

スーテントカプセル 12.5mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

1.4 特許状況

[REDACTED]

(1) [REDACTED] : [REDACTED]

[REDACTED] : [REDACTED]

[REDACTED] : [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

(2) [REDACTED] : [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] : [REDACTED]

[REDACTED] : [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

1.5 起源または発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 製品開発の根拠

1.5.1.1 スニチニブについて

スニチニブリンゴ酸塩（以下、スニチニブ）は、腫瘍増殖、血管新生及び転移に関与する受容体型チロシンキナーゼを阻害する低分子化合物である。本剤は既に日本を含む世界 90 カ国以上において進行性腎細胞癌患者（腎細胞癌）及びイマチニブ治療抵抗性あるいは不耐容の消化管間質腫瘍（Gastrointestinal Stromal Tumor : GIST）患者に対する経口治療薬として承認されており、本邦では 2008 年 4 月に承認取得後^{注1)}、5,893 例（2011 年 7 月 31 日現在）に、世界各国では 2006 年 1 月に承認されて以来、推定 132,912 例（2011 年 4 月 12 日現在）に使用されている。

1.5.1.2 膵内分泌腫瘍の現状

膵島細胞癌（膵内分泌腫瘍）^{注2)}は膵臓の内分泌を司る細胞（膵島を構成する細胞）から発生し、インスリンやガストリン等のホルモンを過剰に産生する機能性腫瘍と、ホルモンを産生しないか、あるいは産生してもホルモンに起因する症状を呈さない非機能性腫瘍に分類される。さらに、機能性腫瘍は産生するホルモンによりインスリノーマ、グルカゴノーマ等に分類される^{参考文献1)}。

日本における膵内分泌腫瘍患者に関する全国疫学調査によると、2005 年の年間受療者数は約 2,850 人、人口 10 万人あたりの有病患者数は約 2.2 人、年間新規発症率は約 1.0 人（年間発症率は約 1,200 例）と推定される^{参考文献2)}。非常に稀な腫瘍である。症例数の男女比は 1 : 1.6 とやや女性に多く、発見時の平均年齢は全体では 57.6 歳で、男性が 56.4 歳、女性が 57.7 歳と性差は認められない。腫瘍の分類別では、2002 年から 2004 年に国内で集計された 514 例の膵内分泌腫瘍患者のうち機能性腫瘍が 49.8%、非機能性腫瘍が 47.7%、不明が 2.5%であった。機能性腫瘍では、インスリノーマが 31.7%、ガストリノーマが 8.6%、グルカゴノーマが 4.9%、ソマトスタチノーマが 2.3%、その他が 2.4%であった^{参考文献2)}。

米国では男女比が 1.4 : 1 とやや男性に多く認められるが、発見時の平均年齢は 59 歳で日本人での発見時の平均年齢と同様であった。欧米の腫瘍分類別内訳は、非機能性腫瘍が約 50%、機能性腫瘍では、インスリノーマが約 25%、ガストリノーマが 15%であり、日本と欧米で大きな差はない。人口 10 万人あたりの年間新規発症率は、日本での人口 10 万人あたり約 1.0 人に対して、米国では 0.32 人と差があり、発見時に遠隔転移を有する患者の割合は、日本では 21%に対して米国では 64%に及んでいる。この日米の年間新規発症率及び早期診断率の差は、日本では膵内分泌腫瘍患者の 24%が検診で偶然発見されていることから、画像診断（Computed Tomography : CT, Magnetic Resonance Imaging : MRI 等）の普及によるものと考えられている^{参考文献3)}。

注1) 本邦では、スニチニブ 12.5 mg カプセルが承認されている。

注2) 膵島由来の腫瘍は従来、ラ氏島腫瘍、膵神経内分泌腫瘍などと呼ばれてきたが、2004 年に開催された WHO の腫瘍分類の会議において、いずれも膵内分泌腫瘍として取り扱うことに決定された。

1.5.1.3 膵内分泌腫瘍患者に対する治療の現状

1.5.1.3.1 欧米における診療ガイドラインと治療実態

2004 年 WHO 分類（World Health Organization : WHO Classification of Tumors）では、膵内分泌腫瘍は悪性度の病理学的指標により高分化型内分泌腫瘍、高分化型内分泌癌、低分化型内分泌癌（小細胞癌）、混合型外分泌内分泌癌に大別される（表 1）。膵内分泌腫瘍の大部分は高分化型内分泌腫瘍又は高分化型内分泌癌が占め、術後経過が極めて長いことが知られている。高分化型内分泌腫瘍と高分化型内分泌癌は高分化型腫瘍と総称され、膵内部に限局している場合は腫瘍（tumor）、肉眼的に周囲の膵組織に浸潤しているか転移病巣を伴っている場合は癌（carcinoma）と定義されている。さらに、高分化型内分泌腫瘍は、術後再発、転移の可能性が低い”benign behavior”と、術後再発、転移の可能性が高い”uncertain behavior”に分類される。

低分化型内分泌癌は全体の 2～3%を占めるに過ぎず、外分泌細胞（exocrine cells）に由来する癌（carcinoma）と内分泌癌（endocrine carcinoma）が混在した混合型外分泌内分泌癌も極めて稀な疾患である（参考文献4）。

表 1 膵内分泌腫瘍の WHO 病理組織分類

2004 年	1. 高分化型内分泌腫瘍 (well-differentiated endocrine tumor)	2. 高分化型内分泌癌 (well-differentiated endocrine carcinoma)	3. 低分化型内分泌癌（小細胞癌） [poorly-differentiated endocrine carcinoma (PDEC)-small cell carcinoma]	4. 混合型外分泌内分泌癌（Mixed exocrine-endocrine carcinoma）
	1.1 benign behavior ・ 脈管浸潤、神経周囲への浸潤がみられない ・ 腫瘍径が 2cm 以下 ・ 顕微鏡下で観察した 10 高倍視野で細胞分裂数が 2 個以下 ・ MIBI/Ki-67 の標識率が 2%以下の腫瘍 1.2 uncertain behavior 1.1 の項目のうち、1 つ以上該当しない項目がある	肉眼的に膵外部の組織への浸潤があるか遠隔転移がある	顕微鏡下で観察した 10 高倍視野で細胞分裂数が 10 個を超える	Ductal, acinar carcinoma といった外分泌細胞（exocrine cells）に由来する癌（carcinoma）と内分泌癌（endocrine carcinoma）が混在した病理組織型で、どちらも 30%を超えていない
2010 年	1. NET G1（カルチノイド） ^a	2. NET G2	3. NEC（大細胞または小細胞型） ^{a,b}	4. 混合型腺神経癌（Mixed adenoneuroendocrine carcinoma: MANEC）
	・ 顕微鏡下で観察した 10 高倍視野で細胞分裂数が 2 個未満 及び/又は ・ MIBI/Ki-67 の標識率が 2%以下の腫瘍	・ 顕微鏡下で観察した 10 高倍視野で細胞分裂数が 2～20 個 及び/又は ・ MIBI/Ki-67 の標識率が 3～20%の腫瘍	・ 顕微鏡下で観察した 10 高倍視野で細胞分裂数が 20 個以上 及び/又は ・ MIBI/Ki-67 の標識率が 20%以上の腫瘍	Ductal, acinar carcinoma といった外分泌細胞（exocrine cells）に由来する癌（carcinoma）と内分泌癌（endocrine carcinoma）が混在した病理組織型で、どちらも 30%を超えていない

G:Grade, NEC: Neuroendocrine carcinoma, NET: Neuroendocrine tumors

a ; () 内は ICD-O（International Classification of Diseases for Oncology : 国際疾病分類腫瘍学）の定義を指す。

b ; NET-G3 も使用されるが、NET は高分化型を指すため、NEC の使用を推奨する。

膵内分泌腫瘍患者に対する治療法は、腫瘍の種類（インスリノーマ、ガストリノーマ等）、存在部位、大きさ、良性か悪性等によって異なり、根治切除可能なものについては手術が適応になるが、根治切除不能な遠隔転移症例については全身化学療法が推奨される。全身化学療法には、ストレプトゾシン、ドキソルビシン、ダカルバジン、カペシタビン、5-FU 及びテモゾロミド等が使用されている。2010 年に改訂された WHO 分類では^{参考文献5)}、細胞分裂数、Ki-67^{注1)}の値に基づき NET-G1, NET-G2, NEC に分類されることとなり、治療が施行される前の病理組織学的診断が重要視されている。

ENETS（European Neuroendocrine Tumor Society）のガイドライン^{参考文献6)}によると、高分化型非機能性腫瘍患者に対する内科的治療は、Ki-67 の発現頻度により異なっており、Ki-67 が 2%未満であればインターフェロン α （以下、IFN- α ）、15%未満ではソマトスタチンアナログ、15%を超える場合はストレプトゾシンとドキソルビシンもしくは 5-FU を用いた併用療法、20%を超える場合はシスプラチンとエトポシドを用いた併用療法が推奨されている。しかし、これら従来の非特異的殺細胞効果を有する薬剤では十分な効果が得られていないのが現状であった（2.7.3.1 項）^{参考文献7)}。

近年、転移性膵内分泌腫瘍患者を対象としたスニチニブの第Ⅲ相試験（A6181111 試験）及びエベロリムスの第Ⅲ相試験（RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors : RADIANT-3）において、スニチニブ及びエベロリムスはプラセボに対し、無増悪生存期間（Progression-Free Survival : PFS）を有意に延長させることが報告された^{参考文献8, 9)}。これらの結果より、NCCN ガイドライン（National Comprehensive Cancer Network）Clinical Practice Guideline in Oncology-Neuroendocrine tumors-2011 年 v.1^{参考文献10)}において、カテゴリー2A^{注2)}の治療薬として、従来のストレプトゾシン、ドキソルビシン、ダカルバジン、カペシタビン、5-FU 及びテモゾロミドに、スニチニブ、エベロリムスが加えられた。

1.5.1.3.2 日本における診療ガイドラインと治療実態

日本では膵内分泌腫瘍患者に対する治療法のガイドラインはないが、いくつかの文献で治療戦略が報告されている^{参考文献 3, 11, 12, 13, 14)}。それによると、膵内分泌腫瘍患者に対する治療法は腫瘍の存在部位、大きさ、単発か多発か、良性か悪性かによって異なるものの、膵内分泌腫瘍患者の唯一の根治治療は外科切除であり、根治切除可能なものは外科切除が第一選択とされている。どの程度の腫瘍径以上であれば切除するかについて一定の見解はないが、腫瘍径が小さくても神経浸潤を伴う悪性例も存在するため、手術可能な身体状態であれば積極的に切除すべきとされている。また、肝転移を有する症例に対しても高分化型内分泌癌等に対しては、肝切除が行われる。一方、根治切除不能な症例に対しては内科的治療として、ソマトスタチンアナログ、IFN- α 又は全身化学療法が用いられる。日本における全身化学療法に関する治療実態として、高分化型で腫瘍の増殖が速い（Ki-67 が 10%以上）膵内分泌腫瘍患者に対して 5-FU、ドキソルビシン、ダカルバジンが

注1) 増殖期の細胞の核に局在する蛋白質で、細胞の増殖能が評価できる。

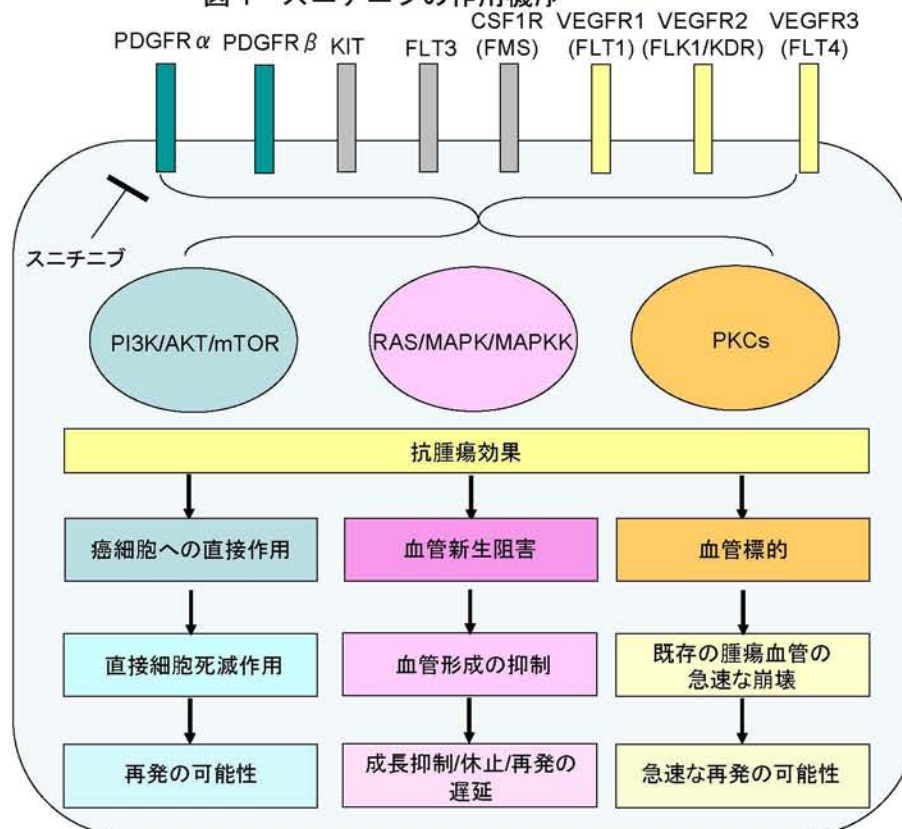
注2) カテゴリー2A：臨床経験を含むやや低いレベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点でNCCN内のコンセンサスが統一している。

使用されている^{参考文献15)}。日本ではいずれの薬剤も膵内分泌腫瘍に対する適応を取得していない。また、ストレプトゾシンは日本では製造販売承認されていないため、個人輸入により少数例で使用されているのが現状である。このような中、2011年にエベロリムスが膵神経内分泌腫瘍の適応について承認されたが、本疾患に対する治療薬の選択肢は依然として限定されている。このような現状から、膵内分泌腫瘍に対する適応を有する薬剤が強く望まれている。スニチニブの外国臨床試験（A6181111 試験）において、完全奏効（Complete Response : CR）が 83 例中 2 例に確認され、早期終了時点での全生存期間（OS）においても有効性が示されたことから、治療選択肢の限られている根治切除不能の膵内分泌腫瘍患者に、本剤は新たな治療選択肢をもたらすものと期待される。

1.5.1.4 膵内分泌腫瘍に関わる増殖因子とスニチニブの作用機序

1.5.1.4.1 膵内分泌腫瘍に関わる増殖因子

膵内分泌腫瘍は、腫瘍血管が豊富で、血管内皮増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor : VEGF）及び VEGF 受容体（VEGFR）が過剰発現しており、VEGF のオートクリン活性化が腫瘍の成長を促進していると考えられている。その他、血小板由来増殖因子（Platelet Derived Growth Factor : PDGF）、PDGF 受容体（PDGFR）、インスリン様成長因子-1（Insulin like Growth Factor -1 : IGF-1）、IGF 受容体（IGFR）、塩基性線維芽細胞増殖因子（Basic Fibroblast Growth Factor : bFGF）、トランスフォーミング増殖因子- α （Transforming Growth Factor : TGF- α ）、トランスフォーミング増殖因子- β （TGF- β ）、上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR）、幹細胞因子受容体（KIT）等が膵内分泌腫瘍の増殖に関与していると考えられている^{参考文献16)}。したがって、VEGFR、PDGFR、KIT 等の受容体型チロシンキナーゼを阻害する低分子化合物^{参考文献 16)}であるスニチニブは、腫瘍細胞の増殖及び血管新生を抑制することにより膵内分泌腫瘍に対する治療効果が期待される。

図1 スニチニブの作用機序^{参考文献17)}

血小板由来成長因子 (Platelet-derived growth factor receptors: PDGFRs) α/β , 幹細胞因子受容体 (Stem cell growth factor receptor: KIT), Fms 様チロシンキナーゼ-3 (Fms-related tyrosine kinase-3: FLT3), コロニー刺激因子 1 受容体 (Colony stimulating factor 1 receptor: CSF1R), 血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor receptors 1-3: VEGFR1-3), ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (Phosphatidylinositol 3-kinases: PI3K), 哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (Mammalian target of rapamycin: mTOR), マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ (Mitogen-activated protein kinase: MAPK), MAPK キナーゼ (MAPK-kinase: MAPKK), タンパク質キナーゼ C (Protein kinase C: PKCs)

1.5.1.4.2 マウス脾内分泌腫瘍モデルに対するスニチニブの有効性

スニチニブの脾内分泌腫瘍に対する薬理作用については, RIP-Tag2 (Rat insulin II gene linked to sequences coding for the large-T antigen of simian virus 40) 遺伝子を導入したマウス脾内分泌腫瘍モデル (RIP-Tag2 マウス) を用いた種々の検討結果が報告されている。この動物モデルは, ラットインスリンプロモーター (RIP) によって脾島 β 細胞に SV40 large T 抗原 (TA α) が発現するもので, 生後 3~4 週までに脾島に過形成がみられ, その後小型の被嚢性腺腫, 大型の腺腫を経て生後 14 週までには浸潤性の腫瘍へと進展する。

この RIP-Tag2 マウスモデルにおいて, スニチニブは, 他の種々の癌腫に対して抗腫瘍効果を示したのと同じ用量である 40 mg/kg/日で生存期間を有意に延長させ, また腫瘍血管の出血を抑制するとともに, その内皮細胞, 基底膜および周皮細胞を退縮させた (2.6.2.2 項)。

多発性の大型腺腫が発現している 12 週齢の RIP-Tag2 マウスにスニチニブ 40 mg/kg/日を 4 週間投与したところ, 腫瘍容積は減少し, 生存期間の延長も認められた (2.6.2.2 項)。

また, RIP-Tag2 マウスに 40 mg/kg/日のスニチニブを 12 週齢時より 5 週間投与した結果, スニチニブは対照群の生存期間 (中央値 15.2 週) と比較して 7 週間の延命効果を示した。また, 10 週齢の RIP-Tag2 マウスに同用量のスニチニブを同じく 5 週間投与したところ, 腫瘍容積は 65%減少

した (2.6.2.2 項)。

以上のような非臨床試験成績から、膵内分泌腫瘍モデルにおけるスニチニブの抗腫瘍効果、及び血管新生阻害の機序が示されている (2.6.2.2 項)。また、本モデルに対するスニチニブの薬効用量 (40 mg/kg/日) が種々の癌腫について実施した非臨床薬理試験での薬効用量と同じであることから、薬理作用を発現するのに必要な血漿中総薬物濃度 (スニチニブ+活性代謝物 SU012662) は、GIST 及び腎細胞癌申請時の検討結果と同様に膵内分泌腫瘍モデルにおいても 50 ng/mL 以上であると推定された。

1.5.1.5 開発の経緯

1.5.1.5.1 膵内分泌腫瘍患者を対象としたスニチニブの開発

1.5.1.5.1.1 外国での開発

スニチニブの膵内分泌腫瘍患者に対する臨床開発は 2003 年に米国で開始した。最初に、膵内分泌腫瘍又はカルチノイドを有する患者を対象にスニチニブ 50 mg を 1 日 1 回スケジュール 4/2 (4 週間投与後、2 週間休薬する 6 週間を 1 サイクル) で投与する第Ⅱ相試験 (RTKC-0511-015 試験) を実施した。その結果、膵内分泌腫瘍患者で 16.7% (66 例中 11 例) の奏効率 (Objective Response Rate : ORR) が得られた。副次評価項目である無増悪期間 (Time to progression : TTP) の中央値は、膵内分泌腫瘍で 33.4 週 (95%CI : 28.1~54.1 週) であり、本剤の膵内分泌腫瘍患者に対する有効性を示唆する結果であった^{参考文献 16)}。

RTKC-0511-015 試験の結果に基づき、膵内分泌腫瘍患者を対象に、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、第Ⅲ相試験 (A6181111 試験) を実施した^{参考文献 8)}。A6181111 試験での用法・用量としては、37.5 mg/日の連日継続投与を用いた。GIST 患者対象の第Ⅱ相試験 (A6181047 試験) 及び腎細胞癌患者対象の第Ⅱ相試験 (A6181061 試験) でもこの用法・用量を用いており、スニチニブの有効性、忍容性が確認されている。また、RTKC-0511-015 試験成績に基づき膵内分泌腫瘍患者に 37.5 mg/日投与時の血漿中濃度を算出した結果、総薬物 (スニチニブ+活性代謝物 SU012662) のトラフ濃度は約 60 ng/mL で、非臨床試験成績から推定された最低有効濃度 50 ng/mL 以上であった (2.7.3.4 項)。

A6181111 試験では、プラセボ投与群と比較して臨床的に意義のある PFS の延長が確認され、プラセボ投与群における不利益を考慮した独立データモニタリング委員会 (Data Monitoring Committee : DMC) からの提言に従い早期中止した。早期中止時までの A6181111 試験成績は以下のとおりであった (2.5.4, 2.5.5 項)。

- ✓ 主要評価項目である治験責任医師判定による PFS において、PFS 中央値はプラセボ投与群では 5.5 カ月 (95%CI : 3.6~7.4 カ月)、スニチニブ投与群では 11.4 カ月 (95%CI : 7.4~19.8 カ月) であり、PFS のハザード比は 0.418 ($p=0.0001$) であった。
- ✓ 副次評価項目の OS のハザード比は 0.409 (95%CI : 0.187~0.894 ; $p=0.0204$) とスニチニブ投与群がプラセボ投与群を上回っていた。
- ✓ ORR はプラセボ投与群の 0%に対して、スニチニブ投与群では 9.3% ($p=0.0066$) であった。さらに、スニチニブ投与群の 2 例で CR が認められた。

- ✓ 安全性に関して、A6181111 試験のスニチニブ投与群で発現した因果関係を否定できない主な有害事象は下痢（53.0%）、悪心（38.6%）、無力症（31.3%）と、主な有害事象の種類及び発現頻度は、スニチニブ 50 mg/日スケジュール 4/2 投与にて実施した RTKC-0511-015 試験及びこれまでに実施した他癌腫の臨床試験での報告と大きな違いはなかった。

以上から、スニチニブ 37.5 mg/日の連日継続投与は、膵内分泌腫瘍患者において臨床的に意義のある有効性を示し、忍容性に大きな問題はないと考えられた。

これらの成績に基づき、[REDACTED] 欧州 EMEA 及び米国 FDA と相談を行った。その結果、EMEA、FDA いずれの相談においても、[REDACTED] ため、2009 年 12 月 11 日に米国及び欧州連合（EU）で効能・効果及び用法・用量の承認事項一部変更申請を行った。EU では 2010 年 11 月に承認された。一方、米国では Priority review の指定を受け審査が行われ、20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月に [REDACTED] された。

[REDACTED] ことから、20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月に [REDACTED] を提出し、2011 年 5 月に承認された。

本適応症に関しては、2012 年 6 月 22 日までにアルゼンチン、オーストラリア、ベラルーシ、ボリビア、ボスニア・ヘルツェゴビナ、ブラジル、カナダ、コロンビア、クロアチア、エクアドル、エル・サルバドル、EU、香港、アイスランド、インド、インドネシア、イスラエル、韓国、クウェート、リヒテンシュタイン、マレーシア、メキシコ、モンテネグロ、ニュージーランド、ノルウェー、ペルー、ロシア連邦、フィリピン、サウジアラビア、セルビア、シンガポール、スイス、台湾、トルコ、ウクライナ、米国で承認されている。

1.5.1.5.1.2 国内での開発

日本では、膵内分泌腫瘍に適応を有する薬剤がなく医療ニーズが高いことから、[REDACTED] [REDACTED] について、20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に [REDACTED] 相談を実施した（2.5.1.6 項「日本でのガイダンスと助言」参照）。その結果、医薬品医療機器総合機構より、[REDACTED] との助言を受け、日本人膵内分泌腫瘍患者を対象に、外国第Ⅲ相試験（A6181111 試験）と同一用法・用量で、主要評価項目をクリニカルベネフィット率〔CR、部分奏効（Partial Response：PR）又は症状安定（Stable Disease：SD）が 24 週以上継続した患者の全有効性評価患者に占める割合〕として国内第Ⅱ相試験（A6181193 試験）を実施することとした。A6181193 試験は現在継続中であるが、最後に組み入れられた患者の投与後 6 ヶ月の時点（2011 年 7 月 [REDACTED] 日データカットオフ）で実施した主要解析において、クリニカルベネフィット率は 75.0%であり、良好な効果が示された（2.5.4 項）。安全性に関しては、治験薬との因果関係を否定できない主な有害事象として下痢（75.0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（66.7%）、高血圧（66.7%）がみられ、これらの事象は既に得られているスニチニブ投与時

の安全性プロファイルから予測可能であった（2.5.5.3.1.1 項）。

このように、外国第Ⅲ相試験（A6181111 試験）と同様、日本人膵内分泌腫瘍に対しても良好な治療効果及び忍容性に問題のないことが確認されたことから 2011 年 10 月に外国試験成績とともに承認申請した。

1.5.1.5.2 対象とした集団（臨床データパッケージ）

今回承認申請の対象とする「膵神経内分泌腫瘍」に対する臨床データパッケージを図 2 に示した。また、臨床試験ごとの登録症例数を表 2 に示した（計 8 試験，2131 例）。

図 2 臨床データパッケージ

	日本人	外国人
膵内分泌腫瘍	膵内分泌腫瘍を対象とした第Ⅱ相，単群，非盲検，多施設共同試験（A6181193試験）：評価	神経内分泌腫瘍を対象とした第Ⅱ相，単群，非盲検，多施設共同試験（RTKC-0511-015 試験）：参考 膵内分泌腫瘍を対象とした第Ⅲ相，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，国際多施設共同試験（A6181111試験）：評価
その他の癌腫		イマチニブに治療抵抗性の進行性消化管間質腫瘍（GIST）を対象とした第Ⅱ相，単群，非盲検，多施設共同試験（A6181047 試験）：参考 サイトカイン抵抗性転移性腎細胞癌を対象とした第Ⅱ相，単群，非盲検，多施設共同試験（A6181061 試験）：参考 スニチニブを 1 次療法（1 st line）として，進行性腎細胞癌を対象とした第Ⅱ相，単群，非盲検，多施設共同試験（A6181110 試験）：参考
その他の癌腫		タキサン及びアントラサイクリン系化学療法に治療抵抗性の進行性乳癌を対象としたカペシタビンとの第Ⅲ相，非盲検，無作為化，国際多施設共同試験（A6181107試験）-中間報告-：参考 進行性肝細胞癌を対象としたスニチニブリンゴ酸塩とソラフェニブを比較する第Ⅲ相，非盲検，無作為化，国際多施設共同試験（A6181170試験）：参考

表 2 臨床データパッケージに含む臨床試験の概略

相	試験番号	対象	治験 デザイン	スニチニブ [®] の 用法・ 用量	実施 地域	承認申請に使用 ^{a)}			欧米 での申 請にて 使用	評価/ 参考 資料
						有 効 性	安 全 性	薬 物 動 態		
膵内分泌腫瘍										
II	A6181193 2010 年 7 月～ (実施中)	膵内分泌腫瘍 12 例	多施設共 同，非対 照，非盲検	連日継 続投与： 37.5 mg	日本	○	○	○		評価 資料
III	A6181111 ^{b)} 2007 年 6 月～ 2009 年 4 月	膵内分泌腫瘍 171 例(スニチニブ [®] 投与群 83 例)	多施設共 同，無作為 化，二重盲 検，プラセボ [®] 比較	連日継 続投与： 37.5 mg	米国，フ ランス，カナ ダ [®] ，韓国， 台湾他 全 11 カ 国	○	○		○	評価 資料
II	RTKC-0511-015 2003 年 3 月～ 2005 年 11 月	神経内分泌腫 瘍 109 例(膵内分 泌腫瘍 66 例)	多施設共 同，非対 照，非盲検	スケジュール 4/2： 50 mg	米国	○	○ ⁷	○	○	参考 資料
その他の癌腫										
II	A6181047 2005 年 9 月～ 2008 年 4 月	GIST 60 例	多施設共 同，非対 照，非盲検	連日継 続投与： 37.5 mg	米国，イ タリヤ，フランス		○	○	○	参考 資料
II	A6181061 2005 年 5 月～ 2008 年 5 月	腎細胞癌 107 例	多施設共 同，非対 照，非盲検	連日継 続投与： 37.5 mg	米国他 全 7 カ国		○	○	○	参考 資料
II	A6181110 2006 年 9 月～ 2009 年 4 月	腎細胞癌 120 例(アジア人 50 例)	多施設共 同，非対 照，非盲検	連日継 続投与： 37.5 mg	ブラジル [®] ， アルゼンチ ン，韓国， 台湾他 全 6 カ国		○	○		参考 資料
III	A6181107 2006 年 11 月～ (実施中)	乳癌 482 例(ス ニチニブ [®] 投与群 238 例)	国際共同， 無作為化， 比較対照， 非盲検	連日継 続投与： 37.5 mg	日本，韓 国，台湾 他 全 22 カ 国		○	○ ^{c)}		参考 資料
III	A6181170 2008 年 7 月～ (実施中)	肝細胞癌 1074 例(スニチ ニブ [®] 投与群 526 例)	国際共同， 無作為化， 比較対照， 非盲検	連日継 続投与： 37.5 mg	日本，韓 国，台湾 他 全 23 カ 国		○			参考 資料

a) 日本における臨床データパッケージには，スニチニブ 37.5 mg 投与時の日本人の安全性の成績を検討するために A6181107 試験及び A6181170 試験を，日本人及びアジア人の薬物動態の成績を検討するために，A6181110 試験及び A6181107 試験を追加した。

b) A6181111 試験から非盲検の延長試験（A6181078 試験及び A6181114 試験）に参加した患者の安全性についても検討した。

c) A6181107 試験における薬物動態は，全例ではなく実施可能な日本人乳癌女性のみで検討した。

膵内分泌腫瘍患者を対象とした 3 試験のうち，国内第 II 相試験（A6181193 試験）及び外国第 III 相試験（A6181111 試験）を有効性の評価資料とし，50 mg/日のスケジュール 4/2 で実施した外国第 II 相試験（RTKC-0511-015 試験）は参考資料とした。37.5 mg/日の連日継続投与での安全性を確認するため，これら 3 試験に加え，37.5 mg で実施した他癌腫の外国第 II 相試験 [A6181047 試験（GIST），A6181110 試験（腎細胞癌）及び A6181061 試験（腎細胞癌）]，他癌腫の国際共同第 III

相試験 [A6181107 試験 (乳癌) 及び A6181170 試験 (肝細胞癌)] (いずれの試験もスニチニブ投与群のみ) を含めた。さらに、薬物動態に関しては、A6181193 試験, RTKC-0511-015 試験, A6181047 試験, A6181061 試験, A6181110 試験及び A6181107 試験 (実施可能な日本人のみ測定) の成績を含めた。

1.5.1.6 日本でのガイダンスと助言

日本における開発計画は、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (薬食審査発第 1101001 号, 平成 17 年 11 月 1 日)」を参考にした。

スニチニブは、膵内分泌腫瘍に対する治療薬として、平成 23 年 6 月 10 日に希少疾病用医薬品指定を受けた。

医薬品医療機器総合機構における対面助言

日本には膵内分泌腫瘍の適応を有する既承認の治療薬がなく、新たな治療薬に対する医療ニーズが高いことから、本剤を欧米に遅れることなく早期に医療現場に提供できるよう、

、
について、20 年 月 日の 相談において相談した。その結果、医薬品医療機器総合機構より、
であること、

について助言を得た。この相談結果を踏まえ、申請者は日本人膵内分泌腫瘍を対象にスニチニブ 37.5 mg の連日継続投与時の有効性、薬物動態及び安全性を検討する非盲検、単群、第Ⅱ相試験 (A6181193 試験) を実施した。

1.5.1.6.1 海外での承認・審査状況

米国では、膵内分泌腫瘍を対象としたスニチニブ 37.5 mg/日の連日継続投与を用いた第Ⅲ相試験 (A6181111 試験) の成績に基づいて 2009 年 12 月 11 日に米国及び欧州連合 (EU) で「根治切除不能な膵内分泌腫瘍」の適応症取得を目的とした効能・効果及び用法・用量の承認事項一部変更申請を行い、2010 年 11 月に EU で、2011 年 5 月に米国で承認された。

1.5.1.6.2 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) の遵守

外国で実施した臨床試験は、ヘルシンキ宣言 (1996 及び 2000 年改訂) 及び ICH-GCP を遵守して行った。

国内で実施した臨床試験はヘルシンキ宣言 (2000 年改訂) 及び「医薬品の臨床試験実施の基準 (GCP) に関する省令 (平成 9 年 3 月 27 日, 厚生省令第 28 号)」を遵守して実施した。

1.5.1.7 本剤の臨床上の位置づけ

日本では膵内分泌腫瘍患者の人口 10 万人あたりの年間新規発症率は約 1.0 人、年間発症率は約 1200 人と推定され、非常に稀な疾患である^{参考文献 2)}。また、日本での根治切除不能な膵内分泌腫瘍

患者における全身化学療法の治療実態は、高分化型で腫瘍の増殖が速い（Ki-67 が 10%を超える）膵内分泌腫瘍患者に対しては 5-FU，ドキソルビシン，ダカルバジンが使用されているが，いずれも膵内分泌腫瘍の適応を取得していない。米国及び欧州のいくつかの国で承認されているストレプトゾシンは日本で承認されておらず，個人輸入により少数例で使用されている状況である。近年，膵内分泌腫瘍患者に対する治療薬として様々な分子標的薬の開発が進められているが^{参考文献18)}，現在までに本適応症を取得した薬剤は，膵神経内分泌腫瘍に適応を有するエベロリムスのみである。

スニチニブは，外国で実施した膵内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相試験（A6181111 試験）において，主要評価項目の PFS のみならず，副次評価項目である OS についてもプラセボ投与群を上回った。さらに，日本人膵内分泌腫瘍患者を対象とした，国内第Ⅱ相試験（A6181193 試験）においても本剤の抗腫瘍効果が確認された。安全性に関しては，膵内分泌腫瘍患者を対象とした A6181193 試験及び A6181111 試験，神経内分泌腫瘍患者を対象に 50 mg/日のスケジュール 4/2 でスニチニブを投与した RTKC-0511-015 試験並びに 37.5 mg の連日継続投与で実施した他癌腫の成績から，日本人膵内分泌腫瘍患者に対するスニチニブの 37.5 mg の連日継続投与の忍容性に大きな問題はないことが示されている。

以上より，スニチニブは膵内分泌腫瘍に対し，新たな治療の選択肢となる薬剤と期待される。

図 1 SU011248 膵内分泌腫瘍 開発の経緯図

試験項目		試験内容	
薬理試験	外国	効力を裏付ける試験	
		安全性薬理試験	
薬物動態試験	外国	分析法	
がん原性試験	外国	長期がん原性試験	
		短期又は中期がん原性試験	
		その他の試験	
生殖発生毒性試験	外国	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	
その他の試験	外国	光毒性試験	

図 1 SU011248 膵内分泌腫瘍 開発の経緯図 (つづき)

試験項目		試験内容 (スニチニブ投与方法, 総症例数)	2003 平成 15	2004 平成 16	2005 平成 17	2006 平成 18	2007 平成 19	2008 平成 20	2009 平成 21	2010 平成 22	2011 平成 23	
臨床試験	国内	膵内分泌腫瘍										
		第Ⅱ相試験	A6181193：膵内分泌腫瘍 (37.5mg 連日投与, 12 例)								7	7
	外国	膵内分泌腫瘍										
		第Ⅱ相試験	RTKC-0511-015：神経内分泌腫瘍 (50mg スケジュール 4/2, 107 例)	3		11						
		第Ⅲ相試験	A6181111：膵内分泌腫瘍 (37.5mg 連日投与, 171 例うちアジア人 23 例)					6		4		
		その他の癌腫										
		第Ⅱ相試験	A6181047：GIST (37.5mg 連日投与, 60 例)			9			4			
			A6181061：腎細胞癌 (37.5mg 連日投与, 107 例)			5			5			
			A6181110：腎細胞癌 (37.5mg 連日投与, 120 例うちアジア人 50 例)				9			4		
	国際 共同	その他の癌腫										
		第Ⅲ相試験	A6181107：乳癌 (37.5mg 連日投与, 482 例うち日本人 70 例)				11			7		
A6181170: 肝細胞癌 (37.5mg 連日投与, 1,074 例うち日本人 133 例)								7			継続中	

参考文献

- 1) 医学書院 医学大辞典 第2版, 2009
- 2) 伊藤鉄英, 田中雅夫, 笹野公伸, 他. 日本における膵内分泌腫瘍の疫学. 膵臓, 2008;23:654-9.
- 3) 松林宏行, 福富晃, 朴成和, 他. 膵内分泌腫瘍の診断と治療. 癌と化学療法, 2009;36(10):1611-8.
- 4) 笹野公伸. 膵内分泌腫瘍の病理組織学的分類 - WHO 分類を中心に -. 膵臓, 2008;23:660-4.
- 5) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO classification of tumours of the digestive system-4th edition. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, 2009.
- 6) Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. Neuroendocrinology 2006;84(3):196-211.
- 7) McCollum AD, Kulke MH, Ryan DP, et al. Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. Am J Clin Oncol 2004;27(5):485-8.
- 8) Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011;364(6):501-13.
- 9) Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011;364(6):514-23.
- 10) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Neuroendocrine Tumors 2011. Available from: URL:<http://www.nccn.org/index.asp>.
- 11) 五十嵐久人, 河邊顕, 伊藤鉄英. 膵内分泌腫瘍の診断と内科的治療 - 1. インスリノーマ -. 膵臓, 2008;23(6):676-84.
- 12) 河本泉, 今村正之. 膵内分泌腫瘍の診断と内科的治療 - 2. ガストリノーマ -. 膵臓, 2008;23(6):685-90.
- 13) 大塚隆生, 宮崎耕治. 膵内分泌腫瘍の診断と内科的治療 - 3. その他の稀な機能性膵内分泌腫瘍 -. 膵臓, 2008;23(6):691-6.
- 14) 土井隆一郎, 増井俊彦, 上本伸二. 膵内分泌腫瘍の診断と内科的治療 - 4. 非機能性膵内分泌腫瘍 -. 膵臓, 2008;23(6):697-702.
- 15) 河邊顕, 伊藤鉄英, 高柳涼一. NET の内科的治療 (化学療法). Bio Clinica 2007;22(9):39-44.
- 16) Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. J Clin Oncol 2008;26(20):3403-10.
- 17) Faivre S, Demetri G, Sargent W, et al. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. Nat Rev Drug Discov 2007;6:734-45.
- 18) 海野倫明. 神経内分泌腫瘍の分子標的治療. 日消誌, 2010;107:392-5.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

2012 年 6 月 22 日現在、スーテント（一般名：スニチニブリンゴ酸塩）の「膵内分泌腫瘍」の適応症は米国、欧州を含む 36 の国と地域において承認されている。

なお、スーテントは、本邦において「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」の適応症で 2008 年 4 月 16 日に承認されている。

米国及び欧州（EU）の添付文書における、膵内分泌腫瘍に関する効能・効果、用法・用量を表 1 に示した。

表 1 米国、欧州（EU）における「膵内分泌腫瘍」の適応症に関する効能・効果、用法・用量

国名	米国	欧州（EU）
販売名	SUTENT	SUTENT
剤型 （含量）	12.5 mg カプセル 25 mg カプセル 50 mg カプセル	12.5 mg カプセル 25 mg カプセル 37.5 mg カプセル 50 mg カプセル
効能・効果	切除不能な局所進行又は転移性の進行性高分化型膵内分泌腫瘍	成人における切除不能又は転移性の疾患進行を伴う高分化型膵内分泌腫瘍 第一選択薬としての SUTENT の使用経験は限られている。
用法・用量	用法・用量 膵内分泌腫瘍に対する SUTENT の推奨用量は、1 日 1 回 37.5 mg 経口投与とし、計画された休薬期間を設けず連日継続投与する。SUTENT は食事の有無に関係なく投与できる。 用量調節 個々の患者の安全性及び忍容性に基づいて、投与の中断及び（又は）12.5 mg の増量又は減量による用量調節が推奨される。膵内分泌腫瘍を対象とした第 3 相試験における 1 日最大投与量は 50 mg であった。	用法・用量 膵内分泌腫瘍に対する SUTENT の推奨用量は、1 日 1 回 37.5 mg 経口投与とし、計画された休薬期間を設けず投与する。 用量調節 膵内分泌腫瘍に対しては、個々の患者の安全性と忍容性に基づいて、12.5 mg 毎の用量調節が可能である。膵内分泌腫瘍を対象とした第 3 相試験における 1 日最大投与量は 50 mg であった。個々の患者の安全性と忍容性に基づいて、休薬が必要となることがある。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SUTENT safely and effectively. See full prescribing information for SUTENT.

SUTENT® (sunitinib malate) capsules, oral

Initial U.S. Approval: 2006

WARNING: HEPATOTOXICITY

See full prescribing information for complete boxed warning.

Hepatotoxicity has been observed in clinical trials and post-marketing experience. This hepatotoxicity may be severe, and deaths have been reported. [See Warnings and Precautions (5.1)]

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (1.3)	5/2011
Dosage and Administration, Recommended Dose for pNET (2.2)	5/2011
Dosage and Administration, Dose Modification (2.3)	5/2011
Warnings and Precautions, Pregnancy (5.2)	5/2011
Warnings and Precautions, Left Ventricular Dysfunction (5.3)	5/2011
Warnings and Precautions, Hypertension (5.5)	5/2011
Warnings and Precautions, Hemorrhagic Events (5.6)	5/2011
Warnings and Precautions, Osteonecrosis of the Jaw (5.7)	4/2012
Warnings and Precautions, Tumor Lysis Syndrome (5.8)	4/2012
Warnings and Precautions, Thyroid Dysfunction (5.9)	5/2011
Warnings and Precautions, Wound Healing (5.10)	5/2011

INDICATIONS AND USAGE

SUTENT is a kinase inhibitor indicated for the treatment of:

- Gastrointestinal stromal tumor (GIST) after disease progression on or intolerance to imatinib mesylate. (1.1)
- Advanced renal cell carcinoma (RCC). (1.2)
- Progressive, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease. (1.3)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

GIST and RCC:

- 50 mg orally once daily, with or without food, 4 weeks on treatment followed by 2 weeks off. (2.1)

pNET:

- 37.5 mg orally once daily, with or without food, continuously without a scheduled off-treatment period. (2.2)

Dose Modification:

- Dose interruptions and/or dose adjustments of 12.5 mg recommended based on individual safety and tolerability. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Capsules: 12.5 mg, 25 mg, 50 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hepatotoxicity, including liver failure, has been observed. Monitor liver function tests before initiation of treatment, during each cycle of

treatment, and as clinically indicated. SUTENT should be interrupted for Grade 3 or 4 drug-related hepatic adverse events and discontinued if there is no resolution. Do not restart SUTENT if patients subsequently experience severe changes in liver function tests or have other signs and symptoms of liver failure. (5.1)

- Women of childbearing potential should be advised of the potential hazard to the fetus and to avoid becoming pregnant. (5.2)
- Cardiac toxicity including left ventricular ejection fraction declines to below the lower limit of normal and cardiac failure including death have occurred. Monitor patients for signs and symptoms of congestive heart failure. (5.3)
- Prolonged QT intervals and Torsade de Pointes have been observed. Use with caution in patients at higher risk for developing QT interval prolongation. When using SUTENT, monitoring with on-treatment electrocardiograms and electrolytes should be considered. (5.4)
- Hypertension may occur. Monitor blood pressure and treat as needed. (5.5)
- Hemorrhagic events including tumor-related hemorrhage have occurred. Perform serial complete blood counts and physical examinations. (5.6)
- Osteonecrosis of the jaw has been reported. Consider preventive dentistry prior to treatment with SUTENT. If possible, avoid invasive dental procedures, particularly in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. (5.7)
- Cases of Tumor Lysis Syndrome (TLS) have been reported primarily in patients with RCC and GIST with high tumor burden. Monitor these patients closely and treat as clinically indicated. (5.8)
- Thyroid dysfunction may occur. Patients with signs and/or symptoms suggestive of hypothyroidism or hyperthyroidism should have laboratory monitoring of thyroid function performed and be treated as per standard medical practice. (5.9)
- Temporary interruption of therapy with SUTENT is recommended in patients undergoing major surgical procedures. (5.10)
- Adrenal hemorrhage was observed in animal studies. Monitor adrenal function in case of stress such as surgery, trauma or severe infection. (5.11)

ADVERSE REACTIONS

- The most common adverse reactions (≥20%) are fatigue, asthenia, fever, diarrhea, nausea, mucositis/stomatitis, vomiting, dyspepsia, abdominal pain, constipation, hypertension, peripheral edema, rash, hand-foot syndrome, skin discoloration, dry skin, hair color changes, altered taste, headache, back pain, arthralgia, extremity pain, cough, dyspnea, anorexia, and bleeding. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer, Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- CYP3A4 Inhibitors: Consider dose reduction of SUTENT when administered with strong CYP3A4 inhibitors. (7.1)
- CYP3A4 Inducers: Consider dose increase of SUTENT when administered with CYP3A4 inducers. (7.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 4/2012

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: HEPATOTOXICITY

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Gastrointestinal stromal tumor
- 1.2 Advanced renal cell carcinoma
- 1.3 Advanced pancreatic neuroendocrine tumors

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dose for GIST and RCC
- 2.2 Recommended Dose for pNET
- 2.3 Dose Modification

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hepatotoxicity
- 5.2 Pregnancy
- 5.3 Left Ventricular Dysfunction

5.4 QT Interval Prolongation and Torsade de Pointes

5.5 Hypertension

5.6 Hemorrhagic Events

5.7 Osteonecrosis of the Jaw

5.8 Tumor Lysis Syndrome

5.9 Thyroid Dysfunction

5.10 Wound Healing

5.11 Adrenal Function

5.12 Laboratory Tests

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Adverse Reactions in GIST Study A

6.2 Adverse Reactions in the Treatment-Naïve RCC Study

6.3 Adverse Reactions in the Phase 3 pNET Study

6.4 Venous Thromboembolic Events

6.5 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome

6.6 Pancreatic and Hepatic Function

6.7	Post-marketing Experience
7	DRUG INTERACTIONS
7.1	CYP3A4 Inhibitors
7.2	CYP3A4 Inducers
7.3	In Vitro Studies of CYP Inhibition and Induction
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1	Pregnancy
8.3	Nursing Mothers
8.4	Pediatric Use
8.5	Geriatric Use
8.6	Hepatic Impairment
8.7	Renal Impairment
10	OVERDOSAGE
11	DESCRIPTION
12	CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1	Mechanism of Action
12.3	Pharmacokinetics

12.4	Cardiac Electrophysiology
13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14	CLINICAL STUDIES
14.1	Gastrointestinal Stromal Tumor
14.2	Renal Cell Carcinoma
14.3	Pancreatic Neuroendocrine Tumors
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17	PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1	Gastrointestinal Disorders
17.2	Skin Effects
17.3	Other Common Events
17.4	Musculoskeletal Disorders
17.5	Concomitant Medications
17.6	FDA-Approved Patient Labeling
* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.	

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: HEPATOTOXICITY

Hepatotoxicity has been observed in clinical trials and post-marketing experience. This hepatotoxicity may be severe, and deaths have been reported. [See *Warnings and Precautions (5.1)*]

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)

SUTENT is indicated for the treatment of gastrointestinal stromal tumor after disease progression on or intolerance to imatinib mesylate.

1.2 Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)

SUTENT is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma.

1.3 Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNET)

SUTENT is indicated for the treatment of progressive, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose for GIST and RCC

The recommended dose of SUTENT for gastrointestinal stromal tumor (GIST) and advanced renal cell carcinoma (RCC) is one 50 mg oral dose taken once daily, on a schedule of 4 weeks on treatment followed by 2 weeks off (Schedule 4/2). SUTENT may be taken with or without food.

2.2 Recommended Dose for pNET

The recommended dose of SUTENT for pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) is 37.5 mg taken orally once daily continuously without a scheduled off-treatment period. SUTENT may be taken with or without food.

2.3 Dose Modification

Dose interruption and/or dose modification in 12.5 mg increments or decrements is recommended based on individual safety and tolerability. The maximum dose administered in the Phase 3 pNET study was 50 mg daily.

Strong CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole may **increase** sunitinib plasma concentrations. Selection of an alternate concomitant medication with no or minimal enzyme inhibition potential is recommended. A dose reduction for SUTENT to a minimum of 37.5 mg (GIST and RCC) or 25 mg (pNET) daily should be considered if SUTENT must be co-administered with a strong CYP3A4 inhibitor [see *Drug Interactions (7.1)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

CYP3A4 inducers such as rifampin may **decrease** sunitinib plasma concentrations. Selection of an alternate concomitant medication with no or minimal enzyme induction potential is recommended. A dose increase for SUTENT to a maximum of 87.5 mg (GIST and RCC) or 62.5 mg (pNET) daily should be considered if SUTENT must be co-administered with a CYP3A4 inducer. If dose is increased, the patient should be monitored carefully for toxicity [see *Drug Interactions (7.2)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

12.5 mg capsules

Hard gelatin capsule with orange cap and orange body, printed with white ink “Pfizer” on the cap and “STN 12.5 mg” on the body.

25 mg capsules

Hard gelatin capsule with caramel cap and orange body, printed with white ink “Pfizer” on the cap and “STN 25 mg” on the body.

50 mg capsules

Hard gelatin capsule with caramel top and caramel body, printed with white ink “Pfizer” on the cap and “STN 50 mg” on the body.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hepatotoxicity

SUTENT has been associated with hepatotoxicity, which may result in liver failure or death. Liver failure has been observed in clinical trials (7/2281 [0.3%]) and post-marketing experience. Liver failure signs include jaundice, elevated transaminases and/or hyperbilirubinemia in conjunction with encephalopathy, coagulopathy, and/or renal failure. Monitor liver function tests (ALT, AST, bilirubin) before initiation of treatment, during each cycle of treatment, and as clinically indicated. SUTENT should be interrupted for Grade 3 or 4 drug-related hepatic adverse events and discontinued if there is no resolution. Do not restart SUTENT if patients subsequently experience severe changes in liver function tests or have other signs and symptoms of liver failure.

Safety in patients with ALT or AST $>2.5 \times$ ULN or, if due to liver metastases, $>5.0 \times$ ULN has not been established.

5.2 Pregnancy

SUTENT can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. As angiogenesis is a critical component of embryonic and fetal development, inhibition of angiogenesis following administration of SUTENT should be expected to result in adverse effects on pregnancy. In animal reproductive studies in rats and rabbits, sunitinib was teratogenic, embryotoxic, and fetotoxic. There are no adequate and well-controlled studies of SUTENT in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving treatment with SUTENT.

5.3 Left Ventricular Dysfunction

In the presence of clinical manifestations of congestive heart failure (CHF), discontinuation of SUTENT is recommended. The dose of SUTENT should be interrupted and/or reduced in patients without clinical evidence of CHF but with an ejection fraction $<50\%$ and $>20\%$ below baseline.

Cardiovascular events, including heart failure, myocardial disorders and cardiomyopathy, some of which were fatal, have been reported through post-marketing experience. For GIST and RCC, more patients treated with SUTENT experienced decline in left ventricular ejection fraction (LVEF) than patients receiving either placebo or interferon- α (IFN- α). In the double-blind treatment phase of GIST Study A, 22/209 patients (11%) on SUTENT and 3/102 patients (3%) on placebo had treatment-emergent LVEF values below the lower limit of normal (LLN). Nine of 22 GIST patients on SUTENT with LVEF changes recovered without intervention. Five patients had documented LVEF recovery following intervention (dose reduction: one patient; addition of antihypertensive or diuretic medications: four patients). Six patients went off study without documented recovery. Additionally, three patients on SUTENT had Grade 3 reductions in left ventricular systolic function to LVEF $<40\%$; two of these patients died without receiving further study drug. No GIST patients on placebo had Grade 3 decreased LVEF. In the double-blind treatment phase of GIST Study A, 1 patient on SUTENT and

1 patient on placebo died of diagnosed heart failure; 2 patients on SUTENT and 2 patients on placebo died of treatment-emergent cardiac arrest.

In the treatment-naïve RCC study, 103/375 (27%) and 54/360 (15%) patients on SUTENT and IFN- α , respectively, had an LVEF value below the LLN. Twenty-six patients on SUTENT (7%) and seven on IFN- α (2%) experienced declines in LVEF to >20% below baseline and to below 50%. Left ventricular dysfunction was reported in four patients (1%) and CHF in two patients (<1%) who received SUTENT.

In the Phase 3 pNET study, cardiac failure leading to death was reported in 2/83 (2%) patients on SUTENT and no patients on placebo.

Patients who presented with cardiac events within 12 months prior to SUTENT administration, such as myocardial infarction (including severe/unstable angina), coronary/peripheral artery bypass graft, symptomatic CHF, cerebrovascular accident or transient ischemic attack, or pulmonary embolism were excluded from SUTENT clinical studies. It is unknown whether patients with these concomitant conditions may be at a higher risk of developing drug-related left ventricular dysfunction. Physicians are advised to weigh this risk against the potential benefits of the drug. **These patients should be carefully monitored for clinical signs and symptoms of CHF while receiving SUTENT. Baseline and periodic evaluations of LVEF should also be considered while these patients are receiving SUTENT. In patients without cardiac risk factors, a baseline evaluation of ejection fraction should be considered.**

5.4 QT Interval Prolongation and Torsade de Pointes

SUTENT has been shown to prolong the QT interval in a dose dependent manner, which may lead to an increased risk for ventricular arrhythmias including Torsade de Pointes. Torsade de Pointes has been observed in <0.1% of SUTENT-exposed patients.

SUTENT should be used with caution in patients with a history of QT interval prolongation, patients who are taking antiarrhythmics, or patients with relevant pre-existing cardiac disease, bradycardia, or electrolyte disturbances. When using SUTENT, periodic monitoring with on-treatment electrocardiograms and electrolytes (magnesium, potassium) should be considered. Concomitant treatment with strong CYP3A4 inhibitors, which may increase sunitinib plasma concentrations, should be used with caution and dose reduction of SUTENT should be considered [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.5 Hypertension

Patients should be monitored for hypertension and treated as needed with standard anti-hypertensive therapy. In cases of severe hypertension, temporary suspension of SUTENT is recommended until hypertension is controlled.

Of patients receiving SUTENT for treatment-naïve RCC, 127/375 patients (34%) receiving SUTENT compared with 13/360 patients (4%) on IFN- α experienced hypertension. Grade 3 hypertension was observed in 50/375 treatment-naïve RCC patients (13%) on SUTENT compared to 1/360 patients (<1%) on IFN- α . While all-grade hypertension was similar in GIST patients on SUTENT compared to placebo, Grade 3 hypertension was reported in 9/202 GIST patients on SUTENT (4%), and none of the GIST patients on placebo. Of patients receiving SUTENT in the Phase 3 pNET study, 22/83 patients (27%) on SUTENT and 4/82 patients (5%) on placebo experienced hypertension. Grade 3 hypertension was reported in 8/83 pNET patients (10%) on SUTENT, and 1/82 patient (1%) on placebo. No Grade 4 hypertension was reported. SUTENT dosing was reduced or temporarily delayed for hypertension in 21/375 patients (6%) on the treatment-naïve RCC study and 7/83 pNET patients (8%). Four treatment-naïve RCC patients, including one with malignant hypertension, one patient with pNET, and no GIST patients discontinued treatment due to hypertension. Severe hypertension (>200 mmHg systolic or 110 mmHg diastolic) occurred in 8/202 GIST patients on SUTENT (4%), 1/102 GIST patients on placebo (1%), in 32/375 treatment-naïve RCC patients (9%) on SUTENT, in 3/360 patients (1%) on IFN- α , and in 8/80 pNET patients (10%) on SUTENT and 2/76 pNET patients (3%) on placebo.

