mg1日2回投与に増量することができる。連続2週間投与して本薬に忍容性が認められる

場合には、更に最大1回10mg1日2回に増量することができる。

- 副作用がみられた場合は、必要に応じて、本薬を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合は、副作用の症状、重症度等に応じて、1回3mg1日2回、又は1回2mg1日2回に減量すること。
- 本薬の血中濃度が上昇するため、中等度以上の肝機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後において、解析予定症例数300例、観察期間を最大6カ月とする製造販売後調査の実施を予定している。重点調査項目については、①動脈血栓塞栓症、②消化管穿孔、③出血、④高血圧、⑤タンパク尿、⑥可逆性後白質脳症症候群、⑦甲状腺機能障害、⑧静脈血栓塞栓症、⑨創傷治癒遅延による合併症、⑩ヘモグロビン又はヘマトクリット上昇及び⑪肝機能障害を設定することを計画している（審査報告(1)「II.4.(iii) <審査の概略> (7) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

機構は、審査報告(1)における「(7) 製造販売後の検討事項について」の項での検討を踏まえ、本邦での使用実態下における本薬の安全性情報を把握すること等を目的とした製造販売後調査を速やかに実施し、得られた調査結果を医療現場に情報提供する必要があると判断した。また、提出された製造販売後調査計画において設定された症例数、観察期間、及び重点調査項目は、申請者が計画した内容で概ね了承可能と考えるが、以下の内容についても情報収集、及び検討が可能となるよう、計画を変更する必要があると判断した。

- 手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況（発現率、減量・休薬を要した症例割合等）
- 肝機能障害を有する患者での安全性情報

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- A4061032試験に組み入れられた患者における前治療^{*1}について、全患者集団ではスニチニブリンゴ酸塩（以下、「スニチニブ」）を含むレジメンが最も多かった（審査報告(1)「II.4.(iii) <審査の概略> (2) 3) 有効性の評価結果について」の項参照）ものの、日本人集団ではサイトカイン製剤を含むレジメンが多かったこと^{*2}等から、製造販売後調査において、前治療の種類別の安全性、及び探索的な有効性に関する情報も収集することが望ましい。
- 本薬は、用法・用量で増量が規定されていることから、本薬を増量した患者における有害事象の発現状況及び増量後の本薬の減量の有無等について、情報収集することが望ましい。

*1：スニチニブを含むレジメン、ベバシズマブ（遺伝子組換え）を含むレジメン、テムシロリムスを含むレジメン、及びサイトカイン製剤を含むレジメン。

*2：スニチニブを含むレジメン14例（本薬群5例、ソラフェニブ群9例）に対し、サイトカイン製剤を含むレジメン40例（本薬群20例、ソラフェニブ群20例）。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、専門協議において支持された内容に加えて、①前治療の種類別の本薬の安全性及び探索的な有効性に関する情報、並びに②本薬を増量した患者における安全性情報及び増量後の本薬の投与状況や投与量変更の理由についても検討可能となるように計画を変更する必要があると判断した。

機構は、以上の内容について、適切に対応するように申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(6) 承認申請資料の品質管理・品質保証について

承認申請後、国際共同第Ⅲ相試験（A4061032試験）の解析に用いられたプログラムの一部にエラーがあることが判明し、承認申請資料の大幅な修正が必要となった。今回の審査に際しては、審査の結論に影響を及ぼす内容ではなかったものの、審査の過程において、修正後データの確認等にも相応の時間及び労力を要したことから、今後、申請者は承認申請資料に係る品質管理・品質保証の重要性をより認識し、適切な体制整備を速やかに実施するべきと考える。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

GCP 不適合とした 8 症例のデータを削除した併合解析データ等が審査報告（1）作成後に提出されたため、審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
18	下 3	「中程度～高透過性」	「高透過性」
20	11	8 日	7 日
24	6	76/699 例 (10.9%) 及び 409/699 例 (58.5%)	75/696 例 (10.8%) 及び 407/696 例 (58.5%)
24	11	502 例	499 例
24	14	52.6	52.5
24	15	19.5%	19.2%
24	17	3.6%	3.4%
35	20	0.123	1.23
35	表中（第 1 コホート 10mg 単回（食後））	$t_{1/2}$: 3.0 (9)	$t_{1/2}$: 3.0 (8)
41	下 1	2.8 及び 6.9 ミリ秒	6.9 及び 8.4 ミリ秒
42	4	6.5 ミリ秒	8.5 ミリ秒
53	下 21	26 例	25 例
58	下 13	甲状腺機能低下症、消化不良及び浮動性めまい	甲状腺機能低下症及び消化不良
62	12	1/699 例 (A4061014 試験)、白質脳症は 2/699 例	1/696 例 (A4061014 試験)、白質脳症は 2/696 例
63	7	359 例	356 例
63	10	「1+」	「2+」
65	下 7	199/359 例 (55.4%) 又は 220/355 例 (62.0%)	198/356 例 (55.6%) 又は 217/350 例 (62.0%)
65	下 3	下痢（本薬群：14.5%、ソラフェニブ群：9.3%）、高血圧（12.8%、7.0%）	高血圧（12.9%、7.1%）
66	1	17.7%）及び発疹（1.1%、8.2%）	17.4%）及び発疹（1.1%、8.3%）

また、審査報告（1）64項「肝機能に関連する臨床検査値異常（A4061032試験）」の表について、以下のとおり訂正する。

肝機能に関連する臨床検査値異常（A4061032 試験）

PT	例数*	本薬群		例数*	ソラフェニブ群	
		全 Grade 例 (%)	Grade 3 以上 例 (%)		全 Grade 例 (%)	Grade 3 以上 例 (%)
ALT	329	74 (22.5)	1 (0.3)	308	66 (21.4)	5 (1.6)
アルカリホスファターゼ	333	100 (30.0)	4 (1.2)	314	108 (34.4)	3 (1.0)
AST	329	65 (19.8)	1 (0.3)	306	76 (24.8)	4 (1.3)
総ビリルビン	333	25 (7.5)	1 (0.3)	313	15 (4.8)	1 (0.3)

*： ベースライン及びその後少なくとも 1 回は測定されている患者

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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、がん化学療法の治療に十分な知識・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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、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、成人にはアキシチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 10mg 1 日 2 回まで増量できる。

[警告] 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を開始すること。

[禁忌] 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意] (1) 抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）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。
(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. 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）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. 1 回 5mg 1 日 2 回、2 週間連続投与し、本剤に忍容性が認められる場合には、1 回 7mg 1 日 2 回投与に増量することができる。連続 2 週間投与して本剤に忍容性が認められる場合には、更に最大 1 回 10mg 1 日 2 回に増量することができる。
3. 副作用がみられた場合は、必要に応じて、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合は、副作用の症状、重症度等に応じて、1 回 3mg 1 日 2 回、又は 1 回 2mg 1 日 2 回に減量すること。
4. 本剤の血中濃度が上昇するため、中等度以上の肝機能障害のある患者では、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。