

審議結果報告書

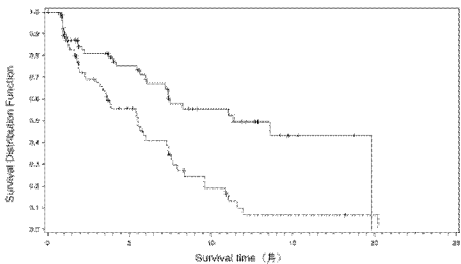
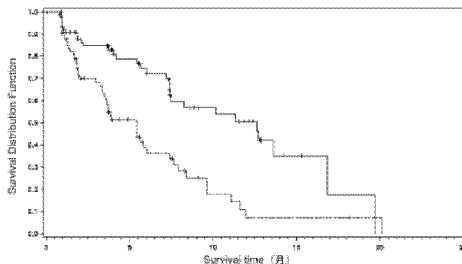
平成 24 年 8 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] スーテントカプセル12.5mg
[一 般 名] スニチニブリンゴ酸塩
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成23年10月17日

[審 議 結 果]
平成 24 年 7 月 20 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請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、再審査期間は 10 年とされた。

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																																				
17	下 10	イベントとして	イベントとして																																				
18	図	<table><tr><td>リスク集金 (at risk)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>スニチニブ : 88</td><td>30</td><td>16</td><td>4</td><td>5</td><td>0</td></tr><tr><td>プラセボ : 88</td><td>28</td><td>7</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td></tr></table>	リスク集金 (at risk)						スニチニブ : 88	30	16	4	5	0	プラセボ : 88	28	7	2	1	0	<table><tr><td>リスク集金 (at risk)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>スニチニブ : 80</td><td>38</td><td>18</td><td>4</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>プラセボ : 85</td><td>26</td><td>5</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td></tr></table>	リスク集金 (at risk)						スニチニブ : 80	38	18	4	0	0	プラセボ : 85	26	5	2	1	0
リスク集金 (at risk)																																							
スニチニブ : 88	30	16	4	5	0																																		
プラセボ : 88	28	7	2	1	0																																		
リスク集金 (at risk)																																							
スニチニブ : 80	38	18	4	0	0																																		
プラセボ : 85	26	5	2	1	0																																		

審査報告書

平成 24 年 7 月 3 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]	スーテントカプセル 12.5mg
[一 般 名]	スニチニブリンゴ酸塩
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 10 月 17 日
[剤形・含量]	1 カプセル中スニチニブとして 12.5mg（スニチニブリンゴ酸塩として 16.7mg）を含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（平成 23 年 6 月 10 日付薬食審査発第 0610 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 24 年 7 月 3 日

[販 売 名] スーテントカプセル 12.5mg

[一 般 名] スニチニブリンゴ酸塩

[申 請 者 名] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 10 月 17 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の膵神経内分泌腫瘍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、本薬が使用される膵神経内分泌腫瘍患者の背景情報や本薬の使用実態下における安全性プロファイル等については、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。

[効能又は効果]（下線部追加）

イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
膵神経内分泌腫瘍

[用法及び用量]（下線部追加）

イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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

膵神経内分泌腫瘍

通常、成人にはスニチニブとして 1 日 1 回 37.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1 日 1 回 50mg まで増量できる。

審査報告 (1)

平成 24 年 5 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	スーテントカプセル 12.5mg
[一 般 名]	スニチニブリンゴ酸塩
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 10 月 17 日
[剤形・含量]	1 カプセル中スニチニブとして 12.5mg (スニチニブリンゴ酸塩として 16.7mg) を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 <u>根治切除不能の膵内分泌腫瘍</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	<u>イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u> 通常、成人にはスニチニブとして 1 日 1 回 50mg を 4 週間連日経口投与し、その後 2 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 <u>根治切除不能の膵内分泌腫瘍</u> <u>通常、成人にはスニチニブとして 1 日 1 回 37.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1 日 1 回 50mg まで増量できる。</u> (下線部追加)

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。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

スニチニブリンゴ酸塩（以下、「本薬」）は、血管内皮増殖因子受容体、血小板由来増殖因子受容体、幹細胞因子受容体、Fms 様チロシンキナーゼ 3 受容体、コロニー刺激因子-1 受容体及びグリア細胞株由来神経栄養因子受容体の受容体型チロシンキナーゼのリン酸化を阻害し、その下流の細胞内シグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている抗悪性腫瘍剤である。

本薬は、「イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍」及び「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として、2008 年 4 月 16 日に承認されている。

(2) 開発の経緯等

海外において、2003 年 3 月から、膵神経内分泌腫瘍及びカルチノイド患者を対象とした第Ⅱ相試験（RTKC-0511-015 試験）が開始された。また、2007 年 6 月から、膵神経内分泌腫瘍患者を対象に、本薬の有効性及び安全性をプラセボと比較検討することを目的とした第Ⅲ相試験（A6181111 試験）が実施された。A6181111 試験に設置された独立データモニタ

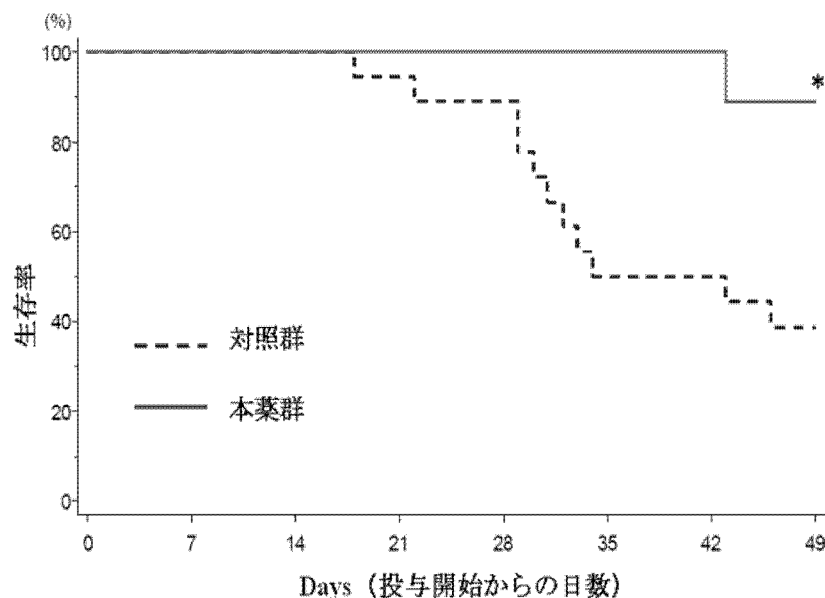
リング委員会は、事前に規定された中間解析に必要なイベント数への到達前にプラセボ群と比較して本薬群で臨床的に意義のある効果が認められたと判断し、治験依頼者である米国 Pfizer 社に試験中止を提言し、当該試験は早期中止された。EU 及び米国では、A6181111 試験の成績に基づき、2009 年 12 月に本薬の効能追加に係る承認申請が行われ、EU では 2010 年 11 月に「SUTENT is indicated for the treatment of unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors with disease progression in adults. Experience with SUTENT as first-line treatment is limited.」を効能・効果として、また米国では 2011 年 5 月に「SUTENT is indicated for the treatment of progressive, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease.」を効能・効果としてそれぞれ承認された。

本邦では、EU 及び米国での承認申請から 7 カ月後の 2010 年 7 月から、脾神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅱ相試験（A6181193 試験）が開始された。なお、申請者は、A6181111 試験が開始された 2007 年当時は、[REDACTED]、国内から当該試験に参加することはできなかった旨を説明している。

なお、本薬は「根治切除不能な膵内分泌腫瘍」を予定される効能・効果として、2011 年 6 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（23 薬）第 246 号）。

(i) 薬理試験成績の概要

(1) 効力を裏付ける試験(報告書SU011248-Pharm-PNET-002、SU011248-Pharm-PNET-001)



RIP-Tag2-Tgマウスの生存率 (本薬群9匹、対照群18匹)

* : 生後17週時点 (Day 49) での対照群の生存率に対して $p < 0.05$ (χ^2 検定)

また、本薬 40mg/kg を 1 日 1 回、7、14 及び 28 日間連日経口投与した RIP-Tag2-Tg マウスの脾臓を用いて、抗 CD31、TypeIV コラーゲン、血小板由来増殖因子受容体 (以下、「PDGFR」) β 及び α 平滑筋アクチン (以下、「SMA」) 抗体を用いた免疫組織化学染色により、本薬の腫瘍内血管に対する影響が検討された (下表)。

血管内皮細胞、基底膜及び周皮細胞に対する作用

抗体	本薬群の染色割合 (%) * ¹		
	7 日間	14 日間	28 日間
CD31 * ²	30.7 ± 2.3	33.8 ± 3.3	32.7 ± 1.6
TypeIV コラーゲン * ³	73.2 ± 1.7	71.6 ± 4.7	50.0 ± 2.9
PDGFR- β * ⁴	61.5 ± 7.9	46.7 ± 8.6	52.0 ± 2.3
α SMA * ⁴	29.3 ± 1.7	33.9 ± 4.4	61.7 ± 2.7

算術平均 ± 標準誤差、1 群 4 又は 5 匹のマウスから、1 匹のマウスにつき 3~5 切片を染色した、*¹: 溶媒を本薬と同期間投与した群で染色された領域を 100%としたときの割合、*²: 血管内皮細胞で発現が認められる、*³: 基底膜で発現が認められる、*⁴: 周皮細胞で発現が認められる

(2) 安全性薬理試験

初回承認申請時に提出された資料において、本薬投与時に QT 間隔延長及び血圧上昇を示唆する所見が認められたこと (安全性薬理試験)、並びに心機能障害が認められたこと (毒性試験及び臨床試験) から、心血管系に対する本薬の影響を検討する 2 つの試験 (非 GLP 試験) が新たに実施され、参考資料として提出された。

モルモット摘出心臓を用いて、本薬 (未変化体) 及び脱エチル体である活性代謝物 SU012662 (主代謝物) の心収縮能、心拍数等に及ぼす影響がランゲンドルフ灌流法により検討された結果、未変化体及び SU012662 共に 0.3 μ mol/L 処理時まで生物学的に意義のある変化は認められなかった。

ラットに本薬 1、5 及び 10mg/kg を経口投与し、血圧、心機能等に及ぼす影響が検討された。初回承認申請時のカニクイザルでの検討 (「平成 20 年 2 月 13 日付スーテントカプセル 12.5mg 審査報告書」参照) と同様、ラットでも本薬投与により血圧上昇が認められたものの、心エコー検査 (心機能及び形態の評価) では、本薬投与に関連した変化は認められ

なかった。

申請者は、ラットの検討では本薬投与による血圧上昇と心機能障害との関連について新たな情報は得られず、高血圧及び心機能障害については現行の注意喚起を継続する予定である、と説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の膵神経内分泌腫瘍に対する有効性は期待できると判断した。

局所浸潤及び転移の増加について

本薬 40mg/kg が 1 日 1 回、5 週間連日経口投与された RIP-Tag2-Tg マウスでの検討において、対照（溶媒）群と比較して本薬群で腫瘍体積が減少し、かつ生存期間の中央値が 7 週間延長したものの、本薬群で局所浸潤及び肝臓への転移の増加が認められた旨が報告されている（Cancer Cell 2009; 15: 220-31）。機構は、本薬投与により、局所浸潤及び転移が増加する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。

RIP-Tag2-Tg マウスで認められた局所浸潤及び転移の増加は、本薬投与により誘発されたものか、病態の進行遅延により発生したものであるかは明らかでないが、対照群の腫瘍組織と比較して、本薬群の腫瘍組織は、より低酸素状態にあることが観察されており（Cancer Cell 2009; 15: 220-31）、現在、腫瘍浸潤及び転移の増加の機序について検討中である。なお、低酸素状態は、マトリックスメタロプロテアーゼの産生の増加、肝細胞増殖因子による細胞内シグナル伝達の活性化、及び Epithelial-to-mesenchymal transition との関連が報告されている（Oncogene 2006; 25: 2379-92、Cancer Cell 2003; 3: 347-61、J Clin Invest. 2007; 117: 3810-20 等）。

機構は、以下のように考える。

本薬により腫瘍細胞の局所浸潤及び転移が増加する機序については、明確にされていないと考える。本薬により腫瘍細胞の局所浸潤及び転移が増加する機序については、本薬の患者選択に有益な情報となる可能性があることから、現在、申請者が実施中の検討結果も含め、新たな知見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。

（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（以下、「PK」）プロファイルは、マウス及びラットを用いたがん原性試験において検討された。

吸収（反復投与）

雌雄の野生型又はヘミ接合体 rasH2-Tg マウス（CB6F1-Tg rasH2 系）に本薬 10、25 及び 75mg/kg を 1 日 1 回、4 週間連日経口投与し、最終投与後の未変化体及び SU012662 の血漿中濃度が検討された（下表）。未変化体及び SU012662 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、野生型及びヘミ接合体 rasH2-Tg マウスで同様であり、また明確な性差は認められなかった。未変化体及び SU012662 の AUC_{0-24} は概ね用量比を上回って上昇したが、 C_{max} については投与量との間に一貫した関係は認められなかった。各投与群における未変化体と SU012662 との AUC_{0-24} の比（SU012662/未変化体）は 0.55～0.71 であった。

本薬の PK パラメータ (雌雄マウス、4 週間連日経口投与後)

PK パラメータ	野生型マウス						ヘミ接合体 rasH2-Tg マウス					
	10mg/kg		25mg/kg		75mg/kg		10mg/kg		25mg/kg		75mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
未変化体												
C _{max} (ng/mL)	168 ± 104	318 ± 89.3	715 ± 368	729 ± 128	1,680 ± 445	1,320 ± 366	242 ± 207	110 ± 66.9	636 ± 49.4	573 ± 392	1,290 ± 218	1,180 ± 632
T _{max} (h)	1	1	3	3	1	12	3	3	3	1	1	3
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	858	1,170	3,960	5,150	18,800	19,100	956	649	3,630	3,470	19,400	15,200
SU012662												
C _{max} (ng/mL)	82.9 ± 35.1	163 ± 58.0	301 ± 175	578 ± 340	1,020 ± 244	1,020 ± 586	140 ± 112	61.7 ± 40.3	281 ± 70.0	463 ± 195	915 ± 574	947 ± 439
T _{max} (h)	1	1	3	1	1	12	3	3	3	1	3	3
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	432	673	2,400	3,900	10,700	14,500	561	457	1,580	2,940	11,500	12,800

算術平均、3 匹/測定時点、*：算術平均±標準偏差 (T_{max} となった測定時点の 3 匹の動物から算出された)

雌雄のヘミ接合体 rasH2-Tg マウスに本薬 8、25 及び 75mg/kg を 1 日 1 回、26 週間連日経口投与し、投与開始 13 週時点の未変化体及び SU012662 の血漿中濃度が検討された (下表)。なお、75mg/kg 群では、死亡又は一般状態の悪化が認められたため、雄では投与開始 6 週から、雌では投与開始 9 週から投与量は 50mg/kg に減量された (以下、「75/50mg/kg」と記載する)。8 及び 25mg/kg の用量群間では、未変化体及び SU012662 の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、用量比を上回って上昇したが、25 及び 75/50mg/kg の用量群間では用量比を下回って上昇した。この一因として、本薬の高用量投与により全身状態が悪化し、本薬の吸収が低下した可能性が考えられるが、明確な理由は不明である、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄マウス、投与開始 13 週時点)

PK パラメータ	8mg/kg		25mg/kg		75/50mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
未変化体						
C _{max} (ng/mL) *	127±87.4	83.8±23.9	710±164	619±81	853±227	706±299
T _{max} (h)	1.0	1.0	6.0	6.0	1.0	1.0
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	1,440	705	10,300	8,480	NC	9,420
SU012662						
C _{max} (ng/mL) *	36.1±32.2	34.2±11.8	196±19.9	410±154	310±130	521±267
T _{max} (h)	1.0	1.0	1.0	6.0	1.0	1.0
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	343	302	2,490	5,630	NC	7,420

算術平均、3 匹/測定時点、NC：算出不能、*：算術平均±標準偏差 (T_{max} となった測定時点の 3 匹の動物から算出された)

雌雄ラットに、本薬 0.33、1.0 及び 3.0mg/kg を 1 日 1 回、4 週間連日経口投与後 1 週間休薬を 1 サイクルとして、104 週間投与を繰り返し、投与開始 26 週時点 (第 6 サイクル投与開始 1 週時点) の未変化体及び SU012662 の血漿中濃度が検討された (下表)。雌における各投与群での未変化体の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、それぞれ雄の 0.7～1.6 倍及び 0.8～2.3 倍であり、雌における SU012662 の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、それぞれ雄の 0.5～0.8 倍及び 0.5～1.0 倍であった。未変化体及び SU012662 の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は雌雄とも概ね用量比を上回って上昇した。また、各投与群における未変化体と SU012662 との AUC₀₋₂₄ の比 (SU012662/未変化体) は、雄では 3.58～3.97、雌では 1.37～2.57 であった。

未変化体及び SU012662 の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ に性差が認められたが、この結果は初回承認申請時に提出したラット反復投与試験の結果と同様の傾向であった (「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)。なお、当該性差の原因について、初回承認申請時から新たな知見は得られていない、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、投与開始 26 週時点)

PK パラメータ	0.33mg/kg		1.0mg/kg		3.0mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
未変化体						
C _{max} (ng/mL) *	5.99±4.77	4.44±6.20	28.6±18.2	46.4±33.7	250±76.1	354±211
T _{max} (h)	3.0	6.0	3.0	6.0	6.0	6.0
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	88.3	68.5	271	615	3,020	4,380
SU012662						
C _{max} (ng/mL) *	19.0±13.3	9.66±6.15	96.7±54.4	75.2±39.0	894±445	426±140
T _{max} (h)	3.0	3.0	3.0	6.0	6.0	6.0
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	316	176	1,020	1,060	12,000	5,980

算術平均、3 匹/測定時点、*：算術平均±標準偏差 (T_{max} となった測定時点の 3 匹の動物から算出された)

<審査の概略>

機構は、提出された資料から本薬の吸収に関する申請者の考察は受け入れられると判断した。ただし、ラットにおける本薬の PK の性差の要因については、初回承認申請時から新たな知見は得られておらず、明確ではないと考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) がん原性試験

1) ヘミ接合体 rasH2-Tg マウス 1 カ月間経口投与用量設定試験

雌雄のヘミ接合体 rasH2-Tg マウス (CB6F1-Tg rasH2 系、雌雄各 10 匹/群) に本薬 0 (溶媒対照)、10、25、75 及び 200mg/kg/日が 4 週間連日経口投与された。

200mg/kg 群では、一般状態の悪化 (活動性低下、円背位等) 及び体重減少、同群の雄では摂餌量減少が認められ、雄 10/10 匹、雌 8/10 匹が死亡した。腫瘍性病変として、ブルンナー腺の癌 (200mg/kg 群の雌)、非腫瘍性病変として、副腎 X 帯の退縮及び卵巣の黄体数減少 (本薬群)、骨端板の肥厚、骨髓造血細胞の枯渇、胸腺及び脾臓のリンパ球枯渇、卵胞数の増加 (以上、75 及び 200mg/kg 群)、腎尿細管上皮の変性、胃及び十二指腸 (ブルンナー腺を含む) 上皮の過形成、並びに小腸絨毛上皮の変性 (以上、200mg/kg 群) が認められた。

以上より、本試験における増殖性変化に関する無影響量は 75mg/kg/日と判断された。当該用量における投与 28 日目の総薬物 (未変化体+SU012662) の平均 AUC₀₋₂₄ (雌雄合算) は 29,500ng・h/mL であり、臨床使用時の平均 AUC₀₋₂₄ (2,178ng・h/mL) ^{*1} の 13.5 倍であった。

*1：日本人消化管間質腫瘍患者に本薬 50mg を 1 日 1 回連日投与したときの投与 28 日目における総薬物の平均 AUC₀₋₂₄

2) ヘミ接合体 rasH2-Tg マウス 6 カ月間経口投与がん原性試験

雌雄のヘミ接合体 rasH2-Tg マウス (CB6F1-Tg rasH2 系、8mg/kg は雌雄各 25 匹/群、その他は雌雄各 45 匹/群) に本薬 0 (溶媒対照)、8、25 及び 75/50mg/kg/日 ^{*2} が 26 週間連日経口投与され、3 カ月間の休薬により影響の回復性が検討された。

試験期間中の死亡又は切迫屠殺は、雄では対照群、8、25 及び 75/50mg/kg 群でそれぞれ 3/45、0/25、3/45 及び 20/45 匹、並びに雌ではそれぞれ 0/45、2/25、3/45 及び 3/45 匹であり、このうち 75/50mg/kg 群の雄 18 匹については本薬投与に関連する死亡と考えられた。腫瘍性病変として、75/50mg/kg 群の雄で胃・十二指腸癌 (雄では対照群、8、25 及び 75/50mg/kg 群でそれぞれ 0/45、0/25、0/45 及び 42/45 匹、雌ではそれぞれ 0/45、0/25、0/45 及び 3/45 匹)、

並びに 25mg/kg 以上の雌で脾臓又は子宮の血管肉腫（雄ではそれぞれ 3/45、1/24、2/44 及び 0/45 匹、雌ではそれぞれ 1/45、2/25、6/45 及び 7/45 匹）の発現率の上昇が認められた。また、他の増殖性病変として、腺胃粘液細胞過形成（25mg/kg 群の雌 3/25 匹、75/50mg/kg 群の雄 36/45 匹、75/50mg/kg 群の雌 17/28 匹）が認められた。非増殖性変化として、骨髓造血細胞の枯渇及び骨髓色素沈着、胆管の炎症、胆管内及び胆嚢内のビリルビン結晶、膵臓細胞質の好酸性変化、胸腺萎縮（以上、25 及び 75/50mg/kg 群）、稠密な糸球体内タンパク様物質（アミロイド染色陰性）、急性腎盂腎炎、間質線維化、尿細管の変性・壊死・再生（以上、75/50mg/kg 群の雄）、並びに卵巣萎縮（75/50mg/kg 群の雌）が認められた。

以上より、本試験における増殖性変化に関する無影響量は、雄 25mg/kg/日、雌 8mg/kg/日と判断された。当該用量における投与開始 13 週時点の総薬物の平均 AUC_{0-24} は雄 12,790ng・h/mL、雌 1,007ng・h/mL であり、臨床使用時の平均 AUC_{0-24} (2,178ng・h/mL) のそれぞれ 5.9 倍及び 0.46 倍であった。なお、腺胃粘液細胞過形成及び非増殖性病変については 3 カ月間の休薬により回復又は回復傾向が認められた。

*2：75mg/kg/日で投与を開始したが、死亡又は一般状態の悪化が認められたため、雄では投与開始 6 週から、雌では投与開始 9 週から投与量は 50mg/kg/日に減量された。