5.6 Hemorrhagic Events

Hemorrhagic events reported through post-marketing experience, some of which were fatal, have included GI, respiratory, tumor, urinary tract and brain hemorrhages. In patients receiving SUTENT in a clinical trial for treatment-naïve RCC, 140/375 patients (37%) had bleeding events compared with 35/360 patients (10%) receiving IFN- α . Bleeding events occurred in 37/202 patients (18%) receiving SUTENT in the double-blind treatment phase of GIST Study A, compared to 17/102 patients (17%) receiving placebo. Epistaxis was the most

common hemorrhagic adverse event reported. Bleeding events, excluding epistaxis, occurred in 18/83 patients (22%) receiving SUTENT in the Phase 3 pNET study, compared to 8/82 patients (10%) receiving placebo. Epistaxis was reported in 17/83 patients (20%) receiving SUTENT for pNET and 4 patients (5%) receiving placebo. Less common bleeding events in GIST, RCC and pNET patients included rectal, gingival, upper gastrointestinal, genital, and wound bleeding. In the double-blind treatment phase of GIST Study A, 14/202 patients (7%) receiving SUTENT and 9/102 patients (9%) on placebo had Grade 3 or 4 bleeding events. In addition, one patient in GIST Study A taking placebo had a fatal gastrointestinal bleeding event during Cycle 2. Most events in RCC patients were Grade 1 or 2; there was one Grade 5 event of gastric bleed in a treatment-naïve patient. In the pNET study, 1/83 patients (1%) receiving SUTENT had Grade 3 epistaxis, and no patients had other Grade 3 or 4 bleeding events. In pNET patients receiving placebo, 3/82 patients (4%) had Grade 3 or 4 bleeding events.

Tumor-related hemorrhage has been observed in patients treated with SUTENT. These events may occur suddenly, and in the case of pulmonary tumors may present as severe and life-threatening hemoptysis or pulmonary hemorrhage. Cases of pulmonary hemorrhage, some with a fatal outcome, have been observed in clinical trials and have been reported in post-marketing experience in patients treated with SUTENT for MRCC, GIST and metastatic lung cancer. SUTENT is not approved for use in patients with lung cancer. Treatment-emergent Grade 3 and 4 tumor hemorrhage occurred in 5/202 patients (3%) with GIST receiving SUTENT on Study A. Tumor hemorrhages were observed as early as Cycle 1 and as late as Cycle 6. One of these five patients received no further drug following tumor hemorrhage. None of the other four patients discontinued treatment or experienced dose delay due to tumor hemorrhage. No patients with GIST in the Study A placebo arm were observed to undergo intratumoral hemorrhage. Clinical assessment of these events should include serial complete blood counts (CBCs) and physical examinations.

Serious, sometimes fatal gastrointestinal complications including gastrointestinal perforation, have occurred rarely in patients with intra-abdominal malignancies treated with SUTENT.

5.7 Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)

ONJ has been observed in clinical trials and has been reported in post-marketing experience in patients treated with sunitinib. Concomitant exposure to other risk factors, such as bisphosphonates or dental disease, may increase the risk of osteonecrosis of the jaw.

5.8 Tumor Lysis Syndrome (TLS)

Cases of TLS, some fatal, have been observed in clinical trials and have been reported in post-marketing experience, primarily in patients with RCC or GIST treated with SUTENT. Patients generally at risk of TLS are those with high tumor burden prior to treatment. These patients should be monitored closely and treated as clinically indicated.

5.9 Thyroid Dysfunction

Baseline laboratory measurement of thyroid function is recommended and patients with hypothyroidism or hyperthyroidism should be treated as per standard medical practice prior to the start of SUTENT treatment. All patients should be observed closely for signs and symptoms of thyroid dysfunction on SUTENT treatment. Patients with signs and/or symptoms suggestive of thyroid dysfunction should have laboratory monitoring of thyroid function performed and be treated as per standard medical practice.

Treatment-emergent acquired hypothyroidism was noted in eight GIST patients (4%) on SUTENT versus one (1%) on placebo. Hypothyroidism was reported as an adverse reaction in sixty-one patients (16%) on SUTENT in the treatment-naïve RCC study and in three patients (1%) in the IFN- α arm. Hypothyroidism was reported as an adverse reaction in 6/83 patients (7%) on SUTENT in the Phase 3 pNET study and in 1/82 patients (1%) in the placebo arm.

Cases of hyperthyroidism, some followed by hypothyroidism, have been reported in clinical trials and through post-marketing experience.

5.10 Wound Healing

Cases of impaired wound healing have been reported during SUTENT therapy. Temporary interruption of SUTENT therapy is recommended for precautionary reasons in patients undergoing major surgical procedures. There is limited clinical experience regarding the timing of reinitiation of therapy following major surgical intervention. Therefore, the decision to resume SUTENT therapy following a major surgical intervention should be based upon clinical judgment of recovery from surgery.

5.11 Adrenal Function

Physicians prescribing SUTENT are advised to monitor for adrenal insufficiency in patients who experience stress such as surgery, trauma or severe infection.

Adrenal toxicity was noted in non-clinical repeat dose studies of 14 days to 9 months in rats and monkeys at plasma exposures as low as 0.7 times the AUC observed in clinical studies. Histological changes of the adrenal gland were characterized as hemorrhage, necrosis, congestion, hypertrophy and inflammation. In clinical studies, CT/MRI obtained in 336 patients after exposure to one or more cycles of SUTENT demonstrated no evidence of adrenal hemorrhage or necrosis. ACTH stimulation testing was performed in approximately 400 patients across multiple clinical trials of SUTENT. Among patients with normal baseline ACTH stimulation testing, one patient developed consistently abnormal test results during treatment that are unexplained and may be related to treatment with SUTENT. Eleven additional patients with normal baseline testing had abnormalities in the final test performed, with peak cortisol levels of 12-16.4 mcg/dL (normal >18 mcg/dL) following stimulation. None of these patients were reported to have clinical evidence of adrenal insufficiency.

5.12 Laboratory Tests

CBCs with platelet count and serum chemistries including phosphate should be performed at the beginning of each treatment cycle for patients receiving treatment with SUTENT.

6 ADVERSE REACTIONS

The data described below reflect exposure to SUTENT in 660 patients who participated in the double-blind treatment phase of a placebo-controlled trial (n=202) for the treatment of GIST [see *Clinical Studies (14.1)*], an active-controlled trial (n=375) for the treatment of RCC [see *Clinical Studies (14.2)*] or a placebo-controlled trial (n=83) for the treatment of pNET [see *Clinical Studies (14.3)*]. The GIST and RCC patients received a starting oral dose of 50 mg daily on Schedule 4/2 in repeated cycles, and the pNET patients received a starting oral dose of 37.5 mg daily without scheduled off-treatment periods.

The most common adverse reactions ($\geq 20\%$) in patients with GIST, RCC or pNET are fatigue, asthenia, fever, diarrhea, nausea, mucositis/stomatitis, vomiting, dyspepsia, abdominal pain, constipation, hypertension, peripheral edema, rash, hand-foot syndrome, skin discoloration, dry skin, hair color changes, altered taste, headache, back pain, arthralgia, extremity pain, cough, dyspnea, anorexia, and bleeding. The potentially serious adverse reactions of hepatotoxicity, left ventricular dysfunction, QT interval prolongation, hemorrhage, hypertension, thyroid dysfunction, and adrenal function are discussed in *Warnings and Precautions (5)*. Other adverse reactions occurring in GIST, RCC and pNET studies are described below.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

6.1 Adverse Reactions in GIST Study A

Median duration of blinded study treatment was two cycles for patients on SUTENT (mean 3.0, range 1-9) and one cycle (mean 1.8, range 1-6) for patients on placebo at the time of the interim analysis. Dose reductions occurred in 23 patients (11%) on SUTENT and none on placebo. Dose interruptions occurred in 59 patients (29%) on SUTENT and 31 patients (30%) on placebo. The rates of treatment-emergent, non-fatal adverse reactions resulting in permanent discontinuation were 7% and 6% in the SUTENT and placebo groups, respectively.

Most treatment-emergent adverse reactions in both study arms were Grade 1 or 2 in severity. Grade 3 or 4 treatment-emergent adverse reactions were reported in 56% versus 51% of patients on SUTENT versus placebo, respectively, in the double-blind treatment phase of the trial. Table 1 compares the incidence of common ($\geq 10\%$) treatment-emergent adverse reactions for patients receiving SUTENT and reported more commonly in patients receiving SUTENT than in patients receiving placebo.

Table 1. Adverse Reactions Reported in Study A in at Least 10% of GIST Patients who Received SUTENT in the Double-Blind Treatment Phase and More Commonly Than in Patients Given Placebo*

Adverse Reaction, n (%)	GIST			
	SUTENT (n=202)		Placebo (n=102)	
	All Grades	Grade 3/4	All Grades	Grade 3/4
Any		114 (56)		52 (51)
Gastrointestinal				
Diarrhea	81 (40)	9 (4)	27 (27)	0 (0)
Mucositis/stomatitis	58 (29)	2 (1)	18 (18)	2 (2)
Constipation	41 (20)	0 (0)	14 (14)	2 (2)
Cardiac				
Hypertension	31 (15)	9 (4)	11 (11)	0 (0)
Dermatology				
Skin discoloration	61 (30)	0 (0)	23 (23)	0 (0)
Rash	28 (14)	2 (1)	9 (9)	0 (0)
Hand-foot syndrome	28 (14)	9 (4)	10 (10)	3 (3)
Neurology				
Altered taste	42 (21)	0 (0)	12 (12)	0 (0)
Musculoskeletal				
Myalgia/limb pain	28 (14)	1 (1)	9 (9)	1 (1)
Metabolism/Nutrition				
Anorexia ^a	67 (33)	1 (1)	30 (29)	5 (5)
Asthenia	45 (22)	10 (5)	11 (11)	3 (3)

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0

^a Includes decreased appetite

In the double-blind treatment phase of GIST Study A, oral pain other than mucositis/stomatitis occurred in 12 patients (6%) on SUTENT versus 3 (3%) on placebo. Hair color changes occurred in 15 patients (7%) on SUTENT versus 4 (4%) on placebo. Alopecia was observed in 10 patients (5%) on SUTENT versus 2 (2%) on placebo.

Table 2 provides common ($\geq 10\%$) treatment-emergent laboratory abnormalities.

Table 2. Laboratory Abnormalities Reported in Study A in at Least 10% of GIST Patients Who Received SUTENT or Placebo in the Double-Blind Treatment Phase*

Laboratory Parameter, n (%)	GIST			
	SUTENT (n=202)		Placebo (n=102)	
	All Grades*	Grade 3/4** ^a	All Grades*	Grade 3/4** ^b
Any		68 (34)		22 (22)
Gastrointestinal				
AST / ALT	78 (39)	3 (2)	23 (23)	1 (1)
Lipase	50 (25)	20 (10)	17 (17)	7 (7)
Alkaline phosphatase	48 (24)	7 (4)	21 (21)	4 (4)
Amylase	35 (17)	10 (5)	12 (12)	3 (3)
Total bilirubin	32 (16)	2 (1)	8 (8)	0 (0)
Indirect bilirubin	20 (10)	0 (0)	4 (4)	0 (0)
Cardiac				
Decreased LVEF	22 (11)	2 (1)	3 (3)	0 (0)
Renal/Metabolic				
Creatinine	25 (12)	1 (1)	7 (7)	0 (0)
Potassium decreased	24 (12)	1 (1)	4 (4)	0 (0)
Sodium increased	20 (10)	0 (0)	4 (4)	1 (1)
Hematology				
Neutrophils	107 (53)	20 (10)	4 (4)	0 (0)
Lymphocytes	76 (38)	0 (0)	16 (16)	0 (0)
Platelets	76 (38)	10 (5)	4 (4)	0 (0)
Hemoglobin	52 (26)	6 (3)	22 (22)	2 (2)

LVEF=Left ventricular ejection fraction

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0

^a Grade 4 laboratory abnormalities in patients on SUTENT included alkaline phosphatase (1%), lipase (2%), creatinine (1%), potassium decreased (1%), neutrophils (2%), hemoglobin (2%), and platelets (1%).

^b Grade 4 laboratory abnormalities in patients on placebo included amylase (1%), lipase (1%), and hemoglobin (2%).

After an interim analysis, the study was unblinded, and patients on the placebo arm were given the opportunity to receive open-label SUTENT treatment [see *Clinical Studies (14.1)*]. For 241 patients randomized to the SUTENT arm, including 139 who received SUTENT in both the double-blind and open-label treatment phases, the median duration of SUTENT treatment was 6 cycles (mean 8.5, range 1 – 44). For the 255 patients who ultimately received open-label SUTENT treatment, median duration of study treatment was 6 cycles (mean 7.8, range 1 – 37) from the time of the unblinding. A total of 118 patients (46%) required dosing interruptions, and a total of 72 patients (28%) required dose reductions. The incidence of treatment-emergent adverse reactions resulting in permanent discontinuation was 20%. The most common Grade 3 or 4 treatment-related adverse reactions experienced by patients receiving SUTENT in the open-label treatment phase were fatigue (10%), hypertension (8%), asthenia (5%), diarrhea (5%), hand-foot syndrome (5%), nausea (4%), abdominal pain (3%), anorexia (3%), mucositis (2%), vomiting (2%), and hypothyroidism (2%).

6.2 Adverse Reactions in the Treatment-Naïve RCC Study

The as-treated patient population for the treatment-naïve RCC study included 735 patients, 375 randomized to SUTENT and 360 randomized to IFN- α . The median duration of treatment was 11.1 months (range: 0.4 – 46.1) for SUTENT treatment and 4.1 months (range: 0.1 – 45.6) for IFN- α treatment. Dose interruptions occurred in 202 patients (54%) on SUTENT and 141 patients (39%) on IFN- α . Dose reductions occurred in 194 patients (52%) on SUTENT and 98 patients (27%) on IFN- α . Discontinuation rates due to adverse reactions were 20% for SUTENT and 24% for IFN- α . Most treatment-emergent adverse reactions in both study arms were Grade 1 or 2 in severity. Grade 3 or 4 treatment-emergent adverse reactions were reported in 77% versus 55% of patients on SUTENT versus IFN- α , respectively.

Table 3 compares the incidence of common ($\geq 10\%$) treatment-emergent adverse reactions for patients receiving SUTENT versus IFN- α .

Table 3. Adverse Reactions Reported in at Least 10% of Patients with RCC Who Received SUTENT or IFN- α *

Adverse Reaction, n (%)	Treatment-Naïve RCC			
	SUTENT (n=375)		IFN- α (n=360)	
	All Grades	Grade 3/4 ^a	All Grades	Grade 3/4 ^b
Any	372 (99)	290 (77)	355 (99)	197 (55)
Constitutional				
Fatigue	233 (62)	55 (15)	202 (56)	54 (15)
Asthenia	96 (26)	42 (11)	81 (22)	21 (6)
Fever	84 (22)	3 (1)	134 (37)	1 (<1)
Weight decreased	60 (16)	1 (<1)	60 (17)	3 (1)
Chills	53 (14)	3 (1)	111 (31)	0 (0)
Chest Pain	50 (13)	7 (2)	24 (7)	3 (1)
Influenza like illness	18 (5)	0 (0)	54 (15)	1 (<1)
Gastrointestinal				
Diarrhea	246 (66)	37 (10)	76 (21)	1 (<1)
Nausea	216 (58)	21 (6)	147 (41)	6 (2)
Mucositis/stomatitis	178 (47)	13 (3)	19 (5)	2 (<1)
Vomiting	148 (39)	19 (5)	62 (17)	4 (1)
Dyspepsia	128 (34)	8 (2)	16 (4)	0 (0)
Abdominal pain ^c	113 (30)	20 (5)	42 (12)	5 (1)
Constipation	85 (23)	4 (1)	49 (14)	1 (<1)
Dry mouth	50 (13)	0 (0)	27 (7)	1 (<1)
GERD/reflux				
esophagitis	47 (12)	1 (<1)	3 (1)	0 (0)
Flatulence	52 (14)	0 (0)	8 (2)	0 (0)
Oral pain	54 (14)	2 (<1)	2 (1)	0 (0)
Glossodynia	40 (11)	0 (0)	2 (1)	0 (0)
Hemorrhoids	38 (10)	0 (0)	6 (2)	0 (0)
Cardiac				
Hypertension	127 (34)	50 (13)	13 (4)	1 (<1)
Edema, peripheral	91 (24)	7 (2)	17 (5)	2 (1)
Ejection fraction decreased	61 (16)	10 (3)	19 (5)	6 (2)
Dermatology				
Rash	109 (29)	6 (2)	39 (11)	1 (<1)
Hand-foot syndrome	108 (29)	32 (8)	3 (1)	0 (0)
Skin discoloration/ yellow skin	94 (25)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
Dry skin	85 (23)	1 (<1)	26 (7)	0 (0)
Hair color changes	75 (20)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
Alopecia	51 (14)	0 (0)	34 (9)	0 (0)
Erythema	46 (12)	2 (<1)	5 (1)	0 (0)
Pruritus	44 (12)	1 (<1)	24 (7)	1 (<1)
Neurology				
Altered taste ^d	178 (47)	1 (<1)	54 (15)	0 (0)
Headache	86 (23)	4 (1)	69 (19)	0 (0)
Dizziness	43 (11)	2 (<1)	50 (14)	2 (1)
Musculoskeletal				

Adverse Reaction, n (%)	Treatment-Naïve RCC			
	SUTENT (n=375)		IFN- α (n=360)	
	All Grades	Grade 3/4 ^a	All Grades	Grade 3/4 ^b
Back pain	105 (28)	19 (5)	52 (14)	7 (2)
Arthralgia	111 (30)	10 (3)	69 (19)	4 (1)
Pain in extremity/ limb discomfort	150 (40)	19 (5)	107 (30)	7 (2)
Endocrine				
Hypothyroidism	61 (16)	6 (2)	3 (1)	0 (0)
Respiratory				
Cough	100 (27)	3 (1)	51 (14)	1 (<1)
Dyspnea	99 (26)	24 (6)	71 (20)	15 (4)
Nasopharyngitis	54 (14)	0 (0)	8 (2)	0 (0)
Oropharyngeal Pain	51 (14)	2 (<1)	9 (2)	0 (0)
Upper respiratory tract infection	43 (11)	2 (<1)	9 (2)	0 (0)
Metabolism/Nutrition				
Anorexia ^c	182 (48)	11 (3)	153 (42)	7 (2)
Hemorrhage/Bleeding				
Bleeding, all sites	140 (37)	16 (4) ^f	35 (10)	3 (1)
Psychiatric				
Insomnia	57 (15)	3 (<1)	37 (10)	0 (0)
Depression ^g	40 (11)	0 (0)	51 (14)	5 (1)

*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0

^a Grade 4 ARs in patients on SUTENT included back pain (1%), arthralgia (<1%), dyspnea (<1%), asthenia (<1%), fatigue (<1%), limb pain (<1%) and rash (<1%).

^b Grade 4 ARs in patients on IFN- α included dyspnea (1%), fatigue (1%), abdominal pain (<1%) and depression (<1%).

^c Includes flank pain

^d Includes ageusia, hypogeusia and dysgeusia

^e Includes decreased appetite

^f Includes one patient with Grade 5 gastric hemorrhage

^g Includes depressed mood

Treatment-emergent Grade 3/4 laboratory abnormalities are presented in Table 4.

Table 4. Laboratory Abnormalities Reported in at Least 10% of Treatment-Naïve RCC Patients Who Received SUTENT or IFN- α

Laboratory Parameter, n (%)	Treatment-Naïve RCC			
	SUTENT (n=375)		IFN- α (n=360)	
	All Grades*	Grade 3/4* ^a	All Grades*	Grade 3/4* ^b
Gastrointestinal				
AST	211 (56)	6 (2)	136 (38)	8 (2)
ALT	192 (51)	10 (3)	144 (40)	9 (2)
Lipase	211 (56)	69 (18)	165 (46)	29 (8)
Alkaline phosphatase	171 (46)	7 (2)	132 (37)	6 (2)
Amylase	130 (35)	22 (6)	114 (32)	12 (3)
Total bilirubin	75 (20)	3 (1)	8 (2)	0 (0)
Indirect bilirubin	49 (13)	4 (1)	3 (1)	0 (0)
Renal/Metabolic				
Creatinine	262 (70)	2 (<1)	183 (51)	1 (<1)
Creatine kinase	183 (49)	9 (2)	40 (11)	4 (1)
Uric acid	173 (46)	54 (14)	119 (33)	29 (8)
Calcium decreased	156 (42)	4 (1)	145 (40)	4 (1)
Phosphorus	116 (31)	22 (6)	87 (24)	23 (6)
Albumin	106 (28)	4 (1)	72 (20)	0 (0)
Glucose increased	86 (23)	21 (6)	55 (15)	22 (6)
Sodium decreased	75 (20)	31 (8)	55 (15)	13 (4)
Glucose decreased	65 (17)	0 (0)	43 (12)	1 (<1)
Potassium increased	61 (16)	13 (3)	61 (17)	15 (4)
Calcium increased	50 (13)	2 (<1)	35 (10)	5 (1)
Potassium decreased	49 (13)	3 (1)	7 (2)	1 (<1)
Sodium increased	48 (13)	0 (0)	38 (10)	0 (0)
Hematology				
Neutrophils	289 (77)	65 (17)	178 (49)	31 (9)
Hemoglobin	298 (79)	29 (8)	250 (69)	18 (5)
Platelets	255 (68)	35 (9)	85 (24)	2 (1)
Lymphocytes	256 (68)	66 (18)	245 (68)	93 (26)
Leukocytes	293 (78)	29 (8)	202 (56)	8 (2)

*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0

^a Grade 4 laboratory abnormalities in patients on SUTENT included uric acid (14%), lipase (3%), neutrophils (2%), lymphocytes (2%), hemoglobin (2%), platelets (1%), amylase (1%), ALT (<1%), creatine kinase (<1%), creatinine (<1%), glucose increased (<1%), calcium decreased (<1%), phosphorous (<1%), potassium increased (<1%), and sodium decreased (<1%).

^b Grade 4 laboratory abnormalities in patients on IFN- α included uric acid (8%), lymphocytes (2%), lipase (1%), neutrophils (1%), amylase (<1%), calcium increased (<1%), glucose decreased (<1%), potassium increased (<1%), and hemoglobin (<1%).

6.3 Adverse Reactions in the Phase 3 pNET Study

The median number of days on treatment was 139 days (range 13-532 days) for patients on SUTENT and 113 days (range 1-614 days) for patients on placebo. Nineteen patients (23%) on SUTENT and 4 patients (5%) on placebo were on study for >1 year. Dose interruptions occurred in 25 patients (30%) on SUTENT and 10 patients (12%) on placebo. Dose reductions occurred in 26 patients (31%) on SUTENT and 9 patients (11%) on placebo. Discontinuation rates due to adverse reactions were 22% for SUTENT and 17% for placebo.

Most treatment-emergent adverse reactions in both study arms were Grade 1 or 2 in severity. Grade 3 or 4 treatment-emergent adverse reactions were reported in 54% versus 50% of patients on SUTENT versus placebo, respectively. Table 5 compares the incidence of common ($\geq 10\%$) treatment-emergent adverse reactions for

patients receiving SUTENT and reported more commonly in patients receiving SUTENT than in patients receiving placebo.

Table 5. Adverse Reactions Reported in the Phase 3 pNET Study in at Least 10% of Patients who Received SUTENT and More Commonly Than in Patients Given Placebo*

Adverse Reaction, n (%)	pNET			
	SUTENT (n=83)		Placebo (n=82)	
	All Grades	Grade 3/4 ^a	All Grades	Grade 3/4
Any	82 (99)	45 (54)	78 (95)	41 (50)
Constitutional				
Asthenia	28 (34)	4 (5)	22 (27)	3 (4)
Fatigue	27 (33)	4 (5)	22 (27)	7 (9)
Weight decreased	13 (16)	1 (1)	9 (11)	0 (0)
Gastrointestinal				
Diarrhea	49 (59)	4 (5)	32 (39)	2 (2)
Stomatitis/oral Syndromes ^b	40 (48)	5 (6)	15 (18)	0 (0)
Nausea	37 (45)	1 (1)	24 (29)	1 (1)
Abdominal pain ^c	32 (39)	4 (5)	28 (34)	8 (10)
Vomiting	28 (34)	0 (0)	25 (31)	2 (2)
Dyspepsia	12 (15)	0 (0)	5 (6)	0 (0)
Cardiac				
Hypertension	22 (27)	8 (10)	4 (5)	1 (1)
Dermatology				
Hair color changes	24 (29)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Hand-foot syndrome	19 (23)	5 (6)	2 (2)	0 (0)
Rash	15 (18)	0 (0)	4 (5)	0 (0)
Dry skin	12 (15)	0 (0)	9 (11)	0 (0)
Neurology				
Dysgeusia	17 (21)	0 (0)	4 (5)	0 (0)
Headache	15 (18)	0 (0)	11 (13)	1 (1)
Musculoskeletal				
Arthralgia	12 (15)	0 (0)	5 (6)	0 (0)
Psychiatric				
Insomnia	15 (18)	0 (0)	10 (12)	0 (0)
Hemorrhage/Bleeding				
Bleeding events ^d	18 (22)	0 (0)	8 (10)	3 (4)
Epistaxis	17 (21)	1 (1)	4 (5)	0 (0)

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0

^a Grade 4 ARs in patients on SUTENT included fatigue (1%).

^b Includes aphthous stomatitis, gingival pain, gingivitis, glossitis, glossodynia, mouth ulceration, oral discomfort, oral pain, tongue ulceration, mucosal dryness, mucosal inflammation, and dry mouth.

^c Includes abdominal discomfort, abdominal pain, and abdominal pain upper.

^d Includes hematemesis, hematochezia, hematoma, hemoptysis, hemorrhage, melena, and metrorrhagia.

Table 6 provides common ($\geq 10\%$) treatment-emergent laboratory abnormalities.

Table 6. Laboratory Abnormalities Reported in the Phase 3 pNET Study in at Least 10% of Patients Who Received SUTENT

Laboratory Parameter, n (%)	pNET					
	SUTENT			Placebo		
	N	All Grades*	Grade 3/4* ^a	N	All Grades*	Grade 3/4* ^b
Gastrointestinal						
AST increased	82	59 (72)	4 (5)	80	56 (70)	2 (3)
ALT increased	82	50 (61)	3 (4)	80	44 (55)	2 (3)
Alkaline phosphatase increased	82	52 (63)	8 (10)	80	56 (70)	9 (11)
Total bilirubin increased	82	30 (37)	1 (1)	80	22 (28)	3 (4)
Amylase increased	74	15 (20)	3 (4)	74	7 (10)	1 (1)
Lipase increased	75	13 (17)	4 (5)	72	8 (11)	3 (4)
Renal/Metabolic						
Glucose increased	82	58 (71)	10 (12)	80	62 (78)	14 (18)
Albumin decreased	81	33 (41)	1 (1)	79	29 (37)	1 (1)
Phosphorus decreased	81	29 (36)	6 (7)	77	17 (22)	4 (5)
Calcium decreased	82	28 (34)	0 (0)	80	15 (19)	0 (0)
Sodium decreased	82	24 (29)	2 (2)	80	27 (34)	2 (3)
Creatinine increased	82	22 (27)	4 (5)	80	22 (28)	4 (5)
Glucose decreased	82	18 (22)	2 (2)	80	12 (15)	3 (4)
Potassium decreased	82	17 (21)	3 (4)	80	11 (14)	0 (0)
Magnesium decreased	52	10 (19)	0 (0)	39	4 (10)	0 (0)
Potassium increased	82	15 (18)	1 (1)	80	9 (11)	1 (1)
Hematology						
Neutrophils decreased	82	58 (71)	13 (16)	80	13 (16)	0 (0)
Hemoglobin decreased	82	53 (65)	0 (0)	80	44 (55)	1 (1)
Platelets decreased	82	49 (60)	4 (5)	80	12 (15)	0 (0)
Lymphocytes decreased	82	46 (56)	6 (7)	80	28 (35)	3 (4)

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0

^a Grade 4 laboratory abnormalities in patients on SUTENT included creatinine (4%), lipase (4%), glucose decreased (2%), glucose increased (2%), neutrophils (2%), ALT (1%), AST (1%), platelets (1%), potassium increased (1%) and total bilirubin (1%).

^b Grade 4 laboratory abnormalities in patients on placebo included creatinine (3%), alkaline phosphatase (1%), glucose increased (1%) and lipase (1%).

6.4 Venous Thromboembolic Events

Seven patients (3%) on SUTENT and none on placebo in the double-blind treatment phase of GIST Study A experienced venous thromboembolic events; five of the seven were Grade 3 deep venous thrombosis (DVT), and two were Grade 1 or 2. Four of these seven GIST patients discontinued treatment following first observation of DVT.

Thirteen (3%) patients receiving SUTENT for treatment-naïve RCC had venous thromboembolic events reported. Seven (2%) of these patients had pulmonary embolism, one was Grade 2 and six were Grade 4, and six (2%) patients had DVT, including three Grade 3. One patient was permanently withdrawn from SUTENT due to pulmonary embolism; dose interruption occurred in two patients with pulmonary embolism and one with DVT. In treatment-naïve RCC patients receiving IFN- α , six (2%) venous thromboembolic events occurred; one patient (<1%) experienced a Grade 3 DVT and five patients (1%) had pulmonary embolism, all Grade 4. One patient (1%) receiving SUTENT for pNET had a venous thromboembolic event reported compared to 5 patients (6%) receiving placebo. The SUTENT patient had Grade 2 thrombosis. Two placebo patients had DVT, one was Grade 3, two placebo patients had pulmonary embolism, one was Grade 3 and one was Grade 4, and one placebo patient had Grade 3 jugular thrombosis.

6.5 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome

There have been rare (<1%) reports of subjects presenting with seizures and radiological evidence of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS). None of these subjects had a fatal outcome to the event. Patients with seizures and signs/symptoms consistent with RPLS, such as hypertension, headache, decreased alertness, altered mental functioning, and visual loss, including cortical blindness should be controlled with medical management including control of hypertension. Temporary suspension of SUTENT is recommended; following resolution, treatment may be resumed at the discretion of the treating physician.

6.6 Pancreatic and Hepatic Function

If symptoms of pancreatitis or hepatic failure are present, patients should have SUTENT discontinued. Pancreatitis was observed in 5 (1%) patients receiving SUTENT for treatment-naïve RCC compared to 1 (<1%) patient receiving IFN- α . Pancreatitis was observed in 1 (1%) patient receiving SUTENT for pNET and 1 (1%) patient receiving placebo. Hepatotoxicity was observed in patients receiving SUTENT [See *Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*].

6.7 Post-marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of SUTENT. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Cases of serious infection (with or without neutropenia), in some cases with fatal outcome, have been reported.

Cases of myopathy and/or rhabdomyolysis with or without acute renal failure, in some cases with fatal outcome, have been reported. Patients with signs or symptoms of muscle toxicity should be managed as per standard medical practice.

Thrombotic microangiopathy has been reported in patients on SUTENT. Suspension of SUTENT is recommended; following resolution, treatment may be resumed at the discretion of the treating physician.

Cases of fatal hemorrhage associated with thrombocytopenia have been reported.

Pulmonary embolism, in some cases with fatal outcome, has been reported.

Cases of renal impairment and/or failure, in some cases with fatal outcome, have been reported.

Cases of proteinuria and rare cases of nephrotic syndrome have been reported. Baseline urinalysis is recommended, and patients should be monitored for the development or worsening of proteinuria. The safety of continued SUTENT treatment in patients with moderate to severe proteinuria has not been systematically evaluated. Discontinue SUTENT in patients with nephrotic syndrome.

Hypersensitivity reactions, including angioedema, have been reported.

Cases of fistula formation, sometimes associated with tumor necrosis and/or regression, in some cases with fatal outcome, have been reported.

Cases of arterial thromboembolic events, sometimes fatal, have been reported in patients treated with SUTENT. The most frequent events included cerebrovascular accident, transient ischemic attack and cerebral infarction.

Cases of ONJ have been reported in patients treated with SUTENT [see *Warnings and Precautions (5.7)*].

Cases of TLS, some fatal, have been reported in patients treated with SUTENT [see *Warnings and Precautions (5.8)*].

Cases of pulmonary hemorrhage, some fatal, have been reported in patients treated with SUTENT [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 CYP3A4 Inhibitors

Strong CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole may **increase** sunitinib plasma concentrations. Selection of an alternate concomitant medication with no or minimal enzyme inhibition potential is recommended. Concurrent administration of SUTENT with the strong CYP3A4 inhibitor, ketoconazole, resulted in 49% and 51% increases in the combined (sunitinib + primary active metabolite) C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ values, respectively, after a single dose of SUTENT in healthy volunteers. Co-administration of SUTENT with strong inhibitors of the CYP3A4 family (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone,

nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazole) may increase sunitinib concentrations. Grapefruit may also increase plasma concentrations of sunitinib. A dose reduction for SUTENT should be considered when it must be co-administered with strong CYP3A4 inhibitors [see *Dosage and Administration* (2.2)].

7.2 CYP3A4 Inducers

CYP3A4 inducers such as rifampin may **decrease** sunitinib plasma concentrations. Selection of an alternate concomitant medication with no or minimal enzyme induction potential is recommended. Concurrent administration of SUTENT with the strong CYP3A4 inducer, rifampin, resulted in a 23% and 46% reduction in the combined (sunitinib + primary active metabolite) C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ values, respectively, after a single dose of SUTENT in healthy volunteers. Co-administration of SUTENT with inducers of the CYP3A4 family (e.g., dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampin, rifabutin, rifapentin, phenobarbital, St. John's Wort) may decrease sunitinib concentrations. St. John's Wort may decrease sunitinib plasma concentrations unpredictably. Patients receiving SUTENT should not take St. John's Wort concomitantly. A dose increase for SUTENT should be considered when it must be co-administered with CYP3A4 inducers [see *Dosage and Administration* (2.2)].

7.3 In Vitro Studies of CYP Inhibition and Induction

In vitro studies indicated that sunitinib does not induce or inhibit major CYP enzymes. The *in vitro* studies in human liver microsomes and hepatocytes of the activity of CYP isoforms CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, and CYP4A9/11 indicated that sunitinib and its primary active metabolite are unlikely to have any clinically relevant drug-drug interactions with drugs that may be metabolized by these enzymes.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

SUTENT can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. As angiogenesis is a critical component of embryonic and fetal development, inhibition of angiogenesis following administration of SUTENT should be expected to result in adverse effects on pregnancy. In animal reproductive studies in rats and rabbits, sunitinib was teratogenic, embryotoxic, and fetotoxic. There are no adequate and well-controlled studies of SUTENT in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving treatment with SUTENT.

Sunitinib was evaluated in pregnant rats (0.3, 1.5, 3.0, 5.0 mg/kg/day) and rabbits (0.5, 1, 5, 20 mg/kg/day) for effects on the embryo. Significant increases in the incidence of embryoletality and structural abnormalities were observed in rats at the dose of 5 mg/kg/day (approximately 5.5 times the systemic exposure [combined AUC of sunitinib + primary active metabolite] in patients administered the recommended daily doses [RDD]). Significantly increased embryoletality was observed in rabbits at 5 mg/kg/day while developmental effects were observed at ≥ 1 mg/kg/day (approximately 0.3 times the AUC in patients administered the RDD of 50 mg/day). Developmental effects consisted of fetal skeletal malformations of the ribs and vertebrae in rats. In rabbits, cleft lip was observed at 1 mg/kg/day and cleft lip and cleft palate were observed at 5 mg/kg/day (approximately 2.7 times the AUC in patients administered the RDD). Neither fetal loss nor malformations were observed in rats dosed at ≤ 3 mg/kg/day (approximately 2.3 times the AUC in patients administered the RDD).

Sunitinib (0.3, 1.0, 3.0 mg/kg/day) was evaluated in a pre- and postnatal development study in pregnant rats. Maternal body weight gains were reduced during gestation and lactation at doses ≥ 1 mg/kg/day but no maternal reproductive toxicity was observed at doses up to 3 mg/kg/day (approximately 2.3 times the AUC in patients administered the RDD). At the high dose of 3 mg/kg/day, reduced body weights were observed at birth and persisted for offspring of both sexes during the pre-weaning period and in males during post-weaning period. No other developmental toxicity was observed at doses up to 3 mg/kg/day (approximately 2.3 times the AUC in patients administered the RDD).

8.3 Nursing Mothers

Sunitinib and its metabolites are excreted in rat milk. In lactating female rats administered 15 mg/kg, sunitinib and its metabolites were extensively excreted in milk at concentrations up to 12-fold higher than in plasma. It is not known whether this drug or its primary active metabolite are excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from SUTENT, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of SUTENT in pediatric patients have not been established.

Physeal dysplasia was observed in cynomolgus monkeys with open growth plates treated for ≥ 3 months (3 month dosing 2, 6, 12 mg/kg/day; 8 cycles of dosing 0.3, 1.5, 6.0 mg/kg/day) with sunitinib at doses that were > 0.4 times the RDD based on systemic exposure (AUC). In developing rats treated continuously for 3 months (1.5, 5.0 and 15.0 mg/kg) or 5 cycles (0.3, 1.5, and 6.0 mg/kg/day), bone abnormalities consisted of thickening of the epiphyseal cartilage of the femur and an increase of fracture of the tibia at doses ≥ 5 mg/kg (approximately 10 times the RDD based on AUC). Additionally, caries of the teeth were observed in rats at >5 mg/kg. The incidence and severity of physeal dysplasia were dose-related and were reversible upon cessation of treatment; however, findings in the teeth were not. A no effect level was not observed in monkeys treated continuously for 3 months, but was 1.5 mg/kg/day when treated intermittently for 8 cycles. In rats the no effect level in bones was ≤ 2 mg/kg/day.

8.5 Geriatric Use

Of 825 GIST and RCC patients who received SUTENT on clinical studies, 277 (34%) were 65 and over. In the Phase 3 pNET study, 22 (27%) patients who received SUTENT were 65 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between younger and older patients.

8.6 Hepatic Impairment

No dose adjustment to the starting dose is required when administering SUTENT to patients with Child-Pugh Class A or B hepatic impairment. Sunitinib and its primary metabolite are primarily metabolized by the liver. Systemic exposures after a single dose of SUTENT were similar in subjects with mild or moderate (Child-Pugh Class A and B) hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function. SUTENT was not studied in subjects with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment. Studies in cancer patients have excluded patients with ALT or AST $>2.5 \times$ ULN or, if due to liver metastases, $>5.0 \times$ ULN.

8.7 Renal Impairment

No adjustment to the starting dose is required when administering SUTENT to patients with mild, moderate, and severe renal impairment. Subsequent dose modifications should be based on safety and tolerability [*see Dose Modification (2.3)*]. In patients with end-stage renal disease (ESRD) on hemodialysis, no adjustment to the starting dose is required. However, compared to subjects with normal renal function, the sunitinib exposure is 47% lower in subjects with ESRD on hemodialysis. Therefore, the subsequent doses may be increased gradually up to 2 fold based on safety and tolerability.

10 OVERDOSAGE

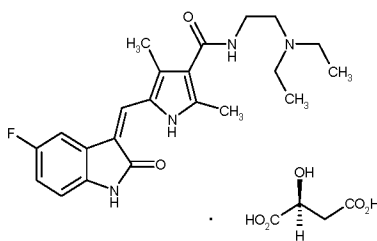
Treatment of overdose with SUTENT should consist of general supportive measures. There is no specific antidote for overdose with SUTENT. If indicated, elimination of unabsorbed drug should be achieved by emesis or gastric lavage. A few cases of accidental overdose have been reported; these cases were associated with adverse reactions consistent with the known safety profile of SUTENT, or without adverse reactions. A case of intentional overdose involving the ingestion of 1,500 mg of SUTENT in an attempted suicide was reported without adverse reaction. In non-clinical studies mortality was observed following as few as 5 daily doses of 500 mg/kg (3000 mg/m²) in rats. At this dose, signs of toxicity included impaired muscle coordination, head shakes, hypoactivity, ocular discharge, piloerection and gastrointestinal distress. Mortality and similar signs of toxicity were observed at lower doses when administered for longer durations.

11 DESCRIPTION

SUTENT, an oral multi-kinase inhibitor, is the malate salt of sunitinib. Sunitinib malate is described chemically as Butanedioic acid, hydroxy-, (2S)-, compound with *N*-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(*Z*)-(5-fluoro-

1,2-dihydro-2-oxo-3*H*-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide (1:1). The molecular formula is C₂₂H₂₇FN₄O₂ • C₄H₆O₅ and the molecular weight is 532.6 Daltons.

The chemical structure of sunitinib malate is:



Sunitinib malate is a yellow to orange powder with a pKa of 8.95. The solubility of sunitinib malate in aqueous media over the range pH 1.2 to pH 6.8 is in excess of 25 mg/mL. The log of the distribution coefficient (octanol/water) at pH 7 is 5.2.

SUTENT (sunitinib malate) capsules are supplied as printed hard shell capsules containing sunitinib malate equivalent to 12.5 mg, 25 mg or 50 mg of sunitinib together with mannitol, croscarmellose sodium, povidone (K-25) and magnesium stearate as inactive ingredients.

The orange gelatin capsule shells contain titanium dioxide, and red iron oxide. The caramel gelatin capsule shells contain titanium dioxide, red iron oxide, yellow iron oxide and black iron oxide. The white printing ink contains shellac, propylene glycol, sodium hydroxide, povidone and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sunitinib is a small molecule that inhibits multiple receptor tyrosine kinases (RTKs), some of which are implicated in tumor growth, pathologic angiogenesis, and metastatic progression of cancer. Sunitinib was evaluated for its inhibitory activity against a variety of kinases (>80 kinases) and was identified as an inhibitor of platelet-derived growth factor receptors (PDGFR α and PDGFR β), vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR1, VEGFR2 and VEGFR3), stem cell factor receptor (KIT), Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), colony stimulating factor receptor Type 1 (CSF-1R), and the glial cell-line derived neurotrophic factor receptor (RET). Sunitinib inhibition of the activity of these RTKs has been demonstrated in biochemical and cellular assays, and inhibition of function has been demonstrated in cell proliferation assays. The primary metabolite exhibits similar potency compared to sunitinib in biochemical and cellular assays.

Sunitinib inhibited the phosphorylation of multiple RTKs (PDGFR β , VEGFR2, KIT) in tumor xenografts expressing RTK targets *in vivo* and demonstrated inhibition of tumor growth or tumor regression and/or inhibited metastases in some experimental models of cancer. Sunitinib demonstrated the ability to inhibit growth of tumor cells expressing dysregulated target RTKs (PDGFR, RET, or KIT) *in vitro* and to inhibit PDGFR β - and VEGFR2-dependent tumor angiogenesis *in vivo*.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of sunitinib and sunitinib malate have been evaluated in 135 healthy volunteers and in 266 patients with solid tumors.

Maximum plasma concentrations (C_{max}) of sunitinib are generally observed between 6 and 12 hours (T_{max}) following oral administration. Food has no effect on the bioavailability of sunitinib. SUTENT may be taken with or without food.

Binding of sunitinib and its primary active metabolite to human plasma protein *in vitro* was 95% and 90%, respectively, with no concentration dependence in the range of 100 – 4000 ng/mL. The apparent volume of distribution (Vd/F) for sunitinib was 2230 L. In the dosing range of 25 - 100 mg, the area under the plasma concentration-time curve (AUC) and C_{max} increase proportionately with dose.

Sunitinib is metabolized primarily by the cytochrome P450 enzyme, CYP3A4, to produce its primary active metabolite, which is further metabolized by CYP3A4. The primary active metabolite comprises 23 to 37% of the total exposure. Elimination is primarily via feces. In a human mass balance study of [¹⁴C]sunitinib, 61% of the dose was eliminated in feces, with renal elimination accounting for 16% of the administered dose. Sunitinib

and its primary active metabolite were the major drug-related compounds identified in plasma, urine, and feces, representing 91.5%, 86.4% and 73.8% of radioactivity in pooled samples, respectively. Minor metabolites were identified in urine and feces but generally not found in plasma. Total oral clearance (CL/F) ranged from 34 to 62 L/hr with an inter-patient variability of 40%.

Following administration of a single oral dose in healthy volunteers, the terminal half-lives of sunitinib and its primary active metabolite are approximately 40 to 60 hours and 80 to 110 hours, respectively. With repeated daily administration, sunitinib accumulates 3- to 4-fold while the primary metabolite accumulates 7- to 10-fold. Steady-state concentrations of sunitinib and its primary active metabolite are achieved within 10 to 14 days. By Day 14, combined plasma concentrations of sunitinib and its active metabolite ranged from 62.9 – 101 ng/mL. No significant changes in the pharmacokinetics of sunitinib or the primary active metabolite were observed with repeated daily administration or with repeated cycles in the dosing regimens tested.

The pharmacokinetics were similar in healthy volunteers and in the solid tumor patient populations tested, including patients with GIST and RCC.

Pharmacokinetics in Special Populations

Population pharmacokinetic analyses of demographic data indicate that there are no clinically relevant effects of age, body weight, creatinine clearance, race, gender, or ECOG score on the pharmacokinetics of SUTENT or the primary active metabolite.

Pediatric Use: The pharmacokinetics of SUTENT have not been evaluated in pediatric patients.

Renal Insufficiency: Sunitinib systemic exposure after a single dose of SUTENT was similar in subjects with severe renal impairment ($CL_{cr} < 30$ mL/min) compared to subjects with normal renal function ($CL_{cr} > 80$ mL/min). Although sunitinib was not eliminated through hemodialysis, the sunitinib systemic exposure was 47% lower in subjects with ESRD on hemodialysis compared to subjects with normal renal function.

Hepatic Insufficiency: Systemic exposures after a single dose of SUTENT were similar in subjects with mild exocrine (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function.

12.4 Cardiac Electrophysiology

See Warnings and Precautions (5.4).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The carcinogenic potential of sunitinib has been evaluated in rasH2 transgenic mice. Gastroduodenal carcinomas and/or gastric mucosal hyperplasia, as well as an increased incidence of background hemangiosarcomas have been observed at doses of ≥ 25 mg/kg/day (approximately 7 times the AUC in patients administered the RDD of 50 mg/day) following daily dose administration of 1- or 6-months duration. No proliferative changes were observed in rasH2 transgenic mice at 8 mg/kg/day. Sunitinib did not cause genetic damage when tested in *in vitro* assays (bacterial mutation [AMES Assay], human lymphocyte chromosome aberration) and an *in vivo* rat bone marrow micronucleus test.

Effects on the female reproductive system were identified in a 3-month repeat dose monkey study (2, 6, 12 mg/kg/day), where ovarian changes (decreased follicular development) were noted at 12 mg/kg/day (≥ 5.1 times the AUC in patients administered the RDD), while uterine changes (endometrial atrophy) were noted at ≥ 2 mg/kg/day (≥ 0.4 times the AUC in patients administered the RDD). With the addition of vaginal atrophy, the uterine and ovarian effects were reproduced at 6 mg/kg/day in the 9-month monkey study (0.3, 1.5 and 6 mg/kg/day administered daily for 28 days followed by a 14 day respite; the 6 mg/kg dose produced a mean AUC that was ≥ 0.8 times the AUC in patients administered the RDD). A no effect level was not identified in the 3 month study; 1.5 mg/kg/day represents a no effect level in monkeys administered sunitinib for 9 months.

Although fertility was not affected in rats, SUTENT may impair fertility in humans. In female rats, no fertility effects were observed at doses of ≤ 5.0 mg/kg/day [(0.5, 1.5, 5.0 mg/kg/day) administered for 21 days up to gestational day 7; the 5.0 mg/kg dose produced an AUC that was ≥ 5 times the AUC in patients administered the RDD], however significant embryoletality was observed at the 5.0 mg/kg dose. No reproductive effects were observed in male rats dosed (1, 3 or 10 mg/kg/day) for 58 days prior to mating with untreated females. Fertility, copulation, conception indices, and sperm evaluation (morphology, concentration,

and motility) were unaffected by sunitinib at doses ≤ 10 mg/kg/day (the 10 mg/kg/day dose produced a mean AUC that was ≥ 25.8 times the AUC in patients administered the RDD).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Gastrointestinal Stromal Tumor

GIST Study A

Study A was a two-arm, international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of SUTENT in patients with GIST who had disease progression during prior imatinib mesylate (imatinib) treatment or who were intolerant of imatinib. The objective was to compare Time-to-Tumor Progression (TTP) in patients receiving SUTENT plus best supportive care versus patients receiving placebo plus best supportive care. Other objectives included Progression-Free Survival (PFS), Objective Response Rate (ORR), and Overall Survival (OS). Patients were randomized (2:1) to receive either 50 mg SUTENT or placebo orally, once daily, on Schedule 4/2 until disease progression or withdrawal from the study for another reason. Treatment was unblinded at the time of disease progression. Patients randomized to placebo were then offered crossover to open-label SUTENT, and patients randomized to SUTENT were permitted to continue treatment per investigator judgment.

At the time of a pre-specified interim analysis, the intent-to-treat (ITT) population included 312 patients. Two-hundred seven (207) patients were randomized to the SUTENT arm, and 105 patients were randomized to the placebo arm. Demographics were comparable between the SUTENT and placebo groups with regard to age (69% vs 72% < 65 years for SUTENT vs. placebo, respectively), gender (Male: 64% vs. 61%), race (White: 88% both arms, Asian: 5% both arms, Black: 4% both arms, remainder not reported), and Performance Status (ECOG 0: 44% vs. 46%, ECOG 1: 55% vs. 52%, and ECOG 2: 1 vs. 2%). Prior treatment included surgery (94% vs. 93%) and radiotherapy (8% vs. 15%). Outcome of prior imatinib treatment was also comparable between arms with intolerance (4% vs. 4%), progression within 6 months of starting treatment (17% vs. 16%), or progression beyond 6 months (78% vs. 80%) balanced.

The planned interim efficacy and safety analysis was performed after 149 TTP events had occurred. There was a statistically significant advantage for SUTENT over placebo in TTP, meeting the primary endpoint. Efficacy results are summarized in Table 7 and the Kaplan-Meier curve for TTP is in Figure 1.

Table 7. GIST Efficacy Results from Study A (Double-Blind Treatment Phase)

Efficacy Parameter	SUTENT (n=207)	Placebo (n=105)	P-value (log-rank test)	HR (95% CI)
Time to Tumor Progression ^a [median, weeks (95% CI)]	27.3 (16.0, 32.1)	6.4 (4.4, 10.0)	$< 0.0001^*$	0.33 (0.23, 0.47)
Progression-free Survival ^b [median, weeks (95% CI)]	24.1 (11.1, 28.3)	6.0 (4.4, 9.9)	< 0.0001	0.33 (0.24, 0.47)
Objective Response Rate (PR) [% (95% CI)]	6.8 (3.7, 11.1)	0	0.006 ^c	

CI=Confidence interval, HR=Hazard ratio, PR=Partial response

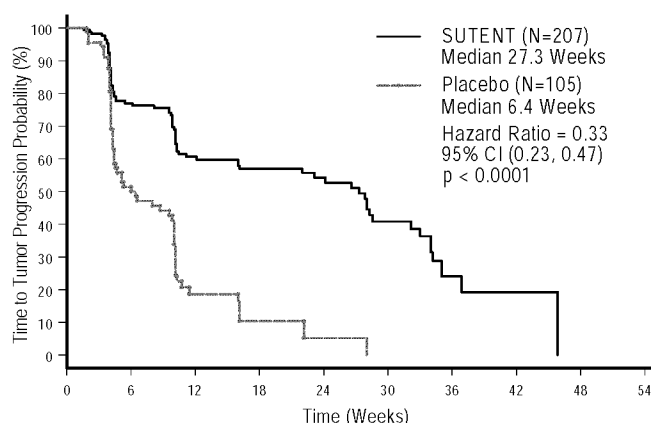
* A comparison is considered statistically significant if the p-value is < 0.00417 (O'Brien Fleming stopping boundary)

^a Time from randomization to progression; deaths prior to documented progression were censored at time of last radiographic evaluation

^b Time from randomization to progression or death due to any cause

^c Pearson chi-square test

Figure 1. Kaplan-Meier Curve of TTP in GIST Study A (Intent-to-Treat Population)



The final ITT population enrolled in the double-blind treatment phase of the study included 243 patients randomized to the SUTENT arm and 118 patients randomized to the placebo arm. After the primary endpoint was met at the interim analysis, the study was unblinded, and patients on the placebo arm were offered open-label SUTENT treatment. Ninety-nine of the patients initially randomized to placebo crossed over to receive SUTENT in the open-label treatment phase. At the protocol specified final analysis of OS, the median OS was 72.7 weeks for the SUTENT arm and 64.9 weeks for the placebo arm [HR= 0.876, 95% CI (0.679, 1.129)].

Study B

Study B was an open-label, multi-center, single-arm, dose-escalation study conducted in patients with GIST following progression on or intolerance to imatinib. Following identification of the recommended Phase 2 regimen (50 mg once daily on Schedule 4/2), 55 patients in this study received the 50 mg dose of SUTENT on treatment Schedule 4/2. Partial responses were observed in 5 of 55 patients [9.1% PR rate, 95% CI (3.0, 20.0)].

14.2 Renal Cell Carcinoma

Treatment-Naïve RCC

A multi-center, international randomized study comparing single-agent SUTENT with IFN- α was conducted in patients with treatment-naïve RCC. The objective was to compare Progression-Free Survival (PFS) in patients receiving SUTENT versus patients receiving IFN- α . Other endpoints included Objective Response Rate (ORR), Overall Survival (OS) and safety. Seven hundred fifty (750) patients were randomized (1:1) to receive either 50 mg SUTENT once daily on Schedule 4/2 or to receive IFN- α administered subcutaneously at 9 MIU three times a week. Patients were treated until disease progression or withdrawal from the study.

The ITT population included 750 patients, 375 randomized to SUTENT and 375 randomized to IFN- α . Demographics were comparable between the SUTENT and IFN- α groups with regard to age (59% vs. 67% <65 years for SUTENT vs. IFN- α , respectively), gender (Male: 71% vs. 72%), race (White: 94% vs. 91%, Asian: 2% vs. 3%, Black: 1% vs. 2%, remainder not reported), and Performance Status (ECOG 0: 62% vs. 61%, ECOG 1: 38% each arm, ECOG 2: 0 vs. 1%). Prior treatment included nephrectomy (91% vs. 89%) and radiotherapy (14% each arm). The most common site of metastases present at screening was the lung (78% vs. 80%, respectively), followed by the lymph nodes (58% vs. 53%, respectively) and bone (30% each arm); the majority of the patients had multiple (2 or more) metastatic sites at baseline (80% vs. 77%, respectively).

There was a statistically significant advantage for SUTENT over IFN- α in the endpoint of PFS (see Table 8 and Figure 2). In the pre-specified stratification factors of LDH (>1.5 ULN vs. $\leq$ 1.5 ULN), ECOG performance status (0 vs. 1), and prior nephrectomy (yes vs. no), the hazard ratio favored SUTENT over IFN- α . The ORR was higher in the SUTENT arm (see Table 8).

Table 8. Treatment-Naïve RCC Efficacy Results (interim analysis)

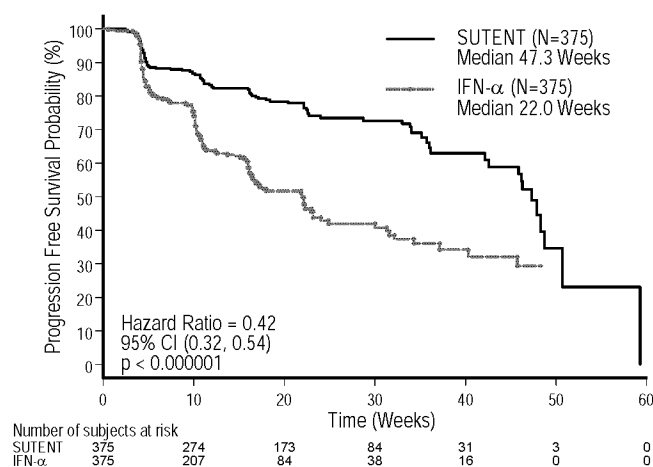
Efficacy Parameter	SUTENT (n=375)	IFN- α (n=375)	P-value (log-rank test)	HR (95% CI)
Progression-Free Survival ^a [median, weeks (95% CI)]	47.3 (42.6, 50.7)	22.0 (16.4, 24.0)	<0.000001 ^b	0.415 (0.320, 0.539)
Objective Response Rate ^a [%; (95% CI)]	27.5 (23.0, 32.3)	5.3 (3.3, 8.1)	<0.001 ^c	NA

CI=Confidence interval, NA=Not applicable

^a Assessed by blinded core radiology laboratory; 90 patients' scans had not been read at time of analysis

^b A comparison is considered statistically significant if the p-value is < 0.0042 (O'Brien Fleming stopping boundary)

^c Pearson Chi-square test

Figure 2. Kaplan-Meier Curve of PFS in Treatment-Naïve RCC Study (Intent-to-Treat Population)

At the protocol-specified final analysis of OS, the median OS was 114.6 weeks for the SUTENT arm and 94.9 weeks for the IFN- α arm [HR= 0.821, 95% CI (0.673, 1.001)]. The median OS for the IFN- α arm includes 25 patients who discontinued IFN- α treatment because of disease progression and crossed over to treatment with SUTENT as well as 121 patients (32%) on the IFN- α arm who received post-study cancer treatment with SUTENT.

Cytokine-Refractory RCC

The use of single agent SUTENT in the treatment of cytokine-refractory RCC was investigated in two single-arm, multi-center studies. All patients enrolled into these studies experienced failure of prior cytokine-based therapy. In Study 1, failure of prior cytokine therapy was based on radiographic evidence of disease progression defined by RECIST or World Health Organization (WHO) criteria during or within 9 months of completion of 1 cytokine therapy treatment (IFN- α , interleukin-2, or IFN- α plus interleukin-2; patients who were treated with IFN- α alone must have received treatment for at least 28 days). In Study 2, failure of prior cytokine therapy was defined as disease progression or unacceptable treatment-related toxicity. The endpoint for both studies was ORR. Duration of Response (DR) was also evaluated.

One hundred six patients (106) were enrolled into Study 1, and 63 patients were enrolled into Study 2. Patients received 50 mg SUTENT on Schedule 4/2. Therapy was continued until the patients met withdrawal criteria or had progressive disease. The baseline age, gender, race and ECOG performance statuses of the patients were comparable between Studies 1 and 2. Approximately 86-94% of patients in the two studies were

White. Men comprised 65% of the pooled population. The median age was 57 years and ranged from 24 to 87 years in the studies. All patients had an ECOG performance status <2 at the screening visit.

The baseline malignancy and prior treatment history of the patients were comparable between Studies 1 and 2. Across the two studies, 95% of the pooled population of patients had at least some component of clear-cell histology. All patients in Study 1 were required to have a histological clear-cell component. Most patients enrolled in the studies (97% of the pooled population) had undergone nephrectomy; prior nephrectomy was required for patients enrolled in Study 1. All patients had received one previous cytokine regimen. Metastatic disease present at the time of study entry included lung metastases in 81% of patients. Liver metastases were more common in Study 1 (27% vs. 16% in Study 2) and bone metastases were more common in Study 2 (51% vs. 25% in Study 1); 52% of patients in the pooled population had at least 3 metastatic sites. Patients with known brain metastases or leptomeningeal disease were excluded from both studies.

The ORR and DR data from Studies 1 and 2 are provided in Table 9. There were 36 PRs in Study 1 as assessed by a core radiology laboratory for an ORR of 34.0% (95% CI 25.0, 43.8). There were 23 PRs in Study 2 as assessed by the investigators for an ORR of 36.5% (95% CI 24.7, 49.6). The majority (>90%) of objective disease responses were observed during the first four cycles; the latest reported response was observed in Cycle 10. DR data from Study 1 is premature as only 9 of 36 patients (25%) responding to treatment had experienced disease progression or died at the time of the data cutoff.

Table 9. Cytokine-Refractory RCC Efficacy Results

Efficacy Parameter	Study 1 (N=106)	Study 2 (N=63)
Objective Response Rate [% , (95% CI)]	34.0 ^a (25.0, 43.8)	36.5 ^b (24.7, 49.6)
Duration of Response (DR) [median, weeks (95% CI)]	* (42.0, **)	54 ^b (34.3, 70.1)

CI=Confidence interval

* Median DR has not yet been reached

** Data not mature enough to determine upper confidence limit

^a Assessed by blinded core radiology laboratory

^b Assessed by investigators

14.3 Pancreatic Neuroendocrine Tumors

The Phase 3 study was a multi-center, international, randomized, double-blind placebo-controlled study of single-agent SUTENT conducted in patients with unresectable pNET. Patients were required to have documented RECIST-defined disease progression within the prior 12 months and were randomized (1:1) to receive either 37.5 mg SUTENT (n=86) or placebo (n=85) once daily without a scheduled off-treatment period. The primary objective was to compare Progression-Free Survival (PFS) in patients receiving SUTENT versus patients receiving placebo. Other endpoints included Overall Survival (OS), Objective Response Rate (ORR), and safety. Use of somatostatin analogs was allowed in the study.

Demographics were comparable between the SUTENT and placebo groups. Additionally, 49% of SUTENT patients had non-functioning tumors vs 52% of placebo patients, and 92% patients in both arms had liver metastases. A total of 66% of SUTENT patients received prior systemic therapy compared with 72% of placebo patients and 35% of SUTENT patients had received somatostatin analogs compared with 38% of placebo patients. Patients were treated until disease progression or withdrawal from the study. Upon disease progression, or study closure, patients were offered access to SUTENT in a separate extension study.

As recommended by the Independent Data Monitoring Committee, the study was terminated prematurely prior to the pre-specified interim analysis. This may have led to an overestimate of the magnitude of PFS effect. A clinically significant improvement for SUTENT over placebo in PFS was seen by both investigator and independent assessment. A hazard ratio favoring SUTENT was observed in all subgroups of baseline characteristics evaluated. OS data were not mature at the time of the analysis. There were 9 deaths in the SUTENT arm and 21 deaths in the placebo arm. A statistically significant difference in ORR favoring SUTENT

over placebo was observed. Efficacy results are summarized in Table 10 and the Kaplan-Meier curve for PFS is in Figure 3.

Table 10. pNET Efficacy Results from the Phase 3 Study

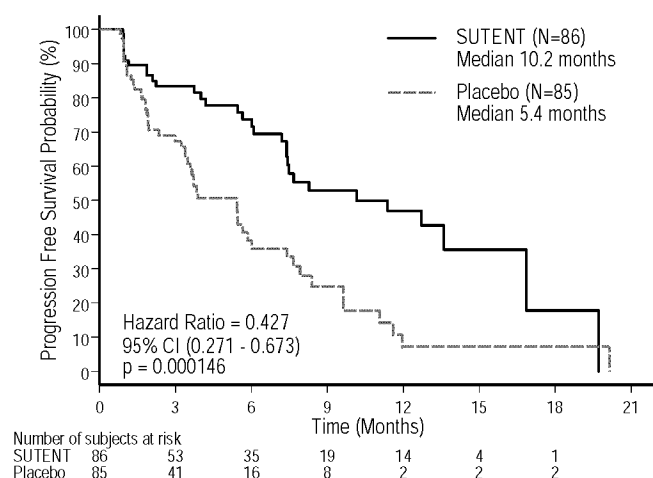
Efficacy Parameter	SUTENT (n=86)	Placebo (n=85)	P-value	HR (95% CI)
Progression-Free Survival [median, months (95% CI)]	10.2 (7.4, 16.9)	5.4 (3.4, 6.0)	0.000146 ^a	0.427 (0.271, 0.673)
Objective Response Rate [% (95% CI)]	9.3 (3.2, 15.4)	0	0.0066 ^b	NA

CI=Confidence interval, HR=Hazard ratio, NA=Not applicable

^a2-sided unstratified log-rank test

^bFisher's Exact test

Figure 3. Kaplan-Meier Curve of PFS in the pNET Phase 3 Study



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

12.5 mg Capsules

Hard gelatin capsule with orange cap and orange body, printed with white ink “Pfizer” on the cap, “STN 12.5 mg” on the body; available in:

Bottles of 28: NDC 0069-0550-38

25 mg Capsules

Hard gelatin capsule with caramel cap and orange body, printed with white ink “Pfizer” on the cap, “STN 25 mg” on the body; available in:

Bottles of 28: NDC 0069-0770-38

50 mg Capsules

Hard gelatin capsule with caramel cap and caramel body, printed with white ink “Pfizer” on the cap, “STN 50 mg” on the body; available in:

Bottles of 28: NDC 0069-0980-38

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See 17.6 for FDA-Approved Patient Labeling.

17.1 Gastrointestinal Disorders

Gastrointestinal disorders such as diarrhea, nausea, stomatitis, dyspepsia, and vomiting were the most commonly reported gastrointestinal events occurring in patients who received SUTENT. Supportive care for gastrointestinal adverse events requiring treatment may include anti-emetic or anti-diarrheal medication.

17.2 Skin Effects

Skin discoloration possibly due to the drug color (yellow) occurred in approximately one third of patients. Patients should be advised that depigmentation of the hair or skin may occur during treatment with SUTENT. Other possible dermatologic effects may include dryness, thickness or cracking of skin, blister or rash on the palms of the hands and soles of the feet.

17.3 Other Common Events

Other commonly reported adverse events included fatigue, high blood pressure, bleeding, swelling, mouth pain/irritation and taste disturbance.

17.4 Musculoskeletal Disorders

Prior to treatment with SUTENT, a dental examination and appropriate preventive dentistry should be considered. In patients being treated with SUTENT, who have previously received or are receiving bisphosphonates, invasive dental procedures should be avoided, if possible.

17.5 Concomitant Medications

Patients should be advised to inform their health care providers of all concomitant medications, including over-the-counter medications and dietary supplements [*see Drug Interactions (7)*].

17.6 FDA-Approved Patient Labeling



LAB-0317-16.0

MEDICATION GUIDE

SUTENT (su TENT) (sunitinib malate) capsules

Read the Medication Guide that comes with SUTENT before you start taking it and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or treatment. If you have any questions about SUTENT, ask your healthcare provider or pharmacist.

What is the most important information I should know about SUTENT?

SUTENT can cause serious liver problems, including death.

- **Tell your healthcare provider right away if you develop any of the following signs and symptoms of liver problems during treatment with SUTENT:**
 - itching
 - yellow eyes or skin,
 - dark urine, and
 - pain or discomfort in the right upper stomach area.
- Your healthcare provider should do blood tests to check your liver function before you start taking SUTENT and during treatment.

What is SUTENT?

SUTENT is a prescription medicine used to treat people with:

- a rare cancer of the stomach, bowel, or esophagus called GIST (gastrointestinal stromal tumor) and when:
 - the medicine Gleevec[®] (imatinib mesylate) did not stop the cancer from growing, or
 - you cannot take Gleevec[®].
- advanced kidney cancer (advanced renal cell carcinoma or RCC)
- a type of pancreatic cancer known as pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), that has progressed and cannot be treated with surgery.

It is not known if SUTENT is safe and effective in children.

What should I tell my healthcare provider before taking SUTENT?

Before taking SUTENT tell your healthcare provider if you:

- have any heart problems
- have high blood pressure
- have thyroid problems
- have kidney function problems (other than cancer)
- have liver problems
- have any bleeding problem
- have seizures
- have or have had pain in the mouth, teeth or jaw, swelling or sores inside the mouth, numbness or a feeling of heaviness in the jaw, or loosening of a tooth
- have any other medical conditions

- are pregnant, could be pregnant or plan to become pregnant. SUTENT may harm an unborn baby. You should not become pregnant while taking SUTENT. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant while taking SUTENT.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. You and your healthcare provider should decide if you will take SUTENT or breastfeed. You should not do both.

Tell all of your healthcare providers and dentists that you are taking SUTENT. They should talk to the healthcare provider who prescribed SUTENT for you, before you have **any** surgery, or medical or dental procedure.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription medicines and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements. Using SUTENT with certain other medicines can cause serious side effects.

You may have an increased risk of severe jaw bone problems (osteonecrosis) if you take SUTENT and a bisphosphonate medicine. Especially tell your healthcare provider if you are taking or have taken Actonel, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Reclast, Skelid or Zometa.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine. Talk with your healthcare provider before starting any new medicines.

How should I take SUTENT?

- Take SUTENT exactly the way your healthcare provider tells you.
- Take SUTENT 1 time each day with or without food.
- If you take SUTENT for GIST or RCC, you will usually take your medicine for 4 weeks (28 days) and then stop for 2 weeks (14 days). This is 1 cycle of treatment. You will repeat this cycle for as long as your healthcare provider tells you to.
- If you take SUTENT for pNET, take it one time each day until your healthcare provider tells you to stop.
- Do not open the SUTENT capsules.
- Do not drink grapefruit juice or eat grapefruit during your treatment with SUTENT. They may cause you to have too much SUTENT in your body.
- Your healthcare provider may do blood tests before each cycle of treatment.
- If you miss a dose, take it as soon as you remember. Do not take it if it is close to your next dose. Just take the next dose at your regular time. Do not take more than 1 dose of SUTENT at a time. Tell your healthcare provider about any missed dose.
- Call your healthcare provider right away, if you take too much SUTENT.

What are possible side effects of SUTENT?

SUTENT may cause serious side effects including:

- See “What is the most important information I should know about SUTENT?”
- **Heart problems.** Heart problems may include heart failure and heart muscle problems (cardiomyopathy) that can lead to death. Tell your healthcare provider if you feel very tired, are short of breath, or have swollen feet and ankles.
- **Abnormal heart rhythm changes.** Your healthcare provider may do electrocardiograms and blood tests to watch for these problems during your treatment with SUTENT. Tell your healthcare provider if you feel dizzy, faint, or have abnormal heartbeats while taking SUTENT.
- **High blood pressure.** Your healthcare provider may check your blood pressure during treatment with SUTENT. Your healthcare provider may prescribe medicine for you to treat high blood pressure, if needed.
- **Bleeding sometimes leading to death.** Tell your healthcare provider right away if you have any of these symptoms or a serious bleeding problem during treatment with SUTENT.
 - painful, swollen stomach (abdomen)
 - vomiting blood

- black, sticky stools
- bloody urine
- headache or change in your mental status

Your healthcare provider can tell you other symptoms to watch for.

- **Jaw-bone problems (osteonecrosis)**

Severe jaw bone problems may happen when you take SUTENT. Your healthcare provider should examine your mouth before you start SUTENT. Your healthcare provider may tell you to see your dentist before you start SUTENT.

- **Tumor lysis syndrome (TLS).** TLS is caused by the fast breakdown of cancer cells and may lead to death. TLS may cause you to have nausea, shortness of breath, irregular heartbeat, clouding of urine and tiredness associated with abnormal laboratory test results (high potassium, uric acid and phosphorous levels and low calcium levels in the blood) that can lead to changes in kidney function and acute kidney failure. Your healthcare provider may do blood tests to check you for TLS.
- **Hormone problems, including thyroid and adrenal gland problems.** Your healthcare provider may do tests to check your thyroid and adrenal gland function during SUTENT treatment. Tell your doctor if you have any of the following signs and symptoms during treatment with SUTENT:
 - tiredness that worsens and does not go away
 - loss of appetite
 - heat intolerance
 - feeling nervous or agitated, tremors
 - sweating
 - nausea or vomiting
 - diarrhea
 - fast heart rate
 - weight gain or weight loss
 - feeling depressed
 - irregular menstrual periods or no menstrual periods
 - headache
 - hair loss

Common side effects of SUTENT include:

- The medicine in SUTENT is yellow, and it may make your skin look yellow. Your skin and hair may get lighter in color.
- tiredness
- weakness
- fever
- gastrointestinal symptoms, including diarrhea, nausea, vomiting, mouth sores, upset stomach, abdominal pain, and constipation. Talk with your healthcare provider about ways to handle these problems.
- rash or other skin changes, including drier, thicker, or cracking skin.
- blisters or a rash on the palms of your hands and soles of your feet.
- taste changes
- loss of appetite
- pain or swelling in your arms or legs
- cough
- shortness of breath
- bleeding, such as nosebleeds or bleeding from cuts.

Call your healthcare provider if you have any swelling or bleeding during treatment with SUTENT.

These are not all the possible side effects of SUTENT. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How do I store SUTENT?

- Store SUTENT at room temperature, between 59°F to 86°F (15°C to 30°C).

Keep SUTENT and all medicines out of the reach of children.

General information about SUTENT

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use SUTENT for a condition for which it was not prescribed. Do not give SUTENT to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Medication Guide gives the most important information about SUTENT. For more information about SUTENT, talk with your healthcare provider or pharmacist. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about SUTENT that is written for health professionals.

For more information go to www.SUTENT.com or call 1-877-5-SUTENT.

What are the ingredients in SUTENT?

Active ingredient: sunitinib malate

Inactive ingredients: mannitol, croscarmellose sodium, povidone (K-25), magnesium stearate **Orange gelatin capsule shell:** titanium dioxide, red iron oxide **Caramel gelatin capsule shell:** titanium dioxide, red iron oxide, yellow iron oxide, black iron oxide **White printing ink:** shellac, propylene glycol, sodium hydroxide, povidone, titanium dioxide

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.



Gleevec[®] is a registered trademark of Novartis Pharmaceuticals Corp

LAB-0361-5.0
April 2012

This is a representation of an electronic record that was signed electronically and this page is the manifestation of the electronic signature.

/s/

AMNA IBRAHIM
04/20/2012

米国添付文書 日本語訳

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

これらのハイライトはスーテントを安全に有効に使用するために必要なすべての情報を含んではいない。スーテントの全指示情報を参照のこと。

SUTENT®（スニチニブリンゴ酸塩）カプセル，経口

米国承認：2006

警告：肝毒性

完全な枠組み警告については，処方に関する全情報を参照のこと。

臨床試験及び市販後の使用経験において，肝毒性が観察されている。この肝毒性は重度と考えられ，死亡が報告されている。[警告及び使用上の注意（5.1）を参照のこと]

-----最新の主な改定-----

枠組み警告 7/2010

効能及び効果，進行性膵内分泌腫瘍（1.3） 5/2011

用法及び用量，pNETの推奨用量（2.2） 5/2011

用法及び用量，用量調節（2.3） 5/2011

警告及び使用上の注意，肝毒性（5.1） 7/2010

警告及び使用上の注意，妊娠（5.2） 5/2011

警告及び使用上の注意，左室機能不全（5.3） 5/2011

警告及び使用上の注意，高血圧（5.5） 5/2011

警告及び使用上の注意，出血事象（5.6） 5/2011

警告及び使用上の注意，顎骨壊死（5.7） 4/2012

警告及び使用上の注意，腫瘍崩壊症候群（5.8） 4/2012

警告及び使用上の注意，甲状腺機能障害（5.9） 5/2011

警告及び使用上の注意，創傷治癒（5.10） 5/2011

-----効能又は効果-----

スーテントは以下の治療に使用するキナーゼ阻害剤である：

- ・メシル酸イマチニブ治療で腫瘍増悪したか，又は不耐容となった消化管間質腫瘍（GIST）（1.1）
- ・進行性腎細胞癌（RCC）（1.2）
- ・切除不能な局所進行性又は転移性の進行性高分化型膵内分泌腫瘍（pNET）（1.3）

-----用法及び用量-----

GIST及びRCC：

- ・1日1回50 mg経口投与，食事の有無を問わず，4週間投与後2週間休薬（2.1）

pNET：

- ・1日1回37.5 mg経口投与，食事の有無を問わず，休薬期間なしに継続（2.2）

用量調節：

- ・ 個々の患者の安全性及び忍容性に基づいて、休薬及び（又は）12.5 mgの用量調節が推奨される。
(2.3)

-----**剤型及び含量**-----

- ・ カプセル：12.5 mg, 25 mg, 50 mg (3)

-----**禁忌**-----

- ・ なし (4)

-----**警告及び使用上の注意**-----

- ・ 肝不全を含む肝毒性が確認されている。治療開始前、各治療サイクル期間中、臨床的に必要な場合は肝機能検査値をモニターすること。グレード3又は4の薬剤に関連した肝機能関連の有害事象がみられたときはスーテントを中断し、回復がみられない場合は中止する。その後に患者の肝機能検査値が重症化した場合や他の肝不全の徴候及び症状を示した場合は、スーテントを再開してはならない。(5.1)
- ・ 妊娠可能な女性には、胎児に有害な影響を及ぼすおそれがある旨を説明し、妊娠しないよう指導する必要がある。(5.2)
- ・ 正常下限を下回る左室駆出率の低下を含む心毒性及び心不全による死亡が認められた。うっ血性心不全の徴候及び症状をモニターすること。(5.3)
- ・ QT間隔延長及びトルサード ド ポアントが認められた。QT間隔延長を起こすリスクが高い患者には慎重に投与すること。スーテントを投与する場合には、投与時の心電図及び電解質のモニタリングの実施を検討すること。(5.4)
- ・ 高血圧を生じることがある。血圧をモニターし、必要に応じて治療すること。(5.5)
- ・ 腫瘍による出血をはじめとする出血事象が認められた。全血球計算及び身体診察を逐次実施すること。(5.6)
- ・ 顎骨壊死が報告されている。スーテント投与前に予防的歯科治療を考慮すること。特にビスホスホネートの静注製剤を投与されている患者に対しては、可能な限り侵襲的歯科処置を避けること。(5.7)
- ・ 主に腫瘍量の多いGISTとRCC患者で、腫瘍崩壊症候群（TLS）が報告されている。このような患者では観察を十分に行い、臨床所見に基づいた処置を行うこと。(5.8)
- ・ 甲状腺機能障害を起こすことがある。甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を示唆する徴候及び（又は）症状が認められる患者については、甲状腺機能検査によるモニタリングを実施して、標準的な治療方法に従って治療する必要がある。(5.9)
- ・ 大がかりな手術を受ける患者においては、スーテント治療の一時的な中断が推奨される。
(5.10)
- ・ 動物において副腎出血が認められた。手術、外傷又は重症感染などによるストレスがある場合には、副腎機能をモニターすること。(5.11)

-----**副作用**-----

- ・最もよくみられる副作用（発現率20%以上）は、疲労、無力症、発熱、下痢、悪心、粘膜炎／口内炎、嘔吐、消化不良、腹痛、便秘、高血圧、末梢性浮腫、発疹、手足症候群、皮膚変色、皮膚乾燥、毛髪変色、味覚変化、頭痛、背部痛、関節痛、四肢痛、咳嗽、呼吸困難、食欲不振及び出血である。(6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer, Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

-----薬物相互作用-----

- ・ CYP3A4阻害剤：強力なCYP3A4阻害剤を併用する場合にはスーテントの減量を考慮すること (7.1)
- ・ CYP3A4誘導剤：CYP3A4誘導剤を併用する場合にはスーテントの増量を考慮すること (7.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FD-Aapproved patient labeling.

改訂: 4/2012

全指示情報: 内容*

警告: 肝毒性

1 効能又は効果

- 1.1 消化管間質腫瘍
- 1.2 進行腎細胞癌
- 1.3 進行性膵内分泌腫瘍

2 用法及び用量

- 2.1 GIST及びRCCに対する推奨用量
- 2.2 pNETに対する推奨用量
- 2.3 用量調節

3 製剤及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 肝毒性
- 5.2 妊娠
- 5.3 左室機能不全
- 5.4 QT間隔延長及びトルサード ド ポアント
- 5.5 高血圧
- 5.6 出血事象
- 5.7 顎骨壊死
- 5.8 腫瘍崩壊症候群
- 5.9 甲状腺機能障害
- 5.10 創傷治癒

- 5.11 副腎機能不全
- 5.12 臨床検査
- 6 副作用
 - 6.1 GIST試験Aにおける有害事象
 - 6.2 未治療RCCを対象にした試験でみられた有害事象
 - 6.3 第Ⅲ相pNET試験における有害事象
 - 6.4 静脈血栓塞栓性事象
 - 6.5 可逆性後白質脳症症候群
 - 6.6 脾臓及び肝機能
 - 6.7 市販後の使用経験
- 7 薬物相互作用
 - 7.1 CYP3A4阻害剤
 - 7.2 CYP3A4誘導剤
 - 7.3 CYPの阻害及び誘導剤に関する*in vitro*試験
- 8 特別な集団における使用
 - 8.1 妊婦
 - 8.3 授乳婦
 - 8.4 小児
 - 8.5 高齢者
 - 8.6 肝機能障害を有する者
 - 8.7 腎機能障害を有する者
- 10 過量投与
- 11 組成・性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.3 薬物動態
 - 12.4 心臓電気生理
- 13 非臨床毒性試験成績
 - 13.1 がん原性・遺伝毒性・受胎能への影響
- 14 臨床成績
 - 14.1 消化管間質腫瘍
 - 14.2 腎細胞癌
 - 14.3 脾内分泌腫瘍
- 16 供給形態・保管及び取り扱い
- 17 患者指導情報
 - 17.1 胃腸障害
 - 17.2 皮膚への影響

17.3 その他の共通事象

17.4 筋骨格障害

17.5 併用薬

17.6 FDA-承認患者ラベル

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION:**警告： 肝毒性**

臨床試験及び市販後の使用経験において、肝毒性が観察されている。この肝毒性は重度と考えられ、死亡が報告されている。[警告及び使用上の注意 (5.1) を参照のこと]

1 効能・効果**1.1 消化管間質腫瘍（GIST）**

スーテントは、メシル酸イマチニブによる治療で腫瘍増悪したか、又は不耐容となった消化管間質腫瘍の治療に使用する。

1.2 進行腎細胞癌（RCC）

スーテントは、進行腎細胞癌の治療に使用する。

1.3 進行性膵内分泌腫瘍（pNET）

スーテントは、切除不能な局所進行又は転移性の進行性高分化型膵内分泌腫瘍の治療に使用する。

2 用法・用量**2.1 GIST 及び RCC に対する推奨用量**

GIST 及び進行 RCC に対するスーテントの推奨用量は、1 日 1 回 50 mg 経口投与とし、4 週間投与後に 2 週間休薬する。スーテントは食事の有無を問わず服用してよい。

2.2 pNET に対する推奨用量

pNET に対するスーテントの推奨用量は、1 日 1 回 37.5 mg 経口投与とし、計画された休薬期間を設けず連日継続投与する。スーテントは食事の有無に関係なく投与できる。

2.3 用量調節

個々の患者の安全性及び忍容性に基づいて、投与の中断及び（又は）12.5 mg の増量又は減量による用量調節が推奨される。第Ⅲ相 pNET 試験における 1 日最大投与量は 50 mg であった。

ケトコナゾールのような強力な CYP3A4 阻害剤はスニチニブの血漿中濃度を上昇させる可能性がある。酵素阻害作用がない、又は弱い別の併用薬の選択が推奨される。強力な CYP3A4 阻害剤と併用投与する場合は、最低限スーテント 37.5 mg/日（GIST 及び RCC）又は 25 mg/日（pNET）までの減量を考慮すること（「薬物相互作用（7.1）」及び「臨床薬理（12.3）」参照）。

リファンピシンのような CYP3A4 誘導剤は、スニチニブの血漿中濃度を低下させる可能性がある。

る。酵素誘導作用がない、又は弱い別の併用薬を別途選択することが推奨される。CYP3A4 誘導剤と併用投与する場合は、最大限スーテント 87.5 mg/日 (GIST 及び RCC) 又は 62.5 mg/日 (pNET) までの増量を考慮すること。用量を増量する場合、毒性について十分に観察を行うこと（「薬物相互作用 (7.1)」及び「臨床薬理 (12.3)」参照）。

3 製剤及び含量

12.5 mg カプセル：

濃赤褐色のキャップに“Pfizer”，濃赤褐色のボディに“STN 12.5 mg”と白色インクで印字されている硬カプセル。

25 mg カプセル：

淡黄褐色のキャップに“Pfizer”，濃赤褐色のボディに“STN 25 mg”と白色インクで印字されている硬カプセル。

50 mg カプセル：

淡黄褐色のキャップに“Pfizer”，淡黄褐色のボディに“STN 50 mg”と白色インクで印字されている硬カプセル。

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 肝毒性

スーテントは、肝不全又は死亡に至る肝毒性を認めることがある。臨床試験 [7/2281 (0.3%)] 及び市販後の使用経験では、肝不全が認められた。肝不全の徴候には黄疸、トランスアミナーゼ上昇及び（又は）高ビリルビン血症があり、脳症、凝血異常及び（又は）腎不全を伴う。治療開始前、各治療サイクル期間中、臨床的に必要な場合は肝機能検査値（ALT、AST、ビリルビン）をモニターすること。グレード3又は4の薬剤に関連した肝機能関連の有害事象がみられた場合、スーテントを中断し、回復が見られない場合は中止する。その後に患者が肝機能検査の重症化を経験した場合や他の肝不全の徴候及び症状を示した場合は、スーテントを再開してはならない。

ALT 又は AST が ULN の 2.5 倍を超える患者（肝転移が原因の場合は ULN の 5 倍を超える患者）で安全性は確立されていない。

5.2 妊娠

妊婦に投与した場合、スーテントは胎児に害を及ぼす可能性がある。血管新生は胚及び胎児の発達に不可欠な要素であるため、スーテントを服用した場合、血管新生の阻害により妊娠に有害

な影響を及ぼす可能性がある。ラット及びウサギを対象とした動物の生殖試験では、スニチニブに催奇性、胚毒性、胎児毒性が認められた。妊婦において、適切でよく管理されたスーテントの試験は実施されていない。もし妊娠中に本剤を使用したり、本剤の服用中に患者が妊娠したりした場合には、胎児への潜在的な危険性について患者に知らせるべきである。妊娠可能な女性には、スーテントによる治療を受けている間は避妊するよう指示すること。

5.3 左室機能不全

症候性うっ血性心不全（CHF）の臨床症状が認められる場合は、スーテントの治療の中止が推奨される。CHF の臨床所見は認められないが、駆出率が 50%未満かつベースラインから 20%を超えて低下している場合は、スーテントの投与を中断するか投与量を減量すること。

市販後の使用経験では、致死的なものも含め、心不全、心筋障害、心筋症などの心血管事象が報告されている。GIST 及び RCC の場合、プラセボ又はインターフェロン-α（IFN-α）のいずれかを投与している患者と比較すると、スーテント投与患者に左室駆出率（LVEF）の低下が多くみられた。GIST 試験 A の二重盲検治療段階では、スーテント群の 22/209 例（11%）とプラセボ群の 3/102 例（3%）に LLN 未満への LVEF 低下（因果関係を問わない）が認められた。スーテント群の GIST 患者 22 例中 9 例に認められた LVEF の変化は、処置をすることなく回復した。5 例では、処置後に LVEF の回復が認められた（用量減量 1 例、降圧薬又は利尿薬の追加 4 例）。6 例は回復が確認されないまま治験を中止した。さらに、スーテント群の 3 例ではグレード 3 の左室収縮能に低下を認め、LVEF が 40%未満まで低下した。これらのうち 2 例は、以後の治療薬投与を受けずに死亡した。プラセボ群の GIST 患者にグレード 3 の LVEF 低下は認められなかった。GIST 試験 A の二重盲検治療段階では、スーテント群 1 例とプラセボ群 1 例が心不全の診断で死亡、スーテント群 2 例とプラセボ群 2 例が因果関係を問わない心停止のため死亡した。

未治療の進行性腎細胞癌（RCC）患者を対象にした試験では、スーテント群の 103/375 例（27%）及び IFN-α群の 54/360 例（15%）に LLN を下回る LVEF の低下が認められた。スーテント群の 26 例（7%）及び IFN-α群の 7 例（2%）では、LVEF がベースライン値から 20%超低下して 50%未満になっていた。スーテント群の 4 例（1%）に左室機能不全が報告されたほか、2 例（<1%）にうっ血性心不全（CHF）が報告されていた。

第Ⅲ相 pNET 試験では、心不全による死亡がスーテント群の 2/83（2%）例で報告されたが、プラセボ群での報告はなかった。

スーテント投与前 12 ヶ月以内に心筋梗塞（重症／不安定狭心症を含む）、冠動脈／末梢動脈バイパス移植術、症候性うっ血性心不全（CHF）、脳血管発作又は一過性虚血発作、肺塞栓症のような心疾患を発症した患者は、スーテント臨床試験から除外した。これらの合併症を有する患者で薬剤に関連した左室機能不全の発症リスクが高くなるかどうかは不明である。医師は、本剤の投与により得られる有益性がこのような危険性を上回るかどうか判断すること。上記のような病歴を有する患者にスーテントを投与する場合、スーテントの投与中は、CHF の臨床徴候及び症状について十分に観察を行うこと。このような患者に対するスーテントの投与中は、ベースライン時及びその後の定期的な LVEF の評価を考慮すること。心臓の危険因子がない患者では、駆出率のベースライン評価を考慮してもよい。

5.4 QT 間隔延長及びトルサード ド ポアント

スーテントが用量依存的に QT 間隔を延長させることが明らかにされている。QT 間隔延長により、トルサード ド ポアントをはじめとする心室性不整脈のリスクが増大する。スーテントを投与した患者の 0.1%未満にトルサード ド ポアントが認められている。

スーテントは、QT 間隔延長の既往歴のある患者、抗不整脈剤を服用している患者、心疾患、徐脈もしくは電解質異常の既往のある患者には注意して使用すること。スーテントを投与する場合には、投与中の心電図及び電解質（マグネシウム、カリウム）の定期的モニタリングを検討する必要がある。スニチニブの血漿中濃度を上昇させる可能性がある強力な CYP3A4 阻害剤と併用する場合、スーテントの用量を減量して注意して使用すること [用法及び用量 (2.2) 参照]。

5.5 高血圧

高血圧について観察を行い、必要に応じて標準的な降圧療法を実施すること。重症の高血圧の場合、高血圧がコントロールされるまではスーテント投与を一時的に中断することが推奨される。

スーテントを投与された未治療 RCC 患者のうち、スーテント群の 127/375 例 (34%) に高血圧が認められたのに対し、IFN- α 群では 13/360 例 (4%) であった。未治療の RCC 患者のうち、グレード 3 の高血圧が認められたのはスーテント群で 50/375 例 (13%)、IFN- α 群で 1/360 例 (<1%) であった。GIST 患者では、全グレードの高血圧の発現数にスーテント群とプラセボ群との差はみられなかったが、グレード 3 の高血圧については、スーテント群の 9/202 例 (4%) に報告されていたのに対し、プラセボ群では 1 例も報告されていなかった。第Ⅲ相 pNET 試験では、スーテント群の 22/83 例 (27%)、プラセボ群の 4/82 例 (5%) で高血圧が認められた。グレード 3 の高血圧を報告した pNET 患者は、スーテント群が 8/83 例 (10%)、プラセボ群が 1/82 例 (1%) であった。グレード 4 の高血圧は報告されていなかった。未治療 RCC を対象にした試験ではスーテント群の 21/375 例 (6%) が、pNET 患者では 7/83 例 (8%) が高血圧によりスーテントを減量したか又は投与を一時的に遅らせた。4 例の未治療 RCC 患者（うち 1 例は悪性高血圧）、1 例の pNET 患者が高血圧のために治療を中止したが GIST の試験では高血圧のために治療を中止した症例はなかった。重症高血圧（収縮期血圧 > 200 mmHg 又は拡張期血圧 > 110 mmHg）が認められたのは、GIST の試験でスーテント群の 8/202 例 (4%) 及びプラセボ群の 1/102 例 (1%)、未治療 RCC の試験でスーテント群の 32/375 例 (9%) 及び IFN- α 群の 3/360 例 (1%)、pNET の試験でスーテント群の 8/80 例 (10%) 及びプラセボ群の 2/76 例 (3%) であった。

5.6 出血事象

致死的なものも含め、市販後の使用経験を通じて報告された出血事象には胃腸出血、呼吸器出血、腫瘍出血、尿路出血、脳出血があった。臨床試験でスーテントを投与された未治療 RCC 患者では、スーテント群の 140/375 例 (37%) に出血事象が認められたのに対し、IFN- α 群では 35/360 例 (10%) であった。GIST 試験 A の二重盲検治療段階では、スーテント群の 37/202 例 (18%) に出血事象が認められたのに対し、プラセボ群では 17/102 例 (17%) であった。最も多く報告された出血性有害事象は鼻出血であった。鼻出血以外の出血事象は、第Ⅲ相 pNET 試験におけるスー

テント群の 18/83 例 (22%)、プラセボ群の 8/82 例 (10%) で生じた。鼻出血を報告した pNET 患者は、スーテント群で 17/83 例 (20%)、プラセボ群で 4 例 (5%) であった。これより頻度が少なかったものの GIST、RCC、pNET の患者に発現した出血事象には、直腸出血、歯肉出血、上部消化管出血、性器出血及び創傷出血がある。GIST 試験 A の二重盲検治療段階では、スーテント群の 14/202 例 (7%) 及びプラセボ群の 9/102 例 (9%) にグレード 3 又は 4 の出血事象が認められた。さらに、GIST 試験 A でプラセボを投与されていた 1 例が、第 2 サイクル中に致死的な胃腸出血事象を発現した。RCC 患者にみられたほとんどの事象がグレード 1 又は 2 のものであったが、未治療患者 1 例にグレード 5 の胃出血事象が 1 件認められた。pNET 試験では、スーテント群の 1/83 例 (1%) にグレード 3 の鼻出血がみられたが、他にグレード 3 又は 4 の出血事象を発現した患者はいなかった。プラセボ群の pNET 患者では、3/82 例 (4%) にグレード 3 又は 4 の出血事象が確認された。

腫瘍に関連する出血がスーテントによる治療を受けた患者で確認されている。このような事象は、突発的に発現するおそれがあり、肺腫瘍を有する患者の場合には生命を脅かす重症の咯血又は肺出血を呈することもある。MRCC、GIST、転移性肺癌のスーテント治療患者において、肺出血の症例が、致死的なものも含め、臨床試験でみとめられ、市販後の使用経験で報告されている。スーテントの肺癌患者への使用は承認されていない。因果関係を問わないグレード 3 及び 4 の腫瘍出血が、GIST 試験 A のスーテント群の GIST 患者 202 例中 5 例 (3%) で発現した。腫瘍出血は、最短でサイクル 1、最長でサイクル 6 で認められた。これら 5 例中 1 例は、腫瘍出血の発現後には治験薬投与は中止された。他の 4 例では、腫瘍出血による投与の中止又は延期はなかった。GIST 試験 A のプラセボ群の患者では、腫瘍内出血は認められなかった。腫瘍出血は、MRCC 患者では認められていない。これらの事象の臨床評価を実施する場合には、全血球計算 (CBC) 及び身体診察を含めること。

重篤で、場合によっては致死的な消化管穿孔を含む消化管合併症が、スーテントによる治療を受けた腹腔内悪性腫瘍患者で稀に発現している。

5.7 顎骨壊死 (ONJ)

臨床試験において顎骨壊死がみとめられ、顎骨壊死が市販後の使用経験で報告されている。ビスホスホネート製剤や歯科疾患のような他のリスクファクターが同時にある場合は、顎骨壊死のリスクを増加させる可能性がある。

5.8 腫瘍崩壊症候群 (TLS)

MRCC、GISTのスーテント治療患者において主に、TLSの症例が、致死的なものも含め、臨床試験でみとめられ、市販後の使用経験で報告されている。一般的にTLSのリスクがある患者は、治療開始前の腫瘍量の多い患者である。このような患者では十分に観察を行い、臨床所見に基づいた処置を行うこと。

5.9 甲状腺機能障害

ベースライン時に甲状腺機能の臨床検査を行うことが推奨されており、甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症患者はスーテント投与を開始する前に標準的な治療方法に従って治療する必要がある。スーテント投与に際しては、全例の甲状腺機能障害の徴候及び症状を綿密に観察する必要がある。甲状腺機能障害を示唆する徴候及び（又は）症状が認められる患者については、甲状腺機能の検査により観察し、標準的な治療方法で治療すべきである。

因果関係を問わない後天性甲状腺機能低下症は、スーテント投与群の 8 例の GIST 患者（4%）で認められたのに対し、プラセボ群では 1 例（1%）であった。未治療 RCC を対象にした試験では、甲状腺機能低下症が副作用として報告されていたのはスーテント群の 61 例（16%）及び IFN- α 群の 3 例（1%）であった。第Ⅲ相 pNET 試験では、スーテント群の 6/83 例（7%）、プラセボ群の 1/82 例（1%）で甲状腺機能低下症が副作用として報告された。

甲状腺機能亢進症を発症した症例（一部はその後甲状腺機能低下症を発症）が臨床試験及び市販後の使用経験を通じて報告されている。

5.10 創傷治癒

スーテント治療中に創傷治癒障害が報告されている。大がかりな手術を受ける患者においては、予防的な理由でスーテント治療の一時的な中断が推奨される。大がかりな手術後の治療再開のタイミングに関する臨床経験は限られている。そのため、スーテント治療再開の決定は、手術からの回復の臨床的判断に基づいて行うべきである。

5.11 副腎機能不全

スーテントを処方する医師は、患者が外科手術、外傷、又は重症の感染のようなストレスにさらされている場合、副腎機能不全について観察すること。

副腎毒性は、ラット及びサルを用いた 14 日間～9 ヶ月間の非臨床反復投与試験において、臨床試験における AUC の 0.7 倍という低い血漿中曝露量で確認された。副腎の組織学的変化は、出血、壊死、うっ血、肥大及び炎症を特徴としていた。臨床試験では、スーテントを 1 サイクル以上投与した患者 336 例の CT/MRI 画像から、副腎出血又は壊死を示す所見は認められなかった。複数のスーテント臨床試験にわたり合計約 400 例に対して副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）刺激試験を実施した。ベースラインで ACTH 刺激試験が正常であった患者のうち 1 例で、投与期間中一貫して検査値異常が認められた。これらの検査値異常とスーテント投与との関連は不明であるが、スーテント投与と関連があるかもしれない。ベースラインが正常で最終試験で異常値が示された 11 例における刺激後のコルチゾールのピーク値は 12～16.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ （正常範囲 18 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 超）であった。これらのいずれの患者においても、副腎機能不全の臨床所見は報告されなかった。

5.12 臨床検査

スーテントによる治療を受ける患者では、各投与サイクル開始時に血小板数を含む血算及びリンを含む血液生化学検査を実施すること。

6 副作用

以下に記載したデータは、GIST の治療のためにプラセボ対照試験の二重盲検治療段階 [臨床試験 (14.1) を参照] に参加した患者 (n=202), RCC の治療のために実薬対照試験 [臨床試験 (14.2) を参照] に参加した患者 (n=375), 又は pNET の治療のためにプラセボ対照試験 [臨床試験 (14.3) を参照] に参加した患者 (n=83) の計 660 例のスーテント曝露患者からの結果を示すものである。GIST 及び RCC 患者はスケジュール 4/2 で開始用量 50 mg を 1 日 1 回経口投与し、このサイクルを繰り返した。pNET 患者は、休薬期間なしで開始用量 37.5 mg の 1 日 1 回の経口投与を受けた。

GIST, RCC, pNET 患者における主な副作用 (発現率 20%以上) は、疲労、無力症、発熱、下痢、悪心、粘膜炎・口内炎、嘔吐、消化不良、腹痛、便秘、高血圧、末梢性浮腫、発疹、手足症候群、皮膚変色、皮膚乾燥、毛髪変色、味覚変化、頭痛、背部痛、関節痛、四肢痛、咳嗽、呼吸困難、食欲不振及び出血であった。重篤な副作用である肝毒性、左室機能不全、QT 間隔延長、出血、高血圧、甲状腺機能障害及び副腎機能不全については、警告及び使用上の注意 (5) の項で述べている。GIST, RCC, pNET の試験において認められたその他の副作用は以下のとおりである。

臨床試験は広範囲のさまざまな条件下で実施されるため、ある薬剤に関する臨床試験で観察された副作用発現率と別の薬剤に関する臨床試験での副作用発現率を直接比較することはできないし、実地医療で観察される発現率を示すものでもない。

6.1 GIST 試験 A における有害事象

中間解析時点における盲検下での治験薬投与期間の中央値は、スーテント群が 2 サイクル (平均 3.0 サイクル, 範囲: 1~9 サイクル), プラセボ群が 1 サイクル (平均 1.8 サイクル, 範囲: 1~6 サイクル) であった。スーテント群の 23 例 (11%) で用量を減量したが、プラセボ群では用量を減量した症例はなかった。投与を中断したのは、スーテント群の 59 例 (29%) とプラセボ群の 31 例 (30%) であった。投与中止に至った因果関係を問わない、非致死的な有害事象は、スーテント群 7%, プラセボ群 6% であった。

両投与群において、因果関係を問わない有害事象の大部分はグレード 1 又は 2 であった。二重盲検治療段階における因果関係を問わないグレード 3 又は 4 の有害事象は、スーテント群の 56% とプラセボ群の 51% で報告された。表 1 は、二重盲検治療段階でスーテント群の患者に多く発現した因果関係を問わない有害事象 (発現率 10%以上) であって、プラセボ群に比してスーテント群に多く報告された有害事象の発現率を比較したものである。

表 1 GIST 試験 A の二重盲検治療段階においてスーテント群の GIST 患者の 10%以上でプラセボ群の GIST 患者よりも多く報告された因果関係を問わない有害事象*

副作用, 例数 (%)	GIST			
	スーテント (n=202)		プラセボ (n=102)	
	全グレード	グレード 3/4	全グレード	グレード 3/4
有害事象発現例数		114 (56)		52 (51)
胃腸障害				
下痢	81 (40)	9 (4)	27 (27)	0 (0)
粘膜炎/口内炎	58 (29)	2 (1)	18 (18)	2 (2)
便秘	41 (20)	0 (0)	14 (14)	2 (2)

心臓障害 高血圧	31 (15)	9 (4)	11 (11)	0 (0)
皮膚障害 皮膚変色	61 (30)	0 (0)	23 (23)	0 (0)
発疹	28 (14)	2 (1)	9 (9)	0 (0)
手足症候群	28 (14)	9 (4)	10 (10)	3 (3)
神経系障害 味覚変化	42 (21)	0 (0)	12 (12)	0 (0)
筋骨格系障害 筋痛／四肢痛	28 (14)	1 (1)	9 (9)	1 (1)
代謝・栄養障害 食欲不振	67 (33)	1 (1)	30 (29)	5 (5)
無力症	45 (22)	10 (5)	11 (11)	3 (3)

* 有害事象共通用語基準 (CTCAE), Version 3.0

a) 食欲減退を含む

GIST 試験 A の二重盲検治療段階における粘膜炎／口内炎以外の口腔内痛は、スーテント群の 12 例 (6%) とプラセボ群の 3 例 (3%) で発現した。毛髪変色は、スーテント群の 15 例 (7%) とプラセボ群の 4 例 (4%) で発現した。脱毛症は、スーテント群の 10 例 (5%) とプラセボ群の 2 例 (2%) で発現した。

表 2 には主な (発現率 10%以上) 因果関係を問わない臨床検査値異常を示す。

表 2 GIST 試験 A の二重盲検治療段階におけるスーテント群又はプラセボ群の GIST 患者の 10% 以上で報告された因果関係を問わない臨床検査値異常*

臨床検査, 例数 (%)	GIST			
	スーテント (n=202)		プラセボ (n=102)	
	全グレード*	グレード 3/4 ^{a)}	全グレード*	グレード 3/4 ^{b)}
臨床検査値異常発現例数		68 (34)		22 (22)
胃腸障害				
AST／ALT	78 (39)	3 (2)	23 (23)	1 (1)
リパーゼ	50 (25)	20 (10)	17 (17)	7 (7)
アルカリホスファターゼ	48 (24)	7 (4)	21 (21)	4 (4)
アミラーゼ	35 (17)	10 (5)	12 (12)	3 (3)
総ビリルビン	32 (16)	2 (1)	8 (8)	0 (0)
間接ビリルビン	20 (10)	0 (0)	4 (4)	0 (0)
心臓障害				
LVEF 低下	22 (11)	2 (1)	3 (3)	0 (0)
腎・代謝障害				
クレアチニン	25 (12)	1 (1)	7 (7)	0 (0)
低カリウム血症	24 (12)	1 (1)	4 (4)	0 (0)
高ナトリウム血症	20 (10)	0 (0)	4 (4)	1 (1)
血液学的検査値異常				
好中球	107 (53)	20 (10)	4 (4)	0 (0)
リンパ球	76 (38)	0 (0)	16 (16)	0 (0)
血小板	76 (38)	10 (5)	4 (4)	0 (0)
ヘモグロビン	52 (26)	6 (3)	22 (22)	2 (2)

LVEF=左室駆出率

*有害事象共通用語基準 (CTCAE), Version 3.0

a) スーテント群におけるグレード 4 の臨床検査値異常には、アルカリホスファターゼ (1%), リパーゼ (2%), クレアチニン (1%), 低カリウム血症 (1%), 好中球 (2%), ヘモグロビン (2%) 及び血小板 (1%) を含む。

b) プラセボ群におけるグレード 4 の臨床検査値異常には、アミラーゼ (1%), リパーゼ (1%) 及びヘモグロビン (2%) を含む。

中間解析後、試験が開鍵され、プラセボ群の患者にオープンラベルのステントを受ける機会が与えられた〔臨床試験（14.1）を参照〕。ステント群に割り付けられた 241 例では、139 例が二重盲検及びオープンラベル治療段階の双方でステントを受け、ステント治療期間の中央値は 6 サイクル（平均 8.5 サイクル、範囲：1～44 サイクル）であった。最終的にオープンラベルのステント治療を受けた 255 例における開鍵時点からの治験薬投与期間の中央値は、6 サイクル（平均 7.8 サイクル、範囲：1～37 サイクル）であった。全部で 118 例（46%）に投与の中断、72 例（28%）に減量が必要であった。投与中止に至った因果関係を問わない有害事象の発現率は 20% であった。オープンラベル治療段階でステントを受けた患者で最もよくみられた、グレード 3 又は 4 の因果関係を問わない有害事象は、疲労（10%）、高血圧（8%）、無力症（5%）、下痢（5%）、手足症候群（5%）、悪心（4%）、腹痛（3%）、食欲不振（3%）、粘膜炎（2%）、嘔吐（2%）、甲状腺機能低下症（2%）であった。

6.2 未治療 RCC を対象にした試験でみられた有害事象

未治療 RCC を対象にした試験の as-treated 患者集団は 735 例であり、内訳は、ステント群が 375 例、IFN- α 群が 360 例であった。治療期間の中央値は、ステント群が 11.1 カ月（0.4～46.1 カ月）、IFN- α 群が 4.1 カ月（0.1～45.6 カ月）であった。ステント群の 202 例（54%）及び IFN- α 群の 141 例（39%）が投与を中断し、ステント群の 194 例（52%）及び IFN- α 群の 98 例（27%）が投与量を減量した。投与中止に至った有害事象の発現率は、ステント群が 20%、IFN- α 群が 24%であった。両試験群における因果関係を問わない有害事象のほとんどが、グレード 1 又は 2 であった。ステント群の 77%及び IFN- α 群の 55%の患者にグレード 3 又は 4 の因果関係を問わない有害事象が報告された。

表 3 は、ステント群及び IFN- α 群で報告された因果関係を問わない主な有害事象（発現率 10% 以上）の発現率を比較したものである。

表 3 ステント群又はインターフェロン- α 群の RCC 患者の 10%以上で報告された有害事象

副作用, n (%)	未治療の RCC 患者			
	ステント (n=375)		IFN- α (n=360)	
	全グレード	グレード 3/4 ^{a)}	全グレード	グレード 3/4 ^{b)}
副作用発現例数	372 (99)	290 (77)	355 (99)	197 (55)
全身				
疲労	233 (62)	55 (15)	202 (56)	54 (15)
無力症	96 (26)	42 (11)	81 (22)	21 (6)
発熱	84 (22)	3 (1)	134 (37)	1 (<1)
体重減少	60 (16)	1 (<1)	60 (17)	3 (1)
悪寒	53 (14)	3 (1)	111 (31)	0 (0)
胸痛	50 (13)	7 (2)	24 (7)	3 (1)
インフルエンザ様疾患	18 (5)	0 (0)	54 (15)	1 (<1)
胃腸障害				
下痢	246 (66)	37 (10)	76 (21)	1 (<1)
悪心	216 (58)	21 (6)	147 (41)	6 (2)
粘膜炎・口内炎	178 (47)	13 (3)	19 (5)	2 (<1)
嘔吐	148 (39)	19 (5)	62 (17)	4 (1)
消化不良	128 (34)	8 (2)	16 (4)	0 (0)

腹痛 ^{c)}	113 (30)	20 (5)	42 (12)	5 (1)
便秘	85 (23)	4 (1)	49 (14)	1 (<1)
口内乾燥	50 (13)	0 (0)	27 (7)	1 (<1)
胃食道逆流性疾患・逆流性食道炎	47 (12)	1 (<1)	3 (1)	0 (0)
鼓腸	52 (14)	0 (0)	8 (2)	0 (0)
口腔内痛	54 (14)	2 (<1)	2 (1)	0 (0)
舌痛	40 (11)	0 (0)	2 (1)	0 (0)
痔核	38 (10)	0 (0)	6 (2)	0 (0)
心臓障害				
高血圧	127 (34)	50 (13)	13 (4)	1 (<1)
末梢性浮腫	91 (24)	7 (2)	17 (5)	2 (1)
駆出率減少	61 (16)	10 (3)	19 (5)	6 (2)
皮膚障害				
発疹	109 (29)	6 (2)	39 (11)	1 (<1)
手足症候群	108 (29)	32 (8)	3 (1)	0 (0)
皮膚変色／黄色皮膚	94 (25)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
皮膚乾燥	85 (23)	1 (<1)	26 (7)	0 (0)
毛髪変色	75 (20)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
脱毛症	51 (14)	0 (0)	34 (9)	0 (0)
未治療の RCC 患者				
副作用, n (%)	スーテント (n=375)		IFN-α (n=360)	
	全グレード	グレード 3/4 ^{a)}	全グレード	グレード 3/4 ^{b)}
副作用発現例数	372 (99)	290 (77)	355 (99)	197 (55)
紅斑	46 (12)	2 (<1)	5 (1)	0 (0)
そう痒症	44 (12)	1 (<1)	24 (7)	1 (<1)
神経障害				
味覚変化 ^{d)}	178 (47)	1 (<1)	54 (15)	0 (0)
頭痛	86 (23)	4 (1)	69 (19)	0 (0)
浮動性めまい	43 (11)	2 (<1)	50 (14)	2 (1)
筋骨格系障害				
背部痛	105 (28)	19 (5)	52 (14)	7 (2)
関節痛	111 (30)	10 (3)	69 (19)	4 (1)
四肢痛／四肢不快感	150 (40)	19 (5)	107 (30)	7 (2)
内分泌系障害				
甲状腺機能低下症	61 (16)	6 (2)	3 (1)	0 (0)
呼吸器系障害				
咳嗽	100 (27)	3 (1)	51 (14)	1 (<1)
呼吸困難	99 (26)	24 (6)	71 (20)	15 (4)
鼻咽頭炎	54 (14)	0 (0)	8 (2)	0 (0)
口腔咽頭痛	51 (14)	2 (<1)	9 (2)	0 (0)
上気道感染	43 (11)	2 (<1)	9 (2)	0 (0)
代謝・栄養障害				
食欲不振 ^{e)}	182 (48)	11 (3)	153 (42)	7 (2)
出血性障害				
出血 (部位を問わず)	140 (37)	16 (4) ^{f)}	35 (10)	3 (1)
精神障害				
不眠症	57 (15)	3 (<1)	37 (10)	0 (0)
うつ病 ^{g)}	40 (11)	0 (0)	51 (14)	5 (1)