3) ラット 2 年間経口投与ががん原性試験

雌雄ラット（SD 系、溶媒対照及び 3.0mg/kg は雌雄各 70 匹/群、その他は雌雄各 60 匹/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.33、1.0 及び 3.0mg/kg/日が 4 週間連日経口投与後 1 週間休薬を 1 サイクルとして 104 週間投与された。

試験期間中の死亡又は切迫屠殺は、雄では対照群、0.33、1.0 及び 3.0mg/kg 群でそれぞれ 41/70、43/60、40/60 及び 52/70 匹、並びに雌ではそれぞれ 45/70、40/60、43/60 及び 40/70 匹であり、本薬群における雄の死亡率は雌より高値傾向であった。3.0mg/kg 群における雄 4 匹は、本薬投与に関連した悪性腫瘍による死亡と考えられた。腫瘍性病変として、3.0mg/kg 群の雄並びに 1.0 及び 3.0mg/kg 群の雌で十二指腸癌（雄では対照群、0.33、1.0 及び 3.0mg/kg 群でそれぞれ 0/69、0/60、0/60 及び 21/69 匹、雌ではそれぞれ 0/70、0/60、1/60 及び 4/70 匹）、3.0mg/kg 群の雄で副腎髄質の褐色細胞腫（雄ではそれぞれ 8/70、6/59、8/60 及び 18/70 匹、雌ではそれぞれ 4/70、1/60、2/60 及び 3/69 匹）の発現率の上昇が認められた。また、他の増殖性病変として、十二指腸癌が認められた 3.0mg/kg 群の雄において腺胃の胃粘膜細胞過形成（20/21 匹）が認められ、同用量の雄では副腎髄質過形成（9/70 匹）も認められた。非腫瘍性病変として、慢性進行性腎症（本薬群の雄及び 3.0mg/kg 群の雌）、副腎皮質の嚢胞性変性（1.0 及び 3.0mg/kg 群の雄）、骨髓における造血細胞の密度低下及び骨髓における脂肪細胞増加（1.0 及び 3.0mg/kg 群の雄並びに 3.0mg/kg 群の雌）、副甲状腺主細胞の過形成及び腺胃上皮の石灰化（3.0mg/kg 群の雄）、並びに胸腺のリンパ球減少（3.0mg/kg 群）が認められた。

以上より、本試験における増殖性変化に関する無影響量は雄 1.0mg/kg/日、雌 0.33mg/kg/日と判断された。当該用量における投与開始 26 週時点の総薬物の平均 AUC_{0-24} は雄 1,291ng・h/mL、雌 245ng・h/mL であり、臨床使用時の平均 AUC_{0-24} (2,178ng・h/mL) のそれぞれ 0.59 倍及び 0.11 倍であった。

(2) 生殖発生毒性試験

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

雌性ラット（SD 系、20 匹/群）に本薬 0（溶媒対照）、0.3、1 及び 3mg/kg/日が妊娠 6 日から哺育 20 日まで連日経口投与された。母動物への影響として、1 及び 3mg/kg 群で妊娠期間及び哺育期間中の体重増加抑制が認められたが、本薬投与に起因する死亡、一般状態及び生殖機能に対する影響は認められなかった。F₁ 出生児への影響として、3mg/kg 群で哺育期間中の体重低値が認められ、雄では離乳後も体重低値は持続した。F₁ 出生児の反射行動の発達及び機能、自発運動量、学習・記憶行動（受動的回避課題及び水迷路課題）、性成熟、

並びに生殖機能に対する本薬投与の影響は認められなかった。

以上より、母動物の一般毒性に関する無毒性量は 0.3mg/kg/日、母動物の生殖毒性に関する無毒性量は 3mg/kg/日、F₁ 世代の発生毒性に関する無毒性量は 1mg/kg/日と判断された。

(3) *in vivo* 光毒性試験

有色雄性ラット (Long Evans 系、5 匹/群) に本薬 0 (溶媒対照)、10、100 及び 500mg/kg が単回経口投与され、*in vivo* における光毒性が検討された。陽性対照群 (雄 3 匹) には 8-メトキシソラレン 50mg/kg が経口投与された。本薬又は対照投与後に剃毛された背部の非有色部及び有色部に、最小紅斑量^{*3}の半量に相当する紫外線が照射され、ラットの一般状態及び照射部位の皮膚反応が評価された。溶媒又は本薬を投与したラットでは皮膚反応は認められなかったが、陽性対照群では光毒性を示唆する皮膚反応 (Grade 1 の紅斑又は浮腫) が認められた。

以上より、本試験の条件下において、本薬は *in vivo* で光毒性を示さないと判断された。

^{*3}: 紫外線照射のみで皮膚反応が認められる照射量と定義された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬のがん原性に関して安全域はないものの、本薬の適応となる対象の疾患重篤性等を考慮すると、がん原性試験成績の情報提供を前提として、本薬の臨床使用は可能と考える。

胃及び十二指腸の増殖性変化について

提出されたヘミ接合体 rasH2-Tg マウス及びラットを用いたがん原性試験において胃及び十二指腸の増殖性変化 (上皮の過形成及び腫瘍) が認められていることから、機構は、当該所見の発現機序及びヒトへの外挿性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ヘミ接合体 rasH2-Tg マウス 1 カ月間経口投与用量設定試験ではブルンナー腺の癌、胃幽門部粘膜及びブルンナー腺の粘液細胞過形成が、6 カ月間経口投与がん原性試験では胃・十二指腸癌及び腺胃粘液細胞過形成が、ラット 2 年間経口投与がん原性試験では近位十二指腸癌がそれぞれ認められた。本薬が作用する受容体型チロシンキナーゼの 1 つである血管内皮増殖因子受容体 (以下、「VEGFR」)-1 はマウス及びラットのブルンナー腺で発現していること (Toxicol Pathol. 2005; 57: 149-159) を踏まえると、本薬による受容体型チロシンキナーゼを介した細胞内シグナル伝達の障害が当該所見の発現に関与している可能性もあると考えられるが、発現機序の詳細は明らかではない。なお、上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害作用を有する化合物によって惹起されたマウスブルンナー腺の過形成が回復性を示したとの報告 (Cancer Res. 2000; 60: 4678-81) があることから、本薬のヘミ接合体 rasH2-Tg マウス 6 カ月間経口投与がん原性試験では増殖性変化の回復性も検討したが、雄では死亡率が高く、雌では増殖性変化の発現率が低かったため、回復性の有無を評価可能な情報は得られなかった。ただし、本薬に変異原性がないこと (「平成 20 年 2 月 13 日付審査報告書 スーデントカプセル 12.5mg」参照) 及び本薬の作用機序を踏まえると、本薬曝露という刺激が除去されると増殖性変化は回復する可能性があると考えられる。

現時点では、ヒトのブルンナー腺における VEGFR-1 発現の状況に関する報告はなく、またヒトにおけるブルンナー腺での腫瘍発生は稀であり (J Gastroenterol. 2002; 37: 293-6)、その発生及び経過についての知見がないため、本薬のがん原性試験で認められた胃及び十二指腸の増殖性変化に関する所見のヒトへの外挿性は不明である。ただし、がん原性試験成績から、ヒトにおける本薬の潜在的なリスクは否定できないと考えられたことから、既に当該試験成績を添付文書に記載し、注意喚起を行っている。

機構は、申請者の回答を了承した。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

膵神経内分泌腫瘍を含む癌患者を対象として、本薬単独投与時の薬物動態（以下、「PK」）が検討された。なお、初回承認申請時に提出された、固形癌患者を対象とした 248-ONC-0511-002 試験及び RTKC-0511-005 試験、並びに消化管間質腫瘍（以下、「GIST」）患者を対象とした RTKC-0511-013 試験及び A6181045 試験の結果から、定常状態における未変化体、主代謝物の SU012662 及び総薬物（未変化体+SU012662）の血漿中トラフ濃度（以下、「 C_{trough} 」）は概ね投与量に比例して上昇すると考えられることから、今回の承認申請では用量補正後の C_{trough} に基づき、PK の検討を行った、と申請者は説明している。

(1) 膵神経内分泌腫瘍患者

1) 国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1：A6181193 試験<2010 年 7 月～実施中（データカットオフ：2011 年 7 月●日）>）

高分化膵神経内分泌腫瘍患者 12 例（PK 解析対象は 11 例）を対象に、4 週間を 1 サイクルとして、本薬 37.5mg を 1 日 1 回連日経口投与し、未変化体及び SU012662 の C_{trough} が検討された（下表）。未変化体、SU012662 及び総薬物の血漿中濃度は、第 1 サイクル第 15 日目までに定常状態に達し、それ以降、反復投与による血漿中濃度の蓄積は認められなかった。定常状態における総薬物の C_{trough} は、非臨床試験結果から推定された有効血漿中濃度（50ng/mL 以上）に達した。なお、第 1 サイクル第 15 日目における未変化体の C_{trough} は女性患者 1 例で高値（96.5ng/mL）を示した。未変化体のクリアランス（CL/F）は男性と比較して女性で低値を示す傾向が認められている（「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）ものの、本試験に組み入れられた女性 3 例のうち、当該患者のみで C_{trough} が高値を示した明確な理由は特定できなかった、と申請者は説明している。

膵神経内分泌腫瘍患者に本薬 37.5mg を連日経口投与したときの C_{trough}

サイクル (測定日)	n	用量補正後の C_{trough} (ng/mL) *1		
		未変化体	SU012662	総薬物
1 (第 15 日目)	10	53.9±17.6	23.7±7.00	77.5±20.9
2 (第 1 日目)	2	41.7±21.9	21.2±6.36	62.9±28.3
3 (第 1 日目)	8	49.9±19.7	25.7±9.14	75.5±26.5
4 (第 1 日目) *2	5	53.5±24.6	19.6±7.44	73.0±28.8

算術平均±標準偏差、*1：同一量を 10 日間以上投与したときの C_{trough} (37.5mg 投与に用量補正)、*2：25mg に減量された 2 例を含む

2) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.2：RTKC-0511-015 試験<2003 年 3 月～2005 年 11 月>）

神経内分泌腫瘍（膵神経内分泌腫瘍及びカルチノイド）患者 107 例（PK 解析対象は 106 例）を対象に、6 週間を 1 サイクルとして、本薬 50mg を 1 日 1 回、4 週間連日投与後 2 週間休薬するスケジュール（以下、「4/2 スケジュール」）で反復経口投与し、未変化体及び SU012662 の C_{trough} が検討された。膵神経内分泌腫瘍患者における C_{trough} は下表のとおりであり、未変化体、SU012662 及び総薬物の血漿中濃度は第 1 サイクル第 14 日目までに定常状態に達し、サイクル数の増加に伴う血漿中濃度の蓄積は認められなかった。

膵神経内分泌腫瘍患者に本薬 50mg を 4/2 スケジュールで反復経口投与したときの C_{trough}

サイクル	測定日	n	実測値の C_{trough} (ng/mL)		
			未変化体	SU012662	総薬物
1	第 7 日目	11	47.0±23.9	19.7±12.3	66.7±34.4
2		10	39.6±18.6	15.3±4.02	54.9±19.6
3		6	33.6±16.1	18.3±8.13	51.8±22.9
1	第 14 日目	26	58.2±26.7	24.0±13.5	82.2±37.2
2		15	48.7±23.8	20.5±6.71	69.2±28.2
3		24	41.8±20.7	19.6±9.79	61.3±28.0
1	第 21 日目	8	37.1±19.3	17.2±4.47	54.3±21.6
2		10	41.9±20.6	22.1±9.63	64.0±27.8
3		8	41.9±17.1	21.4±6.06	63.3±21.2
1	第 28 日目	16	38.0±18.2	16.9±10.1	54.8±26.7
2		26	39.7±16.9	21.0±8.79	60.7±21.5
3		19	33.5±14.8	18.8±8.65	52.3±19.0

算術平均±標準偏差

また、カルチノイド患者では、第 1～3 サイクル第 14、21 及び 28 日目において、未変化体、SU012662 及び総薬物の C_{trough} (算術平均、実測値) はそれぞれ 35.8～64.9ng/mL、15.3～25.6ng/mL 及び 52.2～90.2ng/mL であり、膵神経内分泌腫瘍患者における C_{trough} と明確な差異は認められなかった、と申請者は説明している。

(2) 膵神経内分泌腫瘍以外の癌患者

1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.3 : A6181047 試験<2005 年 9 月～2008 年 4 月>)

GIST 患者 60 例 (PK 解析対象は 30 例) を対象に、4 週間を 1 サイクルとして、本薬 37.5mg を 1 日 1 回連日経口投与したとき、第 2～13 サイクル第 1 日目における未変化体、SU012662 及び総薬物の C_{trough} (算術平均、37.5mg 投与に用量補正) は、各サイクルでそれぞれ 31.4～44.0ng/mL、13.1～19.0ng/mL 及び 45.0～62.8ng/mL であった。未変化体、SU012662 及び総薬物の血漿中濃度は第 1 サイクル中に定常状態に達し、サイクル数の増加に伴う血漿中濃度の蓄積は認められなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.4 : A6181061 試験<2005 年 5 月～2008 年 5 月>)

腎細胞癌患者 107 例 (PK 解析対象は 53 例) を対象に、4 週間を 1 サイクルとして、本薬 37.5mg を 1 日 1 回連日経口投与したとき、第 2～13 サイクル第 1 日目における未変化体、SU012662 及び総薬物の C_{trough} (算術平均、37.5mg 投与に用量補正) は、各サイクルでそれぞれ 30.7～48.2ng/mL、11.9～18.7ng/mL 及び 43.7～65.6ng/mL であった。未変化体、SU012662 及び総薬物の血漿中濃度は第 1 サイクル中に定常状態に達し、サイクル数の増加に伴う血漿中濃度の蓄積は認められなかった。

3) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.5 : A6181110 試験<2006 年 9 月～2009 年 4 月>)

腎細胞癌患者 119 例 (PK 解析対象は 116 例) を対象に、本薬 37.5mg を 1 日 1 回連日経口投与したとき、第 3～53 週第 1 日目における未変化体、SU012662 及び総薬物の C_{trough} (算術平均、37.5mg 投与に用量補正) は、各週でそれぞれ 37.5～55.6ng/mL、16.0～23.7ng/mL 及び 53.4～76.2ng/mL であった。未変化体、SU012662 及び総薬物の血漿中濃度は投与後第 3 週までに定常状態に達し、累積投与回数増加に伴う血漿中濃度の蓄積は認められなかった。

4) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.6 : A6181107 試験<2006 年 11 月～実施中 (データカットオフ : 2009 年 7 月 10 日) >)

乳癌患者 238 例を対象に、3 週間を 1 サイクルとして、本薬 37.5mg を 1 日 1 回連日経口

投与し、日本人患者のうち PK 測定に同意が得られた 11 例について、未変化体及び SU012662 の血漿中濃度が検討された。第 1 サイクル第 1 日目における未変化体、SU012662 及び総薬物の C_{max} (算術平均) はそれぞれ 37.9、5.80 及び 43.6ng/mL、 t_{max} (中央値) はそれぞれ 8、10 及び 8 時間、 AUC_{0-24} (算術平均) はそれぞれ 635、99.9 及び 735ng・h/mL であった。また、第 1 サイクル第 15 日目及び第 2～7 サイクル第 1 日目における未変化体、SU012662 及び総薬物の C_{trough} (算術平均、37.5mg 投与に用量補正) は、それぞれ 81.8～115ng/mL、42.0～57.9ng/mL 及び 126～173ng/mL であった。未変化体、SU012662 及び総薬物の血漿中濃度は第 1 サイクル中に定常状態に達し、サイクル数の増加に伴う血漿中濃度の蓄積は認められなかった。日本人乳癌患者における未変化体、SU012662 及び総薬物の C_{trough} は、日本人膵神経内分泌腫瘍患者 (男性 8 例、女性 3 例) を対象とした A6181193 試験の結果と比較して高値を示す傾向が認められた。この理由について申請者は、本試験の対象は女性であり、未変化体及び SU012662 の CL/F は男性と比較して女性で低値を示す傾向が認められていることから、性別の違いの影響が考えられる、と説明している。

(3) 申請者による考察

1) 膵神経内分泌腫瘍と他癌腫における本薬の PK について

本薬 50mg を 4/2 スケジュールで投与した、膵神経内分泌腫瘍患者及びカルチノイド患者を対象とした海外 RTKC-0511-015 試験、GIST 患者を対象とした海外 A6181004 試験及び RTKC-0511-013 試験、並びに腎細胞癌患者を対象とした海外 A6181006 試験及び RTKC-0511-014 試験 (スーテントカプセル 12.5mg 初回承認申請時資料概要) における PK データを基に、癌腫が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。RTKC-0511-015 試験 (膵神経内分泌腫瘍患者)、A6181004 試験、RTKC-0511-013 試験、A6181006 試験及び RTKC-0511-014 試験における定常状態での C_{trough} (算術平均、50mg 投与時) ^{*1} は、未変化体ではそれぞれ 58.2、49.2、44.9、51.9 及び 64.0ng/mL、SU012662 ではそれぞれ 24.0、22.4、22.8、30.8 及び 30.9ng/mL、総薬物ではそれぞれ 82.2、71.7、67.7、82.7 及び 94.9ng/mL であった。以上より、膵神経内分泌腫瘍患者における定常状態での C_{trough} は、GIST 患者及び腎細胞癌患者と同様であり、当該癌腫間で本薬の PK に明確な差異は認められないと考えられた。

^{*1} : RTKC-0511-015 試験では第 1 サイクル 14 日目の C_{trough} 、A6181004 試験、A6181006 試験及び RTKC-0511-014 試験では第 1 サイクル 28 日目の C_{trough} 、RTKC-0511-013 試験では第 1 サイクル 29 日目の C_{trough}

2) 投与スケジュール間における本薬の PK について

GIST 患者及び腎細胞癌患者を対象として、本薬 37.5mg を連日経口投与した海外 A618047 試験及び A6181061 試験、並びに本薬 50mg を 4/2 スケジュールで経口投与した海外 A6181004 試験及び海外 A6181006 試験における PK データを基に、投与スケジュールの差異が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。なお、本薬の PK に影響を及ぼす共変量として人種 (アジア人) が示唆されていること (「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) を踏まえ、上記試験に比べてアジア人の組入れ割合が高かった海外 A6181110 試験は本検討対象からは除外した。A618047 試験、A6181061 試験、A6181004 試験及び A6181006 試験における定常状態での C_{trough} (算術平均、50mg 投与に用量補正) ^{*2} は、未変化体ではそれぞれ 41.9～58.6ng/mL、40.9～64.2ng/mL、42.6～57.9ng/mL 及び 48.7～56.2ng/mL、SU012662 ではそれぞれ 17.4～25.3ng/mL、15.9～24.9ng/mL、21.0～31.1ng/mL 及び 29.4～32.7ng/mL、総薬物ではそれぞれ 60.0～83.7ng/mL、58.2～87.5ng/mL、63.6～86.7ng/mL 及び 80.9～87.2ng/mL であった。以上より、定常状態における用量補正後の C_{trough} は、連日投与と 4/2 スケジュール投与と同様であり、両投与スケジュール間で本薬の PK に明確な差異は認められないと考えられた。

^{*2} : 連日投与試験では第 2 サイクル以降の各サイクル第 1 日目の C_{trough} の範囲、4/2 スケジュール投与試験では第 1 サイクル以降の各サイクル第 28 日目の C_{trough} の範囲

3) 膵神経内分泌腫瘍患者における本薬の PK の民族差について

上記のとおり、連日投与と 4/2 スケジュール投与における本薬の PK に明確な差異は認められないと考えられたことから、投与スケジュールは異なるものの、膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした国内 A6181193 試験及び海外 RTKC-0511-015 試験における PK データを基に、膵神経内分泌腫瘍患者における本薬の PK の民族差を検討した。海外 RTKC-0511-015 試験において、37.5mg 投与に用量補正後の定常状態における未変化体、SU012662 及び総薬物の C_{trough}^{*3} は、それぞれ 43.7、18.0 及び 61.7ng/mL であり、国内 A6181193 試験の結果（「(1) 1) 国内第Ⅱ相試験」の項参照）と概ね同様であったことから、膵神経内分泌腫瘍患者において、日本人と外国人との間で本薬の PK に明確な差異は認められないと考えられた。

*3 : A6181193 試験では第 1 サイクル 15 日目の C_{trough} 、RTKC-0511-015 試験では第 1 サイクル 14 日目の C_{trough}

<審査の概略>

(1) 膵神経内分泌腫瘍と他癌腫における本薬の PK について

機構は、癌腫間での本薬の PK の比較（「<提出された資料の概略> (3) 1) 膵神経内分泌腫瘍と他癌腫における本薬の PK について」の項参照）については、本薬を 4/2 スケジュールで投与した際の C_{trough} の比較に留まるものの、膵神経内分泌腫瘍と既承認癌腫の GIST 及び腎細胞癌との間で、本薬の PK に明確な差異は認められていないと考える。

(2) 日本人及び外国人の膵神経内分泌腫瘍患者における本薬の PK について

機構は、日本人及び外国人の膵神経内分泌腫瘍患者における本薬の PK の比較（「<提出された資料の概略> (3) 3) 膵神経内分泌腫瘍患者における本薬の PK の民族差について」の項参照）については、異なる用法・用量で実施された試験で得られた C_{trough} の比較であり、また日本人膵神経内分泌腫瘍患者は少数例であることを踏まえると、当該比較には限界があると考えられるものの、日本人患者における C_{trough} は外国人患者と比較して高値を示す傾向が認められていると考える。4 週間を超えて本薬 1 日 1 回 50mg を連日投与した国内症例（GIST : 49 例、腎細胞癌 : 131 例）は報告されているものの（「(ii) <審査の概略> (4) 2) 増量規準について」の項参照）、日本人膵神経内分泌腫瘍患者において本薬 1 日 1 回 50mg 連日投与に増量した経験はないこと、並びに未変化体及び SU012662 の CL/F は非アジア人と比較してアジア人で低値を示す傾向が認められていること（スーテントカプセル 12.5mg 初回承認申請時資料概要 参照）も踏まえると、日本人膵神経内分泌腫瘍患者に対して本薬 1 日 1 回 37.5mg 連日投与から 50mg 連日投与に増量する際には、有害事象の発現に特に留意する必要があると考える。

(3) 増量規準について

今回の承認申請時に提出された添付文書案の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、膵神経内分泌腫瘍患者に本薬を使用する際には、1 日 1 回 37.5mg を 2 カ月以上、連日投与しても十分な効果が認められない場合には、患者の忍容性を考慮して 1 日 1 回 50mg に増量可能とする旨が設定されている。