*有害事象共通用語基準 (CTCAE), Version 3.0

- a) スーテント群にみられたグレード4の有害事象には、背部痛 (1%), 関節痛 (<1%), 呼吸困難 (<1%), 無力症 (<1%), 疲労 (<1%), 四肢痛 (<1%) 及び発疹 (<1%) があった。
- b) IFN-α群にみられたグレード4の有害事象には、呼吸困難 (1%), 疲労 (1%), 腹痛 (<1%) 及びうつ病 (<1%) があった。
- c) 側腹部痛を含む
- d) 味覚消失, 味覚減退及び味覚異常を含む
- e) 食欲減退を含む
- f) グレード5の胃出血 (1例) を含む

g) 抑うつ気分を含む

因果関係を問わないグレード 3/4 の臨床検査値異常を表 4 に示す。

表 4 スーテント群又はインターフェロン-α 群の未治療 RCC 患者の 10%以上で報告された臨床検査値異常

検査項目, n (%)	未治療の RCC 患者			
	スーテント (n=375)		IFN-α (n=360)	
	全グレード*	グレード 3/4 ^{a)}	全グレード*	グレード 3/4 ^{b)}
胃腸障害				
AST	211 (56)	6 (2)	136 (38)	8 (2)
ALT	192 (51)	10 (3)	144 (40)	9 (2)
リパーゼ	211 (56)	69 (18)	165 (46)	29 (8)
アルカリホスファターゼ	171 (46)	7 (2)	132 (37)	6 (2)
アミラーゼ	130 (35)	22 (6)	114 (32)	12 (3)
総ビリルビン	75 (20)	3 (1)	8 (2)	0 (0)
間接ビリルビン	49 (13)	4 (1)	3 (1)	0 (0)
腎・代謝障害				
クレアチニン	262 (70)	2 (<1)	183 (51)	1 (<1)
クレアチンキナーゼ	183 (49)	9 (2)	40 (11)	4 (1)
尿酸	173 (46)	54 (14)	119 (33)	29 (8)
カルシウム減少	156 (42)	4 (1)	145 (40)	4 (1)
リン	116 (31)	22 (6)	87 (24)	23 (6)
アルブミン	106 (28)	4 (1)	72 (20)	0 (0)
ブドウ糖増加	86 (23)	21 (6)	55 (15)	22 (6)
ナトリウム減少	75 (20)	31 (8)	55 (15)	13 (4)
ブドウ糖減少	65 (17)	0 (0)	43 (12)	1 (<1)
カリウム増加	61 (16)	13 (3)	61 (17)	15 (4)
カルシウム増加	50 (13)	2 (<1)	35 (10)	5 (1)
カリウム減少	49 (13)	3 (1)	7 (2)	1 (<1)
ナトリウム増加	48 (13)	0 (0)	38 (10)	0 (0)
血液学的検査				
好中球	289 (77)	65 (17)	178 (49)	31 (9)
ヘモグロビン	298 (79)	29 (8)	250 (69)	18 (5)
血小板	255 (68)	35 (9)	85 (24)	2 (1)
リンパ球	256 (68)	66 (18)	245 (68)	93 (26)
白血球	293 (78)	29 (8)	202 (56)	8 (2)

*有害事象共通用語基準 (CTCAE), Version 3.0

- a) スーテント群に認められたグレード 4 の臨床検査値異常には、尿酸 (14%), リパーゼ (3%), 好中球 (2%), リンパ球 (2%), ヘモグロビン (2%), 血小板 (1%), アミラーゼ (1%), ALT (<1%), クレアチンキナーゼ (<1%), クレアチニン (<1%), ブドウ糖増加 (<1%), カルシウム減少 (<1%), リン (<1%), カリウム増加 (<1%) 及びナトリウム減少 (<1%) があつた。
- b) IFN-α 群に認められたグレード 4 の臨床検査値異常には、尿酸 (8%), リンパ球 (2%), リパーゼ (1%), 好中球 (1%), アミラーゼ (<1%), カルシウム増加 (<1%), ブドウ糖減少 (<1%), カリウム増加 (<1%) 及びヘモグロビン (<1%) があつた。

6.3 第Ⅲ相 pNET 試験における有害事象

治療日数の中央値は、スーテント群が 139 日 (範囲: 13~532 日)、プラセボ群が 113 日 (範囲: 1~614 日) であつた。スーテント群の 19 例 (23%) 及びプラセボ群の 4 例 (5%) が 1 年を超えて試験を継続した。投与の中断は、スーテント群の 25 例 (30%) 及びプラセボ群の 10 例 (12%) で生じた。投与量の減量は、スーテント群の 26 例 (31%) 及びプラセボ群の 9 例 (11%) で生じた。

投与中止に至った有害事象の発現率は、スーテント群が 22%、プラセボ群が 17%であった。

両群でみられた因果関係を問わない有害事象の重症度は、大部分がグレード 1 又は 2 であった。因果関係を問わないグレード 3 又は 4 の有害事象は、スーテント群の 54%、プラセボ群の 50%で報告された。表 5 は、試験治療中にスーテント群の患者に多く発現した因果関係を問わない有害事象（発現率 10%以上）で、プラセボ群に比してスーテント群に多く報告された有害事象の発現率を比較したものである。

表 5 第Ⅲ相 pNET 試験においてスーテント群の患者の 10%以上でプラセボ群の患者よりも多く報告された因果関係を問わない有害事象*

副作用, n (%)	pNET			
	スーテント (n=83)		プラセボ (n=82)	
	全グレード	グレード 3/4 ^{a)}	全グレード	グレード 3/4
副作用発現例数	82 (99)	45 (54)	78 (95)	41 (50)
全身				
無力症	28 (34)	4 (5)	22 (27)	3 (4)
疲労	27 (33)	4 (5)	22 (27)	7 (9)
体重減少	13 (16)	1 (1)	9 (11)	0 (0)
胃腸障害				
下痢	49 (59)	4 (5)	32 (39)	2 (2)
口内炎・口症候群 ^{b)}	40 (48)	5 (6)	15 (18)	0 (0)
悪心	37 (45)	1 (1)	24 (29)	1 (1)
腹痛 ^{c)}	32 (39)	4 (5)	28 (34)	8 (10)
嘔吐	28 (34)	0 (0)	25 (31)	2 (2)
消化不良	12 (15)	0 (0)	5 (6)	0 (0)
心臓障害				
高血圧	22 (27)	8 (10)	4 (5)	1 (1)
皮膚障害				
毛髪変色	24 (29)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
手足症候群	19 (23)	5 (6)	2 (2)	0 (0)
発疹	15 (18)	0 (0)	4 (5)	0 (0)
皮膚乾燥	12 (15)	0 (0)	9 (11)	0 (0)
神経障害				
味覚異常	17 (21)	0 (0)	4 (5)	0 (0)
頭痛	15 (18)	0 (0)	11 (13)	1 (1)
筋骨格系障害				
関節痛	12 (15)	0 (0)	5 (6)	0 (0)
精神障害				
不眠症	15 (18)	0 (0)	10 (12)	0 (0)
出血性障害				
出血事象 ^{d)}	18 (22)	0 (0)	8 (10)	3 (4)
鼻出血	17 (21)	1 (1)	4 (5)	0 (0)

*有害事象共通用語基準 (CTCAE), Version 3.0

a) スーテント群にみられたグレード 4 の有害事象には、疲労 (1%) があった。

b) アフタ性口内炎、歯肉痛、歯肉炎、舌炎、舌痛、口腔内潰瘍形成、口腔内不快感、口腔内痛、舌潰瘍、粘膜乾燥、粘膜の炎症、口内乾燥を含む。

c) 腹部不快感、腹痛、上腹部痛を含む。

d) 吐血、血便排泄、血腫、喀血、出血、メレナ、不正子宮出血を含む。

表 6 には主な（発現率 10%以上）因果関係を問わない臨床検査値異常を示す。

表 6 第Ⅲ相 pNET 試験においてスーテント群の患者の 10%以上で報告された臨床検査値異常

検査項目, n (%)	pNET					
	スーテント			プラセボ		
	N	全グレード*	グレード 3/4 ^{a)}	N	全グレード*	グレード 3/4 ^{b)}
胃腸障害						
AST 増加	82	59 (72)	4 (5)	80	56 (70)	2 (3)
ALT 増加	82	50 (61)	3 (4)	80	44 (55)	2 (3)
ALP 増加	82	52 (63)	8 (10)	80	56 (70)	9 (11)
総ビリルビン増加	82	30 (37)	1 (1)	80	22 (28)	3 (4)
アミラーゼ増加	74	15 (20)	3 (4)	74	7 (10)	1 (1)
リパーゼ増加	75	13 (17)	4 (5)	72	8 (11)	3 (4)
腎・代謝障害						
ブドウ糖増加	82	58 (71)	10 (12)	80	62 (78)	14 (18)
アルブミン減少	81	33 (41)	1 (1)	79	29 (37)	1 (1)
リン減少	81	29 (36)	6 (7)	77	17 (22)	4 (5)
カルシウム減少	82	28 (34)	0 (0)	80	15 (19)	0 (0)
ナトリウム減少	82	24 (29)	2 (2)	80	27 (34)	2 (3)
クレアチニン増加	82	22 (27)	4 (5)	80	22 (28)	4 (5)
ブドウ糖減少	82	18 (22)	2 (2)	80	12 (15)	3 (4)
カリウム減少	82	17 (21)	3 (4)	80	11 (14)	0 (0)
マグネシウム減少	52	10 (19)	0 (0)	39	4 (10)	0 (0)
カリウム増加	82	15 (18)	1 (1)	80	9 (11)	1 (1)
血液学的検査						
好中球数減少	82	58 (71)	13 (16)	80	13 (16)	0 (0)
ヘモグロビン減少	82	53 (65)	0 (0)	80	44 (55)	1 (1)
血小板数減少	82	49 (60)	4 (5)	80	12 (15)	0 (0)
リンパ球数減少	82	46 (56)	6 (7)	80	28 (35)	3 (4)

*有害事象共通用語基準 (CTCAE), Version 3.0

a) スーテント群に認められたグレード 4 の臨床検査値異常には、クレアチニン (4%), リパーゼ (4%), ブドウ糖減少 (2%), ブドウ糖増加 (2%), 好中球 (2%), ALT (1%), AST (1%), 血小板 (1%), カリウム増加 (1%) 及び総ビリルビン (1%) があつた。

b) プラセボ群に認められたグレード 4 の臨床検査値異常には、クレアチニン (3%), アルカリホスファターゼ (1%), ブドウ糖増加 (1%) 及びリパーゼ (1%) があつた。

6.4 静脈血栓塞栓性事象

GIST 試験 A の二重盲検治療段階では、スーテント群の 7 例 (3%) に静脈血栓塞栓性事象が発現したが、プラセボ群には発現しなかった。7 例のうち、5 例がグレード 3 の深部静脈血栓症 (DVT) であり、2 例がグレード 1 又は 2 の DVT であつた。この GIST 患者 7 例のうち 4 例では、DVT が最初に確認された後、投与を中止した。

未治療 RCC を対象にした試験では、スーテント群の 13 例 (3%) に静脈血栓塞栓性事象が報告されていた。このうち 7 例 (2%) は肺塞栓症であり、うち 1 例がグレード 2、6 例がグレード 4 であつた。また、6 例 (2%) は DVT であり、うち 3 例がグレード 3 であつた。肺塞栓症により 1 例がスーテントの投与を中止した。肺塞栓症の 2 例及び DVT の 1 例が投与を中断した。IFN- α 群の未治療 RCC 患者では、6 例 (2%) に静脈血栓塞栓性事象が発現した。内訳は、1 例 (<1%) がグレード 3 の DVT であり、5 例 (1%) がすべてグレード 4 の肺塞栓症であつた。pNET 患者では、スーテント群の 1 例 (1%)、プラセボ群の 5 例 (6%) で静脈血栓塞栓性事象が報告された。スーテント群の患者は、グレード 2 の血栓症であつた。プラセボ群の患者は、2 例が DVT (うち 1 例はグレード 3)、2 例が肺塞栓症 (うち 1 例がグレード 3、1 例がグレード 4)、1 例がグレード 3 の頸静脈血栓症

であった。

6.5 可逆性後白質脳症症候群

てんかん様発作と可逆性後白質脳症症候群（RPLS）の画像所見を認めた患者がまれに（＜1%）報告されている。この事象によって致死転帰をとった患者はいなかった。てんかん様発作及びRPLSに一致する徴候／症状（高血圧、頭痛、覚醒低下、精神機能変化及び皮質盲を含めた視力消失など）がみられる患者は、高血圧管理を含め、医学的な管理を行うこと。スーテントの投与は一時中断することが推奨される。回復後、医師の判断で投与を再開してもよい。

6.6 脾臓及び肝機能

脾炎又は肝不全の症状が認められた場合には、スーテントの投与を中止する必要がある。未治療 RCC では、スーテント群の 5 例（1%）に脾炎が認められたのに対し、IFN- α 群では 1 例（＜1%）であった。pNET では、スーテント群の 1 例（1%）、プラセボ群の 1 例（1%）に脾炎が認められた。スーテントを投与した患者で肝毒性が認められた [枠組み警告、警告及び使用上の注意（5.1）を参照]。

6.7 市販後の使用経験

スニチニブの市販後での使用において以下の副作用が認められた。これらの副作用は不特定数の患者集団から自発的に報告されたものであるため、確かな発現率を算定すること、あるいは薬物曝露との因果関係を確立することは、必ずしも可能ではない。

致死的な転帰を辿った症例を含む、重篤な感染症（好中球減少症の有無にかかわらず）が報告されている。

急性腎不全の有無を問わないミオパシー及び（又は）横紋筋融解症が報告され、一部の症例は致死的な転帰を辿った。筋障害の兆候あるいは症状が認められた場合は、標準的治療方法で治療をおこなうこと。

スーテント群の患者で血栓性微小血管症が報告されている。スーテントの一時的な中断が推奨され、回復後は医師の判断で治療を再開することができる。

血小板減少症を伴う致死的な出血が報告されている。

致死的な転帰を辿ったものを含め、肺塞栓症が報告されている。

致死的な転帰を辿ったものを含め、腎機能障害/腎不全が報告されている。

蛋白尿、まれにネフローゼ症候群が報告されている。ベースライン時の尿検査が推奨されており、蛋白尿の発現又は増悪について患者をモニターすべきである。中等度から重度の蛋白尿患者に対する継続的なスーテント治療の安全性について、体系的な評価は行われていない。ネフローゼ症候群の患者では、スーテントを中止すること。

血管浮腫を含む過敏症反応が報告されている。

場合によっては腫瘍の壊死及び（又は）退縮に伴い、致死的な転帰を辿ることもある瘻孔形成が報告されている。

スーテント治療を受けた患者で、時に致死的な動脈血栓塞栓事象が報告されている。最も多く

みられた事象は、脳血管発作、一過性脳虚血発作、脳梗塞であった。

スーテント治療患者で ONJ が報告されている。[警告及び使用上の注意 (5.7) を参照]

スーテント治療患者で致死的なものも含め、TLS の症例が報告されている。[警告及び使用上の注意 (5.8) を参照]

スーテント治療患者で致死的なものも含め、肺出血の症例が報告されている。[警告及び使用上の注意 (5.6) を参照]

7 薬物相互作用

7.1 CYP3A4 阻害剤

ケトコナゾールのような強力な CYP3A4 阻害剤はスニチニブの血漿中濃度を上昇させる可能性がある。したがって、酵素阻害作用がない、又は弱い別の併用薬の選択が推奨される。健康被験者にスーテント(単回投与)を強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールと併用投与したとき、スニチニブと主要活性代謝物を合わせた C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の値はそれぞれ 49% 及び 51% 上昇した。スーテントと CYP3A4 の強力な阻害剤 (ケトコナゾール, イトラコナゾール, クラリスロマイシン, アタザナビル, インジナビル, nefazodone, ネルフィナビル, リトナビル, サキナビル, テリスロマイシン, ボリコナゾールなど) の併用投与は、スニチニブ濃度を上昇させる可能性がある。グレープフルーツもスーテントの血漿中濃度を上昇させる可能性がある (「臨床薬理」参照)。スーテントを強力な CYP3A4 阻害剤と併用せざるを得ない場合は、スーテントの減量を考慮すること (「用法・用量 (2.2)」参照)。

7.2 CYP3A4 誘導剤

リファンピシンなどの CYP3A4 誘導剤はスニチニブの血漿中濃度を低下させる可能性がある。したがって、CYP3A4 を誘導する作用がない、又は弱い別の併用薬の選択が推奨される。健康被験者にスーテント (単回投与) を強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき、スニチニブと主要活性代謝物を合わせた C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の値はそれぞれ 23% 及び 46% 低下した。スーテントと CYP3A4 誘導剤 (デキサメタゾン, フェニトイン, カルバマゼピン, リファンピシン, リファブチン, rifapentin, フェノバルビタール, セント・ジョーンズ・ワートなど) の併用投与は、スニチニブ濃度を低下させる可能性がある。スーテントの投与を受ける患者はセント・ジョーンズ・ワートを同時に服用させないこと。スーテントを CYP3A4 誘導剤と併用せざるを得ない場合は、スーテントの増量を考慮すること (「用法・用量 (2.2)」参照)。

7.3 CYP の阻害及び誘導に関する *in vitro* 試験

In vitro 試験から、スニチニブは主要な CYP 酵素を誘導又は阻害しないことが示されている。

ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果、スニチニブ及びその主要活性代謝物は、CYP 分子種 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 及び CYP4A9/11) により代謝される薬物と臨床的に問題となる相互作用の可能性は低いことが示された。

8 特別な集団における使用

8.1 妊婦

妊娠カテゴリーD [警告及び使用の注意 (5.2) 参照]

妊婦に投与した場合、スーテントは胎児に害を及ぼす可能性がある。血管新生は胚及び胎児の発達に不可欠な要素であるため、スーテントを服用した場合、血管新生の阻害により妊娠に有害な影響を及ぼす可能性がある。ラット及びウサギを対象とした動物の生殖試験では、スニチニブに催奇性、胚毒性、胎児毒性が認められた。妊婦において、適切でよく管理されたスーテントの試験は実施されていない。もし妊娠中に本剤を使用したり、本剤の服用中に患者が妊娠したりした場合には、胎児への潜在的な危険性について患者に知らせるべきである。妊娠可能な女性には、スーテントによる治療を受けている間は避妊するよう指示すること。

胚に対するスニチニブの影響は、妊娠ラット (0.3, 1.5, 3.0, 5.0 mg/kg/日) 及びウサギ (0.5, 1, 5, 20 mg/kg/日) で評価された。ラットでは胚死亡及び構造的異常の発現率の有意な増加が、5 mg/kg/日 (推奨 1 日用量 [RDD] を投与した患者における全身曝露 [スニチニブ+主要活性代謝物を合わせた AUC] の約 5.5 倍) で認められた。ウサギでは、胚死亡の有意な増加が 5 mg/kg/日 で認められ、発生に対する影響は 1 mg/kg/日 (50 mg/日の RDD を投与した患者の AUC の約 0.3 倍) 以上で認められた。ラットの発生に対する影響は、肋骨及び脊椎の骨格奇形であった。ウサギでは、1 mg/kg/日 で口唇裂、5 mg/kg/日 (RDD を投与した患者の AUC の約 2.7 倍) で口唇裂及び口蓋裂が認められた。用量が 3 mg/kg/日 (RDD を投与した患者の AUC の約 2.3 倍) 以下のラットでは、胎児死亡も奇形も認められなかった。

スニチニブ (0.3, 1.0, 3.0 mg/kg/日) を、妊娠ラットを対象とした出生前及び出生後の発生毒性試験で評価した。妊娠中及び授乳中における母体の体重増加は 1 mg/kg/日 以上の用量で減少したが、母体の生殖毒性は 3 mg/kg/日 (RDD を投与した患者の AUC の約 2.3 倍) までの用量で認められなかった。高用量の 3 mg/kg/日 では、子の出生時に体重の減少が認められ、雌雄双方の子で離乳前の期間中、雄では離乳後にも持続した。最大 3 mg/kg/日 (RDD を投与した患者の AUC の約 2.3 倍) の用量で他の発生毒性は認められなかった。

8.3 授乳婦

スニチニブ及びその代謝物はラット乳汁中に排泄される。授乳中の雌ラットに 15 mg/kg を投与したところ、スニチニブ及びその代謝物は血漿中濃度の最大 12 倍の濃度で乳汁中に排泄された。本剤又はその主要活性代謝物のヒト乳汁中への排泄は不明である。多くの薬物はヒト乳汁中に排泄され、乳児にスーテントの重篤な副作用を生じるおそれがあるため、母体が服用していることの重要性を考慮して、授乳の中止あるいは服用の中止のいずれかに決定すること。

8.4 小児

小児患者におけるスーテントの安全性及び有効性は確立されていない。

成長板が未閉鎖のカニクイザルを用いた試験 [2, 6, 12 mg/kg/日の 3 ヶ月間連日投与及び 0.3,

1.5, 6.0 mg/kg/日の 9 ヶ月間 (8 サイクル) 間歇投与] において、骨端軟骨の異形成が、RDD の AUC の 0.4 倍以上に相当する用量で認められた。発育期のラットを用いた試験 [1.5, 5.0, 15.0 mg/kg/日の 3 ヶ月間連日投与及び 0.3, 1.5, 6.0 mg/kg/日の 6 ヶ月間 (5 サイクル) 間歇投与] において、骨異常 (大腿骨の骨端軟骨板肥厚及び脛骨の骨折増加) が 5 mg/kg/日 (RDD の AUC の約 10 倍に相当) 以上で認められた。更に、齧歯が 5 mg/kg/日を超える用量で認められた。骨端軟骨板の異形成の発生頻度及び程度は用量依存性であり、休薬により回復したが、歯の所見は回復しなかった。サルにおける無毒性量は、3 ヶ月間連日投与では決定できなかったが、8 サイクル間歇投与では 1.5 mg/kg/日と決定された。ラットにおける骨に関する無毒性量は 2 mg/kg/日以下であった。

8.5 高齢者

臨床試験においてスーテント投与の GIST 及び RCC 患者 825 例中 277 例 (34%) は 65 歳以上であった。第Ⅲ相 pNET 試験では、スーテントを受けた 22 例 (27%) が 65 歳以上であった。安全性又は有効性に関しては、非高齢患者と高齢患者では全般的に差はなかった。

8.6 肝機能障害を有する者

Child-Pugh 分類 A 又は B の肝障害を有する患者にスーテントを投与する場合には、開始用量の調整は必要ない。スニチニブ及びその主要代謝物は主に肝臓で代謝される。スーテントを単回投与したときの全身曝露量については、軽度又は中等度 (Child-Pugh 分類 A 及び B) の肝障害がある被験者と肝機能が正常な被験者との間に差はみられなかった。本剤は、重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝障害を有する被験者では検討されていない。癌患者を対象にした諸試験では、ALT 又は AST が正常値上限 (ULN) の 2.5 倍超の値であるか又は肝転移により ULN の 5.0 倍超の値であれば対象から除外していた。

8.7 腎機能障害を有する者

軽度、中等度、重度の腎機能不全を有する患者にスーテントを投与する場合、開始用量の調節は必要ない。その後の用量調節は、安全性及び忍容性に基づいて行うべきである [用量調節 (2.3) 参照]。血液透析を受けている末期腎疾患 (ESRD) の患者に対して、開始用量の調節は必要ない。しかし、腎機能が正常な被験者と比べて、血液透析を受けている ESRD 患者でのスニチニブの曝露量は 47%低かった。そのため、その後は安全性及び忍容性に基づいて用量を 2 倍まで漸増することができる。

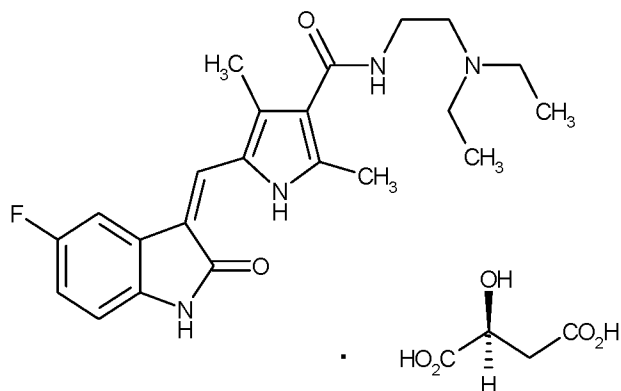
10 過量投与

スーテントの過量投与の治療としては、一般的な支持療法を実施すべきである。スーテントの過量投与に対する特異的な解毒薬はない。必要ならば、嘔吐又は胃洗浄によって、未吸収の薬剤の排出を促すこと。偶発的過量投与がいくつか報告されており、これらにはスーテントの既知の安全性プロファイルと一致する有害事象が伴うこともあれば、有害事象がみられないこともあった。自殺未遂で 1500 mg のスーテント摂取が関与する意図的な過量投与が 1 件報告されたが、有

害事象は認められなかった。非臨床試験では、ラットにおいて 500 mg/kg (3000 mg/m²) の 5 日以上の連日投与で死亡が認められた。この用量では、毒性症状として筋協調運動障害、頭部反転動作、自発運動の低下、眼脂、立毛及び消化管障害が認められた。本用量より低用量においても、長期間の投与により死亡及び同様の毒性症状が認められた。

11 組成・性状

SUTENT[®]は、数種類の受容体型チロシンキナーゼ (RTK) を標的とする経口の多標的受容体型チロシンキナーゼ阻害剤であり、スニチニブのリンゴ酸塩である。スニチニブリンゴ酸塩の化学名は、Butanedioic acid, hydroxy-, (2S)-, compound with *N*-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(*Z*)-(5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-3*H*-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide (1:1)である。分子式は C₂₂H₂₇FN₄O₂・C₄H₆O₅ で、分子量は 532.6 である。以下に化学構造式を示す。



スニチニブリンゴ酸塩は黄色～だいたい色の粉末で、pKa は 8.95 である。スニチニブリンゴ酸塩は pH 1.2～6.8 の水溶液に 25 mg/mL 以上溶解する。pH 7 におけるオクタノール/水の分配係数 (log) は 5.2 である。

スーテント (スニチニブリンゴ酸塩) は、印字された硬カプセルにスニチニブリンゴ酸塩をスニチニブとして 12.5 mg, 25 mg 又は 50 mg 含有するカプセル剤で、添加物として、マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン (K-25) 及びステアリン酸マグネシウムを含む。

濃赤褐色のゼラチンカプセル本体は、酸化チタン及び三二酸化鉄を含む。淡黄褐色のゼラチンカプセルは、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄及び黒酸化鉄を含む。白色の印字用インクは、セラック、プロピレングリコール、水酸化ナトリウム、ポビドン及び酸化チタンを含む。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

スニチニブリンゴ酸塩は複数の RTK を阻害する低分子化合物であり、これらの RTK の一部が腫瘍増殖、異常な血管新生及び癌転移の進行に関与している。80 種類を超える様々なキナーゼに対するスニチニブの阻害活性を評価したところ、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR α 及び PDGFR β)、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR1, VEGFR2 及び VEGFR3)、幹細胞因子受容体 (KIT)、

Fms 様チロシンキナーゼ-3 (FLT3), コロニー刺激因子受容体 (CSF-1R) 及びグリア細胞由来神経栄養因子受容体 (RET) に対し, 阻害作用を示すことが確認された。スニチニブによる上記 RTK のチロシンキナーゼ活性阻害は生化学的試験及び細胞を用いた試験により明らかにされており, 機能阻害は細胞増殖を指標とした試験において明らかにされている。スニチニブの主要代謝物は, 生化学的試験及び細胞を用いた試験において, スニチニブと同程度の効力を示している。

スニチニブは標的 RTK を発現する *in vivo* の腫瘍異種移植片モデルで複数の RTK (PDGFR β , VEGFR2, KIT) のリン酸化を阻害し, 一部の実験腫瘍モデルで腫瘍増殖の阻害又は腫瘍の退縮並びに転移進行の阻害といった効果を示した。スニチニブは, 制御の失われた標的 RTK (PDGFR, RET 又は KIT) を発現する腫瘍細胞の増殖を *in vitro* で阻害し, PDGFR β 及び VEGFR2 依存性腫瘍血管新生を *in vivo* で阻害する効果を示した。

12.3 薬物動態

スニチニブ及びスニチニブリンゴ酸塩の薬物動態を 135 例の健康被験者及び 266 例の固形癌患者において評価した。

スニチニブは経口投与後 6~12 時間 (t_{max}) に最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達した。食事はスニチニブのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさなかった。スーテントは食事の有無を問わず服用してよい。

スニチニブ及びその主要活性代謝物の *in vitro* におけるヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ 95%及び 90%であり, 100~4000 ng/mL の濃度範囲では濃度依存性は認められなかった。スニチニブのみかけの分布容積 (V_d/F) は 2230 L であった。25~100 mg の用量範囲では, 血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 及び C_{max} は用量に比例して増加した。

スニチニブは主にチトクロム P450 酵素である CYP3A4 によって主要活性代謝物へ代謝され, 主要活性代謝物はさらに CYP3A4 によって代謝される。主要活性代謝物は総曝露量の 23~37% であったスニチニブは主に糞中から排泄される。ヒトにおける [^{14}C] スニチニブの mass balance 試験では, 投与量の 61%が糞中から排泄され, 16%は尿中から排泄された。スニチニブ及びその主要活性代謝物は, 血漿, 尿及び糞中で認められた主な薬剤関連物質であり, プールしたこれらの検体中で両化合物の合わせた放射能は総放射能のそれぞれ 91.5%, 86.4%及び 73.8%であった。微量代謝物は尿及び糞中で認められたが, 血漿中では確認されなかった。また, スニチニブの経口クリアランス (CL/F) は 34~62 L/hr であり, 患者間変動は 40%であった。

健康被験者に単回経口投与した場合, スニチニブ及びその主要活性代謝物の終末相半減期は, それぞれ約 40~60 時間及び 80~110 時間であった。本剤を連日反復投与した場合, スニチニブ及びその主要活性代謝物の濃度は, 投与 10~14 日以内に定常状態に達し, 初回投与と比べ, スニチニブは 3~4 倍, 主要代謝物は 7~10 倍であった。投与後 14 日目までには, スニチニブとその活性代謝物の合計血漿中濃度が 62.9~101 ng/mL であった。本剤を連日反復投与した場合, 又は投与サイクルを繰り返した場合, 各投与方法において, スニチニブ又は主要活性代謝物の薬物動態に有意な変化は認められなかった。

スニチニブの薬物動態は, 健康被験者と GIST 及び RCC 患者を含む固形癌患者で類似していた。

特殊な集団における薬物動態

被験者情報を含む母集団薬物動態解析の結果、スーテント又は主要活性代謝物の薬物動態に対して、年齢、体重、クレアチニン・クリアランス、人種、性別、ECOG スコアは臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示された。

小児使用：小児におけるスーテントの薬物動態は評価されていない。

腎機能障害：スーテントの単回投与後におけるスニチニブの全身曝露量は、重度の腎機能不全被験者（CLcr<30 mL/分）と腎機能が正常な被験者（CLcr>80 mL/分）で類似していた。スニチニブは血液透析で排除されなかったが、血液透析を受けている ESRD 被験者におけるスニチニブの全身曝露量は腎機能が正常な被験者よりも 47%低かった。

肝機能障害：軽度外分泌（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者にスーテントを単回投与したときの曝露量は、肝機能が正常な被験者と類似していた。

12.4 心臓電気生理

警告及び使用上の注意参照（5.4）

13 非臨床毒性試験成績

13.1 がん原性・遺伝毒性・受胎能への影響

スニチニブのがん原性は、rasH2 トランスジェニックマウスで評価されている。25 mg/kg/日（50 mg/日の RDD を投与した患者の AUC の約 7 倍）以上の用量で 1 ヶ月間又は 6 ヶ月間の 1 日 1 回投与を行ったところ、胃十二指腸癌及び胃粘膜の過形成のほか、血管肉腫の発現率増加が認められた。8 mg/kg/日では rasH2 トランスジェニックマウスに増殖性変化は確認されなかった。スニチニブの遺伝毒性を一連の *in vitro* 試験〔細菌を用いた復帰突然変異試験（AMES 試験）、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験〕及び *in vivo* ラット骨髄小核試験により評価した結果、遺伝子の損傷は認められなかった。

サル 3 ヶ月間投与毒性試験（2, 6, 12 mg/kg/日）において、卵巣の変化（卵胞発達の低下）が 12 mg/kg/日（RDD における AUC の 5.1 倍以上に相当）で、また子宮の変化（子宮内膜の萎縮）が 2 mg/kg/日（RDD における AUC の 0.4 倍以上に相当）以上で観察され、雌の生殖器系への影響が認められた。子宮及び卵巣への影響は、サル 9 ヶ月間投与試験（0.3, 1.5 及び 6 mg/kg/日の 28 日間連日投与後、14 日間休薬）においても 6 mg/kg/日（RDD における AUC の約 0.8 倍以上に相当）でみられ、さらに膈萎縮が認められた。サル 3 ヶ月間投与試験では無毒性量を決定できなかった。9 ヶ月間投与試験の無毒性量は 1.5 mg/kg/日であった。

ラットにおける受胎能には影響は認められなかったが、スーテントはヒトの受胎能に影響を及ぼす可能性がある。雌ラット（0.5, 1.5, 5.0 mg/kg/日を妊娠 7 日目まで 21 日間投与）において、5.0 mg/kg/日（RDD における AUC の 5 倍以上に相当）で胚死亡が有意に増加した。受胎能への影響は 5.0 mg/kg/日を下回る用量では認められなかった。雄ラット（1, 3, 10 mg/kg/日を交配前 58

日間投与し、無処置の雌と交配）では、生殖能への影響は認められなかった。受胎率、交尾率、妊娠率及び精子検査（形態、濃度、運動性）に関しては、10 mg/kg/日（RDDにおける AUC の 25.8 倍以上に相当）までの用量でスニチニブの影響はみられなかった。

14 臨床成績

14.1 消化管間質腫瘍

GIST 試験 A

試験 A は、前治療としてのメシル酸イマチニブ（イマチニブ）による投与中に腫瘍が増悪した患者又は不耐容となった GIST 患者を対象とした 2 群間、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。目的は、スーテントの投与及びベストサポータティブケアを受けた患者とプラセボ投与及びベストサポータティブケアを受けた患者の無増悪期間（time-to-tumor progression ; TTP）を比較することである。その他の目的としては、無増悪生存期間（progression-free survival ; PFS）、奏効率（objective response rate ; ORR）及び全生存期間（overall survival ; OS）の比較が含まれる。患者は、スーテント 50 mg 又はプラセボ（2 : 1）の 1 日 1 回経口投与に無作為に割り付けられ、腫瘍増悪又は別の理由による試験の中止に至るまで、スケジュール 4/2 で経口投与された。腫瘍が増悪した場合には開鍵され、プラセボに割り付けられていた患者はクロスオーバーして非盲検下でスーテントが投与され、スーテントに割り付けられていた患者には治験責任医師の判断に基づき投与の継続が許可された。

事前に規定された中間解析時点で、Intent-to-treat (ITT) 集団には患者 312 例が含まれ、患者 207 例はスーテント群に、患者 105 例はプラセボ群にそれぞれ無作為に割り付けられた。

年齢（65 歳未満：スーテント群 69% vs. プラセボ群 72%）、性別（男性 64% vs. 61%）、人種（白人：両群とも 88%、アジア人：両群とも 5%、黒人：両群とも 4%。残りは報告なし）及びパフォーマンスステータス（ECOG 0 : 44% vs. 46%, ECOG 1 : 55% vs. 52%, ECOG 2 : 1% vs. 2%）について、スーテント群とプラセボ群の人口統計を比較した。前治療は、手術（94% vs. 93%）及び放射線療法（8% vs. 15%）であった。以前のイマチニブ投与の転帰も両群間でほぼ同じであり、不耐性（4% vs. 4%）、治療開始後 6 ヶ月以内の進行（17% vs. 16%）又は 6 ヶ月以降の進行（78% vs. 80%）については釣り合いが取れていた。

有効性及び安全性に関する中間解析は、TTP に関するイベントが 149 件発現した時点で予定通り実施した。TTP において、スーテント群はプラセボ群より統計学的に有意に優れており、主要エンドポイントを満たした。有効性の結果を表 7 に要約し、TTP の Kaplan-Meier 曲線を図 1 に示す。

表 7 試験 A（二重盲検治療段階）の GIST に対する有効性の結果

有効性パラメータ	スーテント (N=207)	プラセボ (N=105)	p 値 (ログランク検定)	HR (95% CI)
無増悪期間 ^{a)} [中央値, 週 (95% CI)]	27.3 (16.0, 32.1)	6.4 (4.4, 10.0)	<0.0001*	0.33 (0.23, 0.47)
無増悪生存期間 ^{b)} [中央値, 週 (95% CI)]	24.1 (11.1, 28.3)	6.0 (4.4, 9.9)	<0.0001	0.33 (0.24, 0.47)
奏効率 (PR) [% , (95% CI)]	6.8 (3.7, 11.1)	0	0.006 ^{c)}	

CI : 信頼区間, HR : ハザード比, PR : 部分奏効

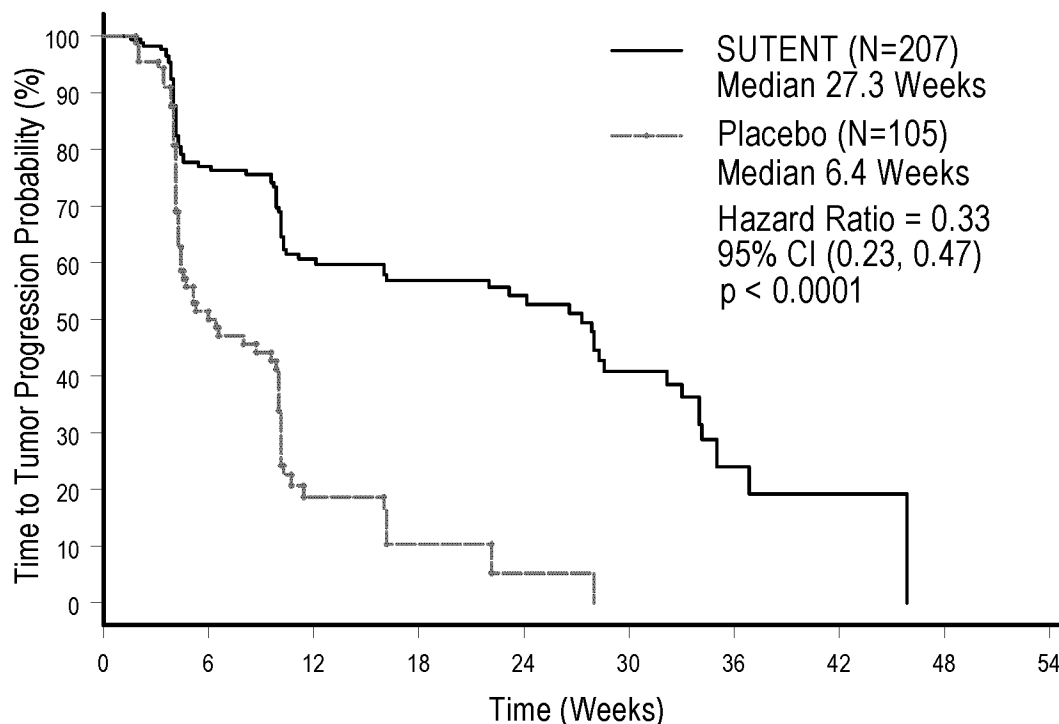
* P 値が 0.00417 未満になった比較を統計的に有意とみなす (O'Brien Fleming 停止境界)。

a) 無作為化から増悪までの期間；増悪が確認される前の死亡は最終画像評価時点で打ち切りとした。

b) 無作為化から増悪，又は死因を問わない死亡までの期間。

c) ピアソンのカイ二乗検定。

図 1 GIST 試験 A における TTP の Kaplan-Meier 曲線 (Intent-to-Treat 集団)



試験の二重盲検治療段階に登録された最終的な ITT 集団は、スーテント群 243 例及びプラセボ群 118 例であった。中間解析時点で主要評価項目の評価基準が満たされ、試験を開鍵してプラセボ群の患者にオープンラベルのスーテント治療を行った。最初にプラセボに割り付けられた患者のうち、99 例がクロスオーバーしてオープンラベル治療段階でスーテントを受けた。治験実施計画書で定められた全生存期間 (OS) の最終解析で、OS の中央値はスーテント群が 72.7 週間、プラセボ群が 64.9 週間であった [HR=0.876, 95%CI (0.679, 1.129)]。

試験 B

試験 B は、イマチニブによる治療に抵抗性又は不耐容となった GIST 患者を対象にしたオープンラベル・多施設・単アーム・用量漸増試験である。第 II 相試験の推奨投与量及び投与方法（スケジュール 4/2, 1 日 1 回 50 mg）を確認した後に、本試験の患者 55 例はスケジュール 4/2 による 50 mg のスーテントの投与を受けた。これら 55 例中 5 例に部分奏効 [PR 率 : 9.1%, 95%CI (3.0 ~ 20.0)] が認められた。

14.2 腎細胞癌

未治療 RCC

未治療 RCC 患者を対象にスーテントと IFN- α の単剤療法を比較する多施設多国間無作為化試験が実施された。この試験の目的は、スーテント群及び IFN- α 群の無増悪生存期間 (PFS) を比較することであった。これ以外のエンドポイントは、奏効率 (ORR)、全生存期間 (OS) 及び安全性であった。スーテント 50 mg を 1 日 1 回スケジュール 4/2 で投与する群又は IFN- α 9 MIU を週 3 回皮下投与する群のいずれかに、患者 750 例を無作為に割り付けた (1 : 1)。疾患進行又は試験中止に至るまで投与を続けた。

この中間解析の ITT 集団は 750 例であり、内訳は、スーテント群 375 例、IFN- α 群 375 例であった。年齢 (65 歳未満 : スーテント群 59% vs. IFN- α 群 67%)、性別 (男性 : 71% vs. 72%)、人種 (白人 : 94% vs. 91%, アジア人 : 2% vs. 3%, 黒人 : 1% vs. 2%, 残りは報告なし) 及びパフォーマンスステータス (ECOG 0 : 62% vs. 61%, ECOG 1 : 両群とも 38%, ECOG 2 : 0 vs. 1%) について、スーテント群と IFN- α 群の人口統計を比較した。前治療は、腎摘除術 (91% vs. 89%) 及び放射線療法 (両群とも 14%) であった。スクリーニング時に最も多く認められた転移部位は肺 (それぞれ, 78% vs. 80%) であり、リンパ節 (それぞれ, 58% vs. 53%) 及び骨 (両群とも 30%) がこれに続く。患者の大半には、ベースライン時に複数 (2 ヶ所以上) の転移部位が認められた (それぞれ, 80% vs. 77%)。

PFS のエンドポイントについては、IFN- α と比較したスーテントの優位性が統計的に有意であることが明らかになった (表 8 及び図 2 を参照)。事前に規定した LDH の層別化因子 (ULN の 1.5 倍超 vs. ULN の 1.5 倍以下), ECOG パフォーマンスステータス (0 vs. 1) 及び以前の腎摘除術 (有 vs. 無) では、ハザード比は IFN- α よりスーテントに有利なものであった。奏効率はスーテント群の方が高い値を示した (表 8 参照)。

表 8 未治療 RCC 患者における有効性の結果 (中間解析)

有効性パラメータ	スーテント (N=375)	IFN- α (N=375)	p 値 (ログランク検定)	ハザード比 (95% CI)
無増悪生存期間 ^{a)} [中央値, 週 (95% CI)]	47.3 (42.6, 50.7)	22.0 (16.4, 24.0)	<0.000001 ^{b)}	0.415 (0.320, 0.539)
奏効率 ^{a)} [% (95% CI)]	27.5 (23.0, 32.3)	5.3 (3.3, 8.1)	<0.001 ^{c)}	NA

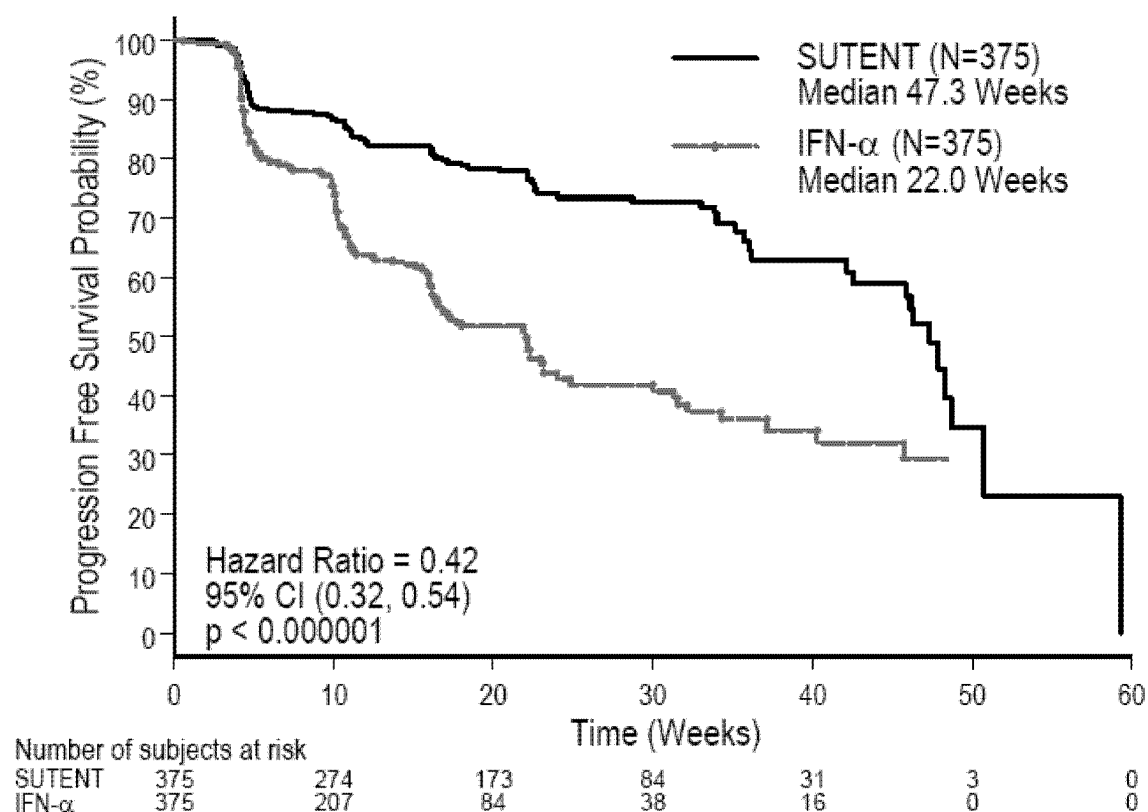
CI : 信頼区間, NA : 該当なし

a) 独立効果判定機関が盲検下で評価した。解析の時点では、90 例のスキャンが読影されていなかった。

b) $p < 0.0042$ であれば統計的に有意であるとした (O'Brien Fleming 停止境界)。

c) ピアソンのカイ二乗検定

図2 未治療の RCC 患者を対象とした試験における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線
(Intent-to-Treat 集団)



治験実施計画書で規定された OS の最終解析で、OS 中央値は、スーテント群が 114.6 週間、IFN-α 群が 94.9 週間であった [HR=0.821, 95%CI (0.673, 1.001)]。IFN-α 群の OS 中央値には、疾患の進行及びスーテント治療へのクロスオーバーのために IFN-α 治療を中止した 25 例のほか、試験後の癌治療でスーテントを受けた IFN-α 群の 121 例 (32%) が含まれた。

サイトカイン抵抗性 RCC

サイトカイン療法に抵抗性の RCC の治療におけるスーテント単剤投与について、単アーム・多施設試験 2 試験で検討した。上記試験に参加した患者は、全て過去のサイトカイン療法に無効となった患者であった。試験 1 では、過去のサイトカイン療法に無効となった患者とは、サイトカインを含む 1 種類の療法 (IFN-α, インターロイキン 2 又は IFN-α+インターロイキン 2 ; IFN-α 単剤のみの前治療の場合は、28 日間以上は投与を受けていること) の投与中又は投与終了後 9 ヶ月以内に、RECIST 又は世界保健機構 (WHO) の基準に規定された腫瘍増悪の画像所見に基づいて判定された。試験 2 の過去のサイトカインに無効となった患者とは、腫瘍増悪又は因果関係を否定できない、受容できない毒性の発現とした。両方の試験のエンドポイントは奏効率であった。奏効期間 (Duration of response ; DR) も評価した。

106 例が試験 1 に参加し、63 例が試験 2 に参加した。患者はスケジュール 4/2 によりスーテント 50 mg の投与を受けた。患者が中止基準を満たすか、又は腫瘍の増悪まで投与が継続された。患

者のベースラインの年齢、性別、人種及び ECOG パフォーマンスステータスは試験 1 と 2 では同様であった。2 試験の患者の約 86～94%は白人であった。スーテント集団の合計の 65%は男性であった。両試験の年齢の中央値は 57 歳で、範囲は 24～87 歳であった。全ての患者がスクリーニング時に ECOG パフォーマンスステータスが<2 であった。

患者のベースライン時の悪性腫瘍及び前治療歴は、両試験間で同様であった。両試験を通じて、全患者集団の 95%は少なくとも一部には淡明細胞癌の組織学的コンポーネントが認められた。試験 1 の患者については、淡明細胞癌の組織学的分類であることを条件とした。両試験に参加した大部分の患者（全患者集団の 97%）は腎摘除術を受けていた。試験 1 では腎摘除術を施行した患者を参加条件とした。患者全員が過去に 1 回のサイトカイン投与を受けていた。試験への登録時に存在していた転移部位については、患者の 81%に肺転移が認められた。肝転移は試験 1 で多く [27%対 16%（試験 2）]、骨転移は試験 2 で多かった [51%対 25%（試験 1）]。全患者集団の 52%では少なくとも 3 ヲ所の転移部位が認められた。脳転移又は軟膜病変が確認されている患者は、いずれの試験でも不適格とした。

試験 1 及び 2 の奏効率及び奏効期間に関するデータを表 9 に示す。独立効果判定機関が評価したところ、試験 1 では 36 例に部分奏効が認められ、奏効率は 34.0%（95%CI：25.0～43.8）であった。治験責任医師が評価したところ、試験 2 では 23 例に部分奏効が認められ、奏効率は 36.5%（95%CI：24.7～49.6）であった。奏効例の大半（>90%）は、治療開始後 4 サイクルまでに認められた。最も遅く報告された奏効はサイクル 10 に観察されたものであった。試験 1 の奏効期間に関するデータは、奏効例 36 例のうち、疾患進行が認められたか又はデータカットオフ時点で死亡していた患者がわずか 9 例（25%）であったため、十分なものではない。

表 9 サイトカイン療法に抵抗性を示す RCC 患者における有効性の結果

有効性パラメータ	試験 1 (N=106)	試験 2 (N=63)
奏効率 [% (95%CI)]	34.0 ^{a)} (25.0, 43.8)	36.5 ^{b)} (24.7, 49.6)
奏効期間 (DR) [中央値, 週 (95%CI)]	* (42.0, **)	54 ^{b)} (34.3, 70.1)

CI：信頼区間

* 奏効期間中央値は未だ得られていない

** 上限信頼限界を決定するほど十分なデータではない

a) 独立効果判定機関による盲検下での評価

b) 治験責任医師による評価

14.3 膵内分泌腫瘍

切除不能な pNET 患者を対象に行われた第Ⅲ相試験は、スーテント単剤の多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。患者は投与前 12 カ月以内に RECIST で規定された疾患進行が確認されている必要があり、規定の休薬期間を伴わずにスーテント 37.5 mg (n=86) 又はプラセボ (n=85) のいずれかを 1 日 1 回受ける群に無作為割付 (1:1) された。主要目的は、スーテント群とプラセボ群で無増悪生存期間 (PFS) を比較することであった。他のエンドポイントは、全生存期間 (OS)、奏効率 (ORR)、安全性であった。試験ではソマスタチン類似体の使用が許可された。

人口統計学的特性はスーテント群とプラセボ群で類似していた。さらに、スーテント群の 49%、プラセボ群の 52%は非機能性腫瘍であり、両群の 92%に肝転移がみられた。スーテント群では全部で 66%、プラセボ群では 72%が以前に全身療法を受けており、ソマスタチン類似体の投与を受けた患者はスーテント群で 35%、プラセボ群で 38%であった。患者は疾患進行又は投与中止に至るまで投与を受けた。疾患進行又は試験の終了時点で、患者は別の継続試験でスーテントを使用することができた。

独立データモニタリング委員会の推奨に従って、試験は事前に規定された中間解析前に早期に終了した。これが PFS に対する効果の過大評価につながった可能性がある。PFS における臨床的に重要な改善は、治験責任医師及び独立効果判定機関のいずれによってもスーテントがプラセボに勝ることが確認された。スーテントに有利なハザード比は、評価したベースライン特異性の部分集団すべてで認められた。解析時点における OS データは不十分であった。スーテント群の 9 例及びプラセボ群の 21 例が死亡した。ORR はプラセボよりもスーテントが優れており、統計的に有意であった。有効性の結果を表 10 に要約し、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 3 に示す。

表 10 pNET 第Ⅲ相試験における有効性の結果

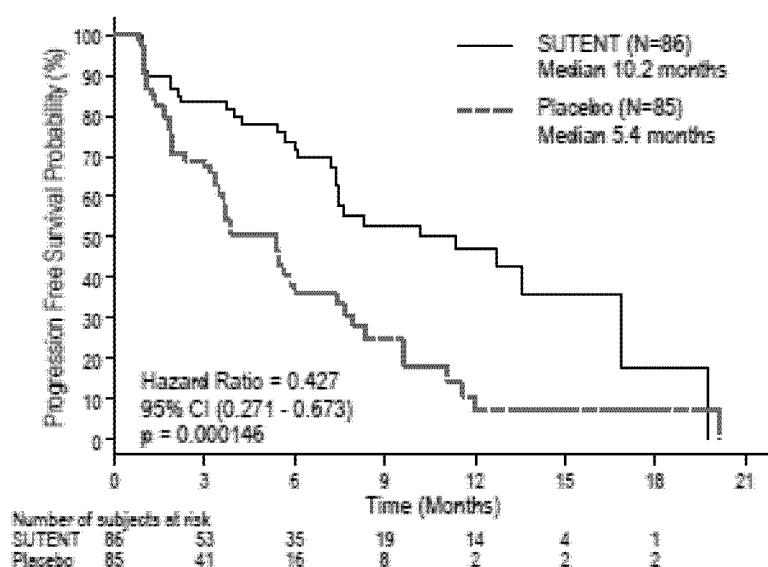
有効性パラメータ	スーテント (N=86)	プラセボ (N=85)	p 値	HR (95% CI)
無増悪生存期間 [中央値, 週 (95%CI)]	10.2 (7.4, 16.9)	5.4 (3.4, 6.0)	0.000146 ^{a)}	0.427 (0.271, 0.673)
奏効率 [% (95%CI)]	9.3 (3.2, 15.4)	0	0.0066 ^{b)}	NA