機構は、当該増量規準の臨床薬理学的な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。

本薬の血漿中濃度は、投与開始後 15 日までに定常状態に達すること（「<提出された資料の概略> (1) 1) 国内第Ⅱ相試験」の項参照）から、投与開始後 2 カ月以上が経過した時点では十分に定常状態に達していることが予想されるため、投与開始から 2 カ月以降を増量の判断時期として設定することは適切と考えられた。また、以下の知見を踏まえると、本薬の投与量を 50mg に増量して曝露量を高めることにより、有効性が期待できる可能性はあると考えられた。なお、最高用量及び増量幅（12.5mg）については、4/2 スケジュール投与での本薬の最大耐用量は 1 日 1 回 50mg であること、及び本薬の製剤規格が 12.5mg カプ

セルであることを踏まえて設定した。

- 腎細胞癌患者を対象とした海外 A6181061 試験では、本薬の投与量を増量しなかった患者（26 例）及び投与量を 50mg に増量した患者（9 例）における総薬物の C_{trough} （1 日 1 回 37.5mg 投与時）はそれぞれ 59.8 及び 50.2ng/mL であり、非増量例と比較して増量例で本薬の曝露量が低値を示す傾向が認められたこと。また、増量例における増量後の総薬物の C_{trough} は 58.8ng/mL であり、非増量例の総薬物の C_{trough} （1 日 1 回 37.5mg 投与時）に近づく傾向が認められたこと。なお、増量例と非増量例で本薬の曝露量に差異が認められた要因については、増量例では全例（9/9 例）が男性であったのに対して、非増量例では男性と比較して曝露量が高値を示す傾向がある女性が 5/26 例含まれていたことから性別の違いの影響が考えられたが、男性に限定して比較した場合においても、非増量例と比較して増量例で本薬の曝露量が低値を示す傾向が認められ、明確な要因は不明であった。
- 固形癌、GIST 及び腎細胞癌患者を対象とした本薬の臨床試験 6 試験の結果を基に、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関係を検討したメタ解析が実施されており、本薬の曝露量の上昇に伴い、無増悪期間（TTP）及び全生存期間（以下、「OS」）の延長、並びに奏効率の上昇が認められていること（Cancer Chemother Pharmacol 2010; 66: 357-71）。なお、膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした国内 A6181193 試験の成績を基に、本薬の曝露量と有効性との関係について検討したものの、本薬の曝露量と有効性との間に明確な関係は認められなかった。

機構は、下記の理由から、現時点において、膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした A6181193 試験及び A6181111 試験で設定された増量規準の臨床薬理学的根拠は乏しいと考える。したがって、当該規準の根拠となる臨床薬理学的知見については今後も情報収集していく必要があると考える。

- 増量例及び非増量例における総薬物の C_{trough} の差異については、少数例での検討結果であり、また当該差異の明確な要因は不明であること。
- 膵神経内分泌腫瘍患者における本薬の曝露量と有効性との関係は明確ではないこと。
- 本薬の増量幅（12.5mg）は主に製剤規格上の理由によって設定されていると考えること。

なお、国内外の臨床試験において得られた有効性及び安全性に関する試験成績を含めた用法・用量の設定に関する審査の概要は、「（ii）＜審査の概略＞（4）用法・用量について」の項に記載する。

（ii）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、国内第Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅲ相試験 1 試験の計 2 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 2 試験及び海外第Ⅱ相試験 4 試験の計 6 試験が提出された。

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	主な評価項目
評価	国内	A6181193	Ⅱ	根治切除不能な進行再発又は転移性の高分化膵神経内分泌腫瘍	12	本薬37.5mgをQD連日経口投与	PK 有効性 安全性
	海外	A6181111	Ⅲ	根治切除不能な進行又は転移性の高分化膵神経内分泌腫瘍	171	本薬 37.5mg 又はプラセボをQD 連日経口投与	有効性 安全性
参考	国際共同	A6181107	Ⅲ	乳癌	482	本薬37.5mgをQD連日経口投与	安全性
	国際共同	A6181170	Ⅲ	肝細胞癌	1,074	本薬37.5mgをQD連日経口投与	安全性
	海外	RTKC-051 1-015	Ⅱ	神経内分泌腫瘍	109	本薬50mgを4/2スケジュールで経口投与	PK 安全性
	海外	A6181047	Ⅱ	GIST	60	本薬37.5mgをQD連日経口投与	PK 安全性
	海外	A6181061	Ⅱ	腎細胞癌	107	本薬37.5mgをQD連日経口投与	PK 安全性
	海外	A6181110	Ⅱ	腎細胞癌	120	本薬37.5mgをQD連日経口投与	PK 安全性

QD：1日1回

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、「(iii) 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) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1：A6181193 試験<2010 年 7 月～実施中(データカットオフ：2011 年 7 月●日)>)

根治切除不能な進行再発又は転移性の高分化膵神経内分泌腫瘍患者（目標症例数：10 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 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 37.5mg を 1 日 1 回経口投与することとされ、病勢進行、許容できない毒性又は死亡が確認されるまで、本薬の投与を継続することとされた。なお、投与開始から 8 週間目までに、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（以下、「RECIST」）に基づく奏効が得られず、かつ本薬との因果関係が否定できない非血液毒性が Grade 1 以下及び血液毒性が Grade 2 以下のいずれの条件も満たす患者は、治験責任医師の判断により、投与開始 9 週目以降は、50mg に増量可能とされた。

A6181193 試験の主要評価項目は、クリニカルベネフィット率（最良総合効果における完全奏効（Complete response、以下、「CR」）、部分奏効（Partial response、以下、「PR」）が確定又は症状安定（Stable disease、以下、「SD」）が 24 週間以上継続した患者の解析対象集団に占める割合）とされた。

A6181193 試験に登録された 12 例全例に本薬が投与され、全例が有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である画像評価により判定されたクリニカルベネフィット率は 75.0%（95%信頼区間（以下、「CI」）[42.8%, 94.5%]）であった（下表）。

腫瘍縮小効果（治験責任医師判定、有効性解析対象集団、12 例）

最良総合効果	
完全奏効（CR）	0 例
部分奏効（PR）	5 例（41.7%）
病状安定（SD）	6 例（50.0%）
24 週間以上継続した SD	4 例（33.3%）
腫瘍の増悪（PD）	1 例（8.3%）
CB（CB 率 [95%CI]）	9 例（75.0% [42.8%, 94.5%]）
奏効（CR+PR）（奏効率 [95%CI]）	5 例（41.7% [15.2%, 72.3%]）

CB：クリニカルベネフィット

安全性について、データカットオフ日（2011 年 7 月●日）までに死亡例は認められなかった。

（2）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1：A6181111 試験＜2007 年 6 月～2009 年 4 月＞）

根治切除不能な進行又は転移性の高分化膵神経内分泌腫瘍患者（目標症例数：各群 170 例、計 340 例）を対象に、本薬とプラセボとの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検ランダム化比較試験が、海外 42 施設で実施された。二重盲検試験として実施された本試験では、試験実施中の本薬の安全性及び有効性の評価並びに試験実施状況の監視を目的として、独立データモニタリング委員会（Independent Data Monitoring Committee、以下、「IDMC」）が設置された。

用法・用量は、本薬 37.5mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することとされ、病勢進行、許容できない毒性又は死亡が確認されるまで、治験薬の投与を継続することとされた。なお、投与開始から 8 週間目までに、RECIST に基づく奏効が得られず、かつ治験薬との因果関係が否定できない非血液毒性が Grade 1 以下及び血液毒性が Grade 2 以下のいずれの条件も満たす患者は、治験責任医師の判断により、投与開始 9 週目以降は、治験薬（本薬又はプラセボ）は 50mg に増量可能とされた。

A6181111 試験の主要評価項目は、治験責任医師により評価された無増悪生存期間*1（Progression free survival、以下、「PFS」）とされ、130 件のイベントが得られた時点で本試験の早期終了又は症例数の再設定を目的とした中間解析を実施し、260 件が得られた時点で PFS の最終解析を実施する計画とされた。なお、二重盲検試験として実施された本試験では、腫瘍の増悪が確認された時点で盲検が解除され、プラセボ群に割付けられた患者は、非盲検の継続試験（A6181078 試験又は A6181114 試験）に移行し、本薬投与が可能とされた。

*1：主要評価項目としての PFS は、ランダム化された日から、最初に腫瘍の増悪が確認された日、又は死因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義された。

IDMC は、事前に計画された中間解析のイベント数を満たす以前に本試験の安全性を評価することを目的として 20●●年●月、20●●年●月及び 2009 年 2 月の 3 回開催され、同時に PFS についても評価が行われた。3 回開催された IDMC では、PFS は、①RECIST に従った客観的な腫瘍の増悪及び死亡のみをイベントとして用いて集積した方法、②客観的な腫瘍の増悪と死亡に加え、臨床症状の悪化もイベントとして用いて集積した方法の 2 通りの集計方法によって評価された。第 3 回 IDMC（2009 年 2 月開催）において、73 件のイベントに基づく上記の 2 通りの集計方法による評価結果から、本薬群ではプラセボ群と比較して臨床的に意義のある効果が認められたと判断され、規定の中間解析に必要なイベント数到達前の時点ではあるものの IDMC より本試験の中止が治験依頼者である Pfizer 社に提言された。Pfizer 社は、IDMC の提言に基づき、2009 年 4 月に本試験を早期終了し、プラセボ群の患者も含めて本薬投与が可能となるよう、本薬投与を希望する患者は継続試験に移行した。

A6181111 試験中止時までに当該試験に登録された 171 例（本薬群 86 例、プラセボ群 85 例）全例が Intention to treat（以下、「ITT」）集団とされ、有効性解析対象とされた。また、

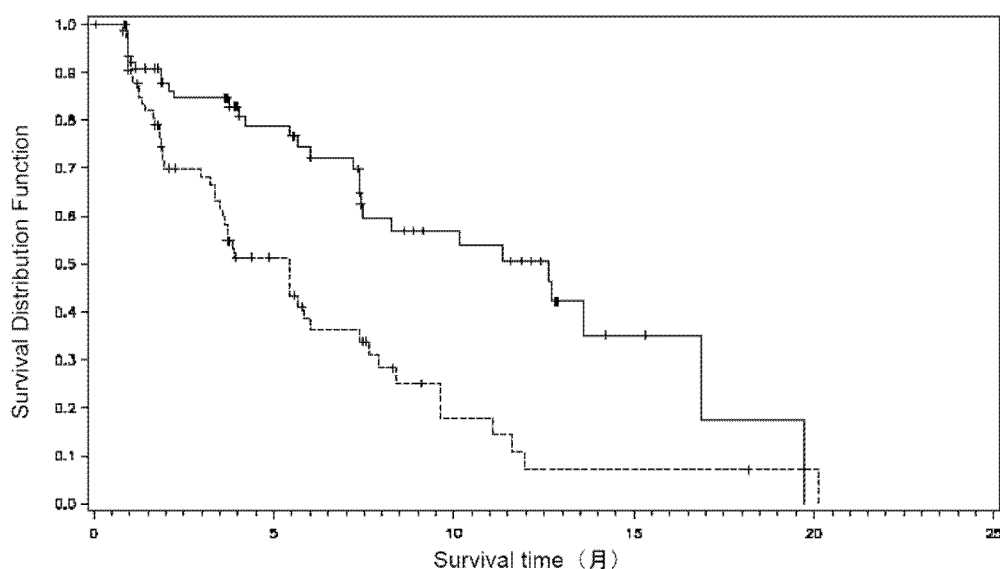
治験薬が投与されなかった 6 例（本薬群 3 例、プラセボ群 3 例）を除外した 165 例が安全性解析対象とされた。

有効性について、81 件のイベントに基づく PFS の試験中止時点の解析結果は以下のとおりであった。

PFS 主要解析結果（治験責任医師判定、ITT 集団、2009 年 4 月 15 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	86	85
死亡又は増悪数 (%)	30 (34.9)	51 (60.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.4 [7.4, 19.8]	5.5 [3.6, 7.4]
ハザード比 [95%CI] *	0.418 [0.263, 0.662]	

* : Cox 比例ハザードモデルで推定



リスク集合 (at risk 数)

スニチニブ : 86	38	18	4	0	0
プラセボ : 85	26	5	2	1	0

PFS の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、ITT 集団、2009 年 4 月 15 日データカットオフ）

安全性について、データカットオフ日（2009 年 4 月 15 日）までに報告された治験期間中（本薬投与期間中及び最終投与後 28 日以内）及び追跡期間中の死亡は、本薬群 9/83 例（10.8%）、プラセボ群 21/82 例（25.6%）であった。これらの死亡例のうち、原疾患による死亡例（本薬群 7 例、プラセボ群 19 例）を除く患者の死因は、本薬群では心不全 2 例、プラセボ群では脱水及び肝不全各 1 例であった。このうち、心不全の 1 例が本薬との因果関係が否定されなかった。

なお、A6181111 試験の継続試験（A6181078 試験及び A6181114 試験）における安全性について、データカットオフ日（2009 年 12 月 31 日）までに報告された死亡は、30/103 例（29.1%）であった。これらの死亡例のうち、原疾患による死亡 26 例を除く患者の死因は、腎不全、突然死、全身健康状態低下及び肝性脳症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

<参考資料>

(1) 国際共同試験

1) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2.6 : A6181107 試験<2006 年 11 月～実施中（データカット

オフ：2009年7月10日）＞）

A6181107 試験に登録された乳癌患者 482 例のうち、238 例で本薬 37.5mg が 1 日 1 回経口投与された（対照群：カペシタビン投与群 244 例）。本薬投与期間中及び最終投与後 28 日以内に 21 例の死亡が認められ、このうち、うっ血性心不全、脳出血、肝不全、肝機能異常及び肺塞栓症各 1 例、計 5 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.2.7：A6181170 試験＜2008 年 7 月～2010 年 4 月試験中止（データカットオフ：2010 年 4 月 1 日）＞）

A6181170 試験に登録された肝細胞癌患者 1,074 例のうち、530 例で本薬 37.5mg が 1 日 1 回経口投与された（対照群：ソラフェニブトシル酸塩（以下、「ソラフェニブ」）投与群 544 例）。本薬群において 99 例の死亡が認められ、このうち、疾患進行 2 例、播種性血管内凝固、食道静脈瘤、腎不全、脳出血、腹痛、脱水、上部消化管出血、吐血、腫瘍出血、急性肺水腫、心不全、肝の悪性新生物、多臓器不全、呼吸不全及びくも膜下出血各 1 例、計 17 例は本薬との因果関係が否定されなかった。なお、A6181170 試験で設置された IDMC は、対照群と比較して本薬群で重篤な副作用の発現率が高かったこと、及び OS に関して対照群に対する優越性又は非劣性を示せる可能性が低いと判断し、本試験を早期中止するよう提言したこと、本試験は 2010 年 4 月に中止された。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.2：RTKC-0511-015 試験＜2003 年 3 月～2005 年 11 月＞）

RTKC-0511-015 試験では、神経内分泌腫瘍患者（カルチノイドコホート 41 例及び膵神経内分泌腫瘍コホート 66 例、計 107 例）を対象に本薬が投与された。

用法・用量は、本薬 50mg を 4/2 スケジュール投与することとされた。本薬投与期間中及び最終投与後 28 日以内に 6 例の死亡が認められ、このうち、胃腸出血 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.3：A6181047 試験＜2005 年 9 月～2008 年 4 月＞）

A6181047 試験に登録された GIST 患者 60 例に本薬 37.5mg が 1 日 1 回経口投与された。本薬投与期間中及び最終投与後 28 日以内に 10 例の死亡が認められ、このうち、敗血症性ショック 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

3) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.4：A6181061 試験＜2005 年 5 月～2008 年 5 月＞）

A6181061 試験に登録された腎細胞癌患者 107 例に本薬 37.5mg が 1 日 1 回経口投与された。本薬投与期間中及び最終投与後 28 日以内に本薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

4) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.5：A6181110 試験＜2006 年 9 月～2009 年 4 月＞）

A6181110 試験に登録された腎細胞癌患者 119 例に本薬 37.5mg が 1 日 1 回経口投与された。本薬投与期間中及び最終投与後 28 日以内に 14 例の死亡が認められ、このうち、呼吸困難 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、根治切除不能な進行又は転移性の膵神経内分泌腫瘍患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

1) 対照群の設定について

機構は、A6181111 試験における対照群の適切性について説明を求め、申請者は以下のよう回答した。

根治切除不能な高分化膵神経内分泌腫瘍に対して、欧米ではストレプトゾシン（以下、「STZ」）、ドキシソルビシン塩酸塩及びフルオロウラシル（以下、「5-FU」）の併用投与による全身化学療法が推奨されている。しかしながら、STZ は一部の国でのみ膵神経内分泌腫瘍に対して承認されており、欧米での承認国が限られていること、STZ の添付文書では重篤又は致死的な毒性として腎毒性が注意喚起されており、患者選択にあたってはリスク・ベネフィットを考慮するべきとされていること等から、欧米を含む海外の複数の国・地域での実施を予定する A6181111 試験の対照として設定することは難しいと考えられた。また、A6181111 試験計画時において公表されていた膵神経内分泌腫瘍を対象とした臨床試験成績は、MRI 又は CT による画像評価が可能となる以前に実施されたものであり、近年の臨床試験成績とエビデンスレベルが同一ではないと考えられた。さらに、上記の 3 剤併用レジメン以外の治療法として、ドキシソルビシン塩酸塩と 5-FU との併用と STZ と 5-FU との併用の比較臨床試験成績（J Clin Oncol 2005; 23: 4897-904）が報告されていたが、当該試験はカルチノイド患者のみを対象としており、A6181111 試験の計画当時は膵神経内分泌腫瘍に対する全身化学療法の効果を「検証」した試験成績は報告されていないと考えられた。

以上のことから、日常診療では複数の併用レジメンが使用されているものの、A6181111 試験計画時に、複数の国・地域で実施予定の膵神経内分泌腫瘍を対象とした臨床試験において、比較対照とするために必要なエビデンスが得られている抗悪性腫瘍剤はないと考えられたことから（「(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照）、対照としてプラセボを選択した。

機構は、A6181111 試験計画当時、膵神経内分泌腫瘍に対して単独又は併用投与で使用される STZ 等の抗悪性腫瘍剤が承認されている治験参加国が存在したものの、いずれの治療法も延命効果等の検証によって標準治療法として確立されたものではないと考えられることから、本試験の対照としてプラセボを設定し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、A6181111 試験の主要評価項目を PFS に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。

根治切除不能な進行又は転移性の高分化膵神経内分泌腫瘍患者において、治療の最終的な目的は延命にあると考えられる。しかしながら、OS を用いて臨床試験を実施、解析する上での問題点として、追跡期間が長期間に及ぶこと、治験薬投与終了後の後治療による影響が交絡する可能性があること等が挙げられている。一方、PFS の長所として、後治療の影響を受けないこと、OS に比べて少数例、短期間で評価可能であること等が挙げられている。膵神経内分泌腫瘍において、PFS が OS の代替エンドポイントになり得るとする報告はないものの、A6181111 試験の対象とした高分化膵神経内分泌腫瘍は死亡までの期間が比較的長く、A6181111 試験計画時に OS 延長又は PFS 延長を明確に検証された抗悪性腫瘍剤はなかった。このような状況下では、PFS の延長は臨床的に十分に意義があると考えられた。また、A6181111 試験では、プラセボ群に割り付けられた患者は腫瘍の増悪後に本薬投与を可能としたため、OS では後治療の影響が懸念された。そのため、本薬の膵神経内分泌腫瘍患者に対する有効性を評価する A6181111 試験では、後治療の影響を受けない PFS を主要評価項目とすることは適切であると考えられた。

機構は、A6181111 試験の有効性の評価項目について、以下のように考える。

根治切除不能な進行又は転移性の膵神経内分泌腫瘍に対する治療目的は延命であり、本薬の有効性を評価する上では、OS を主要評価項目とすることが適切であったと考える。しかしながら、A6181111 試験計画時において当該疾患領域では、OS のみならず PFS を含めた time to event の延長を明確に検証した治療法は極めて限られていたこと、対象患者は比較的予後が良いこと等から、治療選択肢の極めて限られている当該疾患に対する新規薬剤を

早期に医療現場に臨床導入することの必要性等を総合的に考慮すると、主要評価項目として PFS を設定したことは理解可能である。以上より、A6181111 試験の有効性は、主要評価項目として設定された PFS を中心に評価し、OS についても確認する方針とした。

3) 有効性評価について

①有効性の評価結果について

i) 海外試験の有効性の評価結果について

機構は、A6181111 試験の主要評価項目である PFS が、早期中止された結果であることから、当該試験成績において本薬の有効性が過大評価されてい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。

A6181111 試験は第 3 回 IDMC での提言を受けて、試験を早期中止したため、主要評価項目である PFS のイベント数は 81 件と、当初予定されていた中間解析時点の目標イベント数である 130 件よりも少なく、かつ観察期間も短かったことから、得られた結果が過大評価となっている可能性があると考えられた。また、Lan and DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて統計学的な検討を行ったところ、81 件のイベントに基づく PFS の仮説検定の棄却限界値は 3.8494 となるのに対して、計 3 回開催された IDMC における PFS の評価を中間解析と見なした場合の棄却限界値は 3.8809 であった。本試験中止時点の解析結果で得られた PFS の検定統計量は 3.8506 となることから、計 3 回の IDMC を中間解析と見なした場合の棄却限界値は上回らなかった。

一方、PFS について、独立した第三者機関での判定（下表）や測定結果の再判定（治験責任医師による腫瘍径の測定結果のみを用いて、総合効果を RECIST に従い再判定したもの）に基づく結果は治験責任医師判定と同様の結果を示した。また、データの取扱いの違い等による結果への影響を評価するために行った感度分析についても主解析と同様の結果であった。

以上より、A6181111 試験では本薬の有効性を過大評価されている可能性を完全に否定することはできず、かつ PFS について統計学的には仮説検証はできなかったものの、本試験における PFS の結果は頑健なものであり、本薬は十分な有効性を有していると考えられた。

A6181111 試験における PFS 解析結果（独立機関判定、ITT 集団、2009 年 4 月 15 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	86	85
死亡又は増悪数 (%)	22 (25.6)	39 (45.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.6 [11.1, 20.6]	5.8 [3.8, 7.2]
ハザード比 [95%CI] *	0.315 [0.181, 0.546]	

* : Cox 比例ハザードモデルで推定

機構は、A6181111 試験における有効性の評価結果について、以下のように考える。

A6181111 試験の中止時点における PFS の解析結果は、複数の判定方法に基づいても、主要解析と設定された治験責任医師判定と同様の延長効果を示していた。しかしながら、当該試験成績は、IDMC による試験中止の提言を受けて検討された解析結果であり、事前にも有効性に基づく早期終了を目的として計画されていた解析ではないことから、「検証」された試験結果とは解釈できず、当該試験成績は、本薬の有効性を過大評価している可能性も否定できないと考える。したがって、A6181111 試験成績の有効性は、探索的な位置づけの試験結果としての評価に留まるものとする。