CI=信頼区間, HR=ハザード比, NA=該当なし

a) 両側, 非層別ログランク検定

b) フィッシャーの直接確率検定

図 3 pNET 第Ⅲ相試験における PFS の Kaplan-Meier 曲線



16 供給形態・保管及び取り扱い

12.5 mg カプセル：

濃赤褐色のキャップに“Pfizer”，濃赤褐色のボディに“STN 12.5 mg”と白色インクで印字されている硬ゼラチンカプセル。

28 カプセル入りボトル： NDC 0069-0550-38

25 mg カプセル：

淡黄褐色のキャップに“Pfizer”，濃赤褐色のボディに“STN 25 mg”と白色インクで印字されている硬ゼラチンカプセル。

28 カプセル入りボトル： NDC 0069-0770-38

50 mg カプセル：

淡黄褐色のキャップに“Pfizer”，淡黄褐色のボディに“STN 50 mg”と白色インクで印字されている硬ゼラチンカプセル。

28 カプセル入りボトル： NDC 0069-0980-38

25°C (77°F)；変動許容範囲 15～30°C (59～86°F)〔米国薬局方「Controlled Room Temperature」参照〕にて保管

17 患者指導情報

17.6 の FDA 承認患者ラベル参照

17.1 胃腸障害

スーテントを投与した患者に発現する胃腸事象のうち最もよく報告されるのは、下痢、悪心、口内炎、消化不良及び嘔吐などの胃腸障害である。治療を必要とする胃腸の有害事象に対するサポータティブケアには、制吐薬又は止瀉薬の投与がある。

17.2 皮膚への影響

患者の約 1/3 に認められた皮膚変色は、おそらく本剤の色（黄色）によるものであると思われる。スーテントによる治療期間に、毛髪又は皮膚の色素脱失が生じることを患者に説明する必要がある。皮膚への影響にはこのほか乾燥、皮膚の肥厚又はひび割れ、手掌又は足底の水疱又は発疹が考えられる。

17.3 その他の共通事象

よく報告される有害事象にはこのほか、疲労、高血圧、出血、腫脹、口内疼痛／口内刺激及び

味覚障害がある。

17.4 筋骨格障害

スーテント治療開始前に、歯科検査や適切な歯科予防措置を考慮すること。ビスホスホネート製剤の投与経験のある、又は投与しているスーテント治療患者に対しては、可能な限り、侵襲的歯科処置を避けること。

17.5 併用薬

一般用医薬品及び栄養補助食品をはじめとする併用薬はみな、担当する医療提供者に知らせるよう患者に指導すること [薬物相互作用 (7) の項を参照]。

17.6 FDA-承認患者ラベル

LAB-0317-16.0

医薬品ガイド

SUTENT

(スニチニブリンゴ酸塩)

カプセル

スーテントの服用を開始する前、そしてリフィルを入手するたびに本剤に付属している医薬品ガイドをお読みください。新しい情報が記載されていることがあります。この医薬品ガイドは、症状又は治療を医療提供者と相談するという行為に代わるものではありません。スーテントに関する疑問があれば、医療提供者又は薬剤師にお尋ねください。

スーテントについて知っておくべき最も重要な情報は何か。

スーテントは死亡を含む、重篤な肝疾患を引き起こすおそれがあります。

- ・スーテント治療中に以下のような肝疾患の徴候及び症状のいずれかが現れた場合は、直ちに医療提供者に報告してください：
 - ・そう痒感がある、
 - ・眼又は皮膚が黄色い、
 - ・尿の色が濃い、
 - ・胃の右上部分に痛みや不快感がある。
- ・医療提供者はスーテントの服用開始前と治療中に血液検査をして肝機能を調べる必要があります。

スーテントはどんなお薬ですか。

スーテントは以下の患者さんの治療に用いる処方薬です：

- ・GIST（消化管間質腫瘍）と呼ばれる、胃、腸又は食道に発生するまれな癌に対して、以下の場合に用います：
 - ・グリベック[®]（メシル酸イマチニブ）を服用しても癌の増殖を抑えることができなかった、又は
 - ・グリベック[®]を服用することができない。
- ・進行性腎癌（進行性腎細胞癌又はRCC）。
- ・膵癌の一種で、すでに進行して手術による治療が不可能な膵内分泌腫瘍（pNET）。

小児に対するスーテントの安全性及び有効性はわかっていません。

スーテントを服用するにあたり医療提供者に伝える必要があることは何か。

スーテントを服用するにあたり、以下の人は医療提供者にその旨を伝えてください：

- ・心臓に何らかの異常がある人
- ・高血圧の人
- ・甲状腺に異常のある人

- ・腎機能に異常のある人（癌以外）
- ・肝臓に異常のある人
- ・何らかの出血異常がある人
- ・発作を起こす人
- ・口、歯又は顎の痛み、口腔内の腫脹や痛み、しびれ感や顎の重い感じ、歯のゆるみのある、又は経験したことがある人
- ・他に何らかの症状がある人
- ・妊娠している、妊娠の可能性がある、又は妊娠を計画している人。スーテントは胎児に有害な影響を及ぼすおそれがあります。スーテントを服用中は妊娠しないでください。スーテント服用中に妊娠した場合は、ただちに医療提供者に報告してください。
- ・授乳期にある人、又は授乳を予定している人。医療提供者と共に、スーテント服用か授乳かを決めてください。両方を選択してはなりません。

医療提供者や歯科医すべてに、スーテントを服用していることを伝えてください。手術を受ける前、医療や歯科治療の前に、あなたの医療提供者や歯科医はスーテントを処方している医療提供者と話す必要があります。

服用している薬剤はみな医療提供者に伝えてください。処方薬、一般用医薬品、ビタミン剤及びハーブサプリメントなどです。スーテントとの併用で重篤な副作用を発現する薬剤もあります。もしあなたがスーテントとビスホスホネート製剤を服用しているなら、重篤な顎骨の不具合（骨壊死）のリスクが増加するかもしれません。特に、あなたがActenol, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Reclast, Skelid, Zometaを服用している、あるいは服用したことがある場合には医療提供者に伝えてください。

服用中の医薬品を知っておいてください。服用している医薬品のリストを作成して、新しい薬剤を入手した場合は医療提供者又は薬剤師に見せてください。新しい薬剤を服用し始める前に必ず医療提供者に相談してください。

スーテントの服用方法

- ・スーテントは、医療提供者が指示した方法で正確に服用してください。
- ・STENTは、食事の有無を問わず1日1回服用してください。
- ・GIST又はRCCでスーテントを服用する場合は、通常4週間（28日間）服用して、2週間（14日間）服用を止めます。これが治療の1サイクルです。医療提供者が指示した期間、このサイクルを繰り返してください。
- ・pNETでスーテントを服用する場合は、医療提供者から中止の指示があるまで1日1回服用してください。
- ・スーテントのカプセルを開けないでください。
- ・スーテント治療中はグレープフルーツジュースを飲んだり、グレープフルーツを食べたりしないでください。体内のスーテントの量が増えすぎることがあります。

- ・各投与サイクルの前に医療提供者が血液検査をします。
- ・服用を忘れたときは、気づいた時点ですぐに服用してください。ただし、次の服用時間が近いときは服用しないでください。決められた時間に次回服用分のみを服用してください。1度に1回量を超えて服用しないでください。服用し忘れた場合は、医療提供者に伝えてください。
- ・スーテントを飲みすぎたときは、直ちに主治医に連絡してください。

スーテントの副作用には何がありますか。

起こり得る重篤な副作用には以下のものがあります。

- ・「スーテントについて知っておくべき最も重要な情報は何か」を参照。
- ・心臓の異常。心臓の異常には、死亡に至ることもある心不全や心筋の疾患（心筋症）があります。激しい疲労感、息切れ又は足及びくるぶしの腫脹があれば、医療提供者に伝えてください。
- ・異常な心拍リズムの変化。スーテント治療中にこのような異常を監視するため、医療提供者は心電図検査及び血液検査を行います。スーテント服用中にめまいを感じたり、気が遠くなったり、心拍の異常がみられたりした場合は、医療提供者に報告してください。
- ・高血圧。スーテント治療中には医療提供者が血圧を調べます。必要に応じて、医療提供者は高血圧を治療するための薬剤を処方します。
- ・時に死亡につながる出血。スーテント治療中に以下の症状又は重篤な出血異常がみられた場合は、直ちに医療提供者に報告してください。
 - ・胃（腹部）の痛み、膨隆
 - ・吐血
 - ・黒色の粘着便
 - ・血尿
 - ・頭痛又は精神状態の変化

これ以外に観察すべき症状は医療提供者が説明します。

- ・顎骨の不具合（骨壊死）

スーテントを服用したとき、重篤な顎骨の不具合が起こります。あなたがスーテントを使用する前に、医療提供者はあなたの口を検査します。医療提供者はスーテントを開始する前に、歯科医を受診するよう指導します。
- ・腫瘍崩壊症候群（TLS）

癌細胞の急激な崩壊によってTLSは起こり、死亡を引き起こします。TLSは悪心、息切れ、不規則な心拍、尿の濁り、腎機能の変化や急性腎不全につながる検査値異常（高カリウム、血液の尿酸やリン酸値及び低カルシウム値）と関連した疲労を引き起こします。TLSをチェックするため、医療提供者は血液検査を実施します。
- ・甲状腺及び副腎の疾患を含むホルモン異常。スーテント治療中には医療提供者が甲状腺及び副腎の機能を調べる検査を行います。スーテント治療中に以下の徴候及び症状がみられる場合は、医師に報告してください：
 - ・悪化し、回復しない疲労感
 - ・頻脈

- 食欲不振
- 熱不耐
- 緊張感、激越、震戦
- 発汗
- 悪心又は嘔吐
- 下痢
- 体重増加又は体重減少
- 憂鬱な気分
- 月経不順又は無月経
- 頭痛
- 脱毛

スーテントによく見られる副作用：

- スーテントに含まれている薬剤は黄色なので、皮膚が黄色く見えるようになることがあります。皮膚及び毛髪の色が明るくなることもあります。
- 疲労感
- 脱力
- 発熱
- 下痢、悪心、嘔吐、口腔内痛、胃不調、腹痛及び便秘などの胃腸症状。このような問題の対処法については医療提供者に相談してください。
- 発疹又は皮膚の乾燥、肥厚、ひび割れなどの皮膚変化。
- 手のひらや足の裏の水疱又は発疹。
- 味覚変化
- 食欲不振
- 腕又は脚の痛みや腫脹
- 咳
- 息切れ
- 鼻出血などの出血又は切り傷からの出血。

スーテント治療中に腫脹又は出血がみられた場合は、医療提供者に連絡してください。

スーテントの副作用は、これ以外にも発現する可能性があります。詳細については、担当の医療提供者又は薬剤師にお尋ねください。副作用についての医学的助言を得るには、医師に連絡してください。副作用を1-800-FDA-1088でFDAに報告することもできます。

スーテントの保管方法

- スーテントは59～86°F（15～30°C）の室温で保管してください。

スーテント及びあらゆる薬剤は小児の手の届かないところに保管してください。

スーテントに関する一般情報

時には、この医薬品ガイドに記載されていない目的に対して薬が処方されることがあります。主治医が処方した症状にのみスーテントを使用してください。同じ症状の人がいても、ほかの人にスーテントをあげないでください。有害な影響を及ぼすおそれがあります。

この医薬品ガイドには、スーテントに関する最も重要な情報が記載されています。スーテントに関する詳細な情報については、医療提供者又は薬剤師にご相談ください。医療専門家向けに書かれたスーテント情報については、医療提供者又は薬剤師にお尋ねください。

詳細についてはwww.SUTENT.comをご覧くださいか、1-877-5-SUTENTにご連絡ください。

スーテントの成分

有効成分：スニチニブリンゴ酸塩

添加物：マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン (K-25)、ステアリン酸マグネシウム 濃赤褐色の硬ゼラチンカプセル：酸化チタン，三二酸化鉄 淡黄褐色の硬ゼラチンカプセル：酸化チタン，三二酸化鉄，黄色三二酸化鉄，黒酸化鉄 白色の印字用インク：セラック，プロピレングリコール，水酸化ナトリウム，ポビドン，酸化チタン

2011年5月発行

本医薬品ガイドは、米国食品医薬品局の承認を受けている。
Gleevec[®]はNovartis Pharmaceuticals Corpの商標登録である。

LAB-0361-5.0

April 2012

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SUTENT 12.5 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule contains sunitinib malate, equivalent to 12.5 mg of sunitinib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule.

Gelatin capsules with orange cap and orange body, printed with white ink “Pfizer” on the cap, “STN 12.5 mg” on the body, and containing yellow to orange granules.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Gastrointestinal stromal tumour (GIST)

SUTENT is indicated for the treatment of unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumour (GIST) in adults after failure of imatinib treatment due to resistance or intolerance.

Metastatic renal cell carcinoma (MRCC)

SUTENT is indicated for the treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma (MRCC) in adults.

Pancreatic neuroendocrine tumours (pNET)

SUTENT is indicated for the treatment of unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours with disease progression in adults.

Experience with SUTENT as first-line treatment is limited (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Therapy with sunitinib should be initiated by a physician experienced in the administration of anti-cancer agents.

Posology

For GIST and MRCC, the recommended dose of SUTENT is 50 mg taken orally once daily, for 4 consecutive weeks, followed by a 2-week rest period (Schedule 4/2) to comprise a complete cycle of 6 weeks.

For pNET, the recommended dose of SUTENT is 37.5 mg taken orally once daily without a scheduled rest period.

Dose adjustments

Safety and tolerability

For GIST and MRCC, dose modifications in 12.5 mg steps may be applied based on individual safety and tolerability. Daily dose should not exceed 75 mg nor be decreased below 25 mg.

For pNET, dose modification in 12.5 mg steps may be applied based on individual safety and tolerability. The maximum dose administered in the Phase 3 pNET study was 50 mg daily.

Dose interruptions may be required based on individual safety and tolerability.

CYP3A4 inhibitors/inducers

Co-administration of sunitinib with potent CYP3A4 inducers, such as rifampicin, should be avoided (see sections 4.4 and 4.5). If this is not possible, the dose of sunitinib may need to be increased in 12.5 mg steps (up to 87.5 mg per day for GIST and MRCC or 62.5 mg per day for pNET) based on careful monitoring of tolerability.

Co-administration of sunitinib with potent CYP3A4 inhibitors, such as ketoconazole, should be avoided (see sections 4.4 and 4.5). If this is not possible, the dose of sunitinib may need to be reduced to a minimum of 37.5 mg daily for GIST and MRCC or 25 mg daily for pNET, based on careful monitoring of tolerability.

Selection of an alternative concomitant medicinal product with no or minimal potential to induce or inhibit CYP3A4 should be considered.

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of sunitinib in patients below 18 years of age have not been established. No data are available.

There is no relevant use of sunitinib in children from birth to less than 6 years in the indication of unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumour (GIST) after failure of imatinib treatment due to resistance or intolerance. There is no relevant use of sunitinib in the paediatric population in the indications treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma and treatment of unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours with disease progression.

Use of sunitinib in the paediatric population is not recommended.

Elderly patients (≥ 65 years old)

Approximately one-third of the patients in clinical studies who received sunitinib were 65 years of age or over. No significant differences in safety or effectiveness were observed between younger and older patients.

Hepatic impairment

No starting dose adjustment is recommended when administering sunitinib to patients with mild or moderate (Child-Pugh class A and B) hepatic impairment. Sunitinib has not been studied in subjects with severe (Child-Pugh class C) hepatic impairment and therefore its use in patients with severe hepatic impairment cannot be recommended (see section 5.2).

Renal impairment

No starting dose adjustment is required when administering sunitinib to patients with renal impairment (mild-severe) or with end-stage renal disease (ESRD) on haemodialysis. Subsequent dose adjustments should be based on individual safety and tolerability (see section 5.2).

Method of administration

SUTENT is for oral administration. It may be taken with or without food.

If a dose is missed the patient should not be given an additional dose. The patient should take the usual prescribed dose on the following day.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Co-administration with potent CYP3A4 inducers should be avoided because it may decrease sunitinib plasma concentration (see sections 4.2 and 4.5).

Co-administration with potent CYP3A4 inhibitors should be avoided because it may increase the plasma concentration of sunitinib (see sections 4.2 and 4.5).

Skin and tissues disorders

Skin discolouration, possibly due to the active substance colour (yellow), is a common adverse reaction occurring in approximately 30% of patients. Patients should be advised that depigmentation of the hair or skin may also occur during treatment with sunitinib. Other possible dermatologic effects may include dryness, thickness or cracking of the skin, blisters, pyoderma gangrenosum (painful skin ulceration generally reversible after drug discontinuation), or occasional rash on the palms of the hands and soles of the feet.

Mouth pain/irritation was reported in approximately 14% of patients. The above reactions were not cumulative, were typically reversible and generally did not result in treatment discontinuation.

Haemorrhage and tumour bleeding

Haemorrhagic events, some of which were fatal, reported through post-marketing experience have included gastro-intestinal, respiratory, urinary tract and brain haemorrhages.

Bleeding events occurred in 18% of patients receiving sunitinib in a phase 3 GIST Study compared to 17% of patients receiving placebo. In patients receiving sunitinib for treatment-naïve MRCC, 39% had bleeding events compared to 11% of patients receiving IFN- α . Eleven (3.1%) patients on sunitinib *versus* 1 (0.3%) of patients on IFN- α experienced Grade 3 or greater treatment-related bleeding events. Of patients receiving sunitinib for cytokine-refractory MRCC, 26% experienced bleeding. Bleeding events, excluding epistaxis, occurred in 19% of patients receiving sunitinib in the phase 3 pNET study compared to 4% of patients receiving placebo. Routine assessment of this event should include complete blood counts and physical examination.

Epistaxis was the most common haemorrhagic adverse reaction, having been reported for approximately half of the patients with solid tumours who experienced haemorrhagic events. Some of the epistaxis events were severe, but very rarely fatal.

Events of tumour haemorrhage, sometimes associated with tumour necrosis, have been reported; some of these haemorrhagic events were fatal.

In clinical trials, treatment-related tumour haemorrhage occurred in approximately 2% of patients with GIST. These events may occur suddenly, and in the case of pulmonary tumours, may present as severe and life-threatening haemoptysis or pulmonary haemorrhage. Cases of pulmonary haemorrhage, some with a fatal outcome, have been observed in clinical trials and have been reported in post-marketing experience in patients treated with sunitinib for MRCC, GIST and lung cancer. SUTENT is not approved for use in patients with lung cancer.

Patients receiving concomitant treatment with anticoagulants (e.g. warfarin, acenocoumarole) may be periodically monitored by complete blood counts (platelets), coagulation factors (PT/INR) and physical examination.

Gastrointestinal disorders

Nausea, diarrhoea, stomatitis, dyspepsia and vomiting were the most commonly reported gastrointestinal adverse reactions (see section 4.8).

Supportive care for gastrointestinal adverse reactions requiring treatment may include medicinal products with anti-emetic or anti-diarrhoeal properties.

Serious, sometimes fatal gastrointestinal complications including gastrointestinal perforation have occurred rarely in patients with intra-abdominal malignancies treated with sunitinib. Treatment-related fatal gastrointestinal bleeding occurred in 0.5% of patients receiving placebo in the GIST phase 3 study.

Hypertension

Treatment-related hypertension was reported in approximately 16% of patients with solid tumours. The dose of sunitinib was reduced or its administration temporarily suspended in approximately 2.7% of the patients who experienced hypertension. In none of these patients sunitinib was permanently discontinued. Severe hypertension (>200 mmHg systolic or 110 mmHg diastolic) occurred in 4.7% of patients with solid tumours. Treatment-related hypertension was reported in approximately 30% of patients receiving sunitinib for treatment-naïve MRCC, compared to 6% of patients receiving IFN- α . Severe hypertension occurred in 12% of treatment-naïve patients on sunitinib and 6% of patients on IFN- α . Treatment-related hypertension was reported in 23% of patients receiving sunitinib in a phase 3 pNET study, compared to 4% of patients receiving placebo. Severe hypertension occurred in 10% of pNET patients on sunitinib and 3% of patients on placebo. Patients should be screened for hypertension and controlled as appropriate. Temporary suspension is recommended in patients with severe hypertension that is not controlled with medical management. Treatment may be resumed once hypertension is appropriately controlled.

Haematological disorders

Decreased absolute neutrophil counts of grade 3 and 4 severity respectively were reported in 10% and 1.7% of patients on the phase 3 GIST study, in 16% and 1.6% of patients on the phase 3 MRCC study, and in 13% and 2.4% of patients on the phase 3 pNET study. Decreased platelet counts of grade 3 and 4 severity respectively were reported in 3.7% and 0.4% of patients on the phase 3 GIST study, in 8.2% and 1.1% of patients on the phase 3 MRCC study, and in 3.7% and 1.2% of patients on the phase 3 pNET study. The above events were not cumulative, were typically reversible and generally did not result in treatment discontinuation. None of these events in the phase 3 studies were fatal, but rare fatal haematological events, including haemorrhage associated with thrombocytopenia and neutropenic infections, have been reported through post-marketing experience.

Anaemia has been observed to occur early as well as late during treatment with sunitinib; Grade 3 and 4 cases have been reported.

Complete blood counts should be performed at the beginning of each treatment cycle for patients receiving treatment with sunitinib.

Cardiac disorders

Cardiovascular events, including heart failure, cardiomyopathy, and myocardial disorders, some of which were fatal, have been reported through post-marketing experience. These data suggest that sunitinib increases the risk of cardiomyopathy. No specific additional risk factors for sunitinib-induced cardiomyopathy apart from the drug-specific effect have been identified in the treated patients.

In clinical trials, decreases in left ventricular ejection fraction (LVEF) of $\geq 20\%$ and below the lower limit of normal occurred in approximately 2% of sunitinib-treated GIST patients, 4% of cytokine-refractory MRCC patients, and 2% of placebo-treated GIST patients. These LVEF declines do not appear to have been progressive and often improved as treatment continued. In the treatment-naïve MRCC study, 27% patients on sunitinib and 15% of patients on IFN- α had an LVEF value below the lower limit of normal. Two patients (<1%) who received sunitinib were diagnosed with congestive heart failure (CHF).

In GIST patients treatment-related 'cardiac failure', 'cardiac failure congestive' or 'left ventricular failure' were reported in 0.7% of patients treated with sunitinib and 1% of patients treated with placebo. In the pivotal phase 3 GIST study (n=312), treatment-related fatal cardiac reactions occurred in 1% of patients on each arm of the study (i.e. sunitinib and placebo arms). In a phase 2 study in cytokine-refractory MRCC patients, 0.9% of patients experienced treatment-related fatal myocardial infarction and in the phase 3 study in treatment-naïve MRCC patients, 0.6% of patients on the IFN- α arm and 0% patients on the sunitinib arm experienced fatal cardiac events. In the phase 3 pNET study,

one (1%) patient who received sunitinib had treatment-related fatal cardiac failure. The relationship, if any, between receptor tyrosine kinase (RTK) inhibition and cardiac function remains unclear. Patients who presented with cardiac events within 12 months prior to sunitinib administration, such as myocardial infarction (including severe/unstable angina), coronary/peripheral artery bypass graft, symptomatic CHF, cerebrovascular accident or transient ischemic attack, or pulmonary embolism were excluded from sunitinib clinical studies. It is unknown whether patients with these concomitant conditions may be at a higher risk of developing drug-related left ventricular dysfunction. Close monitoring for clinical signs and symptoms of CHF should be performed, especially in patients with cardiac risk factors and/or history of coronary artery disease. Physicians are advised to weigh this risk against the potential benefits of sunitinib. These patients should be carefully monitored for clinical signs and symptoms of CHF while receiving sunitinib. Baseline and periodic evaluations of LVEF should also be considered while the patient is receiving sunitinib. In patients without cardiac risk factors, a baseline evaluation of ejection fraction should be considered. In the presence of clinical manifestations of CHF, discontinuation of sunitinib is recommended. The administration of sunitinib should be interrupted and/or the dose reduced in patients without clinical evidence of CHF but with an ejection fraction <50% and >20% below baseline.

QT interval prolongation

Data from non-clinical (*in vitro* and *in vivo*) studies, at doses higher than the recommended human dose, indicated that sunitinib has the potential to inhibit the cardiac action potential repolarisation process (e.g. prolongation of QT interval).

Increases in the QTc interval to over 500 msec occurred in 0.5%, and changes from baseline in excess of 60 msec occurred in 1.1% of the 450 solid tumour patients; both of these parameters are recognized as potentially significant changes. At approximately twice therapeutic concentrations, sunitinib has been shown to prolong the QTcF Interval (Frederica's Correction).

QTc interval prolongation was investigated in a trial in 24 patients, ages 20-87 years, with advanced malignancies. The results of this study demonstrated that sunitinib had an effect on QTc interval (defined as a mean placebo-adjusted change of > 10 msec with a 90% CI upper limit > 15 msec) at therapeutic concentration (day 3) using the within-day baseline correction method, and at greater than therapeutic concentration (Day 9) using both baseline correction methods. No patients had a QTc interval >500 msec. Although an effect on QTcF interval was observed on Day 3 at 24 hours post-dose (i.e. at therapeutic plasma concentration expected after the recommended starting dose of 50 mg) with the within-day baseline correction method, the clinical significance of this finding is unclear. Using comprehensive serial ECG assessments at times corresponding to either therapeutic or greater than therapeutic exposures, none of the patients in the evaluable or ITT populations were observed to develop QTc interval prolongation considered as "severe" (i.e. equal to or greater than Grade 3 by CTCAE version 3.0).

At therapeutic plasma concentrations, the maximum QTcF interval (Frederica's correction) mean change from baseline was 9.6 msec (90% CI 15.1msec). At approximately twice therapeutic concentrations, the maximum QTcF interval change from baseline was 15.4 msec (90% CI 22.4 msec). Moxifloxacin (400 mg) used as a positive control showed a 5.6 msec maximum mean QTcF interval change from baseline. No subjects experienced an effect on the QTc interval greater than Grade 2 (CTCAE version 3.0).

QT interval prolongation may lead to an increased risk of ventricular arrhythmias including Torsade de pointes. Torsade de pointes has been observed in <0.1% of sunitinib-exposed patients. Sunitinib should be used with caution in patients with a known history of QT interval prolongation, patients who are taking antiarrhythmics, or patients with relevant pre-existing cardiac disease, bradycardia, or electrolyte disturbances. Concomitant administration of sunitinib with potent CYP3A4 inhibitors should be limited because of the possible increase in sunitinib plasma concentrations (see section 4.2 and 4.5).

Venous thromboembolic events

Treatment-related venous thromboembolic events were reported in approximately 1.0% of patients with solid tumours who received sunitinib on clinical trials, including GIST and MRCC.

Seven patients (3%) on sunitinib and none on placebo in a phase 3 GIST study experienced venous thromboembolic events; five of the seven were Grade 3 deep venous thrombosis (DVT) and two were Grade 1 or 2. Four of these seven GIST patients discontinued treatment following first observation of DVT.

Thirteen patients (3%) receiving sunitinib in the phase 3 treatment-naïve MRCC study and four patients (2%) on the two cytokine-refractory MRCC studies had treatment-related venous thromboembolic events reported. Nine of these patients had pulmonary embolisms, one was Grade 2 and eight were Grade 4. Eight of these patients had DVT, one with Grade 1, two with Grade 2, four with Grade 3 and one with Grade 4.

In treatment-naïve MRCC patients receiving IFN- α , six (2%) venous thromboembolic events occurred; one patient (<1%) experienced a Grade 3 DVT and five patients (1%) had pulmonary embolisms, all with Grade 4.

No treatment-related venous thromboembolic events were reported for patients receiving sunitinib, and one Grade 2 DVT was reported for a patient receiving placebo in the phase 3 pNET study.

No cases with fatal outcome were reported in GIST, MRCC and pNET registrational studies. Cases with fatal outcome have been observed in post-marketing setting (see respiratory events and section 4.8).

Arterial thromboembolic events

Cases of arterial thromboembolic events (ATE), sometimes fatal, have been reported in patients treated with sunitinib. The most frequent events included cerebrovascular accident, transient ischaemic attack, and cerebral infarction. Risk factors associated with ATE, in addition to the underlying malignant disease and age ≥ 65 years, included hypertension, diabetes mellitus, and prior thromboembolic disease.

Respiratory events

Patients who presented with pulmonary embolism within the previous 12 months were excluded from sunitinib clinical studies.

In patients who received sunitinib in phase 3 registrational studies, treatment-related pulmonary events (i.e. dyspnoea, pleural effusion, pulmonary embolism or pulmonary oedema) were reported in approximately 5% of patients with GIST, in approximately 14% of patients with MRCC and in 7.2% of patients with pNET.

Approximately 8% of patients with solid tumours, including GIST and MRCC, who received sunitinib in clinical trials experienced treatment-related pulmonary events.

Cases of pulmonary embolism were observed in approximately 1.3% of patients with GIST and in approximately 0.8% of patients with MRCC, who received sunitinib in phase 3 studies (see section 4.4 - Venous thromboembolic events). No treatment-related pulmonary embolism was reported for patients with pNET who received sunitinib in the phase 3 study. Rare cases with fatal outcome have been observed in post-marketing setting (see section 4.8).

Thyroid dysfunction

Baseline laboratory measurement of thyroid function is recommended in all patients. Patients with pre-existing hypothyroidism or hyperthyroidism should be treated as per standard medical practice prior to the start of sunitinib treatment. During sunitinib treatment, routine monitoring of thyroid function should be performed every 3 months. In addition, patients should be observed closely for signs and symptoms of thyroid dysfunction during treatment, and patients who develop any signs and/or symptoms suggestive of thyroid dysfunction should have laboratory testing of thyroid function performed as clinically indicated. Patients who develop thyroid dysfunction should be treated as per standard medical practice.

Hypothyroidism has been observed to occur early as well as late during treatment with sunitinib.

Hypothyroidism was reported as an adverse reaction in 7 patients (4%) receiving sunitinib across the two cytokine-refractory MRCC studies; in 61 patients (16%) on sunitinib and three patients (<1%) in the IFN- α arm in the treatment-naïve MRCC study.

Additionally, TSH elevations were reported in 4 cytokine-refractory MRCC patients (2%). Overall, 7% of the MRCC population had either clinical or laboratory evidence of treatment-emergent hypothyroidism. Treatment-emergent acquired hypothyroidism was noted in 8 GIST patients (4%) on

sunitinib *versus* 1 (1%) on placebo. In the phase 3 pNET study treatment-related hypothyroidism was reported in 5 patients (6%) receiving sunitinib and in one patient (1%) on placebo. Rare cases of hyperthyroidism, some followed by hypothyroidism, have been reported in clinical trials and through post-marketing experience.

Pancreatitis

Increases in serum lipase and amylase activities were observed in patients with various solid tumours who received sunitinib. Increases in lipase activities were transient and were generally not accompanied by signs or symptoms of pancreatitis in subjects with various solid tumours. Pancreatitis has been observed uncommonly (<1%) in patients receiving sunitinib for GIST or MRCC.

Cases of serious pancreatic events, some with fatal outcome, have been reported.

If symptoms of pancreatitis are present, patients should have sunitinib discontinued and be provided with appropriate supportive care.

No treatment-related pancreatitis was reported in the phase 3 pNET study.

Hepatotoxicity

Hepatotoxicity has been observed in patients treated with sunitinib. Cases of hepatic failure, some with a fatal outcome, were observed in <1% of solid tumor patients treated with sunitinib. Monitor liver function tests (alanine transaminase [ALT], aspartate transaminase [AST], bilirubin levels) before initiation of treatment, during each cycle of treatment, and as clinically indicated. If signs or symptoms of hepatic failure are present, sunitinib should be discontinued and appropriate supportive care should be provided.

Renal function

Cases of renal impairment, renal failure and/or acute renal failure, in some cases with fatal outcome, have been reported.

Risk factors associated with renal impairment/failure in patients receiving sunitinib included, in addition to underlying renal cell carcinoma, older age, diabetes mellitus, underlying renal impairment, cardiac failure, hypertension, sepsis, dehydration/hypovolemia, and rhabdomyolysis.

The safety of continued sunitinib treatment in patients with moderate to severe proteinuria has not been systematically evaluated.

Cases of proteinuria and rare cases of nephrotic syndrome have been reported. Baseline urinalysis is recommended, and patients should be monitored for the development or worsening of proteinuria.

Discontinue sunitinib in patients with nephrotic syndrome.

Fistula

If fistula formation occurs, sunitinib treatment should be interrupted. Limited information is available on the continued use of sunitinib in patients with fistulae.

Impaired wound healing

Cases of impaired wound healing have been reported during sunitinib therapy.

No formal clinical studies of the effect of sunitinib on wound healing have been conducted.

Temporary interruption of sunitinib therapy is recommended for precautionary reasons in patients undergoing major surgical procedures. There is limited clinical experience regarding the timing of reinitiation of therapy following major surgical intervention. Therefore, the decision to resume sunitinib therapy following a major surgical intervention should be based upon clinical judgment of recovery from surgery.

Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)

Cases of ONJ have been reported in patients treated with SUTENT. The majority of cases occurred in patients who had received prior or concomitant treatment with IV bisphosphonates, for which ONJ is an identified risk. Caution should therefore be exercised when SUTENT and IV bisphosphonates are used either simultaneously or sequentially.

Invasive dental procedures are also an identified risk factor. Prior to treatment with SUTENT, a dental examination and appropriate preventive dentistry should be considered. In patients who have

previously received or are receiving IV bisphosphonates, invasive dental procedures should be avoided if possible (see section 4.8).

Hypersensitivity/angioedema

If angioedema due to hypersensitivity occurs, sunitinib treatment should be interrupted and standard medical care provided.

Nervous system disorders

Taste disturbance

Dysgeusia was reported in approximately 28% of patients receiving sunitinib in clinical trials.

Seizures

In clinical studies of sunitinib and from post-marketing experience, seizures have been observed in subjects with or without radiological evidence of brain metastases. In addition, there have been few reports (<1%) of subjects presenting with seizures and radiological evidence of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS). Patients with seizures and signs/symptoms consistent with RPLS, such as hypertension, headache, decreased alertness, altered mental functioning and visual loss, including cortical blindness, should be controlled with medical management including control of hypertension. Temporary suspension of sunitinib is recommended; following resolution, treatment may be resumed at the discretion of the treating physician.

Tumour Lysis Syndrome (TLS)

Cases of TLS, some fatal, have been rarely observed in clinical trials and have been reported in post-marketing experience in patients treated with sunitinib. Risk factors for TLS include preexisting chronic renal insufficiency, oliguria, dehydration, hypotension, and acidic urine. These patients should be monitored closely and treated as clinically indicated, and prophylactic hydration should be considered.

Infections

Serious infections, with or without neutropenia, including some with a fatal outcome, have been reported. The infections observed most commonly with sunitinib treatment are infections typically seen in cancer patients, e.g. respiratory, urinary tract, skin infections and sepsis.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Medicinal products that may **increase** sunitinib plasma concentrations

In healthy volunteers, concomitant administration of a single dose of sunitinib with the potent CYP3A4 inhibitor ketoconazole resulted in an increase of the combined [sunitinib + primary metabolite] C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ values of 49% and 51%, respectively.

Administration of sunitinib with potent CYP3A4 inhibitors (e.g. ritonavir, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, grapefruit juice) may increase sunitinib concentrations.

Combination with CYP3A4 inhibitors should therefore be avoided, or the selection of an alternate concomitant medicinal product with no or minimal potential to inhibit CYP3A4 should be considered.

If this is not possible, the dose of SUTENT may need to be reduced to a minimum of 37.5 mg daily for GIST and MRCC or 25 mg daily for pNET, based on careful monitoring of tolerability (see section 4.2).

Medicinal products that may **decrease** sunitinib plasma concentrations

In healthy volunteers, concomitant administration of a single dose of sunitinib with the CYP3A4 inducer rifampicin resulted in a reduction of the combined [sunitinib + primary metabolite] C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ values of 23% and 46%, respectively.

Administration of sunitinib with potent CYP3A4 inducers (e.g., dexamethasone, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital or herbal preparations containing St. John's Wort/*Hypericum perforatum*) may decrease sunitinib concentrations. Combination with CYP3A4

inducers should therefore be avoided, or selection of an alternate concomitant medicinal product, with no or minimal potential to induce CYP3A4 should be considered. If this is not possible, the dose of SUTENT may need to be increased in 12.5 mg increments (up to 87.5 mg per day for GIST and MRCC or 62.5 mg per day for pNET), based on careful monitoring of tolerability (see section 4.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no studies in pregnant women using sunitinib. Studies in animals have shown reproductive toxicity including foetal malformations (see section 5.3). SUTENT should not be used during pregnancy or in women not using effective contraception, unless the potential benefit justifies the potential risk to the foetus. If SUTENT is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while on treatment with SUTENT, the patient should be apprised of the potential hazard to the foetus. Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception and avoid becoming pregnant while receiving treatment with SUTENT.

Breastfeeding

Sunitinib and/or its metabolites are excreted in rat milk. It is not known whether sunitinib or its primary active metabolite is excreted in human milk. Because active substances are commonly excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in breastfeeding infants, women should not breast-feed while taking SUTENT.

Fertility

Based on nonclinical findings, male and female fertility may be compromised by treatment with sunitinib (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Patients should be advised that they may experience dizziness during treatment with sunitinib.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most serious adverse reactions associated with sunitinib are renal failure, heart failure, pulmonary embolism, intestinal perforation, and haemorrhages (e.g. respiratory, gastrointestinal, tumour haemorrhages). The most common adverse reactions of any grade (experienced by at least 20% of the patients in RCC, GIST, and pNET registrational trials) included decreased appetite, taste disturbance, hypertension, fatigue, gastrointestinal disorders (i.e. diarrhoea, nausea, stomatitis, dyspepsia and vomiting), skin discolouration, and palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. These symptoms may diminish as treatment continues. Hypothyroidism may develop during treatment. Haematological disorders (e.g. neutropenia, thrombocytopenia, and anaemia) are amongst the most common adverse drug reactions.

Fatal events other than those listed in section 4.4 above or in section 4.8 below that were considered possibly related to sunitinib included multi-system organ failure, disseminated intravascular coagulation, peritoneal haemorrhage, rhabdomyolysis, cerebrovascular accident, dehydration, adrenal insufficiency, renal failure, respiratory failure, pleural effusion, pneumothorax, shock, and sudden death.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions that were reported in GIST, MRCC, and pNET patients in the phase 3 studies are listed below, by system organ class, frequency and grade of severity (NCI-CTCAE). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Frequencies are defined as: very common ($> 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1 - Adverse reactions reported in clinical trials

<i>System Organ Class</i>	<i>Frequency</i>	<i>Adverse reactions</i>	<i>All Grades n (%)</i>	<i>Grade 3 n (%)</i>	<i>Grade 4 n (%)</i>
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutropoenia	169 (16.3%)	81 (7.8%)	14 (1.4%)
	Very common	Thrombocytopenia	155 (14.9%)	55 (5.3%)	9 (0.9%)
	Very common	Anaemia	131 (12.6%)	34 (3.3%)	6 (0.6%)
	Common	Leukopenia	90 (8.7%)	32 (3.1%)	1 (0.1%)
	Common	Lymphopenia	26 (2.5%)	15 (1.4%)	1 (0.1%)
	Uncommon	Pancytopenia	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity	4 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Endocrine disorders	Common	Hypothyroidism	101 (9.7%)	7 (0.7%)	1 (0.1%)
	Uncommon	Hyperthyroidism	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Decreased appetite ^a	311 (30.0%)	14 (1.4%)	0 (0.0%)
	Common	Dehydration	50 (4.8%)	12 (1.2%)	1 (0.1%)
	Uncommon	Tumour lysis syndrome	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	Common	Insomnia	46 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Depression	16 (1.5%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	Very common	Taste disturbance ^b	375 (36.2%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	Very common	Headache	145 (14.0%)	6 (0.6%)	0 (0.0%)
	Common	Paraesthesia	63 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Dizziness	57 (5.5%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
	Common	Neuropathy peripheral	55 (5.3%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	Common	Hypoaesthesia	27 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Hyperaesthesia	25 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye disorders	Common	Lacrimation increased	45 (4.3%)	0 (0%)	0 (0.0%)
	Common	Eyelid oedema	19 (1.8%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	Uncommon	Cardiac failure congestive	4 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)
	Uncommon	Cardiac failure	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	Uncommon	Cardiomyopathy	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	Uncommon	Pericardial effusion	3 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Uncommon	Left ventricular failure	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Uncommon	Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	Very common	Hypertension	236 (22.8%)	96 (9.3%)	0 (0.0%)
	Common	Flushing	31 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Hot flush	18 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very Common	Epistaxis	126 (12.2%)	4 (0.4%)	0 (0.0%)
	Common	Dyspnoea	66 (6.4%)	9 (0.9%)	0 (0.0%)
	Common	Oropharyngeal pain	33 (3.2%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	Common	Cough	30 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Dyspnoea exertional	17 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Nasal dryness	15 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Pleural effusion	14 (1.4%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
	Common	Nasal congestion	14 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Uncommon	Pulmonary embolism	8 (0.8%)	0 (0.0%)	7 (0.7%)
	Uncommon	Pulmonary haemorrhage	2 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

<i>System Organ Class</i>	<i>Frequency</i>	<i>Adverse reactions</i>	<i>All Grades n (%)</i>	<i>Grade 3 n (%)</i>	<i>Grade 4 n (%)</i>
	Uncommon	Haemoptysis	9 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Uncommon	Pharyngolaryngeal pain	6 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea	542 (52.3%)	61 (5.9%)	0 (0.0%)
	Very common	Stomatitis/aphtous stomatitis	303 (29.2%)	22 (2.1%)	0 (0.0%)
	Very common	Vomiting	277 (26.7%)	22 (2.1%)	0 (0.0%)
	Very common	Nausea	456 (44.0%)	29 (2.8%)	0 (0.0%)
	Very common	Dyspepsia	263 (25.4%)	10 (1.0%)	0 (0.0%)
	Very common	Abdominal pain ^c / distension	175 (16.9%)	21 (2.0%)	1 (0.1%)
	Very common	Constipation	120 (11.6%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	Very common	Glossodynia	114 (11.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Oral pain	104 (10.0%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
	Common	Flatulence	100 (9.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Dry mouth	90 (8.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Gastro-oesophageal reflux disease	62 (6.0%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	Common	Dysphagia	29 (2.8%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
	Common	Gingival bleeding	26 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Mouth ulceration	26 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
	Common	Cheilitis	22 (2.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	Common	Proctalgia	22 (2.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	Common	Haemorrhoids	22 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Oral discomfort	16 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Rectal haemorrhage	16 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Eructation	15 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Stomach discomfort	14 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Uncommon	Intestinal perforation	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	Uncommon	Pancreatitis	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Hepatic function abnormal	3 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Yellow skin/Skin discolouration/pigmentation disorder	289 (27.9%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	Very common	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	230 (22.2%)	66 (6.4%)	0 (0.0%)
	Very common	Rash	190 (18.3%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)
	Very common	Hair colour changes	173 (16.7%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	Very Common	Dry skin	142 (13.7%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	Common	Alopecia	92 (8.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Erythema	79 (7.6%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	Common	Skin Reaction	60 (5.8%)	8 (0.8%)	0 (0.0%)
	Common	Skin exfoliation	57 (5.5%)	4 (0.4%)	0 (0.0%)
	Common	Pruritus	52 (5.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	Common	Dermatitis	50 (4.8%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
	Common	Periorbital oedema	48 (4.6%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	Common	Nail disorder/discoloration	39 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Skin lesion	35 (3.4%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)

<i>System Organ Class</i>	<i>Frequency</i>	<i>Adverse reactions</i>	<i>All Grades n (%)</i>	<i>Grade 3 n (%)</i>	<i>Grade 4 n (%)</i>
	Common	Blister	29 (2.8%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	Common	Hyperkeratosis	27 (2.6%)	5 (0.5%)	0 (0.0%)
	Common	Acne	22 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Skin hyperpigmentation	13 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Uncommon	Eczema	9 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very Common	Pain in extremity/limb	134 (12.9%)	9 (0.9%)	0 (0.0%)
	Common	Myalgia	90 (8.7%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
	Common	Arthralgia	87 (8.4%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
	Common	Muscle spasm	44 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Common	Back pain	28 (2.7%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
	Common	Muscular weakness	14 (1.4%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	Common	Musculoskeletal pain	12 (1.2%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	Uncommon	Anal fistula	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	Uncommon	Fistula	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
Renal and urinary disorders	Common	Renal failure	11 (1.1%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)
	Common	Chromaturia	33 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Uncommon	Renal failure acute	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	Uncommon	Nephrotic syndrome	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
	Uncommon	Proteinuria	7 (0.7%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue/Asthenia	649 (62.6%)	143 (13.8%)	3 (0.3%)
	Very common	Mucosal inflammation	189 (18.2%)	11 (1.1%)	0 (0.0%)
	Very common	Oedema ^d	120 (11.6%)	5 (0.5%)	0 (0.0%)
	Common	Pyrexia	58 (5.6%)	5 (0.5%)	0 (0.0%)
	Common	Chills	42 (4.1%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	Common	Chest Pain	23 (2.2%)	5 (0.5%)	0 (0.0%)
	Common	Pain	23 (2.2%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	Common	Influenza like illness	13 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Uncommon	Impaired healing	2 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	Common	Ejection fraction decreased	104 (10.1%)	19 (1.8%)	0 (0.0%)
	Common	Weight decreased	78 (7.5%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	Common	White blood cell count decreased ^e	68 (6.6%)	32 (3.1%)	2 (0.2%)
	Common	Lipase increase	66 (6.4%)	30 (2.9%)	17 (1.6%)
	Common	Platelet count decrease	63 (6.1%)	18 (1.7%)	3 (0.3%)
	Common	Haemoglobin decreased	49 (4.7%)	12 (1.2%)	0 (0.0%)
	Common	Blood creatinine phosphokinase increased	40 (3.9%)	8 (0.8%)	2 (0.2%)
	Common	Amylase increased	37 (3.6%)	17 (1.6%)	2 (0.2%)
	Common	Aspartate aminotransferase increased	33 (3.2%)	8 (0.8%)	1 (0.1%)
	Common	Alanine aminotransferase increased	27 (2.6%)	9 (0.9%)	2 (0.2%)
	Common	Blood creatinine increased	26 (2.5%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)

<i>System Organ Class</i>	<i>Frequency</i>	<i>Adverse reactions</i>	<i>All Grades n (%)</i>	<i>Grade 3 n (%)</i>	<i>Grade 4 n (%)</i>
	Common	Blood pressure increased	18 (1.7%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	Uncommon	Blood thyroid stimulating hormone increased	7 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Any adverse event	974 (93.9%)	482 (46.5%)	112 (10.8%)

The following terms have been combined:

- ^a Anorexia and decreased appetite
- ^b Dysgeusia, ageusia and taste disturbance
- ^c Abdominal pain and abdominal pain upper
- ^d Oedema, oedema peripheral and oedema face
- ^e White blood cell count decreased, neutrophil count decreased, and leukocyte count decreased

Table 2 - Adverse reactions identified through post-marketing experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of SUTENT. This includes spontaneous case reports as well as serious adverse events from ongoing studies, the expanded access programmes, clinical pharmacology studies and exploratory studies in unapproved indications.

Infections and infestations	
Uncommon*	Infections (with or without neutropoenia)
Rare	Necrotising Fasciitis
Blood and lymphatic system disorder	
Uncommon*	Thrombotic microangiopathy
Immune system disorders	
Uncommon*	Angioedema
Cardiac disorders	
Rare	Torsade de pointes
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Uncommon*	Respiratory failure
Hepatobiliary disorders	
Uncommon	Hepatic failure
Uncommon*	Hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Unknown	Pyoderma gangrenosum
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Uncommon*	Myopathy, rhabdomyolysis
Uncommon*	Osteonecrosis of the jaw

* Frequency of the adverse reaction calculated with the 3/X methodology described in the Guideline on Summary of Product Characteristics.

Description of selected adverse reactions

Infection and infestations: Cases of serious infection (with or without neutropoenia), including pneumonia have been reported. Few cases had a fatal outcome (See also section 4.4). Rare cases of necrotising fasciitis, including of the perineum, sometimes fatal, have been reported.

Blood and lymphatic system disorders: Rare cases of thrombotic microangiopathy have been reported. Temporary suspension of SUTENT is recommended; following resolution, treatment may be resumed at the discretion of the treating physician.

Immune system disorders: Hypersensitivity reactions, including angioedema, have been reported.

Endocrine Disorders: Rare cases of hyperthyroidism, some followed by hypothyroidism, have been reported in clinical trials and through post-marketing experience (See also section 4.4).

Cardiac disorders: Cardiac events, including heart failure, cardiomyopathy, and myocardial disorders, some of which were fatal, have been reported through post-marketing experience (See also section 4.4).

Metabolism and nutrition disorders: Cases of TLS, some fatal, have been reported in patients treated with sunitinib.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Cases of pulmonary embolism and cases of pulmonary haemorrhage, in some cases with fatal outcome, have been reported.

Hepatobiliary disorders: Hepatic dysfunction has been reported and may include LFT abnormalities, hepatitis or liver failure (See also section 4.4).

Skin and subcutaneous tissue disorders: Pyoderma gangrenosum (painful skin ulceration), see also section 4.4.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Rare cases of myopathy and/or rhabdomyolysis, some with acute renal failure, have been reported. Patients with signs or symptoms of muscle toxicity should be managed as per standard medical practice.

Cases of fistula formation, sometimes associated with tumour necrosis and regression, in some cases with fatal outcomes, have been reported.

Cases of impaired wound healing have been reported during sunitinib therapy.

Cases of osteonecrosis of the jaw (ONJ) have been reported in patients treated with SUTENT, most of which occurred in patients who had identified risk factors for ONJ, in particular exposure to i.v. bisphosphonates and/or a history of dental disease requiring invasive dental procedures (see also section 4.4).

Renal and urinary disorders: Cases of renal impairment, renal failure and/or acute renal failure, in some cases with fatal outcome, have been reported.

Cases of proteinuria and rare cases of nephrotic syndrome have been reported. The safety of continued SUTENT treatment in patients with moderate to severe proteinuria has not been systematically evaluated. Discontinue SUTENT in patients with nephrotic syndrome (see also section 4.4).

4.9 Overdose

There is no specific antidote for overdose with sunitinib and treatment of overdose should consist of general supportive measures. If indicated, elimination of unabsorbed active substance may be achieved by emesis or gastric lavage. A few cases of overdose have been reported; these cases were associated with adverse reactions consistent with the known safety profile of sunitinib, or without adverse reactions.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors; ATC code: L01XE04

Mechanism of action

Sunitinib inhibits multiple receptor tyrosine kinases (RTKs) that are implicated in tumour growth, neoangiogenesis, and metastatic progression of cancer. Sunitinib was identified as an inhibitor of

platelet-derived growth factor receptors (PDGFR α and PDGFR β), vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR1, VEGFR2 and VEGFR3), stem cell factor receptor (KIT), Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), colony stimulating factor receptor (CSF-1R), and the glial cell-line derived neurotrophic factor receptor (RET). The primary metabolite exhibits similar potency compared to sunitinib in biochemical and cellular assays.

Clinical efficacy and safety

The clinical safety and efficacy of sunitinib has been studied in the treatment of patients with GIST who were resistant to imatinib (i.e. those who experienced disease progression during or following treatment with imatinib) or intolerant to imatinib (i.e. those who experienced significant toxicity during treatment with imatinib that precluded further treatment), the treatment of patients with MRCC and the treatment of patients with unresectable pNET.

Efficacy is based on time to tumour progression and an increase in survival in GIST, on progression free survival and objective response rates for treatment-naïve and cytokine-refractory MRCC respectively, and on progression free survival for pNET.

Gastrointestinal stromal tumours (GIST)

An initial open-label, dose-escalation study was conducted in patients with GIST after failure of imatinib (Median maximum daily dose 800 mg) due to resistance or intolerance. Ninety-seven patients were enrolled at various doses and schedules; 55 patients received 50 mg at the recommended treatment schedule 4 weeks on /2 weeks off ("Schedule 4/2").

In this study, the median Time to Tumour Progression (TTP) was 34.0 weeks (95% CI = 22.0 – 46.0 weeks).

A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sunitinib was conducted in patients with GIST who were intolerant to, or had experienced disease progression during or following treatment with, imatinib (Median maximum daily dose 800 mg). In this study, 312 patients were randomized (2:1) to receive either 50 mg sunitinib or placebo, orally once daily on Schedule 4/2 until disease progression or withdrawal from the study for another reason (207 patients received sunitinib and 105 patients received placebo). The primary efficacy endpoint of the study was TTP, defined as the time from randomization to first documentation of objective tumour progression. At the time of the pre-specified interim analysis, the median TTP on sunitinib was 28.9 weeks (95% CI = 21.3-34.1 weeks) as assessed by the Investigator and 27.3 weeks (95% CI = 16.0-32.1 weeks) as assessed by the Independent Review and was statistically significantly longer than the TTP on placebo of 5.1 weeks (95% CI = 4.4-10.1 weeks) as assessed by the Investigator and 6.4 weeks (95% CI = 4.4-10.0 weeks) as assessed by the Independent Review. The difference in overall survival was statistically in favour of sunitinib [hazard ratio: 0.491 (95% C.I. 0.290- 0.831)]; the risk of death was 2 times higher in patients in the placebo arm compared to the sunitinib arm.

After the interim analysis of efficacy and safety, at recommendation of the Independent DSMB, the study was unblinded and patients on the placebo arm were offered open-label sunitinib treatment.

A total of 255 patients received sunitinib in the open-label treatment phase of the study, including 99 patients who were initially treated with placebo.

The analyses of primary and secondary endpoints in the open-label phase of the study reaffirmed the results obtained at the time of the interim analysis, as shown in the table below:

Table 3 - Summary of Efficacy Endpoints (ITT population)

Endpoint	Double-Blind Treatment ^a				Placebo Cross-Over Group Treatment ^b
	Median (95% CI)		Hazard Ratio		
	SUTENT	Placebo	(95% CI)	p	
Primary: TTP (weeks)					
Interim	27.3 (16.0 to 32.1)	6.4 (4.4 to 10.0)	0.329 (0.233 to 0.466)	<0.001	-
Final	26.6 (16.0 to 32.1)	6.4 (4.4 to 10.0)	0.339 (0.244 to 0.472)	<0.001	10.4 (4.3 to 22.0)
Secondary					
PFS (weeks) ^c					
Interim	24.1 (11.1 to 28.3)	6.0 (4.4 to 9.9)	0.333 (0.238 to 0.467)	<0.001	-
Final	22.9 (10.9 to 28.0)	6.0 (4.4 to 9.7)	0.347 (0.253 to 0.475)	<0.001	-
ORR (%) ^d					
Interim	6.8 (3.7 to 11.1)	0 (-)	NA	0.006	-
Final	6.6 (3.8 to 10.5)	0 (-)	NA	0.004	10.1 (5.0 to 17.8)
OS (weeks) ^e					
Interim	-	-	0.491 (0.290 to 0.831)	0.007	-
Final	72.7 (61.3 to 83.0)	64.9 (45.7 to 96.0)	0.876 (0.679 to 1.129)	0.306	-

a Results of double-blind treatment are from the ITT population and using central radiologist measurement, as appropriate.

b Efficacy results for the 99 subjects who crossed over from placebo to SUTENT after unblinding. Baseline was reset at cross-over and efficacy analyses were based on investigators assessment

c The interim PFS numbers have been updated based on a recalculation of the original data

d Results for ORR are given as percent of subjects with confirmed response with the 95% CI.

e Median not achieved because the data were not yet mature.