上記の検討を踏まえ、副次評価項目として設定された OS の結果に加えて、PFS 以外の有効性の評価項目として奏効率の結果についても確認した（下表）。奏効については、プラセボ群では認められなかったのに対し、本薬群では 8 例の奏効が認められた。一方、OS については、早期中止後にプラセボ群に割り付けられた全患者に対し、継続試験（A6181078 試験及び A6181114 試験）を通じて本薬投与の機会が提供され、結果としてプラセボ群の

59/85 例 (69.4%) が継続試験に登録され本薬が投与されていたこと、及び OS に及ぼす影響を検出可能な試験デザインではなかったことから、A6181111 試験成績に基づいて本薬の OS 延長効果を確定的に評価することは限界があると考ええる。なお、本薬群の OS がプラセボ群と比較して短縮する傾向は認められないことを確認した。

A6181111 試験における奏効率の結果 (治験責任医師判定、ITT 集団、2009 年 4 月 15 日データカットオフ)

	本薬群 (86 例)	プラセボ群 (85 例)
最良総合効果		
完全奏効 (CR)	2 例 (2.3%)	0 例
部分奏効 (PR)	6 例 (7.0%)	0 例
病状安定 (SD)	54 例 (62.8%)	51 例 (60.0%)
腫瘍の増悪 (PD)	12 例 (14.0%)	23 例 (27.1%)
確定不能・評価不能	12 例 (14.0%)	11 例 (12.9%)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI])	8 例 (9.3% [4.1%, 17.5%])	0 例 (0% [0%, 4.2%])

A6181111 試験における OS の結果 (ITT 集団、2011 年 4 月 1 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	86	85
死亡数 (%)	40 (46.5)	47 (55.3)
打ち切り数 (%)	46 (53.5)	38 (44.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	33.0 [25.6, NA]	26.7 [16.4, 35.3]
ハザード比 [95%CI]	0.713 [0.468, 1.088]	

NA : 推定できず

ii) 国内試験の有効性の評価結果について

機構は、腓神経内分泌腫瘍におけるクリニカルベネフィット率の改善は、確立した有効性評価項目ではないと考えることから、A6181193 試験の主要評価項目であるクリニカルベネフィット率に加え、奏効率の結果を示し、さらに、A6181111 試験の結果と比較することを求め、申請者は以下のように回答した。

A6181111 試験及び A6181193 試験の腫瘍縮小効果 (クリニカルベネフィット率及び奏効率) の結果は下表のとおりであった。A6181111 試験では、クリニカルベネフィット率を副次評価項目と設定していなかったため、A6181111 試験でのクリニカルベネフィット率の算出には、185 日以上継続した SD 例を長期 SD 例とし、CR 及び PR の患者とあわせた患者数の割合として、クリニカルベネフィット率を算出した。

A6181111 試験の本薬群及び A6181193 試験における腫瘍縮小効果

	A6181111 試験 (86 例)	A6181193 試験 (12 例)
最良総合効果		
完全奏効 (CR)	2 例 (2.3%)	0 例
部分奏効 (PR)	6 例 (7.0%)	5 例 (41.7%)
病状安定 (SD)	54 例 (62.8%)	6 例 (50.0%)
長期 SD 症例*	30 例 (34.9%)	4 例 (33.3%)
腫瘍の増悪 (PD)	12 例 (14.0%)	1 例 (8.3%)
確定不能・評価不能	12 例 (14.0%)	0 例
CB (CB 率 [95%CI])	38 例 (44.2% [33.5%, 55.3%])	9 例 (75.0% [42.8%, 94.5%])
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI])	8 例 (9.3% [4.1%, 17.5%])	5 例 (41.7% [15.2%, 72.3%])

CB: クリニカルベネフィット、*: A6181111 試験では 185 日以上病状安定が継続した症例、A6181193 試験では 168 日以上病状安定が継続した症例を長期病状安定症例と定義した。

クリニカルベネフィット率及び奏効率は、いずれも A6181193 試験で良好な傾向にあった。

A6181111 試験は早期終了となったことから、終了時に本薬群のうち 41 例が投与継続中であつた。6 例は、PD 確認後も本薬投与のベネフィットがあると治験責任医師に判断された

ことにより、投与が継続された患者であった。この 6 例を除いた 35 例が、早期終了時点で SD、PR 又は判定不能として投与継続中であった。

6/35 例は、腫瘍評価を確定するための規定*2 の来院前に治験が終了した患者であった。なお、継続試験（A6181078 試験及び A6181114 試験）では、腫瘍評価を目的としていなかったため、腫瘍評価のデータは追加収集されていない。このように、早期終了により、奏効と確定するために必要な治験期間よりも実際の治験期間が短かったため、試験終了後に腫瘍評価を追加していれば、腫瘍縮小効果が確認された可能性のあった患者が当該試験の解析対象集団に含まれていると考えられた。

したがって、A6181111 試験の腫瘍縮小効果の判定結果は、早期終了によって過小評価となっている可能性が考えられた。

*2：規定では、治験薬投与 5 週目、9 週目及び 9 週以降は 8 週毎に腫瘍評価を行うこととなっており、腫瘍評価が確定されるためには少なくとも 2 回の画像評価が必要であり、最短で 8 週間の治験薬投与が完了している必要があった。

機構は、A6181193 試験における有効性の評価について、患者数が限られること等から厳密な比較はできないものの、A6181111 試験結果と同程度の腫瘍縮小効果が確認されたと考える。

以上より、機構は、本薬の有効性評価について以下のように考える。

A6181111 試験の PFS の解析結果は、統計学的に検証された試験結果ではなく、早期中止に伴う過大評価の可能性は否定できない。しかしながら、プラセボ群と比較して本薬群での OS が短縮する傾向は認められておらず、プラセボ群では認められていない奏効例が本薬群で認められていること、また A6181193 試験においても同様の腫瘍縮小効果が確認されていること等も踏まえると、根治切除不能な進行又は転移性の高分化膵神経内分泌腫瘍患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

②ソマトスタチン誘導体の併用の有無による有効性の差異について

機構は、A6181111 試験及び A6181193 試験では腫瘍が産生するホルモンによる症状を改善する目的でソマトスタチン誘導体の使用が許容されていたため、当該薬剤の併用が本薬の有効性に与える影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

A6181111 試験において、ソマトスタチン誘導体を治験開始前から使用していた患者及び治験期間中に併用薬として投与を開始した患者は計 47 例であった。また、A6181193 試験では、治験開始前から使用していた患者が 6 例、治験期間中に併用薬として投与を開始した患者はなかった。結果は下表のとおりであった。

A6181111 試験におけるソマトスタチン誘導体の併用の有無別の PFS					
	本薬群		プラセボ群		ハザード比 [95%CI]
	例数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	例数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	
全体	86 (100)	11.4 [7.4, 19.8]	85 (100)	5.5 [3.6, 7.4]	0.418 [0.263, 0.662]
ソマトスタチン 誘導体併用群	22 (25.6)	NR [5.5, NR]	25 (29.4)	5.8 [3.5, 10.9]	0.372 [0.150, 0.919]
ソマトスタチン 誘導体非併用群	64 (74.4)	11.1 [7.2, 19.8]	60 (70.6)	5.4 [3.0, 7.3]	0.440 [0.257, 0.753]

NR：到達できず

A6181193 試験におけるソマトスタチン誘導体の併用の有無別の腫瘍縮小効果

	例数 (%)		
	ソマトスタチン誘導体 併用群 (6 例)	ソマトスタチン誘導体 非併用群 (6 例)	全体 (12 例)
最良総合効果			
完全奏効 (CR)	0	0	0
部分奏効 (PR)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
病状安定 (SD)	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
24 週間以上継続した SD	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (33.3)
腫瘍の増悪 (PD)	0	1 (16.7)	1 (8.3)

ソマトスタチン誘導体の併用の有無で、有効性に大きな差異は認められなかった。

機構は、提出された資料から、現時点で、膵神経内分泌腫瘍患者に対するソマトスタチン誘導体の併用の有無によって、本薬の有効性に明らかな差異は認められないと考える。

(2) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、既承認の癌腫患者と膵神経内分泌腫瘍患者において、対象疾患及び用法・用量の違いからもたらされる本薬の安全性プロファイルに大きな差異はなく、膵神経内分泌腫瘍患者に特に注意を要する新たな有害事象の発現は認められていないと判断した。したがって、初回承認審査時（「平成 20 年 2 月 13 日付スーテントカプセル 12.5mg 審査報告書」参照）に本薬投与に伴う特徴的な有害事象と判断した事象（心毒性、高血圧、出血性事象（腫瘍出血）、皮膚毒性、創傷治癒合併症、消化器障害、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome: TLS）、甲状腺機能低下症、リパーゼ上昇及び血中アミラーゼ上昇、間質性肺炎、並びに可逆性後白質脳症症候群（reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: RPLS）の発現には、膵神経内分泌腫瘍患者に対する使用においても同様に注意すべきであるとする。また、本薬を膵神経内分泌腫瘍患者に使用する場合においても、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・中止等の用量調節を行う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。

なお、本薬は、「イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍」及び「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として 2008 年 4 月に承認され、日本人 GIST 患者及び腎細胞癌患者において、一定の症例数での使用経験は蓄積されているものの（安全性解析対象：GIST 470 例、腎細胞癌 1,671 例（「スーテントカプセル 12.5mg 特定使用成績調査最終報告書」（2012 年 3 月申請者作成））、日本人膵神経内分泌腫瘍患者における今回の申請用法・用量での使用経験や安全性情報は、現時点では極めて限られていることから、医療現場に対し適正使用のための十分な注意喚起及び情報提供を行うことが重要であるとする。

1) GIST 患者及び腎細胞癌患者と膵神経内分泌腫瘍患者における本薬の安全性プロファイルの差異

機構は、GIST 患者及び腎細胞癌患者（1 日 1 回 50mg 4/2 スケジュール）と膵神経内分泌腫瘍患者（1 日 1 回 37.5mg 連日投与）における本薬の安全性プロファイル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。

膵神経内分泌腫瘍患者、GIST 患者及び腎細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験（それぞれ A6181111 試験、A6181034 試験及び A6181004 試験）で認められた有害事象は以下のとおりであった。

膵神経内分泌腫瘍、腎細胞癌及び GIST において発現率 20%以上の有害事象

有害事象 基本語 (MedDRA 12.0/J 14.0)	例数 (%) *					
	膵神経内分泌腫瘍		腎細胞癌		GIST	
	A6181111 試験		A6181034 試験		A6181004 試験	
	本薬群 (83 例)	プラセボ群 (82 例)	本薬群 (375 例)	インターフェロンα群 (360 例)	本薬群 (202 例)	プラセボ群 (102 例)
有害事象発現例数	82 (98.8)	78 (95.1)	370 (98.7)	354 (98.3)	190 (94.1)	99 (97.1)
好中球減少症	24 (28.9)	3 (3.7)	52 (13.9)	27 (7.5)	19 (9.4)	1 (1.0)
腹痛	23 (27.7)	26 (31.7)	48 (12.8)	26 (7.2)	63 (31.2)	31 (30.4)
便秘	12 (14.5)	16 (19.5)	59 (15.7)	44 (12.2)	43 (21.3)	16 (15.7)
下痢	49 (59.0)	32 (39.0)	218 (58.1)	71 (19.7)	82 (40.6)	21 (20.6)
消化不良	12 (14.5)	5 (6.1)	104 (27.7)	14 (3.9)	29 (14.4)	6 (5.9)
悪心	37 (44.6)	24 (29.3)	182 (48.5)	134 (37.2)	66 (32.7)	23 (22.5)
口内炎	18 (21.7)	2 (2.4)	97 (25.9)	8 (2.2)	27 (13.4)	2 (2.0)
嘔吐	28 (33.7)	25 (30.5)	104 (27.7)	49 (13.6)	50 (24.8)	18 (17.6)
無力症	28 (33.7)	22 (26.8)	78 (20.8)	85 (23.6)	44 (21.8)	10 (9.8)
悪寒	8 (9.6)	2 (2.4)	41 (10.9)	108 (30.0)	7 (3.5)	0
疲労	27 (32.5)	22 (26.8)	215 (57.3)	199 (55.3)	86 (42.6)	37 (36.3)
粘膜の炎症	13 (15.7)	6 (7.3)	77 (20.5)	5 (1.4)	30 (14.9)	0
発熱	9 (10.8)	9 (11.0)	61 (16.3)	129 (35.8)	35 (17.3)	10 (9.8)
食欲不振	18 (21.7)	17 (20.7)	109 (29.1)	102 (28.3)	62 (30.7)	19 (18.6)
味覚異常	17 (20.5)	4 (4.9)	160 (42.7)	50 (13.9)	40 (19.8)	2 (2.0)
鼻出血	17 (20.5)	4 (4.9)	52 (13.9)	7 (1.9)	18 (8.9)	0
毛髪変色	24 (28.9)	1 (1.2)	54 (14.4)	1 (0.3)	14 (6.9)	2 (2.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	19 (22.9)	2 (2.4)	77 (20.5)	3 (0.8)	28 (13.9)	2 (2.0)
発疹	15 (18.1)	4 (4.9)	85 (22.7)	31 (8.6)	30 (14.9)	6 (5.9)
皮膚変色	3 (3.6)	1 (1.2)	60 (16.0)	0	52 (25.7)	8 (7.8)
高血圧	22 (26.5)	4 (4.9)	101 (26.9)	13 (3.6)	29 (14.4)	7 (6.9)

*：いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

A6181111 試験において他の 2 試験と比較して発現率が 2 倍以上の有害事象は、好中球減少症及び毛髪変色であった。

機構は、初回承認申請時の GIST 患者及び腎細胞癌患者（1 日 1 回 50mg 4/2 スケジュール）と膵神経内分泌腫瘍患者（1 日 1 回 37.5mg 連日投与）との間で、一部の有害事象に発現率の差異が認められたことについては情報提供が必要であると考えたものの、膵神経内分泌腫瘍患者特有の特記すべき新たな有害事象の発現は認められないことを確認した。

2) 膵神経内分泌腫瘍患者における本薬の 37.5mg 連日投与と 50mg 4/2 スケジュール投与の安全性の差異

A6181111 試験（1 日 1 回 37.5mg 連日投与）の本薬群と、既承認と同様の用法・用量を用いた海外第Ⅱ相試験（RTKC-0511-015 試験（1 日 1 回 50mg 4/2 スケジュール））の膵神経内分泌腫瘍患者群のいずれかの群において、発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

膵神経内分泌腫瘍における本薬の用法・用量別有害事象

有害事象 基本語 (MedDRA 12.0/J 14.0)	例数 (%) *1			
	A6181111 試験*2		RTKC-0511-015 試験*3	
	本薬群 (83 例)		膵神経内分泌腫瘍患者群 (66 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	49 (59.0)	4 (4.8)	52 (78.8)	3 (4.5)
悪心	37 (44.6)	1 (1.2)	40 (60.6)	4 (6.1)
無力症	28 (33.7)	4 (4.8)	2 (3.0)	0
嘔吐	28 (33.7)	0	23 (34.8)	4 (6.1)
疲労	27 (32.5)	4 (4.8)	61 (92.4)	14 (21.2)
毛髪変色	24 (28.9)	1 (1.2)	16 (24.2)	0
好中球減少症	24 (28.9)	10 (12.0)	18 (27.3)	15 (22.7)
腹痛	23 (27.7)	4 (4.8)	29 (43.9)	8 (12.1)
高血圧	22 (26.5)	8 (9.6)	16 (24.2)	9 (13.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	19 (22.9)	5 (6.0)	12 (18.2)	2 (3.0)
食欲不振	18 (21.7)	2 (2.4)	27 (40.9)	2 (3.0)
口内炎	18 (21.7)	3 (3.6)	26 (39.4)	2 (3.0)
味覚異常	17 (20.5)	0	34 (51.5)	0
鼻出血	17 (20.5)	1 (1.2)	7 (10.6)	0
潮紅	1 (1.2)	0	26 (39.4)	0
頭痛	15 (18.1)	0	23 (34.8)	0
不眠症	15 (18.1)	0	21 (31.8)	2 (3.0)
発疹	15 (18.1)	0	23 (34.8)	0
血小板減少症	14 (16.9)	3 (3.6)	19 (28.8)	10 (15.2)
関節痛	12 (14.5)	0	16 (24.2)	1 (1.5)
便秘	12 (14.5)	0	21 (31.8)	0
消化不良	12 (14.5)	0	18 (27.3)	1 (1.5)
呼吸困難	10 (12.0)	1 (1.2)	20 (30.3)	2 (3.0)
末梢性浮腫	10 (12.0)	0	18 (27.3)	0
発熱	9 (10.8)	1 (1.2)	17 (25.8)	2 (3.0)
筋肉痛	4 (4.8)	0	25 (37.9)	2 (3.0)
皮膚変色	3 (3.6)	0	25 (37.9)	0
舌痛	3 (3.6)	0	23 (34.8)	0
四肢痛	8 (9.6)	0	19 (28.8)	1 (1.5)
貧血	5 (6.0)	1 (1.2)	16 (24.2)	1 (1.5)
口腔内痛	5 (6.0)	1 (1.2)	15 (22.7)	0
浮動性めまい	5 (6.0)	1 (1.2)	14 (21.2)	0

*1: いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象、*2: 1 日 1 回 37.5mg 連日投与、*3: 1 日 1 回 50mg 4/2 スケジュール

機構は、本薬の 37.5mg 連日投与と 50mg 4/2 スケジュール投与の安全性の差異について、以下のように考える。

膵神経内分泌腫瘍患者に対する今回の申請用法・用量 (37.5mg 連日投与) において、既承認の用法・用量 (50mg 4/2 スケジュール) と比べて、発現率が高くなる有害事象が認められるものの、これらの事象について Grade 3 以上の事象が明らかに増加する傾向は認められない。加えて、今回の申請用法・用量において、膵神経内分泌腫瘍患者で特記すべき新たな事象の発現も認められないことから、当該用法・用量の差異によっても、本薬への忍容性や注意すべき有害事象は異ならないと考える。

3) 日本人膵神経内分泌腫瘍患者での安全性について

機構は、日本人膵神経内分泌腫瘍患者における安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内試験（A6181193 試験）及び海外試験（A6181111 試験）における重篤な有害事象、休薬・減量に至った有害事象及び比較的良好と認められた有害事象は下表のとおりであった。

A6181193 試験及び A6181111 試験における安全性の概要

	例数 (%)		
	A6181193 試験	A6181111 試験	
	(12 例)	本薬群 (83 例)	プラセボ群 (82 例)
有害事象発現例数	12 (100)	82 (98.8)	78 (95.1)
Grade 3 以上の有害事象	10 (83.3)	45 (54.2)	41 (50.0)
重篤な有害事象	2 (16.7)	22 (26.5)	34 (41.5)
投与中止に至った有害事象	0	18 (21.7)	14 (17.1)
減量又は休薬に至った有害事象	12 (100)	60 (72.3)	28 (34.1)

A6181193 試験又は A6181111 試験の本薬群において発現率 20%以上の有害事象

有害事象 基本語 (MedDRA 14.0/J 14.0) *1 (MedDRA 12.0/J 14.0) *2	例数 (%) *3			
	A6181193 試験 (12 例)		A6181111 試験 (83 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症	2 (16.7)	2 (16.7)	24 (28.9)	10 (12.0)
甲状腺機能低下症	3 (25.0)	0	6 (7.2)	0
腹痛	1 (8.3)	0	23 (27.7)	4 (4.8)
下痢	9 (75.0)	1 (8.3)	49 (59.0)	4 (4.8)
悪心	5 (41.7)	0	37 (44.6)	1 (1.2)
口内炎	2 (16.7)	0	18 (21.7)	3 (3.6)
嘔吐	4 (33.3)	0	28 (33.7)	0
無力症	0	0	28 (33.7)	4 (4.8)
疲労	5 (41.7)	0	27 (32.5)	4 (4.8)
発熱	5 (41.7)	1 (8.3)	9 (10.8)	1 (1.2)
鼻咽頭炎	3 (25.0)	0	4 (4.8)	0
心電図 QT 延長	3 (25.0)	1 (8.3)	1 (1.2)	0
好中球数減少	4 (33.3)	4 (33.3)	3 (3.6)	2 (2.4)
食欲減退	3 (25.0)	0	5 (6.0)	0
味覚異常	5 (41.7)	0	17 (20.5)	0
頭痛	7 (58.3)	0	15 (18.1)	0
鼻出血	2 (16.7)	0	17 (20.5)	1 (1.2)
毛髪変色	1 (8.3)	0	24 (28.9)	1 (1.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (66.7)	0	19 (22.9)	5 (6.0)
高血圧	8 (66.7)	0	22 (26.5)	8 (9.6)

*1：A6181193 試験、*2：A6181111 試験、*3：いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

国内試験（A6181193 試験）において、有害事象の発現が 4 例以上（33.3%以上）、かつ海外試験の本薬投与群と比較して発現率が 2 倍以上高かった有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧、頭痛、発熱、味覚異常及び好中球数減少であった。

国内試験における Grade 3 以上の有害事象は、海外試験（A6181111 試験）と比較してより高い発現率が認められた。

腭神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外試験の本薬群では認められず、国内試験のみで発現した、Grade 3 以上で本薬との因果関係を否定できない有害事象のうち、GIST 患者及び腎細胞癌患者を対象とした臨床試験において報告がない事象は、ヘルペス脳炎（Grade 4）1 例のみであった。

休薬・減量に至った有害事象の発現率は、海外試験と比較して国内試験でより高かった。国内試験において、発現率が 20%以上の有害事象のうち休薬・減量に至った事象は、疲労、発熱、好中球数減少及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 25%）であった。一方、海外試験において、発現率 20%以上の有害事象のうち休薬・減量に至った事象は認められなかった。

以上、膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした国内外試験の比較において、有害事象発現率に国内外差が認められた。その要因に関しては、年齢、体重、性別、人種等の要因別比較を行ったものの、発現率の国内外差が患者背景の差異に由来するものか、本薬に対する反応性の違い（民族差）に由来するものであるかは明確とならなかった。

機構は、本薬の日本人膵神経内分泌腫瘍患者での安全性について、以下のように考える。

本薬の初回承認審査時に、海外臨床試験に比べて国内臨床試験で発現率又は重症度が高かった主な有害事象として、GIST においては血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少等の血液学的毒性に関する事象等、腎細胞癌においてはリンパ球数減少、血中リン減少、好中球数減少、白血球数減少、血小板数減少、リパーゼ増加、ヘモグロビン減少、手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧等が挙げられており、日本人において本薬の有害事象が外国人より高頻度で発現する可能性が示唆されている（「平成 20 年 2 月 13 日付スーテントカプセル 12.5mg 審査報告書」参照）。

膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした臨床試験成績において、日本人症例数は極めて限られているものの、発現した有害事象の種類は初回承認審査時に認められた事象と大きな差異はなく、日本人特有の新たな有害事象の発現も認められていない。なお、外国人に比べて日本人の膵神経内分泌腫瘍患者で発現率及び重症度が高い傾向にある有害事象が認められた要因は不明であるものの、日本人と外国人の膵神経内分泌腫瘍患者で発現率の差異が認められた有害事象については、臨床試験成績に基づいて、資材等を用いて十分な注意喚起及び情報提供を行う必要があると考える。

4) 血糖関連有害事象（低血糖及び高血糖）について

A6181111 試験及び A6181193 試験において、前治療として膵全摘出又は部分切除が施行された患者は、A6181111 試験の本薬群で 47/86 例 (54.7%)、A6181193 試験で 8/12 例 (66.7%) であった。また、A6181111 試験の本薬群において、インスリノーマが 2 例登録された。

機構は、A6181111 試験及び A6181193 試験において、患者背景及び併用薬（血糖降下剤、インスリン等）の有無による、血糖関連事象の発現率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。

A6181111 試験において、低血糖症が本薬群 8 例 (9.6%)、プラセボ群 3 例 (3.7%) に認められた。高血糖は、本薬群 2 例 (2.4%)、プラセボ群 3 例 (3.7%) に認められた。血糖関連事象が認められた患者の患者背景別、糖尿病治療薬併用の有無別の血糖関連有害事象発現率は下表のとおりであった。

A6181111 試験における患者背景及び糖尿病治療薬併用の有無別の血糖関連有害事象

		例数	例数 (%)			
			低血糖症		高血糖症	
			全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
本薬群 (83 例)	手術既往有	73	6 (8.2)	3 (4.1)	2 (2.7)	0
	手術既往無	10	2 (20.0)	1 (10.0)	0	0
	機能性腫瘍	23	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	0
	非機能性腫瘍	42	4 (9.5)	1 (2.4)	1 (2.4)	0
	組織分類不明	18	3 (16.7)	2 (11.1)	0	0
	糖尿病既往有	27	6 (22.2)	2 (7.4)	1 (3.7)	0
	糖尿病既往無	56	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.8)	0
	糖尿病治療薬併用有	29	5 (17.2)	2 (6.9)	—	—
	糖尿病治療薬併用無	54	3 (5.6)	2 (3.7)	—	—
プラセボ群 (82 例)	手術既往有	74	3 (4.1)	1 (1.4)	3 (4.1)	1 (1.4)
	手術既往無	8	0	0	0	0
	機能性腫瘍	21	2 (9.5)	1 (4.8)	0	0
	非機能性腫瘍	42	0	0	2 (4.8)	1 (2.4)
	組織分類不明	19	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
	糖尿病既往有	23	1 (4.3)	0	2 (8.7)	0
	糖尿病既往無	59	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)
	糖尿病治療薬併用有	26	1 (3.8)	0	—	—
	糖尿病治療薬併用無	56	2 (3.6)	1 (1.8)	—	—

低血糖の発現が認められた患者のうち、膵臓の切除術（部分切除術を含む）の既往を有する患者は、本薬群 5/8 例、プラセボ群 2/3 例であった。インスリノーマの 2 例は共にプラセボ群であった。本薬群で低血糖症の発現が認められた患者 6 例は、糖尿病既往又は糖尿病治療薬併用を有する患者であった。プラセボ群で低血糖症の発現を認めた 2 例は共にインスリノーマであり、原疾患が低血糖発症に影響を及ぼした可能性が示唆された。その他、患者背景に大きな差異は認めなかった。

高血糖に関しては、発現率が低く比較は困難であるが、手術の既往又は糖尿病の既往を有する患者で発現率が高い傾向にあった。

さらに機構は、本薬が投与された膵神経内分泌腫瘍患者と他癌腫患者における、血糖関連事象の発現率及び重症度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。

膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした試験（A6181111 試験、RTKC-0511-015 試験の膵神経内分泌腫瘍患者群及び A6181193 試験）と本薬 37.5mg/日連日投与を行った他癌腫患者を対象とした試験（GIST 患者：A6181047 試験、腎細胞癌患者：A6181061 試験及び A6181110 試験、乳癌：A6181107 試験、肝細胞癌：A6181170 試験）に関して、各試験における血糖関連事象の発現率は下表のとおりであった。

各試験における血糖関連有害事象

対象疾患・臨床試験	例数	例数 (%)			
		低血糖症		高血糖症	
		全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
膵神経内分泌腫瘍					
A6181111 試験 (本薬群)	83	8 (9.6)	4 (4.8)	2 (2.4)	0
A6181111 試験 (プラセボ群)	82	3 (3.7)	1 (1.2)	3 (3.7)	1 (1.2)
RTKC-0511-015 試験	66	3 (4.5)	1 (1.5)	3 (4.5)	2 (3.0)
A6181193 試験	12	0	0	0	0
GIST					
A6181047 試験	60	0	0	1 (1.7)	0
腎細胞癌					
A6181061 試験	107	2 (1.9)	2 (1.9)	3 (2.8)	1 (0.9)
A6181110 試験	119	2 (1.7)	0	1 (0.8)	0
乳癌					
A6181107 試験	238	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
肝細胞癌					
A6181170 試験	526	12 (2.3)	5 (1.0)	10 (1.9)	1 (0.2)

膵神経内分泌腫瘍における低血糖症の発現率は、他癌腫と比べて高い傾向にあった。一方、糖尿病合併例の割合が、膵神経内分泌腫瘍を対象とした A6181111 試験における本薬群では 27/83 例 (32.5%) であったのに対して、他癌腫患者を対象とした A6181047 試験では 5/60 例 (8.3%)、A6181061 試験では 17/107 例 (15.9%)、A6181110 試験では 16/119 例 (13.4%) であり、膵神経内分泌腫瘍を対象とした試験に参加した患者では高頻度に糖尿病を合併していた。膵神経内分泌腫瘍における低血糖の発現率が高い傾向にあった要因として、糖尿病患者の多くが服用する糖尿病治療薬の影響により低血糖が引き起こされた可能性が示唆された。

高血糖症の発現率や重症度は、癌腫間で大きな差異は認められなかった。

機構は、血糖関連事象について、以下のように考える。

上記の臨床試験成績から、特に低血糖症の発現率に関して、他癌腫と比べて高い傾向にあることが確認され、またプラセボ群と比較して本薬群で発現率が高いことを踏まえると、膵神経内分泌腫瘍に対する本薬の投与に際しては、血糖値に関する注意と経過観察が必要と考える。さらに、製造販売後には、臨床試験成績に基づいて、膵神経内分泌腫瘍患者における血糖関連事象について資材等を用いて情報提供を行う必要があると考える。

5) ソマトスタチン誘導体との併用について

機構は、A6181111 試験及び A6181193 試験では腫瘍が産生するホルモンによる症状を改善する目的でソマトスタチン誘導体の使用が許容されていたため、ソマトスタチン誘導体併用の有無による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。

A6181111 試験の本薬群及び A6181193 試験においてソマトスタチン誘導体が併用された患者はそれぞれ、22/83 例 (26.5%) 及び 6/12 例 (50.0%) であった。ソマトスタチン誘導体併用有無別の発現率 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

A6181111 試験の本薬群におけるソマトスタチン誘導体併用の有無別の有害事象

有害事象 基本語 (MedDRA 12.0/J 14.0)	例数 (%) *			
	ソマトスタチン誘導体 併用なし (61 例)		ソマトスタチン誘導体 併用あり (22 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症	18 (29.5)	7 (11.5)	6 (27.3)	3 (13.6)
血小板減少症	13 (21.3)	3 (4.9)	1 (4.5)	0
腹痛	16 (26.2)	4 (6.6)	7 (31.8)	0
下痢	33 (54.1)	3 (4.9)	16 (72.7)	1 (4.5)
悪心	30 (49.2)	1 (1.6)	7 (31.8)	0
口内炎	15 (24.6)	2 (3.3)	3 (13.6)	1 (4.5)
嘔吐	23 (37.7)	0	5 (22.7)	0
無力症	22 (36.1)	4 (6.6)	6 (27.3)	0
疲労	19 (31.1)	3 (4.9)	8 (36.4)	1 (4.5)
食欲不振	17 (27.9)	2 (3.3)	1 (4.5)	0
味覚異常	10 (16.4)	0	7 (31.8)	0
頭痛	10 (16.4)	0	5 (22.7)	0
鼻出血	9 (14.8)	1 (1.6)	8 (36.4)	0
毛髪変色	17 (27.9)	1 (1.6)	7 (31.8)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	15 (24.6)	3 (4.9)	4 (18.2)	2 (9.1)
発疹	10 (16.4)	0	5 (22.7)	0
高血圧	14 (23.0)	5 (8.2)	8 (36.4)	3 (13.6)

*: いずれかの集団で発現率が 20%以上の有害事象

A6181111 試験において、ソマトスタチン誘導体併用集団で発現率が高くなる事象（鼻出血、下痢、味覚異常、高血圧等）が認められた一方、ソマトスタチン誘導体非併用集団で発現率が高くなる事象（食欲不振、悪心、血小板減少症、嘔吐等）もあり、有害事象発現率に一定の傾向は認められなかった。

A6181193 試験において、ソマトスタチン誘導体併用の 3/6 例以上に発現した事象は、下痢及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 5 例、高血圧及び頭痛各 4 例、悪心、発熱、好中球減少症及び味覚異常各 3 例であった。一方、ソマトスタチン誘導体非併用例では、6 例中、下痢及び高血圧各 4 例、疲労及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 3 例が発現しており、A6181111 試験と同様に、ソマトスタチン誘導体の併用の有無により、安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。

機構は、本薬とソマトスタチン誘導体の併用について、以下のように考える。

膵神経内分泌腫瘍におけるソマトスタチン誘導体の併用患者は、腫瘍が産生するホルモンによる臨床症状を有する患者であることが推測される。そのため、ソマトスタチン誘導体併用の有無では、背景となる臨床症状に差異がある可能性があり、安全性プロファイルの厳密な比較は困難と考える。しかしながら、ソマトスタチン誘導体の併用の有無で Grade 3 以上の有害事象の発現率に著明な差異が認められないことも踏まえると、現時点で、本薬とソマトスタチン誘導体を併用した場合にも忍容は可能であると考ええる。

6) 前治療歴について

機構は、膵神経内分泌腫瘍患者において、全身化学療法（化学塞栓術及びソマトスタチンアナログ単独投与を除く、細胞障害性抗悪性腫瘍剤の全身投与）の施行歴の有無による本薬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。

A6181111 試験の本薬群において、前治療として全身化学療法を施行した患者は 45/83 例 (54.2%) であり、いずれかの患者群で全 Grade の発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

A6181111 試験の本薬群における全身化学療法歴の有無別の有害事象

有害事象 基本語 (MedDRA 12.0/J 14.0)	例数 (%) *1			
	全身化学療法歴*2 なし (38 例)		全身化学療法歴*2 あり (45 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症	7 (18.4)	3 (7.9)	17 (37.8)	7 (15.6)
血小板減少症	5 (13.2)	0	9 (20.0)	3 (6.7)
腹痛	13 (34.2)	2 (5.3)	10 (22.2)	2 (4.4)
下痢	22 (57.9)	2 (5.3)	27 (60.0)	2 (4.4)
悪心	18 (47.4)	1 (2.6)	19 (42.2)	0
口内炎	10 (26.3)	1 (2.6)	8 (17.8)	2 (4.4)
嘔吐	12 (31.6)	0	16 (35.6)	0
無力症	6 (15.8)	0	22 (48.9)	4 (8.9)
疲労	14 (36.8)	0	13 (28.9)	4 (8.9)
粘膜の炎症	4 (10.5)	1 (2.6)	9 (20.0)	0
食欲不振	5 (13.2)	0	13 (28.9)	2 (4.4)
味覚異常	10 (26.3)	0	7 (15.6)	0
頭痛	9 (23.7)	0	6 (13.3)	0
不眠症	5 (13.2)	0	10 (22.2)	0
鼻出血	7 (18.4)	1 (2.6)	10 (22.2)	0
毛髪変色	10 (26.3)	0	14 (31.1)	1 (2.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (23.7)	4 (10.5)	10 (22.2)	1 (2.2)
発疹	6 (15.8)	0	9 (20.0)	0
高血圧	13 (34.2)	2 (5.3)	9 (20.0)	6 (13.3)

*1：いずれかの集団で発現率が 20%以上の有害事象、*2：化学塞栓術及びソマトスタチンアナログ単独投与を除く、細胞障害性抗悪性腫瘍剤の全身投与

全身化学療法歴を有する患者において、発現率が高くなる事象（無力症、好中球減少症、食欲不振等）が認められた一方、全身化学療法歴のない患者において発現率が高くなる事象（高血圧、腹痛、味覚異常等）もあり、有害事象発現率に一定の傾向は認められないことから、安全性に大きな差異はないと考えられた。

機構は、全身化学療法の施行歴について、以下のように考える。

全身化学療法歴を有する集団において、全身化学療法歴のない集団と比べて、Grade 3 以上の発現率が 5%以上高かった事象として、好中球減少症、血小板減少症、無力症、疲労及び高血圧が認められており、全身化学療法歴を有する患者において、骨髄抑制等、本薬による特定の有害事象がより強く発現する可能性はあると考える。したがって、全身化学療法歴を有する患者に対する本薬の投与に際しては、より慎重な注意及び経過観察が必要と考える。さらに、製造販売後には、資材等を用いて当該臨床試験成績を情報提供する必要があると考える。

7) QT 間隔延長について

機構は、初回承認申請時に提出されたモキシフロキサシン塩酸塩を陽性対照とした臨床試験（A6181005 試験）の結果から、QT 間隔延長又はその既往歴のある患者については、QT 間隔延長が悪化若しくは再発するおそれがあるため、本薬の QT 間隔延長に及ぼす影響について注意が必要であると判断した（平成 20 年 2 月 13 日付スーテントカプセル 12.5mg 審査報告書」参照）。

A6181111 試験及び A6181193 試験における QT 間隔延長の発現状況は、QT 間隔延長例が、A6181111 試験で Grade 2 が 1/83 例 (1.2%)、A6181193 試験で Grade 1、2 及び 3 が各 1/12 例 (8.3%) であった。また、心電図検査が実施された患者における治験薬投与後の QTc 間隔は下表のとおりであった。A6181111 試験において、心不全、心室不整脈により死亡した 1 例で 500msec 以上の QTc 間隔延長が認められた。

QTc 間隔 (A6181193 試験及び A6181111 試験)

A6181193 試験 (12 例)		A6181111 試験		
QTc 間隔	例数 (%)	QTc 間隔	例数 (%)	
			本薬群 (61 例)	プラセボ群 (61 例)
450～480msec 未満	6 (50.0)	450～470msec 未満	7 (11.5)	4 (6.6)
480～500msec 未満	1 (8.3)	470～500msec 未満	3 (4.9)	1 (1.6)
500msec 以上	1 (8.3)	500msec 以上	1 (1.6)	0

機構は、膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした臨床試験においても、既承認癌腫と同様、QTc 間隔が延長する患者が認められており、引き続き、本薬の投与の際には QT 間隔延長について注意が必要であると考えます。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「根治切除不能の膵内分泌腫瘍」と設定されていた。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項での検討結果、並びに以下の検討結果を踏まえ、本薬の効能・効果を「膵神経内分泌腫瘍」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下に示す旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1) 各種診療ガイドライン及び教科書における本薬の臨床的位置付けについて

機構は、膵神経内分泌腫瘍の治療体系について、以下に示す内容を確認した。

膵神経内分泌腫瘍は、組織学的分化度から高分化膵神経内分泌腫瘍 (WHO 分類の Neuroendocrine tumor に相当) と低分化膵神経内分泌腫瘍 (WHO 分類の Neuroendocrine carcinoma に相当) に分類される (WHO Classification of Tumours of the Digestive System, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2010)。

低分化膵神経内分泌腫瘍は予後不良であり (Cancer 2008; 113: 256-65)、小細胞肺癌に準じた白金系抗悪性腫瘍剤をベースとした化学療法が推奨されていること等、高分化膵神経内分泌腫瘍とは生物学的特徴及び治療体系が異なっている (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors (v.1.2011) (以下、「NCCN ガイドライン」)、European Neuroendocrine Tumor Society (以下、「ENETS」) ガイドライン^{*3}、North American Neuroendocrine Tumor Society (以下、「NANETS」) ガイドライン^{*4})。

高分化膵神経内分泌腫瘍に対しては、最大限の局所治療を行うことが推奨され、局所進行又は遠隔転移例であっても、完全切除可能な場合は、転移部位を含めた切除が考慮され、肝臓に限局する転移病変を有する患者では、肝動脈塞栓療法やラジオ波凝固療法等も治療選択肢とされている (NCCN ガイドライン、ENETS ガイドライン、NANETS ガイドライン)。

^{*3} : http://www.enets.org/guidelines_tnm_classifications.html&OPEN=menu,14 (2012 年 4 月参照)

^{*4} : <http://nanets.net/research/articles/nanets-guidelines> (2012 年 4 月参照)

さらに、機構は、国内外の各種診療ガイドライン及び教科書に記載されている、手術や局所治療の適応とならない高分化膵神経内分泌腫瘍に対する治療内容は以下のとおりであることを確認した。

- NCCN ガイドラインでは、根治切除不能の局所進行又は遠隔転移例で、腫瘍が産生するホルモンによる臨床症状を有する場合、腫瘍量が著明に多い場合、又は臨床的に病状進行が明らかな場合には、ホルモンによる症状に対する適切な治療 (ソマトスタチン誘導体、ジアゾキシド等) を試みた上で、分子標的薬 (エベロリムス又は本薬)、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤 (カペシタビン、ダカルバジン、ドキソルビシン塩酸塩、5-FU、テモゾロミド及び STZ)、肝動脈塞栓療法、腫瘍量減量手術等が治療選択肢として挙げ

られている。

- 腫瘍学の国際的な教科書の一つである De Vita, Hellman, and Rosenverg's Cancer : Principles & Practices of Oncology 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) では、根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する膵神経内分泌腫瘍は一般的に根治不能であること、及び細胞傷害性抗悪性腫瘍剤による治療として、**best supportive care** との比較において OS の有意な延長を示した試験成績はなく、治療の主な目的は症状緩和であることが記載されている。また、治療選択肢として、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤 (STZ、ドキソルビシン塩酸塩、ダカルバジン、5-FU、STZ+5-FU+ドキソルビシン等)、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (以下、「mTOR」) 阻害剤、血管内皮増殖因子 (以下、「VEGF」) 経路阻害剤、ソマトスタチン誘導体及びインターフェロンや局所治療 (肝転移に対する肝動脈塞栓療法、ラジオ波凝固療法等) が挙げられており、mTOR 阻害剤としてエベロリムスが、VEGF 経路阻害剤として本薬が記載されている。
- National Cancer Institute の Physician Data Query (NCI-PDQ) の膵神経内分泌腫瘍の項 (2011 年 11 月 10 日版) では、根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する膵神経内分泌腫瘍に対し、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤 (STZ、ドキソルビシン塩酸塩、5-FU、ダカルバジン等) が治療選択肢として挙げられているが、OS に寄与するエビデンスは乏しいと記載されている。また、治療推奨度は示されていないものの、近年、一定の抗腫瘍活性を示した薬剤として、テモゾロミド、VEGF 経路阻害剤及びエベロリムスと共に本薬が記載されている。
- ENETS ガイドラインと NANETS ガイドラインでは、根治切除不能で、臨床的に病状が進行している場合、薬剤を用いた治療選択肢として、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤が記載されている。治療レジメンとして、STZ を含む併用化学療法 (STZ+ドキソルビシン塩酸塩、STZ+5-FU、STZ+5-FU+ドキソルビシン塩酸塩等) が挙げられている。さらに NANETS ガイドラインでは、有効性が期待される新規治療薬として、テモゾロミド、エベロリムスと共に、VEGF 経路阻害剤の一つとして本薬が記載されている。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

根治切除不能な進行又は転移性の高分化膵神経内分泌腫瘍患者において、今回の承認申請時点 (2011 年 10 月 17 日) で **best supportive care** との比較で、OS や PFS の延長等の臨床的意義が明確に示された抗悪性腫瘍剤はなく、2011 年 12 月 22 日に、膵神経内分泌腫瘍を効能・効果としてエベロリムスが承認されたが、ほぼ同時期に開発が実施された両薬剤を直接比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬とエベロリムスとの臨床的位置付けの差異は不明であると考え。また、当該患者に対する抗悪性腫瘍剤を用いた全身化学療法の適応は、対症療法のみでは十分な症状緩和が得られない患者や、他の治療法にて病状進行の抑制が得られない患者が対象となると考える。

当該患者における治療目標は延命であるものの、本薬は、A6181111 試験及び A6181193 試験において、PFS や腫瘍縮小効果を指標として有効性が期待できる成績が示されていること (「(1) 有効性について」の項参照)、GIST 及び腎細胞癌での日本人における本薬の投与経験が蓄積されており、37.5mg 連日投与においても安全性上新たに懸念すべき有害事象が特段認められていないことを踏まえると (「(2) 安全性について」の項参照)、治療選択肢が極めて限られている根治切除不能な進行又は転移性の高分化膵神経内分泌腫瘍患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

2) 本薬の投与対象について

機構は、膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした A6181111 試験又は A6181193 試験において投与経験がない又は乏しい病理組織型に対する本薬投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

A6181111 試験及び A6181193 試験では、高分化膵神経内分泌腫瘍を対象としており、低

分化膵神経内分泌腫瘍に対する本薬の有効性及び安全性に関するデータは得られていない。したがって、本薬の有効性及び安全性が確認された薬剤として推奨できるのは現時点では高分化膵神経内分泌腫瘍であると考えられた。一方、膵神経内分泌腫瘍における本薬の安全性は分化度の違いにより大きな差異はないと考えること、及び、低分化膵神経内分泌腫瘍に対して本薬が奏効する可能性は否定できないと考えることから、実地医療において分化度に係らず本薬が治療選択肢の一つとして選択される可能性がある。そのため、医師が本薬の適用患者を適切に選択できるよう、効能・効果は「膵神経内分泌腫瘍」と設定するものの、A6181111 試験及び A6181193 試験で対象とされた病理組織型及び低分化膵神経内分泌腫瘍患者に対する本薬の使用経験がないことを資材等に明記し、本薬が適切に投与されるよう注意喚起を行うことが適切と考えられた。

また、本薬投与の対象となった高分化膵神経内分泌腫瘍における、病理組織型別の本薬の有効性について検討を行った。A6181111 試験全体 171 例の中で、機能性又は非機能性の診断が可能であった患者は、機能性 46 例、非機能性 86 例であった。機能性腫瘍患者での PFS 中央値 [95%CI] (カ月) は、本薬群とプラセボ群でそれぞれ 7.5 [6.0, NR^{*5}]、5.7 [1.8, 12.0] (ハザード比 [95% CI] : 0.747 [0.303, 1.841])、非機能性腫瘍患者ではそれぞれ 19.8 [11.1, 19.8]、5.5 [3.6, 7.7] (ハザード比 [95% CI] : 0.264 [0.129, 0.539]) であり、機能性、非機能性腫瘍共に本薬投与による PFS の延長が認められた。さらに、機能性腫瘍の中で、産生ホルモン別に病理組織型を分けると、本薬群の患者は、ガストリノーマ 9 例、グルカゴノーマ 3 例、インスリノーマ 2 例、ソマトスタチノーマ 1 例及び混合型 (ガストリノーマ/vasoactive intestinal polypeptide 産生腫瘍) 1 例であった。非常に限られた症例数であるものの、産生ホルモン別の PFS の範囲は、ガストリノーマでは 0.95~8.61 カ月、グルカゴノーマでは 1.22~12.88 カ月及びインスリノーマでは 0.95~7.49 カ月であり、機能性腫瘍全体の PFS 中央値 7.5 カ月と大きな差異は認められないと考えられた。以上より、機能性腫瘍における産生ホルモン別の代表的な腫瘍 (ガストリノーマ、グルカゴノーマ及びインスリノーマ) に対して、投与例数は限られているものの、本薬の有効性は認められていると考えられた。

^{*5} : 到達せず

機構は、以下のように考える。

生物学的特徴及び治療体系が高分化膵神経内分泌腫瘍と異なる低分化膵神経内分泌腫瘍は、A6181111 試験及び A6181193 試験共に試験対象から除外されていることから、低分化膵神経内分泌腫瘍患者に対する本薬の有効性及び安全性は不明であり、投与は推奨できないと考える。一方、高分化膵神経内分泌腫瘍においては、腫瘍が産生するホルモン毎に治療体系に大きな差異は認めないことから (「(3) 1) 各種診療ガイドライン及び教科書における本薬の臨床的位置付けについて」の項参照)、高分化膵神経内分泌腫瘍の中で、本薬の投与経験が少ない患者集団を投与対象から除外する理論的根拠は乏しいと判断した。

膵神経内分泌腫瘍の切除の適否や分化度については、これらの情報に基づいて治療方法を選択するという治療方針が確立していること、及び本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることを踏まえると、本薬の効能・効果において「根治切除不能」や「低分化」等を敢えて明示する必要性は低いと判断した。ただし、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬の投与対象が適切に選択されるよう、膵神経内分泌腫瘍を対象とした臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等に留意する旨を注意喚起することが適切であると判断した。

(4) 用法・用量について

機構は、以下の検討結果から、膵神経内分泌腫瘍に対する用法・用量を、申請どおり「通常、成人にはスニチニブとして 1 日 1 回 37.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日 1 回 50mg まで増量できる。」と設定することが適切であると判断し

た。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下に示す旨を設定することが適切であると判断した。

- ・ 膵神経内分泌腫瘍については、重篤な有害事象がなく、本薬を一定期間投与しても、十分な効果が見られない場合は、用法・用量に従って本薬を増量することができる。

1) 膵神経内分泌腫瘍に対する用法・用量について

申請者は、開始用法・用量（1日1回 37.5mg 経口投与）の設定根拠について、以下のよう

に説明している。

膵神経内分泌腫瘍に対する本薬の抗腫瘍効果は、神経内分泌腫瘍（カルチノイド及び膵神経内分泌腫瘍）を対象とした RTKC-0511-015 試験において、1日1回 50mg 4/2 スケジュールで確認された。その後、1日1回 50mg 4/2 スケジュールと同様の累積投与量であり、有効性が期待できる総薬物（スニチニブ＋活性代謝物 SU012662）の血中濃度（50ng/mL 以上）に達すると考えられた 1日1回 37.5mg 連日投与を用いて、GIST 及び腎細胞癌に対する本薬の有効性、安全性及び PK を検討した（A6181047 試験及び A6181061 試験）。その結果、両投与法の間で有効性及び安全性に大きな差異がなく、連日投与でも治験期間を通じて血漿中薬物濃度の蓄積傾向は認められず、総薬物の C_{trough} はほぼ 50ng/mL 以上であることが確認され、1日1回 50mg 4/2 スケジュールの用量補正した定常状態での C_{trough} と概ね同様であることが確認された。

1日1回 37.5mg 連日投与は、①RTKC-0511-015 試験から得られた成績から、膵神経内分泌腫瘍患者における 1日1回 37.5mg 経口投与時の定常状態の総薬物 C_{trough} が約 60ng/mL と推定され、当該 C_{trough} は非臨床試験成績から推定された受容体リン酸化の抑制に必要な総薬物の血漿中濃度域（50ng/mL 以上）に達していると考えられたこと、②継続的に投与することにより定常状態の血中濃度が維持され、有効性が期待できると考えられたことを踏まえ、臨床薬理学的に膵神経内分泌腫瘍に対して有効性が期待できる投与量であり、規定の休薬を設けずに定常状態の血中濃度を維持できると考えられたことから選択した。また、安全性に関しても、GIST 及び腎細胞癌を対象とした試験（A6181047 試験及び A6181061 試験）の結果、有害事象の種類は 1日1回 50mg 4/2 スケジュールと大きな差異はなく、A6181111 試験における 1日1回 37.5mg 連日投与の用法・用量は適切と考えられた。

機構は、以下のように考える。

50mg 4/2 スケジュールと 37.5mg 連日投与での有効性及び安全性を直接比較検討した臨床試験がないことから、膵神経内分泌腫瘍患者において、37.5mg 連日投与が 50mg 4/2 スケジュールよりも有効性及び安全性が優れていると結論することはできないと考える。しかしながら、既承認の GIST 患者及び腎細胞癌患者と膵神経内分泌腫瘍患者との比較において、用法・用量の違いからもたらされる本薬の安全性プロファイルに大きな差異はなく（「(2) 安全性について」の項参照）、さらに A6181111 試験及び A6181193 試験において、有効性が期待できる成績が示されたことから、膵神経内分泌腫瘍においては、1日1回 37.5mg を開始用法・用量として設定することは可能であると考ええる。

2) 増量規準について

機構は、A6181111 試験及び A6181193 試験における「投与開始から 8 週間以上経過後に RECIST に基づく奏効が認められず、かつ本薬との因果関係が否定できない非血液毒性が Grade 1 以下、血液毒性が Grade 2 以下の患者は、1日1回 50mg への増量を行うことができる。」との増量規準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。

既承認の 1日量より低い 37.5mg 連日投与を開始用法・用量とする A6181111 試験及び A6181193 試験では、忍容性が認められ、かつ効果不十分な患者に対して本薬の投与量を 50mg に増量して曝露量を高めることにより、有効性が期待できる可能性はあると考え、投与開始後に増量可能な設定とした。また、A6181111 試験及び A6181193 試験における増量

の可否を判断する時期は、既承認の GIST 又は腎細胞癌患者を対象に 1 日 1 回 50mg 4/2 スケジュールで実施された試験を併合解析した成績において、Grade 3/4 の全ての有害事象では発現までの期間の中央値が 28 日であり、主な有害事象も概ね投与開始 2 カ月以内に発現していたこと等の理由から設定された。

次に機構は、今回の承認申請時に提出された添付文書案の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「本薬を 2 カ月以上投与しても十分な効果が認められない場合には、患者の安全性と忍容性を考慮しながら 50mg まで増量できる。」とした設定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。

上記の増量規準を設定して実施した腓神経内分泌腫瘍患者を対象とした A6181111 試験及び A6181111 試験の継続試験 (A6181078 試験又は A6181114 試験) において、13 例 (A6181111 試験 8 例、継続試験 5 例) で 50mg への増量が行われた。増量例の安全性について、増量が行われた 6/13 例で Grade 3 (無力症 2 例、悪液質、乾燥症、口内炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧、胃排出不全、腹痛、吐血、四肢痛、痔核、下痢、口腔内痛及び錯乱状態各 1 例)、3/13 例で Grade 4 (肝性脳症、背部痛、嘔吐、腹痛及び無力症各 1 例) 及び 1/13 例で Grade 5 (肝不全 1 例) が認められた。また、増量例の有効性について、A6181111 試験中の増量例 1/8 例で増量後に PR が確認された。

A6181111 試験及び継続試験で 50mg への増量例において認められた Grade 3 以上の有害事象について、増量を行った患者数が少なく、厳密な比較は困難であるものの、非増量例を含む本薬群全体で認められた Grade 3 以上の有害事象の発現率と大きな差異は無く、また GIST 患者又は腎細胞癌患者における 1 日 1 回 50mg 4/2 スケジュールで報告されている安全性プロファイルと大きな差異は認められなかった。

一方、A6181193 試験において、日本人では 50mg への増量を行った患者はなかった。また、臨床試験において 4 週間を超えて 1 日 1 回 50mg を連日投与された日本人患者はいなかったことから、製造販売後の特定使用成績調査結果を検討したところ、GIST で 49 例、腎細胞癌で 131 例が、4 週間を超えて 1 日 1 回 50mg を連日投与されていた (解析対象症例 2,144 例 (GIST 471 例、腎細胞癌 1,673 例))。1 日 1 回 50mg の用量で 4 週間を超えて連日投与された投与期間及び 4 週間を超えて投与された期間中に発現した有害事象は下表のとおりであった。1 日 1 回 50mg の用量で 4 週間を超えて連日継続投与した期間中に発現した有害事象は、GIST 又は腎細胞癌患者における既知の安全性プロファイルと大きな差異は認められなかった。

1 日 1 回 50mg を 4 週間を超えて連日継続投与された患者の投与期間
(スーテントカプセル 12.5mg 特定使用成績調査)

投与期間	例数 (%)		
	GIST (49 例)	腎細胞癌 (131 例)	合計 (180 例)
29 日以上 35 日以下	29 (59.2)	95 (72.5)	124 (68.9)
36 日以上 42 日以下	7 (14.3)	8 (6.1)	15 (8.3)
43 日以上 84 日以下	10 (20.4)	21 (16.0)	31 (17.2)
85 日以上 126 日以下	2 (4.1)	2 (1.5)	4 (2.2)
127 日以上 168 日以下	1 (2.0)	2 (1.5)	3 (1.7)
169 日以上	0	3 (2.3)	3 (1.7)

1日1回 50mg を4週間を超えて連日継続投与した期間中に、GIST 患者又は腎細胞癌患者の
2例以上で発現した有害事象（スーテントカプセル 12.5mg 特定使用成績調査）

有害事象 基本語 (MedDRA/J 13.1)	例数 (%) *			
	GIST (49 例)		腎細胞癌 (131 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象発現例数	31 (63.3)	15 (30.6)	56 (42.7)	30 (22.9)
血小板数減少	16 (32.7)	6 (12.2)	19 (14.5)	8 (6.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10 (20.4)	1 (2.0)	11 (8.4)	3 (2.3)
白血球数減少	10 (20.4)	0	8 (6.1)	3 (2.3)
好中球数減少	7 (14.3)	0	1 (0.8)	0
甲状腺機能低下症	4 (8.2)	0	6 (4.6)	0
貧血	4 (8.2)	3 (6.1)	5 (3.8)	2 (1.5)
AST 増加	3 (6.1)	0	0	0
ヘモグロビン減少	3 (6.1)	0	3 (2.3)	1 (0.8)
高血圧	3 (6.1)	0	8 (6.1)	1 (0.8)
リンパ球数減少	2 (4.1)	1 (2.0)	0	0
体重減少	2 (4.1)	0	0	0
低カリウム血症	2 (4.1)	0	0	0
低カルシウム血症	2 (4.1)	0	0	0
発疹	2 (4.1)	0	2 (1.5)	1 (0.8)
皮膚障害	2 (4.1)	0	0	0
口内炎	1 (2.0)	0	3 (2.3)	0
肝機能異常	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)
血小板減少症	1 (2.0)	0	2 (1.5)	2 (1.5)
骨髄機能不全	0	0	2 (1.5)	0
疾患進行	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (1.5)	2 (1.5)
肺炎	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)
浮腫	1 (2.0)	0	2 (1.5)	0
腹膜炎	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)
便秘	1 (2.0)	0	2 (1.5)	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、*：いずれかの集団において2例以上で発現した有害事象

また、A6181111 試験及び A6181193 試験において、腫瘍縮小傾向が認められた患者の多くが、投与開始2カ月以内までに腫瘍縮小傾向が認められることを確認した。

以上の検討結果から、今回の承認申請において、本薬の増量を考慮する場合、本薬の有効性、安全性及び忍容性を判断する期間を2カ月以上間と設定することは適切と考えられた。また、A6181111 試験及び A6181193 試験における増量規準に基づいて、患者毎に必要な性を適切に評価することを前提に増量を行うことは可能と考えられた。

機構は、現時点において A6181111 試験及び A6181193 試験において設定された増量規準の臨床薬理学的根拠は乏しいと考えられること（「(i) <審査の概略> (3) 増量規準について」の項参照）、また A6181111 試験では増量後に 1/8 例で PR が確認されているものの、有効性について増量の有無で比較検討が可能な試験計画ではなかったことから、提出された臨床試験成績からは、増量することの臨床的意義は不明であるとする。

ただし、下記の理由から、臨床試験では日本人腓神経内分泌腫瘍患者における本薬 1日1回 50mg での投与経験がないものの、本薬が、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師に使用されること、及び増量後も減量・休薬規準が厳密に運用されることを前提として、安全性及び忍容性を患者毎に慎重に見極めた上で本薬を1日1回 37.5mg 投与から1日1回 50mg 投与に増量可能とする設定は許容できると考える。

- 1日1回 37.5mg（腓神経内分泌腫瘍における連日投与）と1日1回 50mg（他癌腫における 50mg 4/2 スケジュール）の比較において、安全性プロファイルに大きな差異を認

めないこと（「(2) 1) 腎細胞癌及び消化管間質腫瘍患者と膵神経内分泌腫瘍における本薬の安全性プロファイルの差異、及び 3) 膵神経内分泌腫瘍患者における本薬の 37.5mg 連日投与と 50mg 4/2 スケジュール投与の安全性の差異」の項参照）。

- 膵神経内分泌腫瘍患者に対する海外試験における本薬増量例の検討で、新たな有害事象の発現が認められておらず、また他癌腫における 1 日 1 回 50mg 4/2 スケジュールで報告されている安全性プロファイルとも大きな差異を認めないこと（「(2) 安全性について」の項、及び平成 20 年 2 月 13 日付スーテントカプセル 12.5mg 審査報告書参照）。
- 本薬の製造販売後調査で 1 日 1 回 50mg 投与を 4 週間以上継続した日本人患者の検討結果において、4 週間連日投与中に忍容性を示した患者に偏った結果である可能性が否定できないものの、安全性上新たに懸念すべき有害事象は特段認められていないこと。

増量のタイミングについては、A6181111 試験及び A6181193 試験では投与開始 8 週間以降と規定されていたが、本薬を使用する医師が、個々の患者における有効性、安全性及び忍容性について症例毎の適切な時期に評価し、増量の適否を総合的に決定することが適切と考える。なお、当該試験で設定された増量法に関する具体的な規準については、資材等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

3) 休薬・減量規準について

今回の承認申請で提出された添付文書案では、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、国内試験（A6181193 試験）の用量調節規準に基づいて、海外試験（A6181111 試験）と異なる休薬・減量規準が設定されていた。

機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項を、国内試験の用量調節規準に基づき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。

国内試験（A6181193 試験）及び海外試験（A6181111 試験）における休薬・減量規準の主な相違点は以下に示す 2 点であった。

- 血液毒性のうち好中球減少症に関する規準について、国内試験では、5 日以上継続する、発熱を伴う又は感染性の Grade 3 以上の好中球減少症を除き本薬の投与を継続する規準となっていたが、海外試験では Grade 3 又は 4 の好中球減少症が発現した際には休薬することと規定されていた（初回承認時の添付文書に記載されている規準と同様の規準）。
- 国内試験では、Grade 2 の心毒性が発現した際に、ベースラインからの左室駆出率（以下、「LVEF」）低下の程度により休薬することと規定されていたが、海外試験では投与継続することと規定されていた。

好中球減少症の規準に関しては、A6181193 試験の計画当時、国内で実施中の他の臨床試験（乳癌を対象とした A6181163 試験及び結腸・直腸癌を対象とした A6181151 試験）で規定されていた休薬・減量規準との整合性を図る観点から設定した。また、心毒性の規準に関しては、既承認の GIST 及び腎細胞癌における添付文書に記載されているものと同一の休薬・減量規準を採用する観点から設定した。

A6181193 試験では、症例数は極めて限られているものの、当該休薬・減量規準に基づくことによって、安全性上懸念すべき大きな問題は認められていない。また、心毒性に関しては、現行の国内添付文書に記載されている休薬・減量規準に基づいたものであり、膵神経内分泌腫瘍においても同様の注意喚起を行うことは適切と考えられた。以上より、A6181193 試験における休薬・減量規準を設定することは妥当であると判断した。

機構は、以下のように考える。

好中球減少症に関しては、日本人で好中球減少症の発現率が高い可能性が示唆されている（「(2) 3) 日本人膵神経内分泌腫瘍患者での安全性について」の項参照）。また、心毒性に関しては、初回承認時に設定された休薬・減量法に基づいて、日本人 GIST 患者及び腎細

胞癌患者での使用経験が蓄積されている。また、A6181193 試験において 1 例の LVEF 低下（ベースラインから 10%未満の低下、本事象に関連した有害事象として報告されなかった）を認め、A6181111 試験においても、2/83 例（2.4%）の心不全（Grade 3 及び Grade 5 が各 1 例）が認められている。

GIST 患者及び腎細胞癌患者と膵神経内分泌腫瘍患者間における用法・用量の違いによる比較において、安全性・忍容性に大きな差は認められていないこと（「(2) 1) GIST 患者及び腎細胞癌患者と膵神経内分泌腫瘍患者における本薬の安全性プロファイルの差異、2) 膵神経内分泌腫瘍患者における本薬の 37.5mg 連日投与と 50mg 4/2 スケジュール投与の安全性の差異」の項参照）、及び上記の日本人患者における心毒性及び好中球減少症の発現状況を考慮すると、①心毒性については、現行の国内添付文書に記載されている休薬・減量規準に基づき、膵神経内分泌腫瘍においても同様の注意喚起を行うことは適切であり、②好中球減少については、より安全性を重視した初回承認時の添付文書に記載された休薬・減量法（A6181111 試験と同様の休薬・減量法）を、膵神経内分泌腫瘍において設定することが適切であると考ええる。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製販後調査の計画について、以下のように説明した。

根治切除不能の膵神経内分泌腫瘍患者を対象に製造販売後の使用実態下における本薬の安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画した。

解析予定症例数は、GIST 患者及び腎細胞癌患者を対象とした製造販売後調査における重点調査項目のうち、間質性肺炎等の肺障害、副腎機能障害、重篤な感染症、横紋筋融解症、ミオパシー及び可逆性後白質脳症症候群（RPLS）以外の事象はいずれも発現率が 5%以上であったことから、60 例と設定することで、これらの発現率 5%以上の副作用を 95%以上の確率で少なくとも 1 例は観察できると考えられた。

観察期間は、A6181111 試験並びに GIST 患者及び腎細胞癌患者を対象とした製造販売後調査において、本薬を 24 週間以内の投与期間で投与した場合と比較して、24 週間超の投与期間で投与した場合に、初めて発現が認められる有害事象が認められていないこと等を踏まえ、24 週間と設定した。

なお、A6181111 試験、A6181193 試験、並びに GIST 患者及び腎細胞癌患者を対象とした製造販売後調査の結果等から、膵神経内分泌腫瘍患者で確認された安全性プロファイルは、既承認の癌腫と大きな差異は認められないと考えること、及び本調査の対象症例数が極めて少ないことを踏まえ、重点調査項目は設定しない予定である。

機構は、提出された製造販売後調査計画について、以下のように考える。

GIST 患者及び腎細胞癌患者を対象とした製造販売後調査の結果から、日本人患者での本薬の一定の安全性情報は蓄積されていると考える。また、現時点で得られた臨床試験成績等から、既承認の GIST 患者及び腎細胞癌患者と膵神経内分泌腫瘍患者との間で本薬の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないと考える（「(2) 3) 日本人膵神経内分泌腫瘍患者での安全性について」の項参照）。しかし、今回の申請効能・効果である膵神経内分泌腫瘍は、機能性腫瘍が産生するホルモンによる臨床症状及び治療歴（手術、塞栓療法、化学療法等）等の患者背景に多様性が認められる疾患であることに加えて、日本人の使用経験が限られていることや用法・用量が既承認用法・用量とは異なり、1 日 1 回 50mg を休薬することなく連日投与することが可能であること等を踏まえると、膵神経内分泌腫瘍患者を対象として、本薬が使用される患者背景及び本薬の使用実態下における安全性プロファイルを確認することを目的とした調査を実施する意義はあると考える。

解析予定症例数及び観察期間は申請者の計画どおりに設定することは受入れ可能と考えるが、病理組織学的分類、臨床症状や治療歴等をはじめとする患者背景や本薬の投与状況

(増量例の有無を含む) も情報収集できるよう調査票を工夫すべきであると考え。

(iii) 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「(ii) 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Ⅱ相試験 (A6181193 試験)

有害事象は 12/12 例 (100%) 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全例で認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 基本語 (MedDRA 14.0/J 14.0)	有害事象 例数 (%) * (12 例)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	12 (100)	7 (58.3)	3 (25.0)
下痢	9 (75.0)	1 (8.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (66.7)	0	0
高血圧	8 (66.7)	0	0
頭痛	7 (58.3)	0	0
悪心	5 (41.7)	0	0
疲労	5 (41.7)	0	0
発熱	5 (41.7)	1 (8.3)	0
味覚異常	5 (41.7)	0	0
嘔吐	4 (33.3)	0	0
好中球数減少	4 (33.3)	4 (33.3)	0
甲状腺機能低下症	3 (25.0)	0	0
鼻咽頭炎	3 (25.0)	0	0
心電図 QT 延長	3 (25.0)	1 (8.3)	0
食欲減退	3 (25.0)	0	0
好中球減少症	2 (16.7)	2 (16.7)	0
歯肉炎	2 (16.7)	0	0
口腔知覚不全	2 (16.7)	0	0
逆流性食道炎	2 (16.7)	0	0
口内炎	2 (16.7)	0	0
倦怠感	2 (16.7)	0	0
粘膜の炎症	2 (16.7)	0	0
浮腫	2 (16.7)	0	0
リパーゼ増加	2 (16.7)	0	2 (16.7)
血小板数減少	2 (16.7)	1 (8.3)	0
尿中タンパク陽性	2 (16.7)	1 (8.3)	0
白血球数減少	2 (16.7)	2 (16.7)	0
タンパク尿	2 (16.7)	0	0
鼻出血	2 (16.7)	0	0
そう痒症	2 (16.7)	0	0