Median overall survival (OS) in the ITT population was 72.7 weeks and 64.9 weeks (HR 0.876, 95% CI 0.679 – 1.129, p=0.306), in the sunitinib and placebo arms respectively. In this analysis, the placebo arm included those patients randomized to placebo who subsequently received open-label sunitinib treatment.

Treatment-naïve metastatic renal cell carcinoma (MRCC)

A phase 3, randomized, multi-centre international study evaluating the efficacy and safety of sunitinib compared with IFN- α in treatment-naïve MRCC patients was conducted. Seven hundred and fifty patients were randomized 1:1 to the treatment arms; they received treatment with either sunitinib in repeated 6-week cycles, consisting of 4 weeks of 50 mg daily oral administration followed by 2 weeks of rest (schedule 4/2), or IFN- α , administered as a subcutaneous injection of 3 million units (MU) the first week, 6 MU the second week, and 9 MU the third week and thereafter, on 3 non-consecutive days each week.

The median duration of treatment was 11.1 months (range: 0.4 – 46.1) for sunitinib treatment and 4.1 months (range: 0.1 – 45.6) for IFN- α treatment. Treatment-related serious adverse events (TRSAEs) were reported in 23.7% of patients receiving sunitinib and in 6.9% of patients receiving IFN- α .

However, the discontinuation rates due to adverse events were 20% for sunitinib and 23% for IFN- α .

Dose interruptions occurred in 202 patients (54%) on sunitinib and 141 patients (39%) on IFN- α .

Dose reductions occurred in 194 patients (52%) on sunitinib and 98 patients (27%) on IFN- α . Patients were treated until disease progression or withdrawal from the study. The primary efficacy endpoint

was progression free survival (PFS). A planned interim analysis showed a statistically significant advantage for sunitinib over IFN- α , in this study, the median PFS for the sunitinib-treated group was 47.3 weeks, compared with 22.0 weeks for the IFN- α -treated group; the hazard ratio was 0.415 (95% CI: 0.320-0.539, p-value <0.001). Other endpoints included objective response rate (ORR), overall survival (OS) and safety. Core radiology assessment was discontinued after the primary endpoint had been met. At the final analysis, the ORR as determined by the investigators' assessment was 46% (95% CI: 41 - 51) for the sunitinib arm and 12.0% (95% CI: 9 - 16) for the IFN- α arm (p<0.001).

Sunitinib treatment was associated with longer survival compared to IFN- α . The median OS was 114.6 weeks for the sunitinib arm (95% CI: 100.1 - 142.9 weeks) and 94.9 weeks for the IFN- α arm (95% CI: 77.7 - 117.0 weeks) with a hazard ratio of 0.821 (95% CI: 0.673 - 1.001; p=0.0510 by unstratified log-rank).

The overall PFS and OS, observed in the ITT population, as determined by the core radiology laboratory assessment, are summarized in the table below:

Summary of Efficacy Endpoints (ITT population)

Summary of Progression-Free Survival	Sunitinib (N=375)	IFN- α (N=375)
Subject did not progress or die [n (%)]	161 (42.9)	176 (46.9)
Subject observed to have progressed or died [n (%)]	214 (57.1)	199 (53.1)
PFS (weeks)		
Quartile (95% CI)		
25%	22.7 (18.0 to 34.0)	10.0 (7.3 to 10.3)
50%	48.3 (46.4 to 58.3)	22.1 (17.1 to 24.0)
75%	84.3 (72.9 to 95.1)	58.1 (45.6 to 82.1)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio (sunitinib vs IFN- α)	0.5268	
95% CI for Hazard Ratio	(0.4316 to 0.6430)	
p-value ^a	<0.0001	

^aFrom a 2-sided log-rank test.

Summary of Overall Survival	Sunitinib (N = 375)	IFN- α (N = 375)
Subject not known to have died [n (%)]	185 (49.3)	175 (46.7)
Subject observed to have died [n (%)]	190 (50.7)	200 (53.3)
OS (weeks)		
Quartile (95% CI)		
25%	56.6 (48.7 to 68.4)	41.7 (32.6 to 51.6)
50%	114.6 (100.1 to 142.9)	94.9 (77.7 to 117.0)
75%	NA (NA to NA)	NA (NA to NA)
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio (sunitinib vs IFN- α)	0.8209	
95% CI for Hazard Ratio	(0.6730 to 1.0013)	
p-value ^a	0.0510	

^aFrom a 2-sided log-rank test.

NA: Not Available (Not Reached)

Cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma (MRCC)

A phase 2 study of sunitinib was conducted in patients who were refractory to prior cytokine therapy with interleukin-2 or IFN- α . Sixty-three patients received a starting dose of 50 mg sunitinib orally, once daily for 4 consecutive weeks followed by a 2-week rest period, to comprise a complete cycle of 6 weeks (schedule 4/2). The primary efficacy endpoint was objective response rate (ORR), based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST).

In this study the objective response rate was 36.5% (95% C.I. 24.7% - 49.6%) and the median time to progression (TTP) was 37.7 weeks (95% C.I. 24.0 - 46.4 weeks).

A confirmatory, open-label, single-arm, multi-centre study evaluating the efficacy and safety of sunitinib was conducted in patients with MRCC who were refractory to prior cytokine therapy. One hundred and six patients received at least one 50 mg dose of sunitinib on schedule 4/2.

The primary efficacy endpoint of this study was Objective Response Rate (ORR). Secondary endpoints included TTP, duration of response (DR) and overall survival (OS).

In this study the ORR was 35.8% (95% C.I. 26.8% – 47.5 %). The median DR and OS had not yet been reached.

Pancreatic neuroendocrine tumours (pNET)

A supportive phase 2, open-label, multi-center study evaluated the efficacy and safety of single-agent sunitinib 50 mg daily on Schedule 4/2 [4 weeks on treatment, 2-week rest period] in patients with unresectable pNET. In a pancreatic islet cell tumour cohort of 66 patients, the primary endpoint of response rate was 17%.

A pivotal phase 3, multi-centre, international, randomized, double-blind placebo-controlled study of single-agent sunitinib was conducted in patients with unresectable pNET.

Patients were required to have documented progression, based on RECIST, within the prior 12 months and were randomized (1:1) to receive either 37.5 mg sunitinib once daily without a scheduled rest period (n=86) or placebo (n=85).

The primary objective was to compare Progression-Free Survival (PFS) in patients receiving sunitinib *versus* patients receiving placebo. Other endpoints included Overall Survival (OS), Objective Response Rate (ORR), Patient-reported Outcomes (PRO) and safety.

Demographics were comparable between the sunitinib and placebo groups. Additionally, 49% of sunitinib patients had non-functioning tumours *versus* 52% of placebo patients and 92% patients in both arms had liver metastases.

Use of somatostatin analogs was allowed in the study.

A total of 66% of sunitinib patients received prior systemic therapy compared with 72% of placebo patients. In addition, 24% of sunitinib patients had received somatostatin analogs compared with 22% of placebo patients.

A clinically significant advantage in investigator-assessed PFS for sunitinib over placebo was observed. The median PFS was 11.4 months for the sunitinib arm compared to 5.5 months for the placebo arm [hazard ratio: 0.418 (95% CI 0.263, 0.662), p-value =0.0001]; similar results were observed when derived tumour response assessments based upon application of RECIST to investigator tumour measurements were used to determine disease progression, as shown in Table 4.

A hazard ratio favouring sunitinib was observed in all subgroups of baseline characteristics evaluated, including an analysis by number of prior systemic therapies. A total of 29 patients in the sunitinib arm and 24 in the placebo arm had received no prior systemic treatment; among these patients, the hazard ratio for PFS was 0.365 (95% CI 0.156, 0.857), p=0.0156. Similarly, among 57 patients in the sunitinib arm (including 28 with 1 prior systemic therapy and 29 with 2 or more prior systemic therapies) and 61 patients in the placebo arm (including 25 with 1 prior systemic therapy and 36 with 2 or more prior systemic therapies) who had received prior systemic therapy, the hazard ratio for PFS was 0.456 (95% CI 0.264, 0.787), p=0.0036.

A sensitivity analysis of PFS was conducted where progression was based upon investigator-reported tumour measurements and where all subjects censored for reasons other than study termination were treated as PFS events. This analysis provided a conservative estimate of the treatment effect of sunitinib and supported the primary analysis, demonstrating a hazard ratio of 0.507 (95% CI 0.350, 0.733) and p=0.000193. The pivotal study in pancreatic NET was terminated prematurely at the recommendation of an independent Drug Monitoring Committee, and the primary endpoint was based upon investigator assessment, both of which may have affected the estimates of the treatment effect. In order to rule out bias in the investigator-based assessment of PFS, a blinded independent central review of scans was performed and supported the investigator assessment, as shown in Table 4.

Table 4 - pNET Efficacy Results from the Phase 3 Study

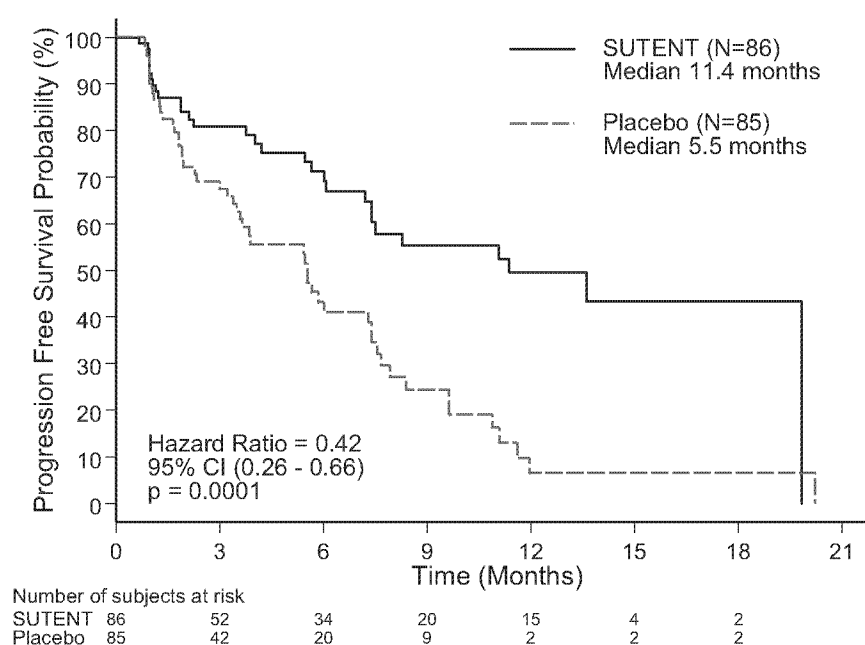
Efficacy Parameter	SUTENT (n=86)	Placebo (n=85)	HR (95% CI)	P-value
Progression-Free Survival [median, months (95% CI)] by Investigator Assessment	11.4 (7.4, 19.8)	5.5 (3.6, 7.4)	0.418 (0.263, 0.662)	0.0001 ^a
Progression-Free Survival [median, months (95% CI)] by derived tumour response assessment based upon application of RECIST to investigator tumour assessments	12.6 (7.4, 16.9)	5.4 (3.5, 6.0)	0.401 (0.252, 0.640)	0.000066 ^a
Progression-Free Survival [median, months (95% CI)] by blinded independent central review of tumour assessments	12.6 (11.1, 20.6)	5.8 (3.8, 7.2)	0.315 (0.181, 0.546)	0.000015 ^a
Overall Survival [median, months (95% CI)]	20.6 (20.6, NR)	NR (15.5, NR)	0.409 (0.187, 0.894)	0.0204 ^a
Objective Response Rate [% (95% CI)]	9.3 (3.2, 15.4)	0	NA	0.0066 ^b

CI=Confidence interval, HR=Hazard ratio, NA=Not applicable, NR=Not reached

^a2-sided unstratified log-rank test

^bFisher's Exact test

Figure 1 - Kaplan-Meier Curve of PFS in the pNET Phase 3 Study



OS data were not mature at the time of the analysis. There were 9 deaths in the sunitinib arm and 21 deaths in the placebo arm. A statistically significant difference in ORR favouring sunitinib over placebo was observed.

Upon disease progression, patients were unblinded and placebo patients could have been offered access to open-label sunitinib in a separate extension study. As a result of the early study closure,

remaining patients were unblinded and offered access to open-label sunitinib in an extension study. A total of 59 patients from the placebo arm received sunitinib in an extension study. Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQC-30) showed that the overall global health-related quality of life and the five functioning domains (physical, role, cognitive, emotional and social) were maintained for patients on sunitinib treatment as compared to placebo with limited adverse symptomatic effects.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of the studies with SUTENT in one or more subsets of the paediatric population in gastrointestinal stromal tumours (GIST) (see section 4.2 for information on the paediatric use).

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with SUTENT in all subsets of the paediatric population for treatment of kidney and renal pelvis carcinoma (excluding nephroblastoma, nephroblastomatosis, clear cell sarcoma, mesoblastic nephroma, renal medullary carcinoma and rhabdoid tumour of the kidney) (see section 4.2 for information on paediatric use).

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of the studies with SUTENT in all subsets of the paediatric population for treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (excluding neuroblastoma, neuroganglioblastoma, pheochromocytoma) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of sunitinib has been evaluated in 135 healthy volunteers and 266 patients with solid tumours. The pharmacokinetics were similar in all solid tumours populations tested and in healthy volunteers.

In the dosing ranges of 25 to 100 mg, the area under the plasma concentration-time curve (AUC) and C_{max} increase proportionally with dose. With repeated daily administration, sunitinib accumulates 3- to 4-fold and its primary active metabolite accumulates 7- to 10-fold. Steady-state concentrations of sunitinib and its primary active metabolite are achieved within 10 to 14 days. By day 14, combined plasma concentrations of sunitinib and its active metabolite are 62.9 - 101 ng/ml which are target concentrations predicted from preclinical data to inhibit receptor phosphorylation *in vitro* and result in tumour stasis/growth reduction *in vivo*. The primary active metabolite comprises 23 to 37% of the total exposure. No significant changes in the pharmacokinetics of sunitinib or the primary, active metabolite are observed with repeated daily administration or with repeated cycles in the dosing schedules tested.

Absorption

After oral administration of sunitinib, maximum concentrations (C_{max}) are generally observed from 6 to 12 hours (t_{max}) post-administration.

Food has no effect on the bioavailability of sunitinib.

Distribution

In vitro, binding of sunitinib and its primary active metabolite to human plasma protein was 95% and 90%, respectively, with no apparent concentration dependence. The apparent volume of distribution (V_d) for sunitinib was large, 2230 l, indicating distribution into the tissues.

Metabolic interactions

The calculated *in vitro* K_i values for all cytochrome (CYP) isoforms tested (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 and CYP4A9/11) indicated that sunitinib and its primary active metabolite are unlikely to induce metabolism, to any clinically relevant extent, of other active substances that may be metabolised by these enzymes.

Biotransformation

Sunitinib is metabolised primarily by CYP3A4, the cytochrome P450 isoform which produces its primary active metabolite, desethyl sunitinib, which is then further metabolized by the same isoenzyme.

Co-administration of sunitinib with potent CYP3A4 inducers or inhibitors should be avoided because the plasma levels of sunitinib may be altered (see sections 4.4 and 4.5).

Elimination

Excretion is primarily via faeces (61%), with renal elimination of unchanged active substance and metabolites accounting for 16% of the administered dose. Sunitinib and its primary active metabolite were the major compounds identified in plasma, urine and faeces, representing 91.5%, 86.4% and 73.8% of radioactivity in pooled samples, respectively. Minor metabolites were identified in urine and faeces, but generally were not found in plasma. Total oral clearance (CL/F) was 34-62 l/h. Following oral administration in healthy volunteers, the elimination half-lives of sunitinib and its primary active desethyl metabolite are approximately 40 – 60 hours, and 80 – 110 hours, respectively.

Special populations

Hepatic impairment: Sunitinib and its primary metabolite are mainly metabolized by the liver. Systemic exposures after a single dose of sunitinib were similar in subjects with mild or moderate (Child-Pugh class A and B) hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function. SUTENT was not studied in subjects with severe (Child-Pugh class C) hepatic impairment. Studies in cancer patients have excluded patients with ALT or AST >2.5 x ULN (upper limit of normal) or, if due to liver metastasis, > 5.0 x ULN.

Renal impairment: Population pharmacokinetic analyses indicated that sunitinib apparent clearance (CL/F) was not affected by creatinine clearance within the range evaluated (42 - 347 ml/min). Systemic exposures after a single dose of sunitinib were similar in subjects with severe renal impairment (CL_{Cr}<30 ml/min) compared to subjects with normal renal function (CL_{Cr}>80 ml/min). Although sunitinib and its primary metabolite were not eliminated through hemodialysis in subjects with ESRD, the total systemic exposures were lower by 47% for sunitinib and 31% for its primary metabolite compared to subjects with normal renal function.

Weight, performance status: Population pharmacokinetic analyses of demographic data indicate that no starting dose adjustments are necessary for weight or Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status.

Gender: Available data indicate that females could have about 30% lower apparent clearance (CL/F) of sunitinib than males: this difference, however, does not necessitate starting dose adjustments.

5.3 Preclinical safety data

In rat and monkey repeated-dose toxicity studies up to 9-months duration, the primary target organ effects were identified in the gastrointestinal tract (emesis and diarrhoea in monkeys), adrenal gland (cortical congestion and/or haemorrhage in rats and monkeys, with necrosis followed by fibrosis in rats), haemolymphopoietic system (bone marrow hypocellularity, and lymphoid depletion of thymus, spleen, and lymph node), exocrine pancreas (acinar cell degranulation with single cell necrosis), salivary gland (acinar hypertrophy), bone joint (growth plate thickening), uterus (atrophy) and ovaries (decreased follicular development). All findings occurred at clinically relevant sunitinib plasma exposure levels. Additional effects, observed in other studies included QTc interval prolongation, LVEF reduction, pituitary hypertrophy, and testicular tubular atrophy, increased mesangial cells in kidney, haemorrhage in gastro-intestinal tract and oral mucosa, and hypertrophy of anterior pituitary cells. Changes in the uterus (endometrial atrophy) and bone growth plate (physeal thickening or dysplasia of cartilage) are thought to be related to the pharmacological action of sunitinib. Most of these findings were reversible after 2 to 6 weeks without treatment.

Genotoxicity

The genotoxic potential of sunitinib was assessed *in vitro* and *in vivo*. Sunitinib was not mutagenic in bacteria using metabolic activation provided by rat liver. Sunitinib did not induce structural chromosome aberrations in human peripheral blood lymphocyte cells *in vitro*. Polyploidy (numerical chromosome aberrations) was observed in human peripheral blood lymphocytes *in vitro*, both in the presence and absence of metabolic activation. Sunitinib was not clastogenic in rat bone marrow *in vivo*. The major active metabolite was not evaluated for genotoxic potential.

Carcinogenicity

In a 1-month, oral gavage dose-range finding study (0, 10, 25, 75, or 200 mg/kg/day) with continuous daily dosing in rasH2 transgenic mice, carcinoma and hyperplasia of Brunner's glands of the duodenum were observed at the highest dose (200 mg/kg/day) tested.

A 6-month, oral gavage carcinogenicity study (0, 8, 25, 75 [reduced to 50] mg/kg/day), with daily dosing was conducted in rasH2 transgenic mice. Gastroduodenal carcinomas, an increased incidence of background haemangiosarcomas, and/or gastric mucosal hyperplasia were observed at doses of ≥ 25 mg/kg/day following 1- or 6-months duration (≥ 7.3 times the AUC in patients administered the recommended daily dose [RDD]).

In a 2-year rat carcinogenicity study (0, 0.33, 1, or 3 mg/kg/day), administration of sunitinib in 28-day cycles followed by 7-day dose-free periods resulted in increases in the incidence of pheochromocytomas and hyperplasia in the adrenal medulla of male rats given 3 mg/kg/day following >1 year of dosing (≥ 7.8 times the AUC in patients administered the RDD). Brunner's glands carcinoma occurred in the duodenum at ≥ 1 mg/kg/day in females and at 3 mg/kg/day in males, and mucous cell hyperplasia was evident in the glandular stomach at 3 mg/kg/day in males, which occurred at ≥ 0.9 , 7.8 and 7.8 times the AUC in patients administered the RDD, respectively. The relevance to humans of the neoplastic findings observed in the mouse (rasH2 transgenic) and rat carcinogenicity studies with sunitinib treatment is unclear.

Reproductive and developmental toxicity

No effects on male or female fertility were observed in reproductive toxicity studies. However, in repeated-dose toxicity studies performed in rats and monkeys, effects on female fertility were observed in the form of follicular atresia, degeneration of corpora lutea, endometrial changes in the uterus and decreased uterine and ovarian weights at clinically relevant systemic exposure levels. Effects on male fertility in rat were observed in the form of tubular atrophy in the testes, reduction of spermatozoa in epididymides and colloid depletion in prostate and seminal vesicles at plasma exposure levels 18-fold higher than observed in clinic.

In rats, embryo-foetal mortality was evident as significant reductions in the number of live foetuses, increased numbers of resorptions, increased post-implantation loss, and total litter loss in 8 of 28 pregnant females at plasma exposure levels 5.5-fold higher than observed in clinic. In rabbits, reductions in gravid uterine weights and number of live foetuses were due to increases in the number of resorptions, increases in post-implantation loss and complete litter loss in 4 of 6 pregnant females at plasma exposure levels 3-fold higher than observed in clinic. Sunitinib treatment in rats during organogenesis resulted in developmental effects at ≥ 5 mg/kg/day consisting of increased incidence of foetal skeletal malformations, predominantly characterized as retarded ossification of thoracic/lumbar vertebrae and occurred at plasma exposure levels 5.5-fold higher than is observed in clinic. In rabbits, developmental effects consisted of increased incidence of cleft lip at plasma exposure levels approximately equal to that observed in clinic, and cleft lip and cleft palate at plasma exposure levels 2.7-fold higher than observed in clinic.

Sunitinib (0.3, 1.0, 3.0 mg/kg/day) was evaluated in a pre-and postnatal development study in pregnant rats. Maternal body weight gains were reduced during gestation and lactation at ≥ 1 mg/kg/day but no maternal reproductive toxicity was observed up to 3 mg/kg/day (estimate exposure ≥ 2.3 times the AUC in patients administered the RDD). Reduced offspring body weights were observed during the pre-weaning and post-weaning periods at 3 mg/kg/day. No development toxicity was observed at 1 mg/kg/day (approximate exposure ≥ 0.9 times the AUC in patients administered the RDD).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Mannitol (E421)
Croscarmellose sodium
Povidone (K-25)
Magnesium stearate

Capsule Shell

Gelatin
Red iron oxide (E172)
Titanium dioxide (E171)

Printing ink

Shellac
Propylene glycol
Sodium hydroxide
Povidone
Titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

High-density polyethylene (HDPE) bottle with a polypropylene closure containing 30 hard capsules.

Poly(chlorotrifluoroethylene)/PVC transparent perforated unit dose blister with aluminium foil coated with heat seal lacquer containing 28 x 1 hard capsules.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/06/347/001

EU/1/06/347/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 19 July 2006

Date of latest renewal: 9 January 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

日本語訳

1 製品名

スーテント 12.5 mg 硬カプセル

2 定性的・定量的組成

スニチニブとして 12.5 mg のスニチニ布林ゴ酸塩を含む
全成分は 6.1 項参照のこと

3 剤形

硬カプセル剤

濃赤褐色のキャップ及びボディで、キャップに“Pfizer”，ボディに“STN 12.5 mg”と白インクで印字した硬ゼラチンカプセルで、黄色～濃赤褐色の顆粒を含む

4 臨床的な特徴

4.1 効能・効果

消化管間質腫瘍（GIST）

スーテントは、イマチニブによる治療で抵抗性又は不耐容になった成人における切除不能及び（又は）転移性の悪性消化管間質腫瘍（GIST）の治療を適応とする。

転移性腎細胞癌（MRCC）

スーテントは、成人における進行性・転移性腎細胞癌（MRCC）の治療を適応とする。

膵内分泌腫瘍（pNET）

スーテントは、成人における切除不能又は転移性の疾患進行を伴う高分化型膵内分泌腫瘍の治療を適応とする。

第一選択薬としてのスーテントの使用経験は限られている（5.1 項を参照）。

4.2 用法・用量

スニチニブは、抗癌剤投与の経験のある医師によって処方されるべきである。

用法

GIST 及び MRCC に対するスーテントの推奨用量は、1 日 1 回 50 mg 経口投与とし、4 週間投与後に 2 週間休薬する（スケジュール 4/2）1 サイクル 6 週間とする。

pNET に対するスーテントの推奨用量は、1 日 1 回 37.5 mg 経口投与とし、計画された休薬期間を設けずに投与する。

用量調節

安全性及び忍容性

GIST 及び MRCC に対しては、個々の患者の安全性と忍容性に基づいて、12.5 mg 毎の用量調節が可能である。75 mg/日を超えないこと。25 mg/日を下回らないこと。

pNET に対しては、個々の患者の安全性と忍容性に基づいて、12.5 mg 毎の用量調節が可能である。第Ⅲ相 pNET 試験における 1 日最大投与量は 50 mg であった。

個々の患者の安全性と忍容性に基づいて、休薬が必要となることがある。

CYP3A4 阻害剤／誘導剤

スニチニブとリファンピシンなどの強力な CYP3A4 誘導剤との併用は避けるべきである（4.4 及び 4.5 項を参照）。併用せざるを得ない場合は、忍容性を注意深く観察しながら、スニチニブの用量を 12.5 mg 毎に（GIST 及び MRCC に対しては 87.5 mg/日、pNET に対しては 62.5 mg/日まで）増量が必要となる可能性がある。

ケトコナゾールなど強力な CYP3A4 阻害剤との併用は避けるべきである（4.4 及び 4.5 項を参照）。併用せざるを得ない場合は、忍容性を注意深く観察しながら、スニチニブの用量は GIST 及び MRCC に対しては 37.5 mg/日、pNET に対しては 25 mg/日の最低用量まで減量が必要となる可能性がある。

CYP3A4 を誘導又は阻害する作用がないか、又は弱い別の併用薬の選択を考慮すべきである。

特別な患者集団

小児集団

18 歳未満の患者におけるスニチニブの安全性及び有効性は確立されていない。
使用可能なデータはない。

出生から 6 歳未満の小児において、イマチニブ酸塩に対し治療抵抗性又は不忍容の切除不能及び（又は）転移性の悪性消化管間質腫瘍（GIST）の治療を適応としてスニチニブを使用した経験はない。小児において、進行・転移性腎細胞癌の治療及び切除不能又は転移性の疾患進行を伴う高分化型膵内分泌腫瘍の治療を適応としてスニチニブを使用した経験はない。

小児患者におけるスニチニブの使用は推奨されない。

高齢患者（65 歳以上）

臨床試験においてスニチニブを投与された患者の約 3 分の 1 は 65 歳以上であった。非高齢患者と高齢患者の間で、安全性又は有効性に関する有意な差は認められなかった。

肝機能障害

軽度から中等度（Child-Pugh 分類 A 及び B）の肝機能障害を有する患者にスニチニブを投与する場合には、開始用量を調節する必要はない。スニチニブ投与は、Child-Pugh 分類 C の重篤な肝機能障害を有する被験者では検討されていない。そのため重篤な肝機能障害を有する患者には使用しないことが望ましい（5.2 項参照）。

腎機能障害

中等度～重度の腎機能障害又は血液透析を受けている末期腎不全（ESRD）患者にスニチニブを投与する場合には、開始用量を調節する必要はない。その後の用量調節については個々の安全性と忍容性に基づいて行う。（5.2 項参照）

投与方法

スーテントは経口投与薬である。本剤は食事の有無を問わず服用してよい。

服用し忘れた場合、患者は追加して服用すべきではない。翌日に通常通りの規定用量を服用すべきである。

4.3 禁忌

有効成分又は賦形薬のいずれかに対して過敏症の患者（6.1 項のリストに記載のあるもの）には使用しないこと。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

強力な CYP3A4 誘導剤との併用はスニチニブの血漿中濃度を低下させる可能性があるため、避けるべきである。（4.2 及び 4.5 項を参照）

強力な CYP3A4 阻害剤との併用はスニチニブの血漿中濃度を上昇させる可能性があるため、避けるべきである。（4.2 及び 4.5 項を参照）

皮膚および組織障害

有効成分自体の色（黄色）によるものと考えられる皮膚変色は、高頻度でみられた副作用であり、約 30%の患者に発現した。スニチニブの投与中に毛髪又は皮膚の色素脱失が発現する可能性もあることを患者に伝えるべきである。この他に起こる可能性のある皮膚への影響としては、皮膚の乾燥、肥厚又はひび割れ、手掌及び足底の水疱、壊疽性膿皮症（投与中止後、ほとんどの皮膚潰瘍形成痛の症状は通常回復する）又は時折みられる発疹などがある。

口内疼痛／刺激が患者の約 14%に報告された。上記の副作用は蓄積性のもではなく、一般的には可逆性であり、治療の中止に至ることはほとんどなかった。

出血および腫瘍出血

市販後調査を通じて、消化器、呼吸器、尿路及び脳の出血等の、致命的な症例を含む出血性事象が報告された。

第Ⅲ相 GIST 試験では、スニチニブ投与患者の 18%に出血性事象が発現したのに対し、プラセボ投与患者では 17%であった。未治療の MRCC を対象にした試験では、スニチニブ投与患者の 39%に出血性事象を発現したのに対し、IFN- α 投与患者では 11%であった。スーテントとの因果関係を否定できないグレード 3 以上の出血性事象が、スニチニブリンゴ酸塩投与患者で 11 例（3.1%）に発現したのに対し、IFN- α 投与患者では 1 例（0.3%）であった。スニチニブリンゴ酸塩の投与を受けたサイトカイン抵抗性 MRCC 患者の 26%に出血性事象が発現した。第Ⅲ相 pNET 試験では、鼻出血を除く出血性事象はスニチニブ投与患者の 19%に発現したのに対し、プラセボ

群では4%であった。本事象発現時の評価には、全血球計算及び身体診察を含めること。

鼻出血は最も多くみられた出血性有害事象で、出血性事象が発現した固形癌患者の約半数で報告された。重度の鼻出血事象もみられたが、致命的な事象はほとんどなかった。

致命的な腫瘍壊死を伴う腫瘍出血（致命的な転帰を辿った症例を含む）が報告されている。

臨床試験では因果関係を否定できない腫瘍出血が GIST 患者の約 2%で認められた。こうした事象は突発的に発現するおそれがあり、肺腫瘍を有する患者の場合には生命を脅かす重症の咯血又は肺出血を呈することもある。肺出血（致命的な転帰を辿った症例を含む）が、スニチニブの投与を受けた MRCC, GIST および肺腫瘍を有する患者を対象とした臨床試験および市販後の使用経験で認められた。スーテントの肺腫瘍を有する患者への使用は承認されていない。

抗凝血剤（ワルファリン, acenocumarole 等）を併用している患者は、定期的に全血球（血小板）、凝固因子（PT/INR）および身体診察により観察することが望ましい。

消化器障害

消化器系の副作用のうち最もよく報告されたのは、悪心、下痢、口内炎、消化不良及び嘔吐であった（4.8 項を参照）。

治療を要する消化器系の副作用に対する支持療法としては、制吐作用又は止瀉作用を有する薬剤による治療などがある。

重篤で、致命的な消化管合併症（消化管穿孔を含む）がスニチニブによる治療を受けた腹腔内悪性腫瘍患者で稀に発現している。因果関係を否定できない致命的な胃腸出血が、第Ⅲ相 GIST 試験におけるプラセボ投与患者の 0.5%に認められた。

高血圧

因果関係を否定できない高血圧は、固形癌患者の約 16%で報告された。高血圧を発症した患者の約 2.7%で、スニチニブの用量減量又は一時的な投与延期が行われた。これらの患者のうち、スニチニブの投与を中止した患者はいなかった。重症の高血圧（収縮期血圧>200 mmHg 又は拡張期血圧>110 mmHg）は、固形癌患者の 4.7%で認められた。未治療 MRCC 患者のうち、スニチニブリンゴ酸塩の投与患者の約 30%に因果関係を否定できない高血圧が認められたのに対し、IFN-α の投与を受けた患者では 6%であった。スニチニブリンゴ酸塩の投与を受けた未治療患者の 12%及び IFN-α投与患者の 6%に重度の高血圧が認められた。第Ⅲ相 pNET 試験において、因果関係を否定できない高血圧はスニチニブ投与患者の 23%に認められたのに対し、プラセボ群では 4%であった。重度の高血圧はスニチニブの投与を受けた pNET 患者 10%にみられたのに対し、プラセボ群では 3%であった。患者に高血圧がないか検査し、適切に管理すべきである。未治療の MRCC を対象にした試験において、スーテント投与患者の 27%及び IFN-α投与患者の 4%に高血圧が発現した。内科的治療によって管理することができない重症高血圧患者では、本剤の投与を一時的に中断することが推奨される。高血圧の適切な管理のもと、投与を再開してもよい。

血液学的障害

グレード 3 及び 4 の好中球数（絶対数）減少は、それぞれ、第Ⅲ相 GIST 試験では 10%及び 1.7%、

MRCC の第Ⅲ相試験では 16%及び 1.6%, 第Ⅲ相 pNET 試験では 13%及び 2.4%の患者で報告された。グレード 3 及び 4 の血小板減少は、それぞれ、第Ⅲ相 GIST 試験では 3.7%及び 0.4%, MRCC の第Ⅲ相試験では 8.2%及び 1.1%, 第Ⅲ相 pNET 試験では 3.7%及び 1.2%の患者で報告された。これらの事象は蓄積性ではなく、一般に可逆的なものであり、通常は治療の中止に至ることはなかった。第Ⅲ相試験におけるこれらの事象はいずれも致命的ではなかったが、市販後調査では、稀に血小板減少症に関連する出血や好中球減少性感染などの致命的出血性事象が報告された。

貧血はスニチニブによる治療開始の早期及び後期に認められ、グレード 3 及び 4 の症例が報告された。

スニチニブによる治療を受ける患者では、各治療サイクルの開始時に全血球計算を実施すべきである。

心臓障害

市販後調査では、心不全、心筋症、心筋障害などの心血管事象（致命的な症例を含む）が報告された。これらのデータから、スニチニブにより心筋障害のリスクが上昇することが示唆される。スニチニブによる心筋障害の新たな危険因子は特定されていない。

臨床試験において、左室駆出率（LVEF）の 20%以上かつ正常値下限（LLN）未満への低下は、スニチニブの治療を受けた GIST 患者の約 2%, サイトカイン抵抗性 MRCC 患者の 4%及びプラセボ治療を受けた GIST 患者の 2%で認められた。こうした LVEF 低下は進行性のものであるようには思われず、多くの場合、治療を続けるにしたがって改善した。未治療の MRCC を対象にした試験では、スニチニブ投与患者の 27%及びインターフェロン- α （IFN- α ）投与患者の 15%に正常値下限未満への LVEF の低下が認められた。スニチニブ投与患者の 2 例（<1%）が、うっ血性心不全（CHF）と診断された。

因果関係を否定できない有害事象として「心不全」「うっ血性心不全」又は「左室不全」が報告された GIST 患者は、スニチニブ患者では 0.7%, プラセボ治療を受けた患者では 1%であった。全患者とも GIST 患者であった。主要な第Ⅲ相 GIST 試験（n=312）において、各群（スニチニブ群とプラセボ群）の患者の 1%に治験薬との因果関係を否定できない致命的な心関連副作用が認められた。サイトカイン抵抗性 MRCC 患者を対象とした第Ⅱ相試験においては、スニチニブ投与患者の 0.9%に治験薬との因果関係を否定できない致命的な心筋梗塞が認められ、また未治療 MRCC 患者を対象とした第Ⅲ相試験においては、IFN- α 群の 0.6%に致命的な心関連事象が認められたが、スニチニブ群では 0%であった。第Ⅲ相 pNET 試験では、スニチニブ投与患者 1 例（1%）に因果関係を否定できない致命的な心不全が認められた。

受容体型チロシンキナーゼ（RTK）阻害と心機能の関係については、まだ明らかにされていない。

スニチニブ投与前 12 ヶ月以内に心筋梗塞（重症／不安定狭心症を含む）、冠動脈／末梢動脈バイパス移植術、症候性 CHF、脳血管発作又は一過性虚血発作、肺塞栓症といった心疾患が認められた患者は、スニチニブの臨床試験から除外した。これらの合併症を有する患者において、薬剤に関連した左室機能不全の発症リスクが高くなるかどうかは不明である。

特に心臓危険因子及び（又は）冠動脈疾患の既往歴がある患者では、CHF の臨床的徴候及び症状について注意深くモニタリングする必要がある。

医師は、本剤の投与により得られる有益性がこのような危険性を上回るかどうか判断すべきで

ある。こうした患者にスニチニブを投与する場合、スニチニブの投与中は、CHF の臨床徴候及び症状について綿密な観察を行うこと。さらに、ベースライン時の LVEF 評価とスニチニブ投与中の定期的な LVEF 評価を考慮すべきである。心臓の危険因子がない患者については、ベースライン時の駆出率の評価を考慮すべきである。

CHF の臨床症状が認められる場合は、スニチニブの投与中止が推奨される。CHF を示す臨床的エビデンスは認められないが、駆出率が 50%未満でベースラインから 20%を超えて低下している患者では、スニチニブの投与を中断するか投与量を減量すべきである。

QT 間隔延長

非臨床試験 (*in vitro* 及び *in vivo*) のデータにより、ヒトへの推奨用量を超える用量では、スニチニブにより心筋活動電位再分極過程が阻害される可能性が示された (QT 間隔延長など)。

0.5%の患者に 500 ms 以上の QTc 間隔延長がみられ、固形癌患者 450 例の 1.1%にベースラインから 60 ms 以上の延長が認められた。これらのパラメータはともに有意な変化の可能性を示すものであると考えられる。治療濃度の約 2 倍の濃度において、スニチニブによる QTcF 間隔延長 (Fridericia 補正法) が示された。

20~87 歳の進行性悪性腫瘍患者 24 例を対象とした試験により、QTc 間隔延長が検証された。その結果、スニチニブは日内ベースライン補正法を用いた治療濃度 (3 日目) において及び両ベースライン補正法を用いた治療濃度を超える濃度 (9 日目) において、QTc 間隔に影響を及ぼす [プラセボ調整後の平均変化量>10 ms (90%CI 上限>15 ms) と定義] ことが示された。500 ms を超える QTc 間隔延長を示した患者はなかった。日内ベースライン補正法による QTcF 間隔延長は 3 日目、投与から 24 時間後に (すなわち、推奨開始用量 50 mg の投与後に到達した治療血漿濃度において) 認められたが、本所見の臨床的意義は不明である。

治療濃度あるいはそれを超える濃度に達した時点で実施した包括的連続 ECG 評価では、評価可能集団又は ITT 集団において「重度」(CTCAE v3.0 のグレード 3 又はそれ以上) と考えられる QTc 間隔延長が発現した患者はみられなかった。

治療血漿濃度では、Fridericia 補正法による最大 QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は 9.6 ms (90%CI : 15.1 ms) であった。治療濃度の約 2 倍の濃度では、最大 QTcF 間隔のベースラインからの変化量は 15.4 ms (90%CI : 22.4 ms) であった。陽性対照薬として使用されたモキシフロキサシン (400 mg) では、最大 QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は 5.6 ms であった。グレード 2 (CTCAE v3.0) を超える QTc 間隔延長が発現した被験者はみられなかった。

QT 間隔延長により、トルサード ド ポアントをはじめとする心室性不整脈のリスクが増大する。スニチニブ投与患者の 0.1%未満にトルサード ド ポアントが認められている。スニチニブは、QT 間隔延長の既往歴のある患者、抗不整脈剤を服用している患者、心疾患、徐脈もしくは電解質異常の既往のある患者には注意して使用すること。強力な CYP3A4 阻害剤との併用は、スニチニブの血漿中濃度を上昇させる可能性があるため制限すること (4.2 及び 4.5 項参照)。

静脈血栓塞栓性事象

因果関係が否定できない静脈血栓塞栓性事象は、臨床試験においてスニチニブを投与された固

形癌患者（GIST 及び MRCC を含む）の約 1.0%で報告されている。

第Ⅲ相 GIST 試験において、スニチニブ群の 7 例（3%）に静脈血栓性事象が発現したが、プラセボ群では認められなかった。7 例中 5 例がグレード 3 の深部静脈血栓症（DVT）であり、2 例がグレード 1 又は 2 であった。この GIST 患者 7 例のうち 4 例では、最初に DVT を確認後、治療を中止した。

第Ⅲ相試験でスニチニブの投与を受けた未治療の MRCC 患者 13 例（3%）及びサイトカイン抵抗性 MRCC 試験 2 試験の 4 例（2%）に、因果関係が否定できない静脈血栓性事象が報告された。このうち 9 例が肺塞栓症を発現しており、グレード 2 が 1 例、グレード 4 が 8 例であった。また、これらの患者のうち 8 例が DVT を発現しており、グレード 1 が 1 例、グレード 2 が 2 例、グレード 3 が 4 例、グレード 4 が 1 例であった。

IFN- α の投与を受けた未治療の MRCC 患者では、6 例（2%）が静脈血栓性事象を発現した。1 例（<1%）がグレード 3 の DVT を発症し、5 例（1%）が肺塞栓症を発現した。すべての症例がグレード 4 であった。

第Ⅲ相 pNET 試験では、スニチニブの投与を受けた患者において因果関係が否定できない静脈血栓性事象は認められず、プラセボ群でグレード 2 の DVT が 1 例報告された。

GIST, MRCC 及び pNET の承認申請のための臨床試験では致命的な転帰を辿った症例は報告されなかった。致命的な転帰を辿った症例は市販後調査で認められている（呼吸器事象及び 4.8 項を参照）。

動脈血栓塞栓性事象

動脈血栓塞栓性事象（ATE）の症例（ときに致命的）が、スニチニブの投与を受けた患者で報告されている。最も多くみられた事象は脳血管発作、一過性脳虚血発作及び脳梗塞などであった。ATE に関連する危険因子として、悪性基礎疾患及び年齢 65 歳以上のほかに、高血圧、糖尿病及び血栓塞栓症の既往歴があげられる。

呼吸器事象

過去 12 ヶ月に肺塞栓症を発現した患者はスニチニブの臨床試験から除外されている。

第Ⅲ相試験でスニチニブの投与を受けた患者において、因果関係が否定できない肺事象（呼吸困難、胸水、肺塞栓、肺水腫）が GIST 患者の約 5%、MRCC 患者の約 14%、pNET 患者の 7.2%に報告された。

臨床試験において、スニチニブの投与を受けた固形癌患者（GIST 及び MRCC を含む）の約 8%に、因果関係が否定できない呼吸器事象がみられた。

第Ⅲ相試験でスニチニブの投与を受けた患者のうち、肺塞栓症は GIST 患者の約 1.3%及び MRCC 患者の約 0.8%に認められた（4.4 項－静脈血栓塞栓性事象を参照）。第Ⅲ相試験でスニチニブの投与を受けた患者のうち、因果関係が否定できない肺塞栓症を呈した pNET 患者はなかった。致命的な転帰を辿った稀な症例が市販後調査で認められた（4.8 項を参照）。

甲状腺障害

すべての患者においてベースライン時に甲状腺機能の臨床検査を行うことが推奨されており、すでに甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を発症している患者はスニチニブ投与を開始する前に標準的な治療方法に従って治療する必要がある。スニチニブの投与期間中は3ヵ月毎に甲状腺機能を定期的にモニタリングする必要がある。さらに、治療期間中の甲状腺障害の徴候及び症状を綿密に観察する必要がある。甲状腺障害を示す徴候及び（又は）症状が認められた場合、甲状腺機能の臨床検査値をモニタリングする。甲状腺障害を呈した患者には標準的な医療処置を実施する。

甲状腺機能低下症は、スニチニブによる治療開始の早期及び後期に認められる。甲状腺機能低下症は、サイトカイン抵抗性 MRCC 試験 2 試験におけるスニチニブ投与患者の 7 例（4%）のほか、未治療 MRCC 試験のスニチニブ群の 61 例（16%）及び IFN- α 群の 3 例（<1%）に副作用として報告された。

さらに、甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加がサイトカイン抵抗性 MRCC 患者の 4 例（2%）に報告された。全体では、MRCC 集団の 7%で、因果関係を問わない甲状腺機能低下症の臨床的エビデンス又は臨床検査上のエビデンスが認められた。因果関係を問わない後天性甲状腺機能低下症は、スニチニブ投与群の 8 例の GIST 患者（4%）で認められたのに対し、プラセボ群では 1 例（1%）であった。第Ⅲ相 pNET 試験では、因果関係が否定できない甲状腺機能低下症はスニチニブ投与群で 5 例（6%）、プラセボ群で 1 例（1%）報告された。

稀な甲状腺機能亢進症の症例（甲状腺機能不全が続発した症例を含む）が臨床試験及び市販後調査で報告されている。

膵炎

血清リパーゼ及びアミラーゼの増加が、スニチニブの投与を受けている各種固形癌患者で観察された。様々な固形癌を有する被験者において、リパーゼ値の上昇は一過性のものであり、通常は膵炎の徴候又は症状を伴わなかった。スニチニブの投与を受けた GIST 又は MRCC の患者において低頻度で（<1%）膵炎が認められている。重篤な膵事象（致命的な転帰を辿った症例を含む）が報告されている。

膵炎の症状が認められた場合には、スニチニブの投与を中止し、適切な支持療法を行うべきである。

第Ⅲ相 pNET 試験では、因果関係が否定できない膵炎は報告されていない。

肝毒性

スニチニブの投与を受けた患者で肝毒性が認められている。肝不全（致命的な転帰を辿った症例を含む）がスニチニブの投与を受けた固形癌患者の 1%未満に認められた。肝機能検査〔アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ビリルビン濃度〕を治療開始前、各サイクルの治療期間中及び臨床適応に従ってモニタリングすること。肝不全の徴候又は症状が認められた場合には、スニチニブの投与を中止し、適切な支持療法を行う必要がある。

腎機能

腎機能障害、腎不全及び（又は）急性腎不全（致命的な転帰を辿った症例を含む）が報告されている。

スニチニブの投与患者における腎機能障害／腎不全に関連する危険因子には、腎細胞癌の基礎疾患に加え、高齢、糖尿病、腎機能障害の基礎疾患、心不全、高血圧、敗血症、脱水／血液量減少症及び横紋筋融解症などがある。

中等度～重度の蛋白尿を有する患者におけるスニチニブの継続投与の安全性については系統的に評価されていない。

蛋白尿及び稀にネフローゼ症候群を呈した症例が報告されている。ベースライン時に尿検査を実施することが推奨され、蛋白尿の発生又は悪化をモニタリングする必要がある。ネフローゼ症候群を発症した症例では、スニチニブの投与を中止すること。

瘻孔

瘻孔の形成がみられた場合には、スニチニブの投与を中断すること。瘻孔が形成された患者に対するスニチニブの継続投与に関する情報は限られている。

創傷治癒不全

スニチニブによる治療期間中に、創傷治癒不全が報告されている。

創傷治癒に対するスニチニブの影響を確認する臨床試験は実施されていない。

大がかりな外科的手術を受ける患者では、予防的観点からスニチニブの投与を一時的に中断することが推奨される。大がかりな外科的介入処置後の治療再開のタイミングに関する臨床経験は限られている。したがって、大がかりな外科的介入処置後のスニチニブによる治療再開については、手術からの回復の臨床的判断に基づいて決定すること。

顎骨壊死（ONJ）

スーテントによる治療を受けた患者において、ONJ が報告されている。大部分の症例では、静注用ビスフォスフォネート製剤が先行又は併用して用いられており、これらは ONJ のリスクとして知られている。したがって、スーテントと静注用ビスフォスフォネート製剤を同時又は連続して用いる場合には、注意が必要である。

また、侵襲的な歯科治療も危険因子として特定されている。スーテントの投与前に、歯科検診と適切な歯科予防治療を行うことを検討すべきである。静注用ビスフォスフォネート製剤の投与を受けた、又は受ける予定のある患者では、可能な限り侵襲的な歯科治療を避けること（4.8 項を参照）。

過敏症／血管浮腫

過敏症による血管浮腫がみられた場合には、スニチニブの投与を中断し、標準的な医療処置を実施すること。

神経系障害／味覚障害

臨床試験中、スニチニブの投与を受けた患者の約 28%に味覚異常が報告された。

てんかん様発作

スニチニブの臨床試験及び市販後調査において、脳への転移を示す画像エビデンスの有無にかかわらず、てんかん様発作が認められた。さらに、てんかん様発作と可逆性の後白質脳症症候群 (RPLS) の画像エビデンスを有する被験者についての報告が、低頻度で (<1%) 認められた。てんかん様発作及び RPLS に一致する徴候／症状 (高血圧、頭痛、覚醒低下、精神機能変化及び皮質盲を含めた視力消失など) がみられる患者は、高血圧管理を含め、医学的な管理を行うべきである。スニチニブの投与は一時中断することが推奨される。回復後、医師の判断で投与を再開してもよい。

腫瘍崩壊症候群 (TLS)

腫瘍崩壊症候群 (TLS) の症例は、臨床試験及び、スニチニブ投与患者の市販後の使用経験において、まれに重篤となることがみとめられている。TLS のリスク因子としては、既往歴のある慢性腎不全、乏尿、脱水、低血圧、酸性尿が挙げられる。観察を十分に行い、臨床上の必要に応じて治療を行うこと。また、予防的水分補給を考慮すること。

感染症

好中球減少症の有無を問わない重篤な感染症 (致命的な転帰を辿った症例を含む) が報告されている。スニチニブの投与を受けた癌患者において最もよくみられた感染症は、呼吸器感染、尿路感染、皮膚組織の感染、及び敗血症であった。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は成人を対象としてのみ行われた。

スニチニブの血漿中濃度を上昇させる可能性のある薬剤：

健康被験者にスニチニブ (単回投与) を強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールと併用投与した場合、スニチニブと主要活性代謝物の両方を合わせた C_{max} 及び AUC_{0-∞} の値は、それぞれ 49%及び 51%増加した。

スニチニブと CYP3A4 の強力な阻害剤 (リトナビル、イトラコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュースなど) の併用投与により、スニチニブの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

したがって、CYP3A4 の阻害剤との併用投与は避けるべきである。もしくは、CYP3A4 を阻害する作用がない、又は弱い別の併用薬の選択を考慮すべきである。

併用せざるを得ない場合は、忍容性を注意深く観察しながら、スーテントの用量は GIST 及び MRCC 患者では 37.5 mg/日まで、pNET 患者では 25 mg/日の最低用量まで減量が必要となる可能性がある (4.2 項参照)。

スニチニブの血漿中濃度を低下させる可能性のある薬剤：

健康被験者にスニチニブ（単回投与）を CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンと併用投与した場合、スニチニブと主要活性代謝物の両方を合わせた C_{max} 及び AUC_{0-∞} の値は、それぞれ 23% 及び 46% 低下した。

スニチニブと CYP3A4 の強力な誘導剤（デキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール、セント・ジョーンズ・ワート／セイヨウオトギリソウを含むハーブ製剤など）の併用投与により、スニチニブの血漿中濃度が低下する可能性がある。したがって、CYP3A4 の誘導剤との併用投与は避けるべきである。もしくは、CYP3A4 を誘導する作用がない、又は弱い別の併用薬の選択を考慮すべきである。併用せざるを得ない場合は、忍容性を注意深く観察しながら、スーテントの用量を 12.5 mg/日ごとに（GIST 及び MRCC 患者では 87.5 mg/日、pNET 患者では 62.5 mg/日まで）増量が必要となる可能性がある（4.2 項参照）。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

スニチニブを使用している妊婦を対象とした試験は実施されていない。動物試験で、胎児の奇形など生殖毒性が示されている（5.3 項参照）。スーテントより得られる可能性のある利益によって胎児に及ぼされる可能性のある危険が正当化される場合を除き、妊娠中、又は有効な避妊を行っていない女性にスーテントを使用してはならない。もし妊娠中にスーテントを使用したり、スーテントの服用中に患者が妊娠したりした場合には、胎児への潜在的な危険性について患者に知らせるべきである。妊娠可能な女性には、スーテントによる治療を受けている間は効果的な避妊を行い、妊娠を避けるよう忠告すべきである。

授乳

スニチニブ及びその代謝物はラット乳汁中に排泄される。スニチニブ又はその主要活性代謝物のヒト乳汁中への排泄の有無については不明である。一般に有効成分はヒト乳汁中に排泄され、授乳中の乳児に重篤な副作用を生じるおそれがあるため、女性はスーテント服用中に授乳すべきではない。

受胎能

非臨床試験の結果から、スニチニブの投与により男性及び女性の受胎能が低下する可能性が示唆されている（5.3 項参照）。

4.7 自動車の運転及び機械操作能力への影響

自動車の運転能力及び機械の操作能力への影響に関する試験は行われていない。スニチニブによる治療中は浮動性めまいが生じる可能性があることを患者に忠告すべきである。

4.8 有害事象

安全性の概要

癌患者に対するスニチニブ治療に伴う最も重篤な副作用は、腎不全、心不全、肺塞栓症、腸管穿孔、出血（呼吸器、胃腸、腫瘍の出血）であった。最も高頻度（RCC、GIST 及び pNET 試験に登録された患者の 20%以上で発現した）で認められた副作用（全グレードを含む）としては、食欲減退、味覚障害、高血圧、疲労、胃腸障害（下痢、悪心、口内炎、消化不良及び嘔吐など）、皮膚、変色手掌・足底発赤知覚不全症候群などがあった。これらの症状は投与継続とともに減退する。甲状腺機能低下症がスニチニブの投与中に発現する可能性がある。血液学的障害（好中球減少症、血小板減少症、貧血）は最もよくみられる副作用である。

上記 4.4 項又は下記 4.8 項に記載したもの以外でスニチニブによる可能性があると考えられた致命的な事象は、多臓器不全、播種性血管内凝固、腹膜出血、横紋筋融解症、脳血管発作、脱水、副腎機能不全、腎不全、呼吸不全、胸水、気胸、ショック及び突然死であった。

副作用集計表

第Ⅲ相試験において GIST、MRCC 及び pNET 患者で報告された副作用を器官別大分類、発現頻度、重症度のグレード（NCI-CTCAE）別に以下に示す。同じ発現頻度内では重篤度の高い順に副作用を示した。

発現頻度は次のように定義した：非常に高頻度（10%以上）、高頻度（1%以上 10%未満）、低頻度（0.1%以上 1%未満）、まれ（0.01%以上 0.1%未満）、極めてまれ（0.01%未満）、不明（現在あるデータから予測することが不可能）。

表 1 臨床試験で報告された副作用

器官別大分類 (SOC)	発現頻度	有害事象	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード 4 n (%)
血液およびリンパ系 障害	非常に高頻度	好中球減少症	169 (16.3%)	81 (7.8%)	14 (1.4%)
	非常に高頻度	血小板減少症	155 (14.9%)	55 (5.3%)	9 (0.9%)
	非常に高頻度	貧血	131 (12.6%)	34 (3.3%)	6 (0.6%)
	高頻度	白血球減少症	90 (8.7%)	32 (3.1%)	1 (0.1%)
	高頻度	リンパ球減少症	26 (2.5%)	15 (1.4%)	1 (0.1%)
	低頻度	汎血球減少症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
免疫系障害	低頻度	過敏症	4 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
内分泌障害	高頻度	甲状腺機能低下症	101 (9.7%)	7 (0.7%)	1 (0.1%)
	低頻度	甲状腺機能亢進症	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	非常に高頻度	食欲減退 ^a	311 (30.0%)	14 (1.4%)	0 (0.0%)
	高頻度	脱水	50 (4.8%)	12 (1.2%)	1 (0.1%)
	低頻度	腫瘍崩壊症候群	2 (0.2%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
精神障害	高頻度	不眠症	46 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	うつ病	16 (1.5%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
神経系障害	非常に高頻度	味覚障害 ^b	375 (36.2%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	非常に高頻度	頭痛	145 (14.0%)	6 (0.6%)	0 (0.0%)
	高頻度	錯感覚	63 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	浮動性めまい	57 (5.5%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
	高頻度	末梢性ニューロパチー	55 (5.3%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	高頻度	感覚鈍麻	27 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	知覚過敏	25 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

眼障害	高頻度	流涙増加	45 (4.3%)	0 (0%)	0 (0.0%)
	高頻度	眼瞼浮腫	19 (1.8%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
心臓障害	低頻度	うっ血性心不全	4 (0.4%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)
	低頻度	心不全	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	低頻度	心筋症	3 (0.3%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	低頻度	心嚢液貯留	3 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	低頻度	左室不全	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	低頻度	心電図Q T延長	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	低頻度	心電図Q T延長	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	非常に高頻度	高血圧	236 (22.8%)	96 (9.3%)	0 (0.0%)
	高頻度	潮紅	31 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	ほてり	18 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	非常に高頻度	鼻出血	126 (12.2%)	4 (0.4%)	0 (0.0%)
	高頻度	呼吸困難	66 (6.4%)	9 (0.9%)	0 (0.0%)
	高頻度	口腔咽頭痛	33 (3.2%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	高頻度	咳嗽	30 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	労作性呼吸困難	17 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	鼻乾燥	15 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	胸水	14 (1.4%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
	高頻度	鼻閉	14 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	低頻度	肺塞栓症	8 (0.8%)	0 (0.0%)	7 (0.7%)
	低頻度	肺出血	2 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	低頻度	喀血	9 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	低頻度	咽喉頭疼痛	6 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	低頻度	咽喉頭疼痛	6 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	低頻度	咽喉頭疼痛	6 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	非常に高頻度	下痢	542 (52.3%)	61 (5.9%)	0 (0.0%)
	非常に高頻度	口内炎／アフタ性口内炎	303 (29.2%)	22 (2.1%)	0 (0.0%)
	非常に高頻度	嘔吐	277 (26.7%)	22 (2.1%)	0 (0.0%)
	非常に高頻度	悪心	456 (44.0%)	29 (2.8%)	0 (0.0%)
	非常に高頻度	消化不良	263 (25.4%)	10 (1.0%)	0 (0.0%)
	非常に高頻度	腹痛 ^c ／腹部膨満	175 (16.9%)	21 (2.0%)	1 (0.1%)
	非常に高頻度	便秘	120 (11.6%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	非常に高頻度	舌痛	114 (11.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	口腔内痛	104 (10.0%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
	高頻度	鼓腸放屁	100 (9.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	口内乾燥	90 (8.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	胃食道逆流性疾患	62 (6.0%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	高頻度	嚥下障害	29 (2.8%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
	高頻度	歯肉出血	26 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	口腔内潰瘍形成	26 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
	高頻度	口唇炎	22 (2.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	高頻度	肛門周囲痛	22 (2.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	高頻度	痔核	22 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	口腔内不快感	16 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	直腸出血	16 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	おくび	15 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	胃不快感	14 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	低頻度	腸管穿孔	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	低頻度	膵炎	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	低頻度	膵炎	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	低頻度	膵炎	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	低頻度	膵炎	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	低頻度	膵炎	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	低頻度	膵炎	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	低頻度	膵炎	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	低頻度	膵炎	7 (0.7%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	低頻度	肝機能異常	3 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
	低頻度	肝機能異常	3 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	非常に高頻度	黄色皮膚／皮膚変色／色素沈着障害	289 (27.9%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	非常に高頻度	手掌・足底発赤知覚不全症候群	230 (22.2%)	66 (6.4%)	0 (0.0%)
	非常に高頻度	発疹	190 (18.3%)	5 (0.5%)	1 (0.1%)
	非常に高頻度	毛髪変色	173 (16.7%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	非常に高頻度	皮膚乾燥	142 (13.7%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)

	高頻度	脱毛症	92 (8.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	紅斑	79 (7.6%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	高頻度	皮膚反応	60 (5.8%)	8 (0.8%)	0 (0.0%)
	高頻度	皮膚剥脱	57 (5.5%)	4 (0.4%)	0 (0.0%)
	高頻度	そう痒症	52 (5.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	高頻度	皮膚炎	50 (4.8%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
	高頻度	眼窩周囲浮腫	48 (4.6%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	高頻度	爪の障害／爪変色	39 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	皮膚病変	35 (3.4%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	高頻度	水疱	29 (2.8%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	高頻度	過角化	27 (2.6%)	5 (0.5%)	0 (0.0%)
	高頻度	ざ瘡	22 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	皮膚色素過剰	13 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	低頻度	湿疹	9 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	非常に高頻度	四肢痛	134 (12.9%)	9 (0.9%)	0 (0.0%)
	高頻度	筋肉痛	90 (8.7%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
	高頻度	関節痛	87 (8.4%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
	高頻度	筋痙攣	44 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高頻度	背部痛	28 (2.7%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
	高頻度	筋力低下	14 (1.4%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	高頻度	筋骨格痛	12 (1.2%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	低頻度	痔瘻	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	低頻度	瘻孔	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
腎および尿路障害	高頻度	腎不全	11 (1.1%)	4 (0.4%)	1 (0.1%)
	高頻度	着色尿	33 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	低頻度	急性腎不全	3 (0.3%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	低頻度	ネフローゼ症候群	2 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
	低頻度	蛋白尿	7 (0.7%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	非常に高頻度	疲労／無力症	649 (62.6%)	143 (13.8%)	3 (0.3%)
	非常に高頻度	粘膜の炎症	189 (18.2%)	11 (1.1%)	0 (0.0%)
	非常に高頻度	浮腫 ^d	120 (11.6%)	5 (0.5%)	0 (0.0%)
	高頻度	発熱	58 (5.6%)	5 (0.5%)	0 (0.0%)
	高頻度	悪寒	42 (4.1%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	高頻度	胸痛	23 (2.2%)	5 (0.5%)	0 (0.0%)
	高頻度	疼痛	23 (2.2%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
	高頻度	インフルエンザ様疾患	13 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	低頻度	治癒不良	2 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	高頻度	駆出率減少	104 (10.1%)	19 (1.8%)	0 (0.0%)
	高頻度	体重減少	78 (7.5%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	高頻度	白血球数減少 ^e	68 (6.6%)	32 (3.1%)	2 (0.2%)
	高頻度	リパーゼ増加	66 (6.4%)	30 (2.9%)	17 (1.6%)
	高頻度	血小板数減少	63 (6.1%)	18 (1.7%)	3 (0.3%)
	高頻度	ヘモグロビン減少	49 (4.7%)	12 (1.2%)	0 (0.0%)
	高頻度	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	40 (3.9%)	8 (0.8%)	2 (0.2%)
	高頻度	アミラーゼ増加	37 (3.6%)	17 (1.6%)	2 (0.2%)
	高頻度	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	33 (3.2%)	8 (0.8%)	1 (0.1%)
	高頻度	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27 (2.6%)	9 (0.9%)	2 (0.2%)
	高頻度	血中クレアチニン増加	26 (2.5%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)
	高頻度	血圧上昇	18 (1.7%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
	低頻度	血中甲状腺刺激ホルモ	7 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		ン増加			
		何らかの有害事象	974 (93.9%)	482 (46.5%)	112 (10.8%)

以下の用語を統合した：

- a) 食欲不振及び食欲減退
- b) 味覚異常，味覚消失及び味覚障害
- c) 腹部痛及び上腹部痛
- d) 浮腫，末梢性浮腫及び顔面浮腫
- e) 白血球数減少，好中球数減少及び白血球数減少

表 2 市販後の使用経験より報告された副作用

スーテントの市販後での使用において以下の副作用が認められた。これには自発報告の他，進行中の試験，expanded access programmes（EAP），臨床薬理試験及び未承認効能に関する探索的試験からの重篤な有害事象の報告が含まれる。感染症および寄生虫症	
低頻度	感染症（好中球減少症の有無を問わない）
まれ	壊死性筋膜炎
血液およびリンパ系障害	
低頻度	血栓性微小血管症
免疫系障害	
低頻度	血管浮腫
心臓障害	
まれ	トルサード ド ポアント
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
低頻度	呼吸不全
肝胆道系障害	
低頻度	肝不全
低頻度	肝炎
皮膚および皮下組織障害	
不明	壊疽性膿皮症
筋骨格系および結合組織障害	
低頻度	ミオパチー，横紋筋融解症
低頻度	顎骨壊死

* 副作用の発現頻度は製品特性概要のガイドラインに記載されている 3/X 法により算出した。

副作用概要抜粋

感染症および寄生虫症：好中球減少症の有無にかかわらず重篤な感染症（肺炎を含む）が報告されている。致命的な転帰を辿った症例は少ない（4.4 項を参照）。まれに会陰を含む壊死性筋膜炎（ときに致命的）が報告されている。

血液およびリンパ系障害：まれに血栓性微小血管症が報告されている。スーテントの一時的な投与中断が推奨される。回復後，主治医の判断により治療を再開してもよい。

免疫系障害：血管浮腫を含む過敏症反応が報告されている。

内分泌障害：臨床試験及び市販後の使用経験において，まれに甲状腺機能亢進症（甲状腺機能

低下症が続発した症例を含む）が報告されている（4.4 項を参照）。

心臓障害：心不全、心筋症及び心筋障害の副作用（致命的な転帰を辿った症例を含む）が市販後の使用経験で報告されている。

代謝および栄養障害：スニチニブによる治療を受けた患者で TLS（致命的な転帰を辿った症例を含む）が報告されている。

呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺塞栓症および肺出血（致命的な転帰を辿った症例を含む）が報告されている。

肝胆道系障害：肝機能障害が報告されており、肝機能検査異常、肝炎、肝不全などが含まれる可能性がある（4.4 項を参照）。

皮膚および皮下組織障害：壊疽性膿皮症（皮膚潰瘍形成痛）は 4.4 項参照。

筋骨格系および結合組織障害：急性腎不全を伴った症例を含む、ミオパシー及び（又は）横紋筋融解がまれに報告された。筋障害の兆候あるいは症状が認められた場合は、標準的治療方法で治療をおこなうこと。

ときに腫瘍壊死及び退縮を伴う瘻孔形成（致命的な転帰を辿った症例を含む）が報告されている。

スニチニブによる治療期間中、創傷治癒不全が報告されている。

SUTENT による治療を受けた患者で顎骨壊死（ONJ）が報告されており、その大部分が ONJ の危険因子が特定されている患者〔とくに静注用ビスフォスフォネート製剤の投与を受けた患者及び（又は）侵襲的な歯科治療を要する歯科疾患の既往歴を有する患者〕であった（4.4 項を参照）。

腎および尿路障害：腎機能障害、腎不全及び（又は）急性腎不全（致命的な転帰を辿った症例を含む）が報告されている。

蛋白尿及びまれにネフローゼ症候群が報告されている。中等度～重度の蛋白尿を有する患者へのスーテントの継続投与の安全性は系統的に評価されていない。ネフローゼ症候群の患者ではスーテントの投与を中止すること（4.4 項を参照）。

4.9 過量投与

スニチニブの過量投与に対する特異的な解毒薬はなく、過量投与の治療としては、一般的な支持療法を実施すべきである。必要であれば、嘔吐又は胃洗浄によって、未吸収の有効成分の排出を行うべきである。過量投与の症例が少数報告されており、スニチニブの既知の安全性プロファ

イルに一致する副作用が発現した症例と副作用が発現しなかった症例がある。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬理治療学的グループ：抗腫瘍薬，蛋白キナーゼ阻害剤：ATC code: L01XE04

作用機序

スニチニブは、腫瘍増殖、血管新生及び癌転移の進行に関与する複数の受容体型チロシンキナーゼ（RTK）を阻害する。スニチニブは、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR α 及び PDGFR β ），血管内皮増殖因子受容体（VEGFR1, VEGFR2 及び VEGFR3），幹細胞因子受容体（KIT），Fms 様チロシンキナーゼ-3（FLT3），コロニー刺激因子受容体（CSF-1R）及びグリア細胞由来神経栄養因子受容体（RET）に対し、阻害作用を示すことが確認された。スニチニブの主要代謝物は、生化学的試験及び細胞を用いた試験において、スニチニブと同程度の効力を示している。

臨床的安全性及び有効性

スニチニブの臨床的安全性及び有効性が、イマチニブに対して抵抗性の（すなわち、イマチニブによる治療中又は治療後に腫瘍増悪が認められた）又は忍容性のない（すなわち、イマチニブによる治療中に治療の継続を阻む重大な毒性が認められた）GIST 患者、MRCC 患者及び切除不能の pNET 患者の治療において検討された。

有効性は、GIST では腫瘍進行までの期間（無増悪期間）と生存の増加に、未治療の MRCC 及びサイトカイン抵抗性 MRCC では無増悪生存期間及び客観的奏効率（ORR）に、pNET では無増悪生存期間に基づき、それぞれ評価されている。

消化管間質腫瘍（GIST）

最初のオープンラベル用量漸増試験は、治療抵抗性又は不忍容のために、イマチニブによる治療（最高 1 日用量の中央値 800 mg）が失敗した GIST 患者を対象として実施した。97 例の患者が様々な用量及びスケジュールに登録され、55 例の患者に対して 4 週間投与し 2 週間休薬するという推奨治療スケジュール（スケジュール 4/2）によるスニチニブ 50 mg の投与を行った。本試験では、無増悪期間（Time to Tumour Progression : TTP）の中央値は 34.0 週間であった（95%CI : 22.0～46.0 週間）。

イマチニブ（1 日最高用量の中央値 800 mg）に対して忍容性のない GIST 患者、もしくはイマチニブによる治療中又は治療後に腫瘍増悪の生じた GIST 患者を対象として、スニチニブの第Ⅲ相無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施した。この試験では、312 例の患者を、スニチニブ 50 mg 又はプラセボに無作為に割り付け（2 : 1）、腫瘍増悪又は別の理由により試験の中止に至るまで、スケジュール 4/2 で 1 日 1 回経口投与した（スニチニブ群 207 例、プラセボ群 105 例）。本試験の主要有効性エンドポイントは、無作為割り付けから客観的な腫瘍増悪が最初に確認されるまでと定義される TTP であった。事前設定した中間解析では、スニチニブ群の TTP 中央値は治験責任医師による評価では 28.9 週間（95%CI : 21.3～34.1 週間）、独立評価機関による評価では 27.3 週間（95%CI : 16.0～32.1 週間）であった。これはプラセボ群よりも統計学的に有意に長く、同群

の TTP は治験責任医師による評価では 5.1 週間 (95%CI : 4.4～10.1 週間)、独立評価機関による評価では 6.4 週間 (95%CI : 4.4～10.0 週間) であった。全生存期間における差は統計的にスニチニブ群の優位性を示すものであった [ハザード比 : 0.491 (95%CI : 0.290～0.831)] ; 死亡リスクはプラセボ群の方がスニチニブ群よりも 2 倍高かった。

有効性及び安全性の中間解析後、独立 DSMB の勧告により試験は非盲検化され、プラセボ群の患者はオープンラベルでスニチニブによる治療を受けることが認められた。

オープンラベル治療フェーズでは計 255 例の患者がスニチニブの投与を受け、これには初期にプラセボ投与を受けた 99 例が含まれた。

下記の表に示されている通り、本試験のオープンラベル治療フェーズにおける主要評価項目及び副次評価項目の解析結果は、中間解析時点で得られた結果を裏づけるものであった。

表 3 有効性評価項目のまとめ (ITT 集団)

	二重盲検治療 ^{a)}				プラセボクロスオーバー群 治療 ^{b)}
	中央値 (95%CI)		ハザード比		
評価項目	スーテント	プラセボ	(95% CI)	p	
主要：TTP (週)					
中間	27.3 (16.0-32.1)	6.4 (4.4-10.0)	0.329 (0.233-0.466)	<0.001	-
最終	26.6 (16.0-32.1)	6.4 (4.4-10.0)	0.339 (0.244-0.472)	<0.001	10.4 (4.3-22.0)
副次					
PFS (週) ^{c)}					
中間	24.1 (11.1-28.3)	6.0 (4.4-9.9)	0.333 (0.238-0.467)	<0.001	-
最終	22.9 (10.9-28.0)	6.0 (4.4-9.7)	0.347 (0.253-0.475)	<0.001	-
ORR (%) ^{d)}					
中間	6.8 (3.7-11.1)	0 (-)	NA	0.006	-
最終	6.6 (3.8-10.5)	0 (-)	NA	0.004	10.1 (5.0-17.8)
OS (週) ^{e)}					
中間	-	-	0.491 (0.290-0.831)	0.007	-
最終	72.7 (61.3-83.0)	64.9 (45.7-96.0)	0.876 (0.679-1.129)	0.306	-

a) 二重盲検治療の結果は ITT 集団を対象とし、中央部の放射線医により適切に評価された値である。

b) 非盲検化後にプラセボ投与からスーテント投与に切り替えられた 99 例における有効性を示す。ベースラインはクロスオーバー時点で再設定された。有効性解析は治験責任医師の評価による。

c) 中間解析時の PFS の数値は、オリジナルデータの再計算に基づき、アップデートした。

d) ORR は 95%CI とともに奏効率が確認された患者の割合により算出した。

e) データが揃っていなかったため、中央値は算出できなかった。

ITT 集団における全生存期間 (OS) の中央値は、スニチニブ群及びプラセボ群で、それぞれ 72.7 週間及び 64.9 週間 (HR : 0.876, 95%CI : 0.679~1.129, p=0.306) であった。本解析のプラセボ群には、プラセボに無作為割り付けされ、その後オープンラベルでスニチニブの投与を受けた患者が含まれた。

未治療の転移性腎細胞癌 (MRCC)

未治療の MRCC 患者を対象にスニチニブの有効性及び安全性を IFN- α と比較して評価する第Ⅲ相、無作為化、多施設、国際共同試験を実施した。患者 750 例を無作為化して、スニチニブ群又は IFN- α 群のいずれかに 1 : 1 の割合で割り付けた。スニチニブ群には、スニチニブ 50 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与して 2 週間休薬する 6 週間サイクル (スケジュール 4/2) による反復投与を実施し、IFN- α 群には、第 1 週に 3 百万単位 (MU)、第 2 週に 6 MU、第 3 週以降は 9 MU を週 3 回、隔日に皮下注射した。

治療期間の中央値は、スニチニブ群で 11.1 ヶ月 (範囲 : 0.4~46.1)、IFN- α 群で 4.1 ヶ月 (範囲 : 0.1~45.6) であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象 (TRSAEs) はスニチニブ群で 23.7% の患者、IFN- α 群で 6.9% の患者で報告された。しかし、有害事象による中止率は、スニチニブ群で 20%、IFN- α 群で 23% であった。投与中断はスニチニブ群で 202 例 (54%)、IFN- α 群で 141 例 (39%) にみられた。投与量の減量はスニチニブ群で 194 例 (52%)、IFN- α 群で 98 例 (27%) にみられた。患者は疾患進行又は試験中止に至るまで治療を継続した。主要有効性エンドポイントは、無増悪生存期間 (PFS) であった。この試験では、事前設定された中間解析において、IFN- α に対してスニチニブの有意な優位性が示された。スニチニブ群の PFS 中央値は 47.3 週間、IFN- α 群の PFS 中央値は 22.0 週間であり、ハザード比は 0.415 (95%CI : 0.320~0.539, p 値<0.001) であった。そ

他の評価項目は客観的奏効率（ORR）、全生存期間（OS）及び安全性であった。主要評価項目に到達後、コア放射線評価は中止された。最終解析時に治験責任医師の評価により決定された ORR は、スニチニブ群で 46% (95%CI: 41~51), IFN-α群で 12.0% (95%CI: 9~16) であった ($p<0.001$)。

スニチニブによる治療は IFN-αに比べ、より長い生存期間と関連した。OS の中央値は、スニチニブ群で 114.6 週 (95%CI: 100.1~142.9 週), IFN-α群で 94.9 週 (95%CI: 77.7~117.0 週) であり、ハザード比は 0.821 [95%CI: 0.673~1.001; $p=0.0510$ (非層別ログランク検定による)] であった。

コア放射線評価により得られた ITT 集団における総合的な PFS 及び OS を下記の表にまとめる。

有効性評価項目のまとめ (ITT 集団)

無増悪生存期間のまとめ	スニチニブ (N=375)	IFN-α (N=375)
進行又は死亡していない患者 [n (%)]	161 (42.9)	176 (46.9)
進行又は死亡が判明した患者 [n (%)]	214 (57.1)	199 (53.1)
PFS (週)		
四分位 (95%CI)		
25%	22.7 (18.0 - 34.0)	10.0 (7.3 - 10.3)
50%	48.3 (46.4 - 58.3)	22.1 (17.1 - 24.0)
75%	84.3 (72.9 - 95.1)	58.1 (45.6 - 82.1)
非層別解析		
ハザード比 (スニチニブ vs IFN-α)	0.5268	
ハザード比の 95% CI	(0.4316 - 0.6430)	
P 値 ^{a)}	<0.0001	

a) 両側ログランク検定による

全生存期間のまとめ	スニチニブ (N=375)	IFN-α (N=375)
死亡が判明していない患者 [n (%)]	185 (49.3)	175 (46.7)
死亡が判明している患者 [n (%)]	190 (50.7)	200 (53.3)
全生存期間 (週)		
四分位 (95%CI)		
25%	56.6 (48.7 - 68.4)	41.7 (32.6 - 51.6)
50%	114.6 (100.1 - 142.9)	94.9 (77.7 - 117.0)
75%	NA (NA - NA)	NA (NA - NA)
非層別解析		
ハザード比 (スニチニブ vs IFN-α)	0.8209	
ハザード比の 95% CI	(0.6730 - 1.0013)	
P 値 ^{a)}	0.0510	

a) 両側ログランク検定による

NA: 該当なし (未到達)

サイトカイン抵抗性転移性腎細胞癌 (MRCC)

インターロイキン 2 又はインターフェロンαによるサイトカイン療法に対して抵抗性であった患者を対象として、スニチニブの第Ⅱ相試験を実施した。63 例の患者に対して、開始用量をスニチニブ 50 mg とし、1 日 1 回経口投与で 4 週間投与し 2 週間休薬する 1 サイクル 6 週間 (スケジュール 4/2) 投与した。主要有効性エンドポイントは RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: 固形癌の効果判定規準) に基づいた客観的奏効率 (ORR) であった。

本試験における ORR は 36.5% (95%CI: 24.7%~49.6%), TTP の中央値は 37.7 週間 (95%CI: 24.0~46.4 週間) であった。

サイトカインによる前治療に対して抵抗性であった MRCC 患者を対象として、スニチニブの有効性及び安全性を評価する検証的オープンラベル単アーム多施設試験を実施した。106 例の患者に対して、スケジュール 4/2 にて、スニチニブ 50 mg を少なくとも 1 回投与した。

本試験の主要有効性エンドポイントは ORR であった。副次的エンドポイントは、TTP、DR 及び OS であった。

本試験における ORR は 35.8% (95%CI : 26.8%~47.5%) であった。DR 及び OS は、まだ中央値に達していなかった。

膵内分泌腫瘍 (pNET)

オープンラベル、多施設共同、第Ⅱ相試験は、切除不能 pNET 患者を対象とし、スケジュール 4/2 (治療期間 4 週間、休薬期間 2 週間) によるスニチニブ 50 mg/日単剤の有効性と安全性を評価した。66 例の pNET 患者では、主要評価項目である奏効率は 17%であった。

切除不能 pNET 患者を対象とした、スニチニブ単剤の第Ⅲ相、多施設、国際共同、無作為化、二重盲検プラセボ対照、主要試験が行われた。

過去 12 ヶ月以内に RECIST に基づき疾患進行が確認された患者が対象とされ、スニチニブ 37.5 mg/日投与群 (n=86) (休薬期間の設定なし)、又はプラセボ群 (n=85) のいずれかに 1 : 1 の比で無作為に割り付けられた。

主要目的は、スニチニブ群とプラセボ群で無増悪生存期間 (PFS) を比較することにあつた。その他の評価項目には全生存期間 (OS)、客観的奏効率 (ORR)、患者報告アウトカム (PRO) 及び安全性が含まれた。

スニチニブ群とプラセボ群の間に人口統計学的背景に差はなかった。また、スニチニブ群の患者の 49%及びプラセボ群の患者の 52%が非機能性腫瘍を有しており、両群の患者の 92%に肝転移が認められた。

本試験ではソマトスタチン類似体の使用が認められた。

スニチニブ群の患者の 66%が全身治療の前治療を受けていたのに対し、プラセボ群では 72%であった。さらに、スニチニブ群の患者の 24%がソマトスタチン類似体の投与を受けたのに対し、プラセボ群では 22%であった。

治験責任医師の評価による PFS では、プラセボに対するスニチニブの臨床的に重要な優位性が認められている。PFS の中央値はプラセボ群で 5.5 ヶ月であったのに対し、スニチニブ群では 11.4 ヶ月であった [ハザード比 : 0.418 (95%CI : 0.263~0.662), p=0.0001]。治験責任医師による腫瘍評価に RECIST を適用することにより疾患進行を判定した場合でも、表 4 に示す通り、同様の結果が得られた。

スーテント群の優位性を示すハザード比は、評価対象となったベースライン特性に基づくすべての部分集団 [前治療 (全身治療) の数による解析を含む] で認められた。スニチニブ群の 29 例とプラセボ群の 24 例は全身治療を受けていなかった。これらの患者では、PFS のハザード比は 0.365 (95%CI : 0.156~0.857) であった (p=0.0156)。同様に、前治療 (全身治療) を受けたスニチニブ群の 57 例 [前治療 (全身治療) を 1 回受けた 28 例及び 2 回以上受けた 29 例を含む] とプラセボ群の 61 例 [前治療 (全身治療) を 1 回受けた 25 例と 2 回以上受けた 36 例を含む] におい

て、PFS のハザード比は 0.456 (95%CI : 0.264~0.787) であった (p=0.0036)。

治験責任医師の報告による腫瘍評価に基づき疾患進行が判定された場合及び試験終了以外の理由で打ち切られたすべての対象が PFS 事象とされた場合について、PFS の感度解析が行われた。本解析は、スニチニブの治療効果を控えめに推定するもので、ハザード比は 0.507 (95%CI : 0.350~0.733) (p=0.000193) を示し、一次解析の結果を裏づける結果が得られた。独立データモニタリング委員会の勧告により、pNET の主要試験は早期に中止され、主要評価項目は治験責任医師による評価に基づき判定された。これらにより、治療効果の推定に影響を与えた可能性がある。

治験責任医師による PFS の評価におけるバイアスを除外するため、盲検化した独立効果判定委員会による評価が行われたが、表 4 に示す通り治験責任医師による評価を支持するものであった。

表 4 第Ⅲ相試験による pNET に対する有効性判定

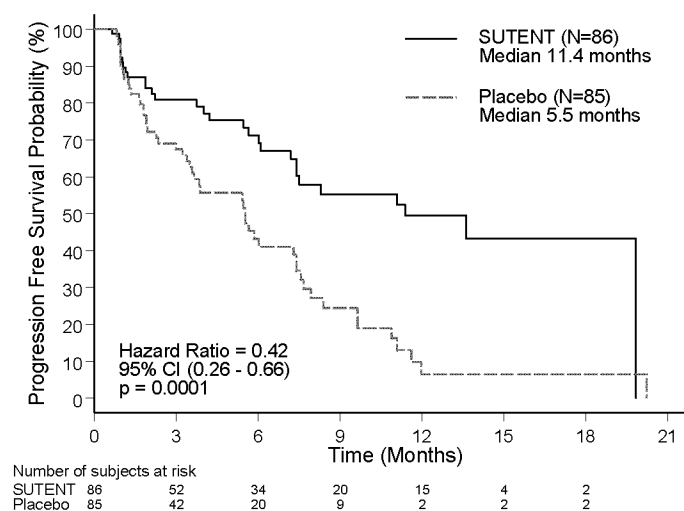
有効性パラメータ	スーテント (n=86)	プラセボ (n=85)	HR (95%CI)	P 値
治験責任医師の評価による無増悪生存期間 [中央値, 月 (95%CI)]	11.4 (7.4, 19.8)	5.5 (3.6, 7.4)	0.418 (0.263, 0.662)	0.0001 ^{a)}
治験責任医師の評価に RECIST を適応し得られた抗腫瘍効果による無増悪生存期間 [中央値, 月 (95%CI)]	12.6 (7.4, 16.9)	5.4 (3.5, 6.0)	0.401 (0.252, 0.640)	0.000066 ^{a)}
盲検化した独立効果判定委員会による腫瘍評価に基づく無増悪生存期間 [中央値, 月 (95%CI)]	12.6 (11.1, 20.6)	5.8 (3.8, 7.2)	0.315 (0.181, 0.546)	0.000015 ^{a)}
全生存期間 [中央値, 月 (95%CI)]	20.6 (20.6, NR)	NR (15.5, NR)	0.409 (0.187, 0.894)	0.0204 ^{a)}
客観的奏効率 [% , (95%CI)]	9.3 (3.2, 15.4)	0	NA	0.0066 ^{b)}

CI : 信頼区間, HR : ハザード比, NA : 該当なし, NR : 未到達

a) 両側非層別ログランク検定

b) Fisher の正確確率検定

図 1 pNET の第Ⅲ相試験における PFS の Kaplan-Meier 曲線



解析時点で OS データは完全に揃っていなかった。死亡例はスニチニブ群で 9 例、プラセボ群では 21 例であった。ORR はプラセボ群に比べて、スニチニブ群で有意に優れていた。疾患進行に関しては、別の継続試験では患者は盲検化されず、プラセボ群の患者はオープンラベルでスニチニブによる治療を受けることが可能であった。試験が早期に中止されたため、残りの患者は盲検化されず、継続試験においてオープンラベルでスニチニブによる治療を受けることが認められた。継続試験ではプラセボ群から計 59 例がスニチニブによる治療を受けた。

European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQC-30) の結果から、プラセボ群に比べてスニチニブ群では、健康関連 QOL 及び 5 つの機能ドメイン（身体、役割、認識、感情、社会）が維持され、有害な症状は限定的であることが示された。

小児集団

欧州医薬品庁は、消化管間質腫瘍（GIST）の小児集団におけるスーテントの試験結果の提出義務を延期した（小児への使用に関する情報は 4.2 項を参照）。

欧州医薬品庁は、小児集団のすべてのサブセットを対象とする、腎臓癌及び腎盂癌（腎芽細胞腫、腎芽細胞腫症、明細胞肉腫、中胚葉性腎腫、腎髓様癌、腎臓の桿状腫瘍を除く）の治療に対するスーテントの試験結果の提出義務を免除した（小児への使用に関する情報は 4.2 項を参照）。

欧州医薬品庁は、小児集団のすべてのサブセットを対象とする、消化管膵内分泌腫瘍（神経芽細胞腫、神経節芽細胞腫、褐色細胞腫を除く）の治療に対するスーテントの試験結果の提出義務を免除した（小児への使用に関する情報は 4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態的特性

健康被験者 135 例及び固形癌患者 266 例において、スニチニブの薬物動態を評価した。薬物動態は検討したすべての固形癌患者と健康被験者で類似していた。

25～100 mg の用量範囲では、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} は用量に比例して上昇する。反復連日投与では、スニチニブとその主要活性代謝物の濃度は 10～14 日以内に定常状態に達し、スニチニブは 3～4 倍、主要活性代謝物は 7～10 倍蓄積する。14 日目までに、スニチニブと活性代謝物を合計した血漿中濃度は 62.9～101 ng/mL であり、これは *in vitro* で受容体リン酸化を抑制し、*in vivo* で腫瘍退縮／成長減退をもたらすことが前臨床データから推定された目標濃度である。主要活性代謝物は総曝露量の 23～37%を占める。反復連日投与、又は投薬スケジュールにおける反復サイクルにより、スニチニブ又は主要活性代謝物の薬物動態に有意な変化は認められていない。

吸収

スニチニブを経口投与後、通常 6～12 時間（t_{max}）後に最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した。食事はスニチニブのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさなかった。

分布

スニチニブ及びその主要活性代謝物の *in vitro* におけるヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ 95%及び

90%であり、明白な濃度依存性は認められなかった。スニチニブのみかけの分布容積(V_d)は 2230 L と大きく、組織への分布が示唆される。

代謝性相互作用

In vitro で検討したすべてのチトクロム (CYP) 分子種 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 及び CYP4A9/11) に対する K_i 値から、スニチニブ及びその主要活性代謝物は、これらの酵素で代謝される薬剤に対して、臨床的に問題となるような代謝を誘導する可能性は低いことが示唆された。

生体内変換

スニチニブは、チトクロム P450 分子種である CYP3A4 によって主に代謝され、主要活性代謝物であるデスエチル・スニチニブを生成する。この主要活性代謝物はさらに同アイソザイムによって代謝される。

強力な CYP3A4 誘導剤又は阻害剤とスニチニブの併用は、スニチニブの血漿中濃度が変化する可能性があるため、避けるべきである (4.4 及び 4.5 項を参照)。

排泄

未変化の有効成分及びその主要活性代謝物は主として糞中 (61%) に排泄され、投与量の 16% は尿中に排泄された。スニチニブ及びその主要活性代謝物は、血漿、尿及び糞中で認められた主な物質であり、プールしたこれらの検体中で両化合物の合わせた放射能は総放射能のそれぞれ 91.5%, 86.4%及び 73.8%であった。微量代謝物は尿及び糞中で認められたが、血漿中には通常確認されなかった。また、スニチニブの経口クリアランス (CL/F) は 34~62 L/h であった。健康被験者において経口投与後、スニチニブとその主要活性代謝物デスエチルの排出半減期はそれぞれ約 40~60 時間及び 80~110 時間であった。

特別な患者集団

肝機能不全：スニチニブ及び主要代謝物は主に肝で代謝される。軽度又は中等度 (Child-Pugh 分類 A 及び B) の肝機能障害を有する被験者におけるスニチニブの単回投与後の全身曝露量は肝機能正常被験者と類似していた。本剤は、重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する被験者では検討されていない。癌患者を対象にした試験では、ALT 又は AST が ULN (基準範囲上限) の 2.5 倍を超える患者又は肝転移により ULN の 5.0 倍を超える患者を対象から除外していた。

腎機能不全：母集団薬物動態解析の結果、クレアチニン・クリアランスが計算値で 42~347 mL/min の範囲にある患者ではスニチニブのみかけのクリアランス (CL/F) は変わらないことが示されている。重度の腎機能不全 ($CL_{Cr} < 30$ mL/min) を有する被験者におけるスニチニブの単回投与後の全身曝露量は腎機能正常被験者 ($CL_{Cr} > 80$ mL/min) と類似していた。

ESRD 患者ではスニチニブとその主要活性代謝物は血液透析により排出されなかったが、総全身曝露量は腎機能正常被験者に比べ、スニチニブでは 47%、主要活性代謝物では 31%低かった。

体重, 全身状態: 人口統計学的データに関する母集団薬物動態解析の結果, 体重又は Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) スコアにより開始用量の調整をする必要がないことが示されている。

性別: 現在までに得られているデータでは, 女性は男性よりスニチニブのクリアランス (CL/F) が約 30%低いことが示されているが, そのために開始用量の調整を行う必要はない。

5.3 前臨床安全性データ

ラット及びサルを用いて最長 9 ヶ月間まで実施した反復投与毒性試験で認められた主な標的器官は, 消化管 (サルにおける嘔吐及び下痢), 副腎 (ラット及びサルにおける皮質のうっ血・出血, ラットでは壊死後に線維化), リンパ・造血器系 (骨髄細胞密度低下ならびに胸腺, 脾臓及びリンパ節のリンパ球減少), 膵臓外分泌部 (単細胞壊死を伴う腺房細胞の脱顆粒), 唾液腺 (腺房の肥大), 骨関節 (骨端軟骨板の肥厚), 子宮 (萎縮) 及び卵巣 (成熟卵胞の減少) であった。これらの所見はいずれも臨床と同程度のスニチニブの血漿中曝露量で認められた。さらに, その他の試験で QTc 間隔延長, LVEF 低下, 下垂体の肥大ならびに精巣の精細管萎縮, 腎臓のメサンギウム基質の増加, 消化管及び口腔粘膜の出血, 下垂体前葉細胞の肥大が認められた。子宮における変化 (子宮内膜の萎縮) 及び骨端軟骨板の変化 (骨端軟骨板の肥厚又は軟骨の異形成) は, スニチニブの薬理作用に関連したものと考えられる。これらの所見の大部分は, 2~6 週間の休薬後に回復した。

遺伝毒性

スニチニブの遺伝毒性について, *in vitro* 及び *in vivo* で評価した。スニチニブはラット肝による代謝活性化の存在下でも細菌に変異原性を示さなかった。スニチニブは *in vitro* でヒト末梢血リンパ球細胞に染色体の構造異常を誘発しなかった。ヒト末梢血リンパ球では倍数体 (染色体の数的異常) が *in vitro* で代謝活性化の有無にかかわらず認められた。スニチニブは *in vivo* でラット骨髄に染色体異常誘発性を示さなかった。主活性代謝物の遺伝毒性の評価は行わなかった。

がん原性

rasH2 遺伝子導入マウスにおける 1 ヶ月間経口連日投与用量設定試験 (0, 10, 25, 75, 200 mg/kg/日) を実施したところ, 最高用量 (200 mg/kg/日) において十二指腸のブルンナー腺癌および過形成が認められた。

rasH2 遺伝子導入マウスにおける 6 ヶ月間経口連日投与がん原性試験 (0, 8, 25, 75 [50 に減量] mg/kg/日) を実施したところ, 25 mg/kg/日以上を 1 ヶ月間又は 6 ヶ月間投与後, 胃十二指腸癌, 血管肉腫の発現率の上昇又は胃粘膜過形成が認められた (一日推奨用量[RDD]を投与された患者の AUC の 7.3 倍以上)。

ラットにおける 2 年間がん原性試験 (0, 0.33, 1, 又は 3 mg/kg/日) では, 4 週間投与し 1 週間休薬するスケジュールでスニチニブを投与した。1 年間以上の投与後, 3 mg/kg/日を投与された雄

のラットにおいて、褐色細胞腫および副腎髄質過形成の発現率の上昇が認められた（RDD を投与された患者の AUC の 7.8 倍以上）。1 mg/kg/日以上を投与された雌および 3 mg/kg/日を投与された雄において、十二指腸のブルンナー腺癌が発現し、3 mg/kg/日を投与された雄において、腺胃に粘液細胞過形成がみられた（RDD を投与された患者のそれぞれの AUC の 0.9 倍以上、7.8 倍および 7.8 倍）。rasH2 遺伝子導入マウスおよびラットにおけるスニチニブのがん原性試験でみられた腫瘍性所見のヒトへの関連性は不明である。

生殖発生毒性

雌雄の受胎能への影響は生殖発生毒性試験において認められなかった。しかし、ラット及びサルを用いて実施した反復投与毒性試験において、雌の受胎能への影響が、卵胞閉鎖、黄体の退行変性、子宮内膜の変化ならびに子宮重量及び卵巣重量の減少として臨床的と同程度の全身曝露量で認められた。雄の授胎能への影響は、ラットにおいて精巣の精細管萎縮、精巣上体の精子減少、前立腺及び精嚢の分泌物減少として臨床における曝露量の 18 倍に相当する血漿中曝露量で認められた。

ラットにおいて、臨床における曝露量の 5.5 倍に相当する血漿中曝露量で、生存胎児数の有意な減少、吸収胚数の増加、着床後胚死亡の増加及び妊娠雌 28 例中 8 例の全胚死亡がみられ、胚・胎児死亡が明らかにみられた。ウサギでは、臨床の 3 倍に相当する血漿中曝露量において、吸収胚数の増加、着床後死亡の増加及び妊娠雌 6 例中 4 例の全胚死亡により妊娠子宮重量及び生存胎児数が減少した。

スニチニブを器官形成期に投与したラットにおいて、発生への影響として胎児の骨格奇形（主に胸椎・腰椎の骨化遅延）の発生頻度が 5 mg/kg/日以上の用量（臨床における曝露量の 5.5 倍に相当）で増加した。ウサギでは、発生への影響として口唇裂の発生頻度増加が臨床の曝露量にほぼ相当する血漿中曝露量で、口唇裂及び口蓋裂の発生頻度増加が臨床の 2.7 倍に相当する血漿中曝露量でみられた。

スニチニブ（0.3, 1.0, 3.0 mg/kg/日）を投与した妊娠雌ラットにおいて、出産前および出産後における発育を評価した。1 mg/kg/日以上を投与した母ラットの体重増加は妊娠および授乳期間中に減少したが、3 mg/kg/日までの投与量において妊娠生殖毒性は認められなかった（RDD を投与された患者の AUC の 2.3 倍以上の推定曝露量）。3mg/kg/日において離乳期前および離乳期後の胎児の体重減少が認められた。1 mg/kg/日における発達毒性は認められなかった（RDD を投与された患者の AUC の 0.9 倍以上の推定曝露量）。

6 製剤学的項目

6.1 添加物リスト

カプセル成分

マンニトール（E421）

クロスカルメロースナトリウム

ポビドン（K-25）

ステアリン酸マグネシウム

カプセル本体

ゼラチン

三二酸化鉄 (E172)

酸化チタン (E171)

印字用インク

セラック

プロピレングリコール

水酸化ナトリウム

ポピドン

酸化チタン (E171)

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 使用期限

3 年間

6.4 保存に関する特殊な注意事項

本剤は、特別な保存条件を必要としない。

6.5 容器の性質及び内容

ポリプロピレン栓付高密度ポリエチレン (HDPE) 瓶, 30 硬カプセル入り。

無色透明有孔の塩化三フッ化エチレン／ポリ塩化ビニルとアルミ箔からなる PTP 包装, 28×1 カプセル入り。

包装サイズすべてが市販されるわけではない。

6.6 廃棄方法

特別な要件なし

7 販売権者

Pfizer Ltd

Ramsgate Road

Sandwich, Kent CT13 9NJ

United Kingdom

8 販売承認番号

EU/1/06/347/001

EU/1/06/347/004

9 初回承認日・承認変更日

初回承認日：2006 年 7 月 19 日

最新更新日：2012 年 1 月 9 日

10 改訂日

本製品の詳細情報は European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.
を参照のこと。

Prepared by Pfizer Inc

International Birth Date 26-Jan-2006

CDS EFFECTIVE DATE:

Date of Superseded CDS:

GENERIC NAME

Sunitinib malate

CORE DATA SHEET

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

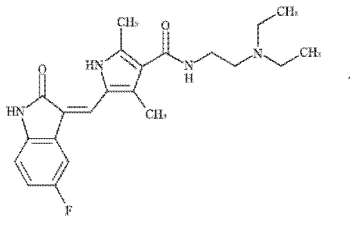
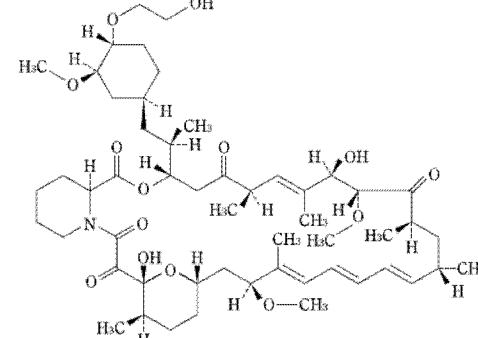
[REDACTED]

[REDACTED]

1.7 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品として、エベロリムスの情報を表 1 に示す。

表 1 同種・同効品一覧（スニチニブリンゴ酸塩／エベロリムス）

一般的名称	スニチニブリンゴ酸塩	エベロリムス
販売名	スーテント®カプセル 12.5mg	アフィニトール®錠 5mg
会社名	ファイザー株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
承認年月日	—	—
再審査年月日	—	—
再評価年月日	—	—
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式		
剤形・含量	スニチニブリンゴ酸塩 16.7mg (スニチニブとして 12.5mg)	1錠中エベロリムス 5mg
効能又は効果	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 膵神経内分泌腫瘍	1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 2. 膵神経内分泌腫瘍
効能又は効果に関連する使用上の注意	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。【「慎重投与」の項参照】 膵神経内分泌腫瘍 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。	(1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 1) スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。 2) 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。 (2) 膵神経内分泌腫瘍 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	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 50 mg 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 37.5 mg 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 50 mg まで増量できる。	通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

一般的名称	スニチニブリンゴ酸塩			エベロリムス																							
用法及び用量 に関連する使用上の注意	1. サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 2. 本剤は CYP3A4 によって代謝されるため、併用する CYP3A4 阻害剤あるいは誘導剤については可能な限り他の類薬に変更する、又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4 に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照] 3. CYP3A4 阻害剤との併用において、本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されている。やむを得ず CYP3A4 阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照] 4. CYP3A4 誘導剤との併用において、本剤の血漿中濃度が低下することが報告されているため、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照] 5. 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。減量して投与を継続する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、12.5 mg（1 減量レベル）ずつ減量すること。なお、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項も参照すること。 本剤の副作用が発現した場合の休薬減量基準 <table><tr><td>副作用</td><td>グレード2</td><td>グレード3</td><td>グレード4</td></tr><tr><td>血液系</td><td>同一投与量を継続</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>非血液系（心臓系を除く）</td><td>同一投与量を継続</td><td>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</td><td>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</td></tr></table>			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	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	(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) 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。【薬物動態】、【臨床成績】の項参照) (3) 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。 間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準 <table><tr><td>グレード^{注1)} (症状)</td><td>投与の可否等</td></tr><tr><td>グレード1（無症候性の画像所見）</td><td>投与継続</td></tr><tr><td>グレード2（症候性：日常生活に支障なし）</td><td>症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、1日1回5mgの投与とする。</td></tr><tr><td>グレード3（症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する）</td><td>本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、1日1回5mgで投与再開可能とする。</td></tr><tr><td>グレード4（生命を脅かす：人工呼吸を要する）</td><td>投与中止</td></tr></table> 注1) NCI-CTCAE v.3.0 (4) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（「1.慎重投与」、【薬物動態】の項参照）		グレード ^{注1)} (症状)	投与の可否等	グレード1（無症候性の画像所見）	投与継続	グレード2（症候性：日常生活に支障なし）	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、1日1回5mgの投与とする。	グレード3（症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する）	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、1日1回5mgで投与再開可能とする。	グレード4（生命を脅かす：人工呼吸を要する）	投与中止
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	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																								
グレード ^{注1)} (症状)	投与の可否等																										
グレード1（無症候性の画像所見）	投与継続																										
グレード2（症候性：日常生活に支障なし）	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、1日1回5mgの投与とする。																										
グレード3（症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する）	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、1日1回5mgで投与再開可能とする。																										
グレード4（生命を脅かす：人工呼吸を要する）	投与中止																										

一般的名称	スニチニブリンゴ酸塩				エベロリムス
			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。	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 ・心室性不整脈	副作用がグレード1以下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。	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。	投与を中止する。	
	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				
警告	1.本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 2.心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を				1.本剤の投与は、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投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。 2.臨床試験において、本剤の投与により、

一般的名称	スニチニブリンゴ酸塩	エベロリムス
	確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（左室駆出率の変動を含む）を十分に観察すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照] 3.可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがある。 RPLS が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]	間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部 CT 検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照） 3.肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「2.重要な基本的注意」、「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照）
禁忌（次の患者には投与しないこと）	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 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]	1.本剤の成分又はシロリムス誘導体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婦人（「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）	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。（「重大な副作用」の項参照）]	
使用上の注意	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者 [本剤に対する忍容性がないおそれがある。] (2)骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増悪するおそれがある。] (3)高血圧の患者 [高血圧が悪化するおそれがある。] (4)心疾患又はその既往歴のある患者 [心疾患が悪化もしくは再発するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）] (5)脳血管障害又はその既往歴のある患者 [脳血管障害が悪化もしくは再発するおそれがある。] (6)肺塞栓症又はその既往歴のある患者 [肺塞栓症が悪化もしくは再発するお	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)肺に間質性陰影を認める患者 [間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。] (2)感染症を合併している患者 [免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。] (3)肝機能障害のある患者 [血中濃度が上昇するおそれがある。]（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照） (4)高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照） (5)肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者 [再活性化するおそれがある。]（「2.重要な基本的注意」の項参照）

一般的名称	スニチニブリンゴ酸塩	エベロリムス
	それがある。] (7)脳転移を有する患者〔脳出血又はてんかん様発作があらわれるおそれがある。 (「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照) 〕 (8)甲状腺機能障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 (9)重度の肝障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者〔使用経験がない。 (「薬物動態」の項参照) 〕	
	2.重要な基本的注意 (1)骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、各投与コース開始前を含め定期的に血液検査 (血球数算定、白血球分画等) を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。 [「重大な副作用」の項参照] (2)高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は定期的に血圧を測定し、必要に応じて適切な処置を行うこと。管理できない重症の高血圧が認められた場合は、休薬すること。 [「重大な副作用」の項参照] (3)腫瘍変性・縮小に伴う出血があらわれることがあるので、十分に観察を行い、定期的検査において血液検査 (ヘモグロビン) 等を実施すること。また、本剤を肺に腫瘍のある患者に投与すると、生命を脅かす重症の咯血又は肺出血が起こるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行うこと。 [「重大な副作用」の項参照] (4)脳転移を有する患者で脳出血があらわれることがあるので、脳転移を疑う症状がなく、本剤の投与が開始された患者においても、患者を慎重に観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。 (5)抗不整脈薬を服用している患者、不整脈につながる心疾患、徐脈もしくは電解質異常の既往のある患者に本剤を投与する場合には、Torsade de pointes を含む心室性不整脈が起こる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止し、適	2.重要な基本的注意 (1)間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。(「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「1.慎重投与」、「4.副作用(1)重大な副作用」の項参照) 1)投与開始前 胸部 CT 検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。 2)投与開始後 定期的に胸部 CT 検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査 (肺拡散能力 [DLCO]、酸素飽和度等) 及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。 (2)本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。 (3)重篤な腎障害があらわれることがある

一般的名称	スニチニブリンゴ酸塩	エベロリムス
	切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項及び「薬物動態」の項参照] (6)心不全、左室駆出率低下があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。 1)本剤の投与開始前に心疾患のリスクについて、左室駆出率の測定等により確認すること。心疾患のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、うっ血性心不全の徴候及び症状について綿密な観察を行うこと。 2)左室駆出率の低下が認められた症例の多くは、第2コースまでに発現が認められていることから、投与初期から経胸壁心エコー図検査等の心機能検査を適宜行うこと。 3)心不全の症状が認められる場合は、投与を中止すること。また、左室駆出率が50%未満でかつベースラインから20%を超えて低下している患者では、休薬又は減量すること。[「重大な副作用」の項参照] (7)血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に膵酵素を含む検査を行うこと。腹痛等の膵炎を示唆する臨床症状や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行い、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照] (8)甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に甲状腺機能の検査を行い、甲状腺機能障害を有する患者には投与開始前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中に甲状腺機能障害を示唆する症状が認められた場合は、甲状腺機能の検査を行うこと。なお、まれに甲状腺機能亢進に引き続き、甲状腺機能低下を認める症例が報告されているので、十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照] (9)AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照] (10)毛髪又は皮膚の色素脱失又は変色があらわれることがあるので、本剤を投与する場合にはその内容を適切に患者	ので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。 (4)高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。 (5)血小板減少、リンパ球減少、好中球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。

一般的名称	スニチニブリンゴ酸塩	エベロリムス																					
	に説明すること。また、皮膚の乾燥、肥厚又はひび割れ、手掌及び足底の水疱又は発疹などがあらわれることがあるので、十分に観察を行い異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること。 (11)創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。 (12)めまい、傾眠、意識消失等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。																						
	3.相互作用 本剤は主に CYP3A4 で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4 活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また CYP 酵素を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。[「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照] 併用注意（併用に注意すること） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等） マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン等） HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等） グレープフルーツジュース</td><td>本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、本剤の用量を減量するとともに、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。</td><td>これらの薬剤等が CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr> <tr> <td>CYP3A4 誘導剤 デキサメタ</td><td>本剤の血中濃度が低下する可能性がある</td><td>これらの薬剤等が CYP3A4 の代謝活性を</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等） マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン等） HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等） グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、本剤の用量を減量するとともに、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。	これらの薬剤等が CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	CYP3A4 誘導剤 デキサメタ	本剤の血中濃度が低下する可能性がある	これらの薬剤等が CYP3A4 の代謝活性を	3.相互作用 本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝され、腸管に存在する CYP3A4 によっても代謝される。また、本剤は P 糖蛋白 (Pgp) の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。 CYP3A4 又は Pgp 阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4 又は Pgp に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。 (1)併用禁忌（併用しないこと） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等）</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。</td></tr> </table> (2)併用注意（併用に注意すること） <table> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> <tr> <td>リファンピシン リファブチン</td><td>本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。や</td><td>これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4 等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。や	これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4 等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等） マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン等） HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等） グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、本剤の用量を減量するとともに、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。	これらの薬剤等が CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。																					
CYP3A4 誘導剤 デキサメタ	本剤の血中濃度が低下する可能性がある	これらの薬剤等が CYP3A4 の代謝活性を																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
生ワクチン（乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG 等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。や	これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4 等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。																					

一般的名称	スニチニブリンゴ酸塩			エベロリムス		
	ゾン フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ (St.John ' s Wort 、 セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	り、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。	誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。		むを得ず併用する場合には、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。	
	QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等	QT 間隔延長、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) 等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。	抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗 HIV 剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾロン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、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。	
	抗不整脈薬 キニジン プロカイン アミド ジソピラミド ソタロール等	QT 間隔延長、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) 等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。	アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量すること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。	代謝酵素 (CYP3A4 等) の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されることが考えられる。
				マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン テリスロマイシン等 カルシウム拮	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量すること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	

一般的名称	スニチニブリンゴ酸塩	エベロリムス		
		抗剤 ベラパミ ル ニカルジ ビン ジルチア ゼム等 HIV プロテア ーゼ阻害剤 ネルフィ ナビル インジナ ビル ホスアン プレナビ ル リトナビ ル等	すること。	
		不活化ワクチ ン 不活化イン フルエンザ ワクチン等	ワクチンの効 果が得られな いおそれがあ る。	免疫抑制作用 によってワク チンに対する 免疫が得られ ないおそれあ る。
		セイヨウオト ギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョ ーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃 度が低下する おそれがある ので、本剤投与 時はセイヨウ オトギリソウ 含有食品を摂 取しないよう 注意すること。	セイヨウオト ギリソウの代 謝酵素誘導作 用により本剤 の代謝が促進 されることが 考えられる。
		グレープフル ーツジュース	本剤の血中濃 度が上昇する おそれがある ので、本剤服用 時は飲食を避 けること。	グレープフル ーツジュース が腸管の代謝 酵素を阻害す ることによる と考えられ る。
		シクロスポリ ン	本剤のバイオ アベイラビリ ティが有意に 増加したとの 報告がある。併 用する場合は、 本剤を減量 することを考 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。	代 謝 酵 素 (CYP3A4 等) の競合に より、本剤の 代謝が阻害さ れることが考 えられ る。
		ミダゾラム	ミダゾラム (経	本 剤 が

一般的名称	スニチニブリンゴ酸塩	エベロリムス		
		(経口剤：国内未販売)等	口剤：国内未販売との併用により、ミダゾラムの Cmax が 25%、AUC が 30% 上昇したとの報告がある。	CYP3A4 の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
	4.副作用 国内臨床試験において、本剤を投与された 93 例全例において副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少 77 例（82.8%）、好中球減少 74 例（79.6%）、白血球減少 73 例（78.5%）、皮膚変色 68 例（73.1%）、手足症候群 64 例（68.8%）、食欲不振 62 例（66.7%）、疲労 59 例（63.4%）、下痢 59 例（63.4%）、貧血 55 例（59.1%）、高血圧 55 例（59.1%）、肝機能異常[AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、γ-GTP 増加] 55 例（59.1%）等であった。（承認時までの調査の集計） (1)重大な副作用 1)骨髄抑制 汎白血球減少（0.2% ^{注 1)} ）、血小板減少（82.8%）、白血球減少（78.5%）、好中球減少（79.6%）、貧血（59.1%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2)感染症 好中球減少の有無にかかわらず肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎等の重篤な感染症（頻度不明 ^{注 2)} ）があらわれることがあり、死亡例も報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3)高血圧（59.1%） 高血圧があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。 4)出血 鼻出血（23.7%）、皮下出血（16.1%）、口腔内出血（6.5%）、性器出血（2.2%）、喀血（3.2%）、結膜出血（1.1%）、腫瘍出血（1.1%）、消化管出血（7.5%）、脳出血（0.3% ^{注 1)} ）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施する	4.副作用 転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与274例（日本人15例を含む）中、副作用は248例（90.5%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）120例（43.8%）、発疹81例（29.6%）、貧血77例（28.1%）、疲労68例（24.8%）、下痢65例（23.7%）、無力症63例（23.0%）、食欲減退57例（20.8%）、高コレステロール血症54例（19.7%）、悪心53例（19.3%）、粘膜の炎症48例（17.5%）、嘔吐48例（17.5%）、末梢性浮腫46例（16.8%）、高トリグリセリド血症44例（16.1%）、咳嗽41例（15.0%）、そう痒症39例（14.2%）、感染症39例（14.2%）、皮膚乾燥36例（13.1%）、鼻出血34例（12.4%）、呼吸困難28例（10.2%）、味覚異常28例（10.2%）等であった。 （試験終了時の集計） 膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与204例（日本人23例を含む）中、副作用は195例（95.6%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）131例（64.2%）、発疹99例（48.5%）、下痢70例（34.3%）、疲労66例（32.4%）、感染症49例（24.0%）、末梢性浮腫45例（22.1%）、悪心41例（20.1%）、食欲減退41例（20.1%）、頭痛40例（19.6%）、鼻出血36例（17.6%）、貧血35例（17.2%）、味覚異常35例（17.2%）、体重減少34例（16.7%）、嘔吐31例（15.2%）、そう痒症30例（14.7%）、高血糖28例（13.7%）、血小板減少症27例（13.2%）、無力症26例（12.7%）、爪の障害26例（12.7%）、肺臓炎25例（12.3%）、発熱24例（11.8%）、咳嗽23例（11.3%）、高コレステロール血症21例（10.3%）、皮膚乾燥21例（10.3%）等であった。 （効能又は効果の一変承認時までの集計） 進行性胃癌（国内未承認）患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験において、本剤		

一般的名称	スニチニブリンゴ酸塩	エベロリムス
	など観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5)消化管穿孔 腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし、消化管穿孔（0.2%^{注1)}）又は消化管瘻（頻度不明^{注2)}）があらわれることがある。また、消化管穿孔については、腫瘍の急激な壊死・縮小を伴わず発現した例も報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6)QT 間隔延長（6.5%）、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）（0.3%^{注1)}） QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7)心不全（3.2%）、左室駆出率低下（9.7%） 心不全、左室駆出率低下があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8)肺塞栓症（1.2%^{注1)}）、深部静脈血栓症（1.0%^{注1)}） 肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9)血栓性微小血管症（頻度不明^{注2)}） 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10)一過性脳虚血発作（0.6%^{注1)}）、脳梗塞（0.2%^{注1)}） 一過性脳虚血発作、脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11)播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明^{注2)}） 播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には、投与を中止す	投与53例中、副作用は52例（98.1%）にみられた。主な副作用は、口内炎38例（71.7%）、食欲不振25例（47.2%）、発疹23例（43.4%）、疲労22例（41.5%）、悪心13例（24.5%）、そう痒症10例（18.9%）、味覚異常9例（17.0%）、血小板減少症8例（15.1%）、下痢8例（15.1%）、肺臓炎8例（15.1%）、発熱6例（11.3%）等であった。 （試験終了時の集計） 副作用の頻度については、転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験及び腓神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験の集計に基づき記載した。なお、これらの臨床試験以外の報告は頻度不明とした。 (1)重大な副作用 1)間質性肺疾患（14.2%）：間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、肺隔炎、肺胞出血、肺毒性等を含む）があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。（【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」の項参照） 2)感染症（18.4%）：細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。（【警告】、「2.重要な基本的注意」の項参照） 3)腎不全（1.5%）：重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注

一般的名称	スニチニブリンゴ酸塩	エベロリムス
	るなど適切な処置を行うこと。 12)てんかん様発作 (1.1%)、可逆性後白質脳症症候群 (0.2%^{注1)}) てんかん様発作、可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) があらわれることがあるので、てんかん様発作及び RPLS に一致する徴候や症状〔高血圧 (伴わない例もある)、頭痛、覚醒低下、精神機能変化、及び皮質盲を含めた視力消失など〕が認められた場合は、本剤の投与を中止し、高血圧管理を含め、適切な処置を行うこと。 13)急性膵炎 (0.9%^{注1)}) 急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行うなど観察を十分に行い、膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 14)甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症 (33.3%)、甲状腺機能亢進症 (1.1%) があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中に甲状腺機能の検査を行うなど十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。 15)肝不全、肝機能障害、黄疸 肝不全 (0.3%^{注1)})、AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP 上昇を伴う肝機能障害 (59.1%)、血中ビリルビンの増加 (28.0%)、黄疸 (1.2%^{注1)}) があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬、又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 16)間質性肺炎 (2.2%) 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 17)急性腎不全 (1.1%) 急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 18)ネフローゼ症候群 (3.2%) ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、本剤投与開始前に尿検査を行うことが望ましい。本剤投与中も、尿蛋白等の観察を十分に行い、ネフローゼ症候群が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 19)横紋筋融解症 (頻度不明^{注2)})、ミオパ	意」の項参照) 4)高血糖 (11.1%)、糖尿病の発症又は増悪 (4.6%) : 高血糖の発現、糖尿病が発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。(「2.重要な基本的注意」の項参照) 5)血小板減少 (10.0%)、リンパ球減少 (7.9%)、好中球減少 (4.6%)、ヘモグロビン減少 (3.3%) : 血小板減少、リンパ球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少があらわれることがあるので定期的に血液検査 (血球数算定等) を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。(「2.重要な基本的注意」の項参照) 6) 口内炎 (52.5%) : 口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。 7)アナフィラキシー様症状 (頻度不明) : アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8)急性呼吸窮迫症候群 (0.2%) : 急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9)肺塞栓症 (0.8%)、深部静脈血栓症 (頻度不明) : 肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 10)悪性腫瘍 (二次発癌) (0.2%) : 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍 (特に皮膚) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適

一般 的 名 称	スニチニブリンゴ酸塩				エベロリムス					
	シー（0.1%^{注1)}） 横紋筋融解症、ミオパシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 20)副腎機能不全（0.3%^{注1)}） 副腎機能不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 21)腫瘍崩壊症候群（0.2%^{注1)}） 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 注1：外国臨床試験における副作用発現頻度 注2：自発報告のため頻度不明 (2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。				切な処置を行うこと。 11)進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 12)BK ウイルス腎症（頻度不明）：BK ウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 13)血栓性微小血管障害（頻度不明）：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 14)肺胞蛋白症（頻度不明）：肺胞蛋白症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 15)心嚢液貯留（0.2%）：心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。					
		20%以上	2%以上～20%未満	2%未満	頻度不明 ^{注)}		頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満
	感 染 症	上気道炎 (24.7%)	ウイ ルス感 染、 麦粒腫、 真 菌 感 染、耳部 感染、爪 囲炎、肺 炎、尿路 感染、毛 包炎	気 管 支 炎、蜂 巣 炎 、 歯 癰、感 染 性腸 炎	口 腔 感 染	血 液 ・ リンパ	—	—	リンパ 球減少 症	—
	血 液	リンパ 球 数 減 少 (57.0%)	好 酸 球 数 増 加	血 中 エ リ ス ロ ポ エ チ ン 増 加 、 単 球 数 減 少		代 謝 ・ 栄 養	—	食 欲 減 退、高 コレス テロール 血 症、高 トリグ リセリ ド血症	低リン 酸血 症、脱 水、低 カリウ ム血症	—
	内 分 泌		TSH 増 加、甲状 腺炎	TSH 減 少、遊離 T3 減 少、		精 神 ・	—	味 覚 異	不 眠 症	味 覚 消

一般的名称	スニチニブリンゴ酸塩					エベロリムス				
				エスト ラジオ ール増 加		神経系		常、頭 痛		失
	代謝	食欲不振 (66.7%) 、リパー ーゼ増 加 (52.7%) 、低アル ブミン血 症 (43.0%) 、高アミ ラーゼ血 症 (38.7%) 、低リン 酸血症 (23.7%) 、低蛋白 血症 (21.5%)	低カル シウム 血症、脱 水、高尿 酸血症、 高血糖、 高カリウ ム血症、 低カリウ ム血症、 低ナトリ ウム血症 、低血 糖症、高 カルシウ ム血症、 低血 糖症、高 カルシウ ム血症、 低クロ ール血 症、高 ナトリウ ム血症	アルカ ローシ ス、テタ ニ、血 中トリ グリセ リド増 加、高リ ン酸塩 血症、低 マグネ シウム 血症、糖 尿病悪 化、血中 アミラ ーゼ減 少、高コ レステ ロール 血症、高 脂血症、 グリコ ヘモグ ロビン 増加		眼	—	—	眼瞼浮 腫	—
						心血管系	—	—	高血圧	うっ血 性心不 全
						呼吸器	—	咳嗽、 鼻出血	呼吸困 難	喀血
						消化器	—	下痢、 悪心、 嘔吐	口内乾 燥、腹 痛、消 化不 良、嚥 下障害	—
						肝臓	血中ビ リルビ ン増加	—	AST (GOT) 、ALT (GPT) 、γ -GTP、 ALPの 増加	—
						皮膚	白血球 破砕性 血管炎	発疹、 皮膚乾 燥、そ う痒症	手足症 候群、 紅斑、 ざ瘡、 爪の障 害	—
						筋骨格 系	—	—	関節痛	—
	精神 系		不眠症	抑うつ 気分	不安	腎臓・ 泌尿器	—	—	血中クレ アチニ ン増加、 昼間頻 尿、蛋白 尿	—
	神経 系	味覚異常 (49.5%) 、頭痛 (28.0%)	めまい、 味覚消 失、しび れ感、意 識消失、 振戦	ニュー ロパシ ー、回転 性めまい 、平衡 障害、記 憶障害、 認知障 害、傾 眠、思考 力低下	錯覚、知 覚過敏、 嗜眠	全身症 状	—	疲労、 無力 症、末 梢性浮 腫、粘 膜の炎 症、体 重減少	発熱	胸痛、 創傷治 癒不良
	眼		結膜炎、 眼脂、流 涙増加、 霧視	黄斑浮 腫、眼乾 燥、眼瞼 炎、光視 症、視覚 障害、深 径覚の 変化、白 内障、涙 腺刺激 症状、眼 の異物	眼球浮 腫	その他	無精子 症、男 性性腺 機能低 下（テ ストス テロン 減少、 黄体形 成ホル モン増 加、卵 胞刺激 ホルモ ン増 加）	—	—	出血 （網膜 出血、 メレ ナ、血 尿、陰 出血 等） ^{注2)}

一般的名称	スニチニブリンゴ酸塩					エベロリムス
				感、睫毛 変色		注 2) 出血の各事象の発現頻度は 1%未満であった。
	耳		耳鳴	耳介腫 脹		
	心 血 管系		動悸、心 嚢液貯 留、心房 細動、上 室性不 整脈	徐脈、心 筋症、瀕 脈、ほて り、心筋 梗塞		
	呼 吸 器		発声障 害、鼻 炎、咳 嗽、胸 水、呼吸 困難、鼻 乾燥、し ゃっく り	一酸化 炭素拡 散能減 少、湿性 咳嗽、低 酸素症、 努力呼 気量減 少、肺水 腫、鼻 痛、鼻浮 腫		
	消 化 器	下痢 (63.4%) 、口内 炎 (52.7%) 、悪心 (47.3%) 、歯肉 炎 (28.0%) 、嘔吐 (25.8%) 口唇炎 (22.6%) 、腹痛 (21.5%)	消化不 良、肛門 直腸障 害、[肛 門炎、肛 門潰瘍 等]、便 秘、腹部 不快感、 痔核、舌 炎、腹部 膨満、歯 周炎、腹 水、口の しびれ 感、嚥下 障害、胃 炎、口唇 乾燥、胃 腸炎、逆 流性食 道炎	口内乾 燥、おく び、胃潰 瘍、口腔 内浮腫、 歯肉萎 縮、痔 瘻、変色 便、胃酸 過多、胃 腸障害、 歯痛、齦 歯、唾液 分泌低 下	鼓腸	
	肝臓		脂肪肝			
	皮膚	皮膚変 色 (73.1%) 、手足 症候群 (68.8%) 、発疹 (46.2%) 、顔面 浮腫 (35.5%)	脱毛症、 そう痒 症、紅 斑、皮膚 乾燥、皮 膚炎、紫 斑、皮膚 剥脱、爪 の異常、 湿疹、毛 髪色素	過角化、 硬結、水 疱、多汗 症、皮膚 障害、皮 膚色素 脱失、皮 膚疼痛、 皮下結 節、被角 血管腫、	皮膚 病変	

一般的名称	スニチニブリンゴ酸塩					エベロリムス
			脱失、毛髪変色、ざ瘡、爪変色、蕁麻疹、皮膚びらん	爪甲脱落症		
	筋骨格系		筋骨格痛、筋痛、関節痛、筋攣縮、筋硬直、筋力低下、骨痛	関節炎、関節腫脹、肩胛部痛、筋緊張		
	腎臓	血中クレアチニン増加 (38.7%)、蛋白尿 (20.4%)	BUN 増加、血尿、着色尿、排尿困難、腎機能障害	血中クレアチニン減少、水腎症、膿尿、頻尿、血中クレアチニン増加		
	生殖器		性器潰瘍、不規則月経	月経過多、月経遅延		
	その他	疲労 (63.4%)、LDH 増加 (44.1%)、浮腫 (44.1%)、発熱 (35.5%)、ALP 増加 (23.7%)、倦怠感 (23.7%)	体重増加、CRP 増加、体重減少、粘膜炎、悪寒、胸痛、CK (CPK) 増加、口渇、熱感	創傷治癒遅延、粘膜乾燥、無力症、疼痛、PO ₂ 低下、血中二酸化炭素増加、血胸、創合併症、血管拡張、胸部不快感、握力低下、異常感	過敏症	
	注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明					
	5.高齢者への投与 一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、注意して投与すること。					5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。 また妊娠可能な女性に対しては、適切					6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 妊娠可能な婦人には、本剤投与期間中

一般的名称	スニチニ布林ゴ酸塩	エベロリムス
	な避妊を行うよう指導すること。〔妊婦における使用経験はない。動物実験（ラット及びウサギ）で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている。〕 (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔授乳婦における使用経験はない。動物実験（ラット）において、スニチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。〕	及び治療終了から最低 8 週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕 (2)本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕
	7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。	7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	8.過量投与 過量投与に対する特異的な解毒剤はない。必要に応じて、嘔吐又は胃洗浄によって、未吸収の薬剤を除去すること。	8.過量投与 進行性固形癌患者に最大 70mg が単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。
	9.適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	9.適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）
	10.その他の注意 (1)本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が報告されている。 (2)成長板が閉鎖していないサルを用いた反復投与毒性試験において、骨端軟骨の異形成が認められた。本所見の頻度及び程度は用量依存的であった。 (3)ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、副腎皮質のうっ血・出血（サル）及び壊死（ラット）が認められた。 (4)反復投与毒性試験（ラット及びサル）において雌雄の生殖器官への影響が認められた。 (5)6 ヶ月がん原性試験（ヘミ接合体 rasH2 トランスジェニックマウス）において、胃粘膜上皮細胞の過形成（25 mg/kg/day 以上投与群）、胃・十二指腸の癌（50 mg/kg/day 投与群）が認められた。また、脾臓及び子宮の血管肉腫の発生頻度の	10.その他の注意 ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg 以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか、5mg/kg 用量（治療量の範囲内）で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。

一般的名称	スニチニブリンゴ酸塩	エベロリムス
	増加が認められた（雌 25 mg/kg/day 以上投与群）。2 年間がん原性試験（SD 系ラット）において、副腎髄質の褐色細胞腫及び過形成の発生頻度の増加が認められた（雄 3 mg/kg/day 投与群、1 年間以上投与後）。また、十二指腸のブルネル腺癌（雌 1 mg/kg/day 以上投与群と雄 3 mg/kg/day 投与群）及び腺胃の粘液細胞の過形成雄 3 mg/kg/day 投与群）が認められた。	
作成・改訂年月	2012 年 6 月改定	2012 年 4 月改訂（第 4 版）
備考		

スーテント[®]カプセル 12.5 mg
添 付 文 書 (案)

ファイザー株式会社

注) 最新の添付文書を参照すること

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤

劇薬、処方せん医薬品^(注)スーテント[®]カプセル 12.5 mgSUTENT[®] Capsule

スニチニブリンゴ酸塩カプセル

貯 法：室温保存

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	22000AMX01605
薬価収載	2008年6月
販売開始	2008年6月
効能追加	
国際誕生	2006年1月

【警 告】

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

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

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〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

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。（「重大な副作用」の項参照）〕

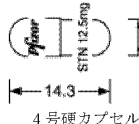
【組成・性状】

1. 組成

1 カプセル中：

成分	販売名
有効成分	スーテントカプセル 12.5 mg
添加物	スニチニブリンゴ酸塩 16.7 mg（スニチニブとして 12.5 mg） D-マンニトール、クロスカルメルロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体）ラウリル硫酸ナトリウム、三二酸化鉄、酸化チタン

2. 性状

外形（mm）	識別コード	色調等
 4号硬カプセル	Pfizer STN 12.5mg	キャップ：濃赤褐色 ボディ：濃赤褐色

【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
膵神経内分泌腫瘍

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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。〔「慎重投与」の項参照〕

膵神経内分泌腫瘍

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・用量】

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50 mg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37.5 mg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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤は CYP3A4 によって代謝されるため、併用する CYP3A4 阻害剤あるいは誘導剤については可能な限り他の薬品に変更する、又は当該薬品を休薬する等を考慮し、CYP3A4 に影響を及ぼす薬品との併用は可能な限り避けること。〔「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕
3. CYP3A4 阻害剤との併用において、本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されている。やむを得ず CYP3A4 阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。〔「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕
4. CYP3A4 誘導剤との併用において、本剤の血漿中濃度が低下することが報告されているため、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。〔「相互作用」

及び「薬物動態」の項参照]

5. 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。減量して投与を継続する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、12.5 mg (1減量レベル) ずつ減量すること。なお、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項も参照すること。

本剤の副作用が発現した場合の休薬減量基準

副作用	グレード2	グレード3	グレード4
血液系	同一投与量を継続	副作用がグレード2以下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 ・心室性不整脈	副作用がグレード1以下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。	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。	投与を中止する。

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肺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

腓神経内分泌腫瘍：

- 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. 腓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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者〔本剤に対する忍容性がないおそれがある。〕
- 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制が増悪するおそれがある。〕
- 高血圧の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。〕
- 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が悪化もしくは再発するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- 脳血管障害又はその既往歴のある患者〔脳血管障害が悪化もしくは再発するおそれがある。〕
- 肺塞栓症又はその既往歴のある患者〔肺塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある。〕
- 脳転移を有する患者〔脳出血又はてんかん様発作があらわれるおそれがある。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）〕
- 甲状腺機能障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

る。〕

- (9) 重度の肝障害（Child-Pugh分類C）のある患者〔使用経験がない。（「薬物動態」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

- 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、各投与コース開始前を含め定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は定期的に血圧を測定し、必要に応じて適切な処置を行うこと。管理できない重症の高血圧が認められた場合は、休薬すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 腫瘍変性・縮小に伴う出血があらわれることがあるので、十分に観察を行い、定期的検査において血液検査（ヘモグロビン）等を実施すること。また、本剤を肺に腫瘍のある患者に投与すると、生命を脅かす重症の喀血又は肺出血が起こるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 脳転移を有する患者で脳出血があらわれることがあるので、脳転移を疑う症状がなく、本剤の投与が開始された患者においても、患者を慎重に観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。
- 抗不整脈薬を服用している患者、不整脈につながる心疾患、徐脈もしくは電解質異常の既往のある患者に本剤を投与する場合には、Torsade de pointesを含む心室性不整脈が起こる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項及び「薬物動態」の項参照〕
- 心不全、左室駆出率低下があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。
 - 本剤の投与開始前に心疾患のリスクについて、左室駆出率の測定等により確認すること。心疾患のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、うつ血性心不全の徴候及び症状について綿密な観察を行うこと。
 - 左室駆出率の低下が認められた症例の多くは、第2コースまでに発現が認められていることから、投与初期から経胸壁心エコー図検査等の心機能検査を適宜行うこと。
 - 心不全の症状が認められる場合は、投与を中止すること。また、左室駆出率が50%未満でかつベースラインから20%を超えて低下している患者では、休薬又は減量すること。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に膵酵素を含む検査を行うこと。腹痛等の膵炎を示唆する臨床症状や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行い、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- 甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に甲状腺機能の検査を行い、甲状腺機能障害を有する患者には投与開始前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中に甲状腺機能障害を示唆する症状が認められた場合は、甲状腺機能の検査を行うこと。なお、まれに甲状腺機能亢進に引き続き、甲状腺機能低下を認める症例が報告されているので、十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
- AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する

こと。[「重大な副作用」の項参照]

- (10)毛髪又は皮膚の色素脱失又は変色があらわれることがあるので、本剤を投与する場合にはその内容を適切に患者に説明すること。また、皮膚の乾燥、肥厚又はひび割れ、手掌及び足底の水疱又は発疹などがあらわれることがあるので、十分に観察を行い異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること。
- (11)創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。
- (12)めまい、傾眠、意識消失等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4 活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また CYP 酵素を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。

[「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール等) マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン等) HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル等) グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、本剤の用量を減量するとともに、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。	これらの薬剤等が CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A4 誘導剤 デキサメタゾン フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性があり、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。	これらの薬剤等が CYP3A4 の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド 等	QT 間隔延長、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) 等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。
抗不整脈薬 キニジン プロカイナムイド ジソピラミド ソタロール 等	QT 間隔延長、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) 等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

4. 副作用

国内臨床試験において、本剤を投与された 93 例全例において副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少 77 例（82.8%）、好中球減少 74 例（79.6%）、白血球減少 73 例（78.5%）、皮膚変色 68 例（73.1%）、手足症候群 64 例（68.8%）、食欲不振 62 例（66.7%）、疲労 59 例（63.4%）、下痢 59 例（63.4%）、貧血 55 例（59.1%）、高血圧 55 例（59.1%）、肝機能異常 [AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、γ-GTP 増加] 55 例（59.1%）等であった。（承認時までの調査の集計）

(1) 重大な副作用

1) 骨髄抑制

汎血球減少（0.2%^{注1)}）、血小板減少（82.8%）、白血球減少（78.5%）、好中球減少（79.6%）、貧血（59.1%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施する

など観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 感染症

好中球減少の有無にかかわらず肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎等の重篤な感染症（頻度不明^{注2)}）があらわれることがあり、死亡例も報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 高血圧（59.1%）

高血圧があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。

4) 出血

鼻出血（23.7%）、皮下出血（16.1%）、口腔内出血（6.5%）、性器出血（2.2%）、咯血（3.2%）、結膜出血（1.1%）、腫瘍出血（1.1%）、消化管出血（7.5%）、脳出血（0.3%^{注1)}）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 消化管穿孔

腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし、消化管穿孔（0.2%^{注1)}）又は消化管瘻（頻度不明^{注2)}）があらわれることがある。また、消化管穿孔については、腫瘍の急激な壊死・縮小を伴わず発現した例も報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) QT 間隔延長（6.5%）、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）（0.3%^{注1)}）

QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 心不全（3.2%）、左室駆出率低下（9.7%）

心不全、左室駆出率低下があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 肺塞栓症（1.2%^{注1)}）、深部静脈血栓症（1.0%^{注1)}）

肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 血栓性微小血管症（頻度不明^{注2)}）

血栓性微小血管症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 一過性脳虚血発作（0.6%^{注1)}）、脳梗塞（0.2%^{注1)}）

一過性脳虚血発作、脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明^{注2)}）

播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

12) てんかん様発作（1.1%）、可逆性後白質脳症候群（0.2%^{注1)}）

てんかん様発作、可逆性後白質脳症候群（RPLS）があらわれることがあるので、てんかん様発作及び RPLS に一致する徴候や症状（高血圧（伴わない例もある）、頭痛、覚醒低下、精神機能変化、及び皮質盲を含めた視力消失など）が認められた場合は、本剤の投与を中止し、高血圧管理を含め、適切な処置を行うこと。

13) 急性肺炎（0.9%^{注1)}）

急性肺炎があらわれることがあるので、定期的に肺酵素を含む検査を行うなど観察を十分に行い、肺炎を唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処

置を行うこと。

14) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症 (33.3%)、甲状腺機能亢進症 (1.1%) があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中に甲状腺機能の検査を行うなど十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。

15) 肝不全、肝機能障害、黄疸

肝不全 (0.3%^{注1)})、AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP 上昇を伴う肝機能障害 (59.1%)、血中ビリルビンの増加 (28.0%)、黄疸 (1.2%^{注1)}) があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬、又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

16) 間質性肺炎 (2.2%)

間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

17) 急性腎不全 (1.1%)

急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

18) ネフローゼ症候群 (3.2%)

ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、本剤投与開始前に尿検査を行うことが望ましい。本剤投与中も、尿蛋白等の観察を十分に行い、ネフローゼ症候群が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

19) 横紋筋融解症 (頻度不明^{注2)})、ミオパシー (0.1%^{注1)})

横紋筋融解症、ミオパシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

20) 副腎機能不全 (0.3%^{注1)})

副腎機能不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

21) 腫瘍崩壊症候群 (0.2%^{注1)})

腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

注1：外国臨床試験における副作用発現頻度

注2：自発報告のため頻度不明

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	20%以上	2%以上～ 20%未満	2%未満	頻度不明 ^{注)}
感 染 症	上 気 道 炎 (24.7%)	ウイルス感染、 麦粒腫、真菌感 染、耳部感染、 爪囲炎、肺炎、 尿路感染、毛包 炎	気管支炎、蜂巣 炎、菌毒、感染性 腸炎	口腔感染
血 液	リンパ球数減 少 (57.0%)	好酸球数増加	血中エリスロポ ーチン増加、単球数 減少	
内 分 泌		TSH 増加、甲状腺 炎	TSH 減少、遊離 T3 減少、エストラジ オール増加	
代 謝	食 欲 不 振 (66.7%)、リ パーゼ増加 (52.7%)、低 アルブミン血症 (43.0%)、高 アマラーゼ血 症 (38.7%)、	低カルシウム血 症、脱水、高尿 酸血症、高血 糖、高カリウム 血症、低カリウ ム血症、低ナト リウム血症、低 血糖症、高カル	アルコールシス、 テタニー、血中ト リグリセリド増 加、高リナ酸塩血 症、低マグネシウ ム血症、糖尿病悪 化、血中アマラー ゼ減少、高コレス	

	20%以上	2%以上～ 20%未満	2%未満	頻度不明 ^{注)}
	低リン酸血症 (23.7%)、低 蛋 白 血 症 (21.5%)	シウム血症、低 クロール血症、 高ナトリウム血 症	テロール血症、高 脂血症、グリコヘ モグロビン増加	
精 神 系		不眠症	抑うつ気分	不安
神 経 系	味 覚 異 常 (49.5%)、頭 痛 (28.0%)	めまい、味覚消 失、しびれ感、 意識消失、振戦	ニューロパシー、 回転性めまい、平 衡障害、記憶障 害、認知障害、傾 眠、思考力低下	錯覚、知 覚過敏、嗜 眠
眼		結膜炎、眼脂、 流涙増加、霧視	黄斑浮腫、眼乾 燥、眼瞼炎、光視 症、視覚障害、深 径覚の変化、白内 障、涙腺刺激症 状、眼の異物感、 睫毛変色	眼球浮腫
耳		耳鳴	耳介腫脹	
心 血 管 系		動悸、心嚢液貯 留、心房細動、 上室性不整脈	徐脈、心筋症、頻 脈、ほてり、心筋 梗塞	
呼 吸 器		発声障害、鼻 炎、咳嗽、胸水、 呼吸困難、鼻乾 燥、しゃっくり	一酸化炭素拡散能 減少、湿性咳嗽、 低酸素症、努力呼 気量減少、肺水 腫、鼻痛、鼻浮腫	
消 化 器	下 痢 (63.4%)、口 内 炎 (52.7%)、悪 心 (47.3%)、 歯 肉 炎 (28.0%)、嘔 吐 (25.8%)、 口 唇 炎 (22.6%)、腹 痛 (21.8%)	消化不良、肛門 直腸障害 [肛門 炎、肛門潰瘍 等]、便秘、腹部 不快感、痔核、 舌炎、腹部膨 満、歯周炎、腹 水、口のしびれ 感、嚥下障害、 胃炎、口唇乾 燥、胃腸炎、逆 流性食道炎	口内乾燥、おく び、胃潰瘍、口腔 内浮腫、歯肉萎 縮、痔瘻、変色便、 胃酸過多、胃腸障 害、歯痛、歯菌、 唾液分泌低下	鼓腸
肝 臓		脂肪肝		
皮 膚	皮 膚 変 色 (73.1%)、手 足 症 候 群 (68.8%)、発 疹 (46.2%)、 顔 面 浮 腫 (35.5%)	脱毛症、そう痒 症、紅斑、皮膚 乾燥、皮膚炎、 紫斑、皮膚剥 脱、爪の異常、 湿疹、毛髪色素 脱失、毛髪変 色、さ瘡、爪変 色、尋麻疹、皮 膚びらん	過角化、硬結、水 疱、多汗症、皮膚 障害、皮膚色素脱 失、皮膚疼痛、皮 下結節、被角血管 腫、爪甲脱落症	皮膚病変
筋骨格系		筋骨格痛、筋 痛、関節痛、筋 痙攣、筋硬直、 筋力低下、骨痛	関節炎、関節腫 脹、風湿節痛、筋 緊張	
腎 臓	血中クレアチ ン 増 加 (38.7%)、蛋 白尿 (20.4%)	BUN 増加、血尿、 着色尿、排尿困 難、腎機能障害	血中クレアチニン 減少、水腎症、膿 尿、頻尿、血中ク レアチン増加	
生 殖 器		生殖器潰瘍、不規 則月経	月経過多、月経遅 延	
そ の 他	疲 勞 (63.4%)、LDH 増 加 (44.1%)、浮 腫 (44.1%)、発 熱 (35.5%)、ALP 増 加 (23.7%)、倦 怠感 (23.7%)	体重増加、CRP 増加、体重減 少、粘膜炎、悪 寒、胸痛、CK (CPK) 増加、口 渴、熱感	創傷治癒遅延、粘 膜乾燥、無力症、 疼痛、PO ₂ 低下、血 中二酸化炭素増 加、血胸、創合併 症、血管拡張、胸 部不快感、握力低 下、異常感	過敏症

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与^{1,2)}

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊婦における使用経験はない。動物実験 (ラット及びウサギ) で、胚・胎児死

- 亡及び奇形の発生が報告されている。]
- (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。
[授乳婦における使用経験はない。動物実験(ラット)において、スニチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 過量投与

過量投与に対する特異的な解毒剤はない。必要に応じて、嘔吐又は胃洗浄によって、未吸収の薬剤を除去すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

- (1)本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系薬剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系薬剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が報告されている。
- (2)成長板が閉鎖していないサルを用いた反復投与毒性試験において、骨端軟骨の異形成が認められた。本所見の頻度及び程度は用量依存的であった。
- (3)ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、副腎皮質のうっ血・出血(サル)及び壊死(ラット)が認められた。
- (4)反復投与毒性試験(ラット及びサル)において雌雄の生殖器官への影響が認められた。
- (5)6ヵ月がん原性試験(ヘミ接合体 rasH2 トランスジェニックマウス)において、胃粘膜上皮細胞の過形成(25mg/kg/day 以上投与群)、胃・十二指腸の癌(50mg/kg/day 投与群)が認められた。また、脾臓及び子宮の血管肉腫の発生頻度の増加が認められた(雌25mg/kg/day 以上投与群)。2年間がん原性試験(SD系ラット)において、副腎髄質の褐色細胞腫及び過形成の発生頻度の増加が認められた(雄3 mg/kg/day 投与群、1年間以上投与後)。また、十二指腸のブルネル腺癌(雌1 mg/kg/day 以上投与群と雄3 mg/kg/day 投与群)及び腺胃の粘液細胞の過形成(雄3 mg/kg/day 投与群)が認められた。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与⁶⁾

健康成人男性12例に本剤50mgを単回経口投与した時、スニチニブは緩徐に吸収され、最高血漿中濃度(C_{max})到達時間(t_{max})は7.5時間(中央値)であった。スニチニブ及び活性代謝物(N-脱エチル体)の C_{max} (平均値)はそれぞれ33.4 ng/mL及び7.32 ng/mLであり、血漿中濃度-時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)はそれぞれ1396 ng·h/mL及び692 ng·h/mLであった。また、スニチニブ及びN-脱エチル体の消失半減期(平均値)はそれぞれ49.5時間及び75.3時間であった。

(2) 反復投与

消化管間質腫瘍⁷⁾

消化管間質腫瘍患者9例に本剤25mg又は50mgを1日1回反復経口投与したとき、投与1日目及び28日目におけるスニチニブ及びN-脱エチル体の C_{max} 及び AUC_{0-24} のいずれも用量にほぼ比例して増加した。スニチニブ及びN-脱エチル体の血漿中濃度はそれぞれ投与7~14日目及び14~21日目までに定常状態に達し、28日目における AUC_{0-24} はそれぞれ初回投与の約4倍及び11倍であった。

表 1.日本人消化管間質腫瘍患者9例に反復投与したときの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与日	投与量 (mg)	スニチニブ			N-脱エチル体		
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{max}^{(E)}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{max}^{(E)}$ (h)
1日目	25 (3例)	12.1±4.9	199±89	6 (4, 8)	1.96±1.27	30.9±20.6	6 (4, 8)
	50 (6例)	22.8±6.4	374±69	7 (6, 24)	4.13±0.93	70.0±14.4	9 (6, 24)
28日目	25 (3例)	39.5±25.0	858±600	10 (6, 10)	15.2±10.2	324±223	4 (2, 8)
	50 (6例)	69.3±18.9	1406±364	6 (1, 24)	38.8±16.0	772±358	2.5 (0, 48)

注:中央値 (範囲)

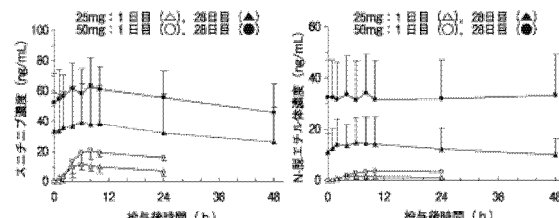


図1.日本人消化管間質腫瘍患者に本剤25mg (3例)及び50mg (6例)を反復投与したときの1日目及び28日目におけるスニチニブ及びN-脱エチル体の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

腫瘍神経内分泌腫瘍⁸⁾

腫瘍神経内分泌腫瘍患者に本剤37.5mgを1日1回反復経口投与したとき、投与13~16日目におけるスニチニブ及びN-脱エチル体の血漿中トラフ濃度(10例、平均値±標準偏差)はそれぞれ53.9±17.6 ng/mL及び23.7±7.0 ng/mLであった。

(3) 食事の影響 (外国人データ)²⁾

健康成人16例に空腹時あるいは食後に本剤50mgを単回経口投与したとき、スニチニブの薬物動態に対する食事の影響はみられなかった。

2. 蛋白結合率

*In vitro*におけるスニチニブ及びN-脱エチル体(100ng/mL~4000ng/mL)のヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ約95%及び90%であった。

3. 代謝・排泄^{7,10,11)}

(1)*In vitro*の試験において、本剤は主にCYP3A4によってN-脱エチル体に代謝され、N-脱エチル体も主にCYP3A4により代謝されることが示唆されている。日本人消化管間質腫瘍患者に本剤25mg及び50mgを反復投与したとき、N-脱エチル体の AUC_{0-24} 値はスニチニブの48.5%であった。

(2)外国人健康成人男性6例に $[^{14}C]$ -標識スニチニブ50mgを単回経口投与したとき、投与後21日目までに投与放射能の61%が糞中、16%が尿中に排泄された。また、血漿、尿及び糞中にスニチニブ及びN-脱エチル体が主な成分として検出された。

4. 薬物相互作用

(1) ケトコナゾール (外国人データ)¹²⁾

健康成人男性26例に、本剤10mgをケトコナゾール(錠剤及び注射剤は国内未承認)(400mg、1日1回7日間投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、スニチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ59%及び74%増加したが、N-脱エチル体はそれぞれ29%及び12%減少した。スニチニブとN-脱エチル体の両者を合わせた C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ49%及び51%増加した。

(2) リファンピシン⁶⁾

日本人及び外国人健康成人男性25例に本剤50mgをリファンピシン(600mg、1日1回17日間投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、スニチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ56%及び78%低下したが、N-脱エチル体はそれぞれ137%及び27%上昇した。スニチニブとN-脱エチル体の両者を合わせた C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ23%及び46%低下した。

5. 特殊集団における薬物動態

(1) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態 (外国人データ)¹³⁾

本剤50mgを軽度及び中等度(Child-Pugh分類A及びB)の肝機能障害を有する被験者(各8例)に単回投与したとき、スニチニブ及びN-脱エチル体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康被験者(7例)とほぼ同様であった。重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施していない。

(2) 腎機能障害を有する被験者における薬物動態¹⁴⁾

本剤 50 mg を重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス＜30 mL/min）あるいは血液透析を要する末期腎不全被験者（外国人各 8 例）に単回投与したとき、重度腎機能障害被験者では、スニチニブ及び N-脱エチル体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康被験者（8 例、クレアチニンクリアランス＞80 mL/min）とほぼ同様であった。末期腎不全被験者では、血液透析によりスニチニブ及び N-脱エチル体が除去されることはほとんどなかったが、健康被験者と比べ、スニチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 38% 及び 47% 低下、N-脱エチル体はそれぞれ 30% 及び 31% 低下した。

表 2. 健康被験者及び腎機能障害を有する被験者に本剤 50 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与群	スニチニブ			N-脱エチル体		
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max} ^(a) (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max} ^(b) (h)
健康被験者 (8 例)	261±6.5	1917±535	7 (6, 12)	5.7±1.3	770±106	6 (6, 12)
重度腎機能障害 (8 例)	24.6±9.7	1815±1093	8 (6, 12)	4.7±1.7	629±262	6 (4, 12)
末期腎不全 (8 例)	16.1±3.1	1012±288	7 (6, 12)	4.1±1.2	535±117	6 (4, 36)

注：中央値（範囲）

6. QT 間隔に対する影響（外国人データ）¹⁵⁾

進行固形癌患者 24 例の評価可能例を対象に QT 間隔延長の検討を行った。薬物血漿中濃度が治療域の場合、QTcF 平均値のベースラインからの最大変化は、9.6msec（90% 信頼区間の上限 15.1msec）であった。薬物血漿中濃度が治療域の約 2 倍の場合、QTcF 平均値のベースラインからの最大変化は、15.4msec（90% 信頼区間の上限 22.4msec）であった。陽性対照として使用したモキシプロキサシン（400mg）の QTcF 平均値のベースラインからの最大変化は 5.6msec であった。グレード 2（CTCAE version 3.0）を超える QTc 間隔の延長は認められず、不整脈が認められた患者はなかった。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

消化管間質腫瘍⁷⁾

承認申請時までの国内第 I/II 相試験において、メシル酸イマチニブの治療歴を有する消化管間質腫瘍患者（30 例）を対象として、本剤 50mg/日を 4 週間連日投与 2 週間休薬スケジュール（4/2 スケジュール）で投与した結果、4 例（13.3%）が部分奏効、8 例（26.7%）が 4 コース（22 週）以上持続する病状安定化であり、これを合わせたクリニカルベネフィット率は 40.0% であった。

投与量	50mg (30 例)
奏効率 ^(a) (95% 信頼区間)	13.3% (4 例) (3.8-30.7)
クリニカルベネフィット率 ^(b) (95% 信頼区間)	40.0% (12 例) (22.7-59.4)
完全奏効 (CR)	0%
部分奏効 (PR)	13.3% (4 例)
病状安定化 (SD) ≥ 4 コース (22 週)	26.7% (8 例)

注 1：RECIST による CR+PR の症例の占める割合

注 2：RECIST による CR+PR+4 コース（22 週）以上持続する SD の症例の占める割合

腎細胞癌¹⁶⁾

第 II 相試験において、腎細胞癌患者（未治療患者群 25 例、既治療患者群 26 例）を対象として、本剤 50mg/日を 4/2 スケジュールで投与した結果、未治療患者群の奏効率は 12 例（48.0%）、既治療患者群の奏効率は 12 例（46.2%）であった。組織分類では淡明細胞癌が 96.1%（49/51）であった。

	未治療患者群 (25 例)	既治療患者群 (26 例)
奏効率 ^(a) (95% 信頼区間)	48.0% (12 例) (27.8 - 68.7)	46.2% (12 例) (26.6 - 66.6)
完全奏効 (CR)	4.0% (1 例)	0%
部分奏効 (PR)	44.0% (11 例)	46.2% (12 例)

注：RECIST による CR+PR の症例の占める割合

膵神経内分泌腫瘍⁸⁾

承認申請時までの国内第 II 相試験において、根治切除不能な進行再発・転移高分化型膵神経内分泌腫瘍（12 例）を対象として、本剤 37.5 mg/日を連日投与した結果、5 例（41.7%）が部分奏効、4 例（33.3%）が 24 週以上持続する病状安定化であり、これを合わせたクリニカルベネフィット率は 75.0% であった。

投与量	37.5mg (12 例)
奏効率 ^(a) (95% 信頼区間)	41.7% (5 例) (15.2-72.3)
クリニカルベネフィット率 ^(b) (95% 信頼区間)	75.0% (9 例) (42.8-94.5)
完全奏効 (CR)	0%
部分奏効 (PR)	41.7% (5 例)
病状安定化 (SD) ≥ 24 週	33.3% (4 例)

注 1：RECIST による CR+PR の症例の占める割合

注 2：RECIST による CR+PR+24 週以上持続する SD の症例の占める割合

2. 外国臨床試験

消化管間質腫瘍^{17,18)}

(1) メシル酸イマチニブの治療に抵抗性又は不耐容の消化管間質腫瘍患者における第 I/II 相試験

本剤 50mg/日を 4/2 スケジュールで投与された 55 例中 5 例（9.1%）が部分奏効、28 例（50.9%）が 22 週以上持続する病状安定化であり、クリニカルベネフィット率は 60.0% であった。無増悪期間中央値は 34 週（95% 信頼区間：22.0-46.0）であった。

(2) メシル酸イマチニブの治療に抵抗性又は不耐容の消化管間質腫瘍患者における第 III 相無作為化二重盲検プラセボ比較試験
本剤 50mg/日を 4/2 スケジュールで投与した結果、第 III 相試験（スニチニブ群 207 例、プラセボ群 105 例）における無増悪期間中央値はスニチニブ群で 27.3 週、プラセボ群で 6.4 週であった。奏効率は、それぞれ 6.8%（14/207）（95% 信頼区間：3.7-11.1）、0%（0/105）であった。（2005 年 1 月時点の中間解析結果）

	スニチニブ群 (207 例)	プラセボ群 (105 例)	p 値 ^(a)	ハザード比
無増悪期間中央値（週） (95% 信頼区間)	27.3 (16.0-32.1)	6.4 (4.4-10.0)	<0.001	0.329 (0.233-0.466)

注：ログランク検定

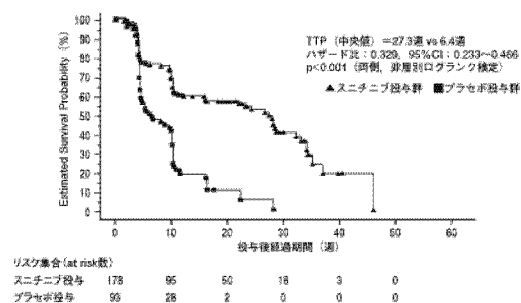


図 1 独立効果判定機関の評価に基づく無増悪期間（TTP）の Kaplan-Meier 曲線

腎細胞癌¹⁹⁻²¹⁾

(1) 腎細胞癌患者（既治療患者群）における第 II 相試験（2 試験）
第 II 相試験において、腎細胞癌患者（106 例^(a)、63 例）を対象として、本剤 50mg/日を 4/2 スケジュールで投与した結果、奏効率はそれぞれ、25.5%（27/106）、36.5%（23/63）であり、無増悪期間中央値はそれぞれ、34.0 週（95% 信頼区間：24.1-36.0）、37.7 週（95% 信頼区間：24.0-46.4）であった。組織分類では淡明細胞癌がそれぞれ 91.5%（97/106）、87.3%（55/63）であった。

注：2005 年 1 月時点の中間解析結果

(2) 腎細胞癌患者（未治療患者群）を対象にインターフェロン α

ルファ-2a を対照薬とした第 III 相無作為化比較試験
第 III 相試験において、本剤（50mg/日、4/2 スケジュール）又はインターフェロン アルファ-2a（6 週間を 1 サイクルとして週 3 回間歇皮下投与、1 週目 3MU、2 週目 6MU、3 週目以降 9MU）を投与した結果、腎細胞癌患者における無増悪生存期間中央値はスニチニブ群で 47.3 週（95%信頼区間：42.6-50.7）、インターフェロン アルファ-2a 群で 22.0 週（95%信頼区間：16.4-24.0）であった。奏効率はそのそれぞれ 27.5%（103/375）及び 5.3%（20/375）であった。組織分類では淡明細胞癌がそれぞれ 89.1%（334/375）及び 90.4%（339/375）であった。（2005 年 11 月時点の中間解析結果）

	スニチニブ群 (375 例)	インターフェロン アルファ-2a 群 (375 例)	p-値 ^②	ハザード比
無増悪期間中央値（週） (95%信頼区間)	47.3 (42.6-50.7)	22.0 (16.4-24.0)	<0.001	0.415 (0.320-0.539)

注：ログランク検定

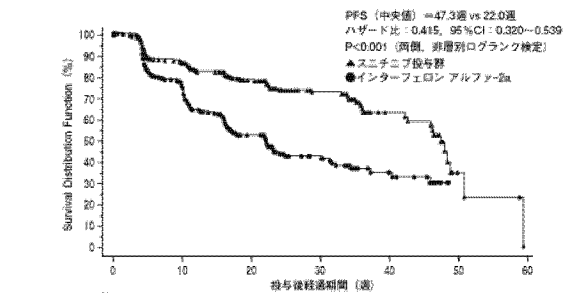


図2 独立効果判定機関の評価に基づく無増悪生存期間（PFS）のKaplan-Meier曲線

腫瘍神経内分泌腫瘍²²⁾

- 根治切除不能な進行再発・転移高分化型腫瘍神経内分泌腫瘍患者における第III相無作為化二重盲検プラセボ比較試験において、本剤 37.5 mg/日を連日投与した。本試験（スニチニブ群 86 例、プラセボ群 85 例）は、事前に計画された中間解析に必要なイベント数に到達する前に早期中止され、試験中止時における無増悪生存期間中央値はスニチニブ群で 11.4 か月（95%信頼区間：7.4-19.8）、プラセボ群で 5.5 か月（95%信頼区間：3.6-7.4）、ハザード比は 0.418（95%信頼区間：0.263-0.662）であった。

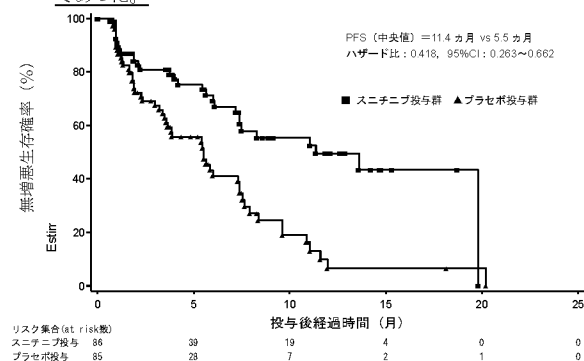


図3 治験責任（分担）医師の評価に基づく無増悪生存期間（PFS）のKaplan-Meier 曲線

【薬効薬理】²³⁾

1. 抗腫瘍効果

ヒト腫瘍異種移植、マウス同系白血病、トランスジェニックマウ

ス、及び化学発癌の各げっ歯類腫瘍モデルにおいて腫瘍増殖阻害、腫瘍の退縮の効果を示した。

2. 血管新生阻害効果

In vitro において、VEGF による血管内皮細胞の増殖及び内皮細胞による血管発芽を阻害した。また、ヒト腫瘍異種移植マウス及びヒト新生児包皮を移植した SCID マウスにおいて、移植部位における血管新生を阻害した。

3. 作用機序

In vitro の試験において、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR- α 及び PDGFR- β ）、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR-1、VEGFR-2 及び VEGFR-3）、幹細胞因子受容体（KIT）、fms 様チロシンキナーゼ 3（FLT3）、コロニー刺激因子-1 受容体（CSF-1R）及びグリア細胞由来神経栄養因子受容体（RET）の受容体チロシンキナーゼ活性を阻害した。また、*in vivo* の腫瘍においても PDGFR- β 、VEGFR-2、KIT 及び FLT3 のリン酸化を阻害した。

4. 代謝物の薬理作用

In vitro の試験において、無細胞系又は細胞系における VEGFR-2、PDGFR- β 及び KIT のリン酸化に対する本剤及び主要代謝物（N-脱エチル体）の K_i 値又は IC_{50} 値はそれぞれ 3~13nmol/L 及び 2~20nmol/L、VEGFR-2、PDGFR- α 又は PDGFR- β を発現した細胞の増殖に対する IC_{50} 値はそれぞれ 4~69nmol/L 及び 20~100nmol/L であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：スニチニブリンゴ酸塩（Sunitinib Malate）

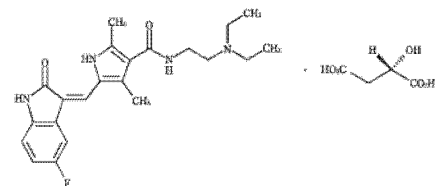
化学名：

N-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[(*Z*)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide mono[(2*S*)-2-hydroxysuccinate]

分子式：C₂₂H₂₇FN₄O₂・C₄H₆O₅

分子量：532.56

構造式：



性 状：スニチニブリンゴ酸塩は黄色～だいたい色の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

分配係数（log D）：2.7（pH 7.4、1-オクタノール／水）

【包 装】

スーテントカプセル 12.5mg：14 カプセル×4 シート（PTP）

【主要文献】

- 社内資料：胚・胎児発生に関する試験 [L20080218001]
- 社内資料：排泄の検討（ラット） [L20080218002]
- 社内資料：反復投与毒性試験 [L20080218003]
- 社内資料：6 か月がん原性試験（マウス） [L20100521002]
- 社内資料：2 年間がん原性試験（ラット） [L20110614040]
- 社内資料：健康成人における薬物動態（単回投与） [L20080218004]
- 社内資料：国内第 I/II 相試験（消化管間質腫瘍） [L20080218005]
- 社内資料：国内第 II 相試験（腫瘍神経内分泌腫瘍）
- 社内資料：健康成人における薬物動態（食事の影響） [L20080218006]
- 社内資料：代謝物の検討 [L20080218007]
- 社内資料：健康成人における薬物動態 [L20080218009]
- 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用

- [L20080218010]
13) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態
[L20080218011]
14) Khosravan, R. et al. : J Clin Pharmacol 50 (4) : 472, 2010
[L20090930096]
15) 社内資料：固形がん患者における QT 間隔に対する影響
[L20080218013]
16) 社内資料：国内第 II 相試験（腎細胞癌） [L20080218014]
17) 社内資料：外国第 I/II 相試験（消化管間質腫瘍）
[L20080218015]
18) 社内資料：外国第 III 相試験（消化管間質腫瘍）
[L20080218016]
19) 社内資料：外国第 II 相試験（腎細胞癌） L20080218017]
20) 社内資料：外国第 II 相試験（腎細胞癌） L20080218018]

- 21) 社内資料：外国第 III 相試験（腎細胞癌） [L20080218019]
22) Raymond, E. et al. : New Engl J Med 364 (6) : 501, 2011
23) 社内資料：薬効薬理試験 [L20080218020]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標
00●F
80069

1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）及び設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

【効能・効果】

膵神経内分泌腫瘍

1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

膵内分泌腫瘍は膵臓の内分泌を司る細胞から発生する腫瘍の総称である。膵内分泌腫瘍は、発生頻度が低く、進行が遅いが、肝転移等が認められた場合には悪性の疾患となる。治療の第一選択は外科切除であり、根治切除不能な患者に対する治療指針としては、肝塞栓術による緩和治療、化学塞栓術、アブレーション治療、又は全身化学療法等が示されている（2.7.3.1.1 項）。

膵内分泌腫瘍はホルモンに起因する症状の有無により非機能性腫瘍と機能性腫瘍に大別される。産生するホルモンにより、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、VIPoma (Vasoactive intestinal polypeptide 産生腫瘍) に分類され、症状・悪性度が異なる（表 1）。疫学調査の結果、非機能性腫瘍は膵内分泌腫瘍の約 50%を占めると報告されている^{参考文献1)}。一般に、非機能性腫瘍はホルモン上昇による症状を呈さないため、腫瘍が増大してから診断されることが多く、発見時に既にリンパ節転移や肝転移をきたしている症例がしばしばみられ、本剤の適応となる場合が多い。今回、本申請において評価資料とした、進行性の切除不能な高分化型膵内分泌腫瘍を対象とした外国第Ⅲ相試験（A6181111 試験）では、産生ホルモンにより分類すると、非機能性腫瘍の患者が約 50%を占め、次いで機能性腫瘍のガストリノーマ（11.1%）、グルカゴノーマ（2.9%）、インスリノーマ（2.3%）の順であった（表 2）。これは、表 1 に示した疫学調査における、悪性度の高いガストリノーマ（8.6%）及びグルカゴノーマ（4.9%）の膵内分泌腫瘍に占める割合とほぼ同じであった。A6181111 試験に組み入れられたインスリノーマの患者の割合は疫学調査の結果より低かったが、インスリノーマは比較的悪性度が低いため、A6181111 試験の対象となる患者が少なかったものと考えられた。A6181111 試験における非機能性腫瘍及