*：発現率が 10%以上の有害事象

重篤な有害事象は 2/12 例 (16.7%) に認められ、内訳は急性胆嚢炎、胆管炎、痙攣及び意識消失各 1 例 (8.3%) であった。このうち、痙攣及び意識消失は、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認められなかった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (A6181111 試験)

有害事象は、本薬群 82/83 例 (98.8%) 及びプラセボ群 78/82 例 (95.1%) 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 81/83 例 (97.6%) 及び 64/82 例

(78.0%)に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 基本語 (MedDRA 12.0/J 14.0)	有害事象 例数 (%) *					
	本薬群 (83 例)			プラセボ群 (82 例)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	82 (98.8)	30 (36.1)	11 (13.3)	78 (95.1)	31 (37.8)	5 (6.1)
下痢	49 (59.0)	4 (4.8)	0	32 (39.0)	2 (2.4)	0
悪心	37 (44.6)	1 (1.2)	0	24 (29.3)	1 (1.2)	0
無力症	28 (33.7)	4 (4.8)	0	22 (26.8)	3 (3.7)	0
嘔吐	28 (33.7)	0	0	25 (30.5)	2 (2.4)	0
疲労	27 (32.5)	3 (3.6)	1 (1.2)	22 (26.8)	7 (8.5)	0
毛髪変色	24 (28.9)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	0
好中球減少症	24 (28.9)	6 (7.2)	4 (4.8)	3 (3.7)	0	0
腹痛	23 (27.7)	4 (4.8)	0	26 (31.7)	8 (9.8)	0
高血圧	22 (26.5)	8 (9.6)	0	4 (4.9)	1 (1.2)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	19 (22.9)	5 (6.0)	0	2 (2.4)	0	0
食欲不振	18 (21.7)	2 (2.4)	0	17 (20.7)	1 (1.2)	0
口内炎	18 (21.7)	3 (3.6)	0	2 (2.4)	0	0
味覚異常	17 (20.5)	0	0	4 (4.9)	0	0
鼻出血	17 (20.5)	1 (1.2)	0	4 (4.9)	0	0
頭痛	15 (18.1)	0	0	11 (13.4)	1 (1.2)	0
不眠症	15 (18.1)	0	0	10 (12.2)	0	0
発疹	15 (18.1)	0	0	4 (4.9)	0	0
血小板減少症	14 (16.9)	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (4.9)	0	0
粘膜の炎症	13 (15.7)	1 (1.2)	0	6 (7.3)	0	0
体重減少	13 (15.7)	1 (1.2)	0	9 (11.0)	0	0
関節痛	12 (14.5)	0	0	5 (6.1)	0	0
便秘	12 (14.5)	0	0	16 (19.5)	1 (1.2)	0
皮膚乾燥	12 (14.5)	0	0	9 (11.0)	0	0
消化不良	12 (14.5)	0	0	5 (6.1)	0	0
上腹部痛	11 (13.3)	1 (1.2)	0	6 (7.3)	0	0
背部痛	10 (12.0)	0	0	14 (17.1)	4 (4.9)	0
呼吸困難	10 (12.0)	1 (1.2)	0	12 (14.6)	1 (1.2)	0
末梢性浮腫	10 (12.0)	0	0	12 (14.6)	1 (1.2)	0
白血球減少症	9 (10.8)	4 (4.8)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0
発熱	9 (10.8)	0	1 (1.2)	9 (11.0)	0	0
そう痒症	4 (4.8)	0	0	9 (11.0)	0	0

*: いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

重篤な有害事象は、本薬群 22/83 例 (26.5%) 及びプラセボ群 34/82 例 (41.5%) に認められた。本薬群の内訳は、疾患進行 3 例 (3.6%)、心不全、腹痛、上腹部痛、悪心、嘔吐及び腎不全各 2 例 (2.4%)、貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、心室性不整脈、眼の障害、腹水、下痢、十二指腸潰瘍、マロリー・ワイス症候群、膵炎、食道静脈瘤、疲労、全身健康状態低下、高熱、粘膜の炎症、発熱、胆管閉塞、肝機能異常、肝臓痛、肛門膿瘍、カテーテル関連感染、水痘、脊椎圧迫骨折、リパーゼ増加、高カリウム血症、骨痛、脳血腫、頭痛、肝性脳症、白質脳症、呼吸困難、咯血及び高血圧各 1 例 (1.2%) であった。このうち、上腹部痛、悪心及び腎不全各 2 例、腹痛、肛門膿瘍、胆管閉塞、心不全、脳血腫、下痢、十二指腸潰瘍、呼吸困難、疲労、咯血、肝機能異常、高カリウム血症、高血圧、白質脳症、白血球減少症、マロリー・ワイス症候群、粘膜の炎症、好中球減少症、血小板減少症、心室性不整脈及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群の内訳は、腹痛 4 例 (4.9%)、嘔吐 3 例 (3.7%)、吐血、メレナ、疾患進行、全身健康状態低下、発熱、肝不全、肝臓痛、低血糖症、背部痛、肺塞栓症及び低血圧各 2 例 (2.4%)、十二指腸潰瘍、穿孔性十二指腸潰瘍、びらん性十二指腸炎、イレウス、悪心、急性膵炎、直腸出血、無力症、疲労、炎症、多臓器不全、浮腫、末梢性浮腫、胆管炎、肝膿瘍、肺炎、事故、顔面骨骨折、上腕骨骨折、関節捻挫、交通事故、ステント閉塞、治療薬毒性、外傷

性脳損傷、ヘモグロビン減少、アシドーシス、脱水、高カルシウム血症、頸部痛、四肢痛、悪性胸水、脳血管発作、痙攣、肝性脳症、傾眠、急性腎不全、胸膜炎及び深部静脈血栓症各 1 例（1.2%）であった。このうち、腹痛、背部痛、深部静脈血栓症、脱水、低血糖症、胸膜炎、肺炎、肺塞栓症及び発熱各 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、本薬群 18/83 例（21.7%）及びプラセボ群 14/82 例（17.1%）に認められた。本薬群の内訳は、疾患進行及び疲労各 3 例（3.6%）、下痢及び心不全各 2 例（2.4%）、脊椎圧迫骨折、高ビリルビン血症、粘膜の炎症、胆管閉塞、カテーテル関連感染、肝性脳症、無力症、心筋症、高血圧、白質脳症、腹水及び好中球減少症各 1 例（1.2%）であった。このうち、疲労及び下痢各 2 例、粘膜の炎症、胆管閉塞、無力症、心筋症、高血圧、白質脳症、心不全及び好中球減少症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群の内訳は、疾患進行 3 例（3.7%）、腹痛及び肝不全各 2 例（2.4%）、振戦、悪性胸水、全身健康状態低下、痙攣、脱水、脳血管発作、疲労、悪心及び嘔吐各 1 例（1.2%）であった。このうち、脱水及び腹痛各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

A6181111 試験の継続試験（A6181078 試験及び A6181114 試験）における有害事象は 103/103 例（100%）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 101/103 例（98.1%）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る。

A6181078 試験及び A6181114 試験における有害事象			
有害事象 基本語 (MedDRA 13.0/J 14.0)	例数 (%) *1 (103 例)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	103 (100)	57 (55.3)	10 (9.7)
下痢	68 (66.0)	8 (7.8)	0
無力症	42 (40.8)	13 (12.6)	1 (1.0)
好中球減少症	42 (40.8)	24 (23.3)	1 (1.0)
毛髪変色	38 (36.9)	0	0
腹痛	37 (35.9)	6 (5.8)	2 (1.9)
食欲減退	37 (35.9)	0	0
疲労	34 (33.0)	6 (5.8)	0
悪心	31 (30.1)	1 (1.0)	0
血小板減少症	29 (28.2)	7 (6.8)	1 (1.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	27 (26.2)	6 (5.8)	0
嘔吐	27 (26.2)	1 (1.0)	1 (1.0)
便秘	25 (24.3)	0	0
背部痛	24 (23.3)	2 (1.9)	1 (1.0)
呼吸困難	24*2 (23.3)	2 (1.9)	0
末梢性浮腫	24 (23.3)	1 (1.0)	0
粘膜の炎症	23 (22.3)	3 (2.9)	0
体重減少	22 (21.4)	1 (1.0)	0
味覚異常	21 (20.4)	0	0

*1：発現率が 20%以上の有害事象、*2：Grade 5 を 1 例含む

重篤な有害事象は 37/103 例（35.9%）に認められ、2 例以上に認められた事象は、腹痛及び全身健康状態低下各 5 例（4.9%）、疾患進行 4 例（3.9%）、吐血 3 例（2.9%）、関節痛、下痢及び嘔吐各 2 例（1.9%）であり、このうち、下痢 2 例、腹痛、関節痛、全身健康状態低下、吐血及び嘔吐各 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 26/103 例（25.2%）に認められ、2 例以上に認められた事象の内訳は全身健康状態低下 4 例（3.9%）、好中球減少症、血小板減少症、腹痛及び疾患進行各 2 例（1.9%）であり、このうち、好中球減少症及び血小板減少症各 2 例、全身健康状態低下 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 国際共同第Ⅲ相試験（A6181107 試験）

有害事象は、本薬群 228/238 例 (95.8%) 及びカペシタビン群 235/240 例 (97.9%) 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 218/238 例 (91.6%) 及び 219/240 例 (91.3%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

		有害事象					
有害事象 基本語 (MedDRA 12.0/J 14.0)		例数 (%) *					
		本薬群 (238 例)			カペシタビン群 (240 例)		
		全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象		228 (95.8)	123 (51.7)	23 (9.7)	235 (97.9)	87 (36.3)	11 (4.6)
下痢		99 (41.6)	12 (5.0)	2 (0.8)	96 (40.0)	9 (3.8)	2 (0.8)
悪心		91 (38.2)	2 (0.8)	0	75 (31.3)	1 (0.4)	0
嘔吐		87 (36.6)	7 (2.9)	0	35 (14.6)	4 (1.7)	0
疲労		82 (34.5)	15 (6.3)	2 (0.8)	58 (24.2)	3 (1.3)	0
手掌・足底発赤知覚不 全症候群		78 (32.8)	19 (8.0)	0	146 (60.8)	39 (16.3)	0
食欲不振		60 (25.2)	3 (1.3)	0	45 (18.8)	2 (0.8)	0
味覚異常		59 (24.8)	0	0	11 (4.6)	0	0
粘膜の炎症		59 (24.8)	7 (2.9)	0	36 (15.0)	2 (0.8)	1 (0.4)
高血圧		53 (22.3)	8 (3.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0
無力症		49 (20.6)	18 (7.6)	1 (0.4)	35 (14.6)	2 (0.8)	0

*：いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

重篤な有害事象は、本薬群 71/238 例 (29.8%) 及びカペシタビン群 41/240 例 (17.1%) に認められた。3 例以上に認められた事象は、本薬群では、疾患進行 10 例 (4.2%)、胸水、肺炎及び血小板減少症各 5 例 (2.1%)、下痢、呼吸困難、疲労及び嘔吐各 4 例 (1.7%)、腹水、心不全、鼻出血及び頭痛各 3 例 (1.3%) であり、このうち、血小板減少症 5 例、下痢 4 例、心不全、鼻出血、疲労及び肺炎各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。カペシタビン群では、下痢 7 例 (2.9%)、疾患進行及び胸水各 6 例 (2.5%)、呼吸困難 5 例 (2.1%)、肺塞栓症及び発熱各 3 例 (1.3%) であり、このうち、下痢 6 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、本薬群 40/238 例 (16.8%) 及びカペシタビン群 27/240 例 (11.3%) に認められた。3 例以上に認められた事象は、本薬群では、好中球減少症及び血小板減少症各 3 例 (1.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。カペシタビン群では、好中球減少症 4 例 (1.7%) であり、いずれも治験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 (A6181170 試験)

有害事象は、本薬群 524/526 例 (99.6%) 及びソラフェニブ群 540/542 例 (99.6%) 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 509/526 例 (96.8%) 及び 526/542 例 (97.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

		有害事象					
有害事象 基本語 (MedDRA 12.1/J 14.0)		例数 (%) *					
		本薬群 (526 例)			ソラフェニブ群 (542 例)		
		全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象		524 (99.6)	259 (49.2)	85 (16.2)	540 (99.6)	265 (38.9)	61 (11.3)
下痢		247 (47.0)	37 (7.0)	1 (0.2)	256 (47.2)	49 (9.0)	0
食欲減退		233 (44.3)	30 (5.7)	0	184 (33.9)	20 (3.7)	0
手掌・足底発赤知覚不全 症候群		233 (44.3)	70 (13.3)	0	330 (60.9)	114 (21.0)	1 (0.2)
疲労		172 (32.7)	32 (6.1)	1 (0.2)	114 (21.0)	20 (3.7)	1 (0.2)
血小板減少症		171 (32.5)	79 (15.0)	22 (4.2)	69 (12.7)	15 (2.8)	2 (0.4)
悪心		130 (24.7)	6 (1.1)	0	94 (17.3)	5 (0.9)	0

有害事象 基本語 (MedDRA 12.1/J 14.0)	例数 (%) *					
	本薬群 (526 例)			ソラフェニブ群 (542 例)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
腹痛	122 (23.2)	18 (3.4)	1 (0.2)	108 (19.9)	14 (2.6)	0
好中球減少症	121 (23.0)	73 (13.9)	9 (1.7)	19 (3.5)	7 (1.3)	2 (0.4)
発熱	117 (22.2)	3 (0.6)	0	107 (19.7)	3 (0.6)	0
高血圧	110 (20.9)	20 (3.8)	0	95 (17.5)	15 (2.8)	0
発疹	108 (20.5)	4 (0.8)	0	146 (26.9)	16 (3.0)	2 (0.4)
嘔吐	106 (20.2)	14 (2.7)	0	62 (11.4)	7 (1.3)	0
脱毛症	2 (0.4)	0	0	154 (28.4)	1 (0.2)	0
体重減少	0	0	0	112 (20.7)	8 (1.5)	0

*：いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

重篤な有害事象は、本薬群 238/526 例 (45.2%) 及びソラフェニブ群 202/542 例 (37.3%) に認められた。5 例以上に認められた事象は、本薬群では、疾患進行 51 例 (9.7%)、発熱 16 例 (3.0%)、肝性脳症 13 例 (2.5%)、血小板減少症及び腹水各 12 例 (2.3%)、胃腸出血及び上部消化管出血各 11 例 (2.1%)、貧血、下痢及び状態悪化各 10 例 (1.9%)、嘔吐及び無力症各 9 例 (1.7%)、脱水、腹痛及び食欲減退各 8 例 (1.5%)、敗血症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 6 例 (1.1%)、疲労及び肺炎各 5 例 (1.0%) であり、このうち、血小板減少症 11 例、嘔吐 9 例、貧血、腹水及び食欲減退各 8 例、下痢及び無力症各 7 例、胃腸出血、脱水及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 6 例、肝性脳症及び発熱各 5 例、上部消化管出血及び疲労各 4 例、腹痛及び敗血症各 2 例、疾患進行及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。ソラフェニブ群では、疾患進行 59 例 (10.9%)、下痢及び発熱各 9 例 (1.7%)、上部消化管出血 7 例 (1.3%)、腹痛、腹水、状態悪化、全身健康状態悪化及び敗血症各 6 例 (1.1%)、貧血、上腹部痛、疲労、肝機能異常及び肺炎各 5 例 (0.9%) であり、このうち、下痢 9 例、疲労及び肝機能異常各 4 例、貧血、腹痛、上部消化管出血、全身健康状態悪化及び発熱各 3 例、敗血症 2 例、上腹部痛及び肺炎各 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、本薬群で 140/526 例 (26.6%) 及びソラフェニブ群で 134/542 例 (24.7%) に認められた。4 例以上に認められた事象は、本薬群では、疾患進行 25 例 (4.8%)、状態悪化 11 例 (2.1%)、無力症、疲労、高ビリルビン血症、肝の悪性新生物及び肝性脳症各 4 例 (0.8%) であり、このうち、無力症及び疲労各 4 例、肝性脳症 2 例、肝の悪性新生物、高ビリルビン血症、疾患進行及び状態悪化各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。ソラフェニブ群では、疾患進行 35 例 (6.5%)、状態悪化 6 例 (1.1%)、疲労及び肝機能異常各 4 例 (0.7%) であり、このうち、疲労 4 例、肝機能異常 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第Ⅱ相試験 (RTKC-0511-015 試験)

有害事象は、腓神経内分泌腫瘍患者 66/66 例 (100%) 及びカルチノイド患者 41/41 例 (100%) 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全例及び 40/41 例 (97.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 基本語 (MedDRA 8.1/J 14.0)	例数 (%) *					
	腓神経内分泌腫瘍患者 (66 例)			カルチノイド患者 (41 例)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	66 (100)	43 (65.2)	11 (16.7)	41 (100)	30 (73.2)	6 (14.6)
疲労	61 (92.4)	14 (21.2)	0	39 (95.1)	15 (36.6)	0
下痢	52 (78.8)	3 (4.5)	0	38 (92.7)	4 (9.8)	0
悪心	40 (60.6)	4 (6.1)	0	29 (70.7)	5 (12.2)	0
味覚異常	34 (51.5)	0	0	19 (46.3)	0	0
腹痛	29 (43.9)	8 (12.1)	0	23 (56.1)	4 (9.8)	1 (2.4)

有害事象 基本語 (MedDRA 8.1/J 14.0)	例数 (%) *					
	膵神経内分泌腫瘍患者 (66 例)			カルチノイド患者 (41 例)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
食欲不振	27 (40.9)	2 (3.0)	0	15 (36.6)	2 (4.9)	0
潮紅	26 (39.4)	0	0	23 (56.1)	0	0
口内炎	26 (39.4)	2 (3.0)	0	10 (24.4)	0	0
筋肉痛	25 (37.9)	2 (3.0)	0	14 (34.1)	2 (4.9)	0
皮膚変色	25 (37.9)	0	0	14 (34.1)	0	0
頭痛	23 (34.8)	0	0	18 (43.9)	3 (7.3)	0
嘔吐	23 (34.8)	4 (6.1)	0	17 (41.5)	3 (7.3)	0
発疹	23 (34.8)	0	0	16 (39.0)	1 (2.4)	0
舌痛	23 (34.8)	0	0	13 (31.7)	3 (7.3)	0
便秘	21 (31.8)	0	0	14 (34.1)	0	0
不眠症	21 (31.8)	2 (3.0)	0	10 (24.4)	0	0
呼吸困難	20 (30.3)	2 (3.0)	0	12 (29.3)	2 (4.9)	0
四肢痛	19 (28.8)	1 (1.5)	0	8 (19.5)	1 (2.4)	0
血小板減少症	19 (28.8)	10 (15.2)	0	7 (17.1)	1 (2.4)	0
消化不良	18 (27.3)	1 (1.5)	0	10 (24.4)	0	0
好中球減少症	18 (27.3)	13 (19.7)	2 (3.0)	8 (19.5)	5 (12.2)	2 (4.9)
末梢性浮腫	18 (27.3)	0	0	7 (17.1)	0	0
発熱	17 (25.8)	2 (3.0)	0	8 (19.5)	0	0
毛髪変色	16 (24.2)	0	0	18 (43.9)	0	0
関節痛	16 (24.2)	1 (1.5)	0	10 (24.4)	0	0
貧血	16 (24.2)	1 (1.5)	0	7 (17.1)	0	0
高血圧	16 (24.2)	9 (13.6)	0	6 (14.6)	3 (7.3)	0
口腔内痛	15 (22.7)	0	0	11 (26.8)	0	0
浮動性めまい	14 (21.2)	0	0	13 (31.7)	0	0
咳嗽	13 (19.7)	0	0	11 (26.8)	0	0
脱水	13 (19.7)	5 (7.6)	0	10 (24.4)	3 (7.3)	1 (2.4)
背部痛	13 (19.7)	0	1 (1.5)	9 (22.0)	2 (4.9)	0
錯感覚	12 (18.2)	0	0	14 (34.1)	0	0
鼓腸	12 (18.2)	0	0	10 (24.4)	0	0
眼窩周囲浮腫	8 (12.1)	0	0	11 (26.8)	0	0
鼻咽頭炎	8 (12.1)	0	0	11 (26.8)	0	0

*：いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

重篤な有害事象は、膵神経内分泌腫瘍患者 23/66 例 (34.8%) 及びカルチノイド患者 16/41 例 (39.0%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、膵神経内分泌腫瘍患者では、嘔吐及び脱水各 5 例 (7.6%)、悪心 4 例 (6.1%)、腹痛及び疲労各 3 例 (4.5%)、胸痛、肺炎、低ナトリウム血症、呼吸困難及び高血圧各 2 例 (3.0%) であり、このうち、嘔吐 5 例、悪心、疲労及び脱水各 3 例、低ナトリウム血症及び高血圧各 2 例、腹痛、胸痛及び呼吸困難各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。カルチノイド患者では、腹痛 4 例 (9.8%)、血小板減少症、舌痛、疲労、脱水、精神状態変化、肺塞栓症、高血圧及び低血圧各 2 例 (4.9%) であり、このうち、血小板減少症、高血圧、舌痛、疲労及び脱水各 2 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、膵神経内分泌腫瘍患者 8/66 例 (12.1%) 及びカルチノイド患者 4/41 例 (9.8%) に認められた。2 例以上に発現した事象は、膵神経内分泌腫瘍患者では認められず、カルチノイド患者では肺塞栓症 2 例 (4.9%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

(6) 海外第Ⅱ相試験 (A6181047 試験)

有害事象は、朝投与群 30/30 例 (100%) 及び夜間投与群 30/30 例 (100%) 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 29/30 例 (96.7%) 及び全例に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象

有害事象 基本語 (MedDRA 8.0/J 14.0)	例数 (%) *					
	朝投与群 (30 例)			夜間投与群 (30 例)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	30 (100)	14 (46.7)	1 (3.3)	30 (100)	13 (43.3)	1 (3.3)
貧血	15 (50.0)	3 (10.0)	2 (6.7)	14 (46.7)	3 (10.0)	1 (3.3)
下痢	17 (56.7)	6 (20.0)	0	10 (33.3)	1 (3.3)	0
嘔吐	14 (46.7)	1 (3.3)	0	7 (23.3)	1 (3.3)	0
無力症	13 (43.3)	5 (16.7)	0	10 (33.3)	4 (13.3)	0
疲労	12 (40.0)	2 (6.7)	0	10 (33.3)	3 (10.0)	0
腹痛	11 (36.7)	0	2 (6.7)	13 (43.3)	1 (3.3)	1 (3.3)
悪心	11 (36.7)	1 (3.3)	0	10 (33.3)	2 (6.7)	0
高血圧	10 (33.3)	3 (10.0)	0	8 (26.7)	2 (6.7)	0
好中球減少症	9 (30.0)	4 (13.3)	0	9 (30.0)	4 (13.3)	0
食欲不振	8 (26.7)	1 (3.3)	0	7 (23.3)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全 症候群	8 (26.7)	0	0	7 (23.3)	2 (6.7)	0
頭痛	8 (26.7)	0	0	6 (20.0)	0	0
便秘	8 (26.7)	0	0	5 (16.7)	1 (3.3)	0
末梢性浮腫	8 (26.7)	2 (6.7)	0	3 (10.0)	0	0
四肢痛	8 (26.7)	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0	0
背部痛	7 (23.3)	0	0	6 (20.0)	1 (3.3)	0
毛髪変色	7 (23.3)	0	0	6 (20.0)	0	0
口内炎	7 (23.3)	1 (3.3)	0	6 (20.0)	1 (3.3)	0
血小板減少症	7 (23.3)	2 (6.7)	0	6 (20.0)	1 (3.3)	0
鼻出血	7 (23.3)	0	0	5 (16.7)	0	0
発疹	6 (20.0)	0	0	2 (6.7)	0	0
上腹部痛	5 (16.7)	0	0	8 (26.7)	0	0
発熱	5 (16.7)	0	0	6 (20.0)	0	0
粘膜の炎症	3 (10.0)	0	0	8 (26.7)	0	0

*: いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

重篤な有害事象は、朝投与群 13/30 例 (43.3%) 及び夜間投与群 12/30 例 (40.0%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、朝投与群では、嘔吐 4 例 (13.3%)、貧血、下痢、無力症及び全身健康状態低下各 3 例 (10.0%)、悪心 2 例 (6.7%) であり、このうち、嘔吐 3 例、貧血 2 例、下痢、悪心、無力症及び全身健康状態低下各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。夜投与群では、疾患進行 3 例 (10.0%) 及び発熱 2 例 (6.7%) であり、いずれも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、朝投与群 8/30 例 (26.7%) 及び夜間投与群 5/30 例 (16.7%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、朝投与群では、全身健康状態低下 3 例 (10.0%) 及び無力症 2 例 (6.7%) であり、このうち、全身健康状態低下 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。夜投与群では、疾患進行 3 例 (10.0%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

(7) 海外第Ⅱ相試験 (A6181061 試験)

有害事象は、朝投与群 54/54 例 (100%) 及び夜間投与群 53/53 例 (100%) 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、それぞれ全例及び 52/53 例 (98.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象

有害事象 基本語 (MedDRA 8.0/J 14.0)	例数 (%) *					
	朝投与群 (54 例)			夜間投与群 (53 例)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	54 (100)	28 (51.9)	6 (11.1)	53 (100)	25 (47.2)	7 (13.2)
下痢	41 (75.9)	3 (5.6)	0	40 (75.5)	9 (17.0)	0
手掌・足底発赤知覚不 全症候群	28 (51.9)	4 (7.4)	0	23 (43.4)	6 (11.3)	0
高血圧	25 (46.3)	6 (11.1)	0	23 (43.4)	6 (11.3)	0

有害事象 基本語 (MedDRA 8.0/J 14.0)	例数 (%) *					
	朝投与群 (54 例)			夜間投与群 (53 例)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3	Grade 4
口内炎	25 (46.3)	1 (1.9)	0	21 (39.6)	3 (5.7)	0
悪心	25 (46.3)	2 (3.7)	0	19 (35.8)	5 (9.4)	0
無力症	24 (44.4)	5 (9.3)	0	20 (37.7)	8 (15.1)	0
消化不良	22 (40.7)	0	0	15 (28.3)	0	0
食欲不振	21 (38.9)	3 (5.6)	0	20 (37.7)	5 (9.4)	0
疲労	19 (35.2)	2 (3.7)	0	22 (41.5)	5 (9.4)	0
毛髪変色	18 (33.3)	1 (1.9)	0	20 (37.7)	0	0
鼻出血	17 (31.5)	1 (1.9)	0	11 (20.8)	0	0
嘔吐	16 (29.6)	1 (1.9)	0	18 (34.0)	1 (1.9)	0
粘膜の炎症	16 (29.6)	1 (1.9)	0	9 (17.0)	1 (1.9)	0
体重減少	15 (27.8)	2 (3.7)	0	17 (32.1)	2 (3.8)	0
腹痛	14 (25.9)	2 (3.7)	0	13 (24.5)	0	0
便秘	14 (25.9)	0	0	8 (15.1)	0	0
味覚異常	13 (24.1)	0	0	15 (28.3)	0	0
上腹部痛	13 (24.1)	0	0	6 (11.3)	0	0
発疹	12 (22.2)	0	0	11 (20.8)	1 (1.9)	0
四肢痛	11 (20.4)	1 (1.9)	0	11 (20.8)	3 (5.7)	0
紅斑	11 (20.4)	0	0	8 (15.1)	0	0
皮膚乾燥	10 (18.5)	0	0	12 (22.6)	0	0

*：いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

重篤な有害事象は、朝投与群 21/54 例 (38.9%) 及び夜間投与群 20/53 例 (37.7%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、朝投与群では、腹痛 4 例 (7.4%)、血小板減少症 3 例 (5.6%)、嘔吐、亜イレウス、粘膜の炎症、末梢性浮腫、浮動性めまい、無尿、呼吸困難、鼻出血及び喀血各 2 例 (3.7%) であり、このうち、血小板減少症 3 例、嘔吐、粘膜の炎症、浮動性めまい及び鼻出血各 2 例、腹痛 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。夜間投与群では、腹痛、疾患進行、食欲不振及び脱水各 3 例 (5.7%)、貧血、吐血、悪心、無力症、疲労、発熱及び失神各 2 例 (3.8%) であり、このうち、脱水 3 例、吐血、無力症、疲労及び食欲不振各 2 例、貧血、悪心及び発熱各 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、朝投与群 9/54 例 (16.7%) 及び夜間投与群 10/53 例 (18.9%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、朝投与群では、無力症 3 例 (5.6%)、血小板減少症 2 例 (3.7%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。夜間投与群では、疾患進行 4 例 (7.5%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

(8) 海外第Ⅱ相試験 (A6181110 試験)

有害事象は 119/119 例 (100%) 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 116/119 例 (97.5%) 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る。

有害事象 基本語 (MedDRA 12.0/J 14.0)	有害事象 例数 (%) * (119 例)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	119 (100)	63 (52.9)	11 (9.2)
下痢	63 (52.9)	11 (9.2)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	51 (42.9)	16 (13.4)	0
食欲不振	43 (36.1)	4 (3.4)	0
疲労	42 (35.3)	8 (6.7)	0
粘膜の炎症	37 (31.1)	5 (4.2)	0
悪心	35 (29.4)	3 (2.5)	0
味覚異常	32 (26.9)	2 (1.7)	0
高血圧	31 (26.1)	3 (2.5)	0
嘔吐	29 (24.4)	4 (3.4)	0
皮膚変色	27 (22.7)	0	0
貧血	26 (21.8)	9 (7.6)	2 (1.7)

有害事象 基本語 (MedDRA 12.0 / J 14.0)	例数 (%) * (119 例)		
	全 Grade	Grade 3	Grade 4
全有害事象	119 (100)	63 (52.9)	11 (9.2)
無力症	26 (21.8)	8 (6.7)	0

*：発現率が 20%以上の有害事象

重篤な有害事象は 45/119 例 (37.8%) に認められ、2 例以上に認められた事象は、疾患進行 8 例 (6.7%)、嘔吐 5 例 (4.2%)、腹痛、背部痛、呼吸困難、鼻出血、肺炎及び発熱各 3 例 (2.5%)、高血圧、悪心、手掌・足底発赤知覚不全症候群、胸水、気胸、腎不全、呼吸不全及び血小板減少症各 2 例 (1.7%) であり、このうち、鼻出血 3 例、腹痛、高血圧、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発熱、腎不全、血小板減少症及び嘔吐各 2 例、悪心、肺炎及び気胸各 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 14/119 例 (11.8%) に認められ、2 例以上に認められた事象の内訳は、嘔吐 2 例 (1.7%) であり、いずれも本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 (5.3.5.2.1) に対して GCP 実地調査を実施した。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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、腓神経内分泌腫瘍に対する本薬の有効性は示され、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、腓神経内分泌腫瘍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。また機構は、効能・効果、用法・用量、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 6 月 29 日

I. 申請品目

[販 売 名]	スーテントカプセル 12.5mg
[一 般 名]	スニチニブリンゴ酸塩
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 10 月 17 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「(1) 有効性について」の項における検討の結果、海外第Ⅲ相試験 (A6181111 試験) における無増悪生存期間（以下、「PFS」）の結果は、A6181111 試験の早期中止に伴う過大評価の可能性は否定できないと考えたものの、下記の点等も踏まえると、根治切除不能な進行又は転移性の高分化腭神経内分泌腫瘍患者に対するスニチニブリンゴ酸塩（以下、「本薬」）の有効性は期待できると判断した。

- A6181111 試験において、本薬群での全生存期間（以下、「OS」）がプラセボ群と比較して短縮する傾向は認められていないこと
- A6181111 試験において、プラセボ群では認められていない奏効例が、本薬群で認められていること
- 国内第Ⅱ相試験 (A6181193 試験) において、A6181111 試験と同様の腫瘍縮小効果が確認されていること

専門協議において、下記の意見も出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- A6181111 試験の成績を「検証」された試験結果と解釈することはできないものの、A6181111 試験が検証的試験として計画された試験であること、また、本薬の有効性を十分に期待することができる臨床的な意義があるとの独立データモニタリング委員会（以下、「IDMC」）の提言に至った経緯を踏まえると、A6181111 試験の PFS の解析結果から、本薬の有効性について臨床的な意義は確認されたと考える。

また、専門委員からは、A6181111 試験で得られた PFS の結果について、過大評価している可能性が否定できないとする機構の判断は妥当であると考えられるものの、検証的試験として計画・実施された本試験における PFS の結果に対して、探索的な位置付けの試験結果としての評価に留まるものという結果解釈は不明確であると考えることから、PFS の評価可能性を検討するための情報を示した上で、PFS の評価結果にも言及すべきであると考えたとの意見が出された。

機構は、A6181111 試験開始後に計 3 回開催された IDMC によって、統計解析計画に規定されていない時期に確認された PFS の解析結果を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

A6181111 試験において事前に計画されていた PFS の統計解析計画では、130 件（目標イベント数の 50%）のイベントが得られた時点で本試験の早期終了又は症例数の再設定を目

的とした中間解析を実施し、260 件が得られた時点で最終解析を実施する計画とされた。中間解析及び最終解析時の有意水準（両側）は、Lan and DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて、それぞれ 0.0031 及び 0.0490 とされた。

IDMC における PFS の解析結果のモニタリングにおいて、PFS のハザード比は計 3 回のモニタリングを通じて安定して本薬群でプラセボ群より優れていた（下表）。なお、第 3 回 IDMC（2009 年 2 月開催）において、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) に従った客観的な腫瘍の増悪及び死亡に加え、臨床症状の悪化もイベントとして集積した結果に基づき得られた PFS のハザード比 0.397 の 95%信頼区間（以下、「CI」）[0.243, 0.649] の上限値を真のハザード比と仮定した場合、当初計画された中間解析時（130 件）に試験が早期中止となる条件付き確率は 91%であった。

計 3 回の IDMC でのモニタリングを「中間解析」と見なした場合に、Lan and DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて算出した有意水準は下表のとおりであった。

A6181111 試験における IDMC モニタリングを中間解析と見なした場合の PFS の解析結果
（治験責任医師判定、ITT 集団）

イベント数 (割合)	解析の時期 ^{*2}	有意水準 (両側) ^{*3}	方法 1 ^{*4}		方法 2 ^{*5}	
			p 値 (両側) ^{*6}	ハザード比 [95%CI] ^{*7}	p 値 (両側) ^{*6}	ハザード比 [95%CI] ^{*7}
20 (8%) ^{*1}	第 1 回 IDMC モニタリング	1.33×10^{-15}	0.034	0.322 [0.106, 0.980]	0.071	0.408 [0.148, 1.124]
50 (19%) ^{*1}	第 2 回 IDMC モニタリング	6.40×10^{-7}	<0.001	0.305 [0.148, 0.629]	<0.001	0.376 [0.206, 0.685]
73 (28%) ^{*1}	第 3 回 IDMC モニタリング	4.64×10^{-5}	<0.001	0.329 [0.176, 0.617]	<0.001	0.397 [0.243, 0.649]
81 (31%)	試験中止	0.000104	0.000118	0.418 [0.263, 0.662]	—	—
130 (50%)	計画された 中間解析	0.00301	—	—	—	—
260 (100%)	計画された 最終解析	0.0490	—	—	—	—

*1：方法 2 におけるイベント数、*2：第 1～3 回 IDMC 開催日及び治験依頼者による試験中止時のデータカットオフ日は、それぞれ 2009 年 1 月 15 日、2009 年 2 月 15 日、2009 年 2 月 15 日及び 2009 年 4 月 15 日、*3：計 3 回開催された IDMC における PFS の解析結果のモニタリングを「中間解析」と見なした場合、*4：RECIST に従った客観的な腫瘍の増悪及び死亡のみをイベントとして用いて集積した場合、*5：RECIST に従った客観的な腫瘍の増悪及び死亡に加え、臨床症状の悪化もイベントとして用いて集積した場合、*6：log-rank 検定、*7：Cox 比例ハザードモデルで推定

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のように考える。

A6181111 試験では、計 3 回開催された IDMC において、上表に示すイベント数で PFS の解析結果がモニタリングされ、いずれの時期においても安定して本薬群の PFS がプラセボ群より延長する傾向が示唆された結果、第 3 回 IDMC において、当該試験の早期中止が提言された。A6181111 試験は、治験依頼者である Pfizer 社が第 3 回 IDMC でのモニタリング結果を基に PFS の解析結果の頑健性という観点からの検討を行った上で、早期中止された。

しかしながら、事前に計画されていない中間解析を実施する必要性の判断は、集計する評価項目や時期、その評価者等によって異なる可能性があり、結果的に誤った結論を導く可能性も否定できないことから、事前に計画されていない中間解析に基づき A6181111 試験を中止したことは適切ではなかったと考える。また、A6181111 試験の早期中止時点までの PFS に基づく解析結果は、有効性に基づく早期終了を目的として事前に計画された解析ではないことから、検証仮説に対する統計解析結果の解釈は困難であると考えている。

また、機構は、上記のとおり、A6181111 試験で得られた PFS の結果が過大評価されている可能性は否定できないと考えるものの、審査報告 (1) における機構の判断に加えて、A6181111 試験の PFS の解析結果から、本薬の有効性について臨床的な意義は確認されたという専門委員からの意見を踏まえ、本薬の効果は臨床的に意義のあるものであると総合的に判断した。

(2) 安全性について

機構は、提出された試験の結果から、既承認の癌腫（消化管間質腫瘍（以下、「GIST」）及び腎細胞癌）患者と膵神経内分泌腫瘍患者において、癌腫及び用法・用量の違いからもたらされる本薬の安全性プロファイルに大きな差異はなく、膵神経内分泌腫瘍患者に特に注意を要する新たな有害事象の発現は認められていないと判断した。したがって、初回承認審査時に本薬投与に伴う特徴的な有害事象と判断した事象（心毒性、高血圧、出血性事象（腫瘍出血）、皮膚毒性、創傷治癒合併症、消化器障害、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome: TLS）、甲状腺機能低下症、リパーゼ上昇及び血中アミラーゼ上昇、間質性肺炎及び可逆性後白質脳症症候群（reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: RPLS）（「平成 20 年 2 月 13 日付スーテントカプセル 12.5mg 審査報告書」参照）の発現には、膵神経内分泌腫瘍患者に対する使用においても同様に注意すべきであると判断した。また、本薬を膵神経内分泌腫瘍患者に使用する場合においても、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を必要に応じて行う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。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 膵神経内分泌腫瘍患者と既承認の癌腫（GIST 及び腎細胞癌）患者では、本薬の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないものの、本薬が膵神経内分泌腫瘍に使用される診療科は既承認癌腫と異なる可能性があることから、本薬の適正使用に関する情報が、本薬が使用される可能性がある診療科に適切に情報提供される必要がある。
- A6181193 試験では、50mg 連日投与への増量例がなかったことから、本薬を 50mg 連日投与した際の日本人膵内分泌腫瘍患者における安全性情報が収集できていないことに留意して、本薬の安全性に関する情報を医療現場に適切に提供する必要がある。

以上より、機構は、専門協議での議論を踏まえ、①既承認の癌腫を含め、本薬の臨床試験、調査及び製造販売後の使用成績でこれまでに得られた有害事象の発現状況から、本薬投与に伴う特徴的な有害事象と判断した事象、及び②臨床試験において日本人患者での本薬 50mg 連日投与への増量例がなく、日本人膵神経内分泌腫瘍患者の安全性情報が限られていることについて、資材等も用いて、膵神経内分泌腫瘍患者への本薬投与がなされる可能性がある診療科に対して、適切に注意喚起及び情報提供を行うよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬を治療選択肢が極めて限られている根治切除不能な進行又は転移性の高分化膵神経内分泌腫瘍患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。なお、本薬の承認申請後に、膵神経内分泌腫瘍を効能・効果として承認されたエベロリムスに対する、本薬の臨床的位置付けについては、①各種診療ガイドライン、教科書等において当該差異に関する明確なエビデンスが示されていないこと、②両薬剤の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績等は報告されていないことを踏まえ、現時点では不明であると判断した。

また、機構は、審査報告(1)の「(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果では、切除の可否や分化度等を規定せずに「膵神経内分泌腫瘍」と設定することは可能と判断した。

ただし、本薬の投与対象が適切に選択されるよう、臨床試験で検討対象とされた腫瘍の病理組織型等に関する情報を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項にて、以下のように注意喚起する必要があると判断した。

- 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、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 膵神経内分泌腫瘍の生物学的特徴等について不明確な点が多い現状においては、臨床試験で有効性が検証された対象が明確となるよう、効能・効果を設定することが望ましいと考える。ただし、エベロリムスの審査において、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等に関する情報を、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項、及び臨床成績の項において注意喚起することを前提として、効能・効果が「膵神経内分泌腫瘍」と設定された経緯（「平成23年11月16日付アフィニートール錠5mg 審査報告書」参照）を踏まえると、本薬についても効能・効果を「膵神経内分泌腫瘍」とすることは可能と考える。

以上より、機構は、専門協議での議論を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項について、上記のとおり設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「(4) 用法・用量について」の項における検討の結果、申請どおり「通常、成人にはスニチニブとして、1日1回37.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。」と設定することが適切であると判断した。また、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容を記載し、注意喚起することが適切であると判断した。

- 膵神経内分泌腫瘍については、本薬を一定期間投与しても、重篤な有害事象がなく、十分な効果が見られない場合は、用法・用量に従って本薬を増量することができる。
- 膵神経内分泌腫瘍に対する休薬・減量基準（初回承認時の添付文書に記載された、GIST及び腎細胞癌に対する休薬・減量基準と同様の内容）。

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。

以上より、機構は、専門協議での議論を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について、上記のとおり設定するよう指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後において、日本人膵神経内分泌腫瘍患者を対象として、使用実態下における本薬の安全性及び有効性を確認することを目的として、解析予定症例数60例、観察期間を24週間とする製造販売後調査の実施を予定している。なお、膵神経内分泌腫瘍患者で新たに注目すべき安全上の検討事項は認められなかったことから、重点調査項目については設定しない予定である。

機構は、現時点までに得られた臨床試験成績及び製造販売後調査の結果から、既承認の癌腫（GIST 及び腎細胞癌）患者と膵神経内分泌腫瘍患者との間で本薬の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないと考えたものの、審査報告（1）の「（5）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬が使用される膵神経内分泌腫瘍の患者背景、及び膵神経内分泌腫瘍患者における本薬の安全性プロファイルを本薬の使用実態下において確認することを目的とした調査を実施することに一定の意義はあると判断した。また、目標症例数、観察期間及び重点調査項目について、申請者の計画どおりに設定することは受け入れ可能であると判断したが、膵神経内分泌腫瘍患者の患者背景（病理組織学的分類、臨床症状の有無や治療歴等）及び本薬の投与状況（本薬を 50mg に増量した患者の有無等）について、情報収集できるよう調査票を工夫すべきであると考えた。

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。

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。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下の様に整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]（下線部追加）

イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
膵神経内分泌腫瘍

[用法及び用量]（下線部追加）

イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
通常、成人にはスニチニブとして 1 日 1 回 50mg を 4 週間連日経口投与し、その後 2 週間休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

膵神経内分泌腫瘍

通常、成人にはスニチニブとして 1 日 1 回 37.5mg を経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1 日 1 回 50mg まで増量できる。

[警告]（変更なし）

1. 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（左室駆出率の変動を含む）を十分に観察すること。
3. 可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがある。RPLS が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[禁 忌] (変更なし)

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女性

[原則禁忌] (変更なし)

QT 間隔延長又はその既往歴のある患者 [QT 間隔延長が悪化もしくは再発するおそれがある。

[効能又は効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

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

腓神経内分泌腫瘍

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、本剤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。

[用法及び用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

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

本剤の副作用が発現した場合の休薬減量基準

副作用	グレード2	グレード3	グレード4
血液系	同一投与量を継続	副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開できる。	副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。
非血液系 (心臓系を除く)	同一投与量を継続	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は主治医の判断により休薬前と同一投与量又は投与量を1レベル下げて投与を再開する。	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。もしくは主治医の判断で投与を中止する。
心臓系 ・左室駆出率低下	副作用がグレード1以下に回復するまで休	副作用がグレード1以下又はベースライン	投与を中止する。

・心室性不整脈	薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。	に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。	
---------	---------------------------------	---	--

ただし、以下の副作用が発現した場合は、同一用量での投与の継続が可能である。

イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌：

- ・ グレード3～4の血清リパーゼ増加又はアミラーゼ増加で、臨床的又は画像診断上確認された膵炎の徴候がない場合。ただし、臨床症状、臨床検査又は画像上のモニタリングを、回復するまで頻度を上げて行う。
- ・ 臨床症状を伴わないグレード4の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症
- ・ グレード3のリンパ球減少

膵神経内分泌腫瘍：

- ・ 臨床症状を伴わないグレード4の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症
- ・ 対処療法によりコントロール可能なグレード3又は4の悪心、嘔吐又は下痢
- ・ グレード3又は4のリンパ球減少

6. 膵神経内分泌腫瘍については、本剤を一定期間投与しても、重篤な有害事象がなく、十分な効果が見られない場合は、用法・用量に従って本剤を増量することができる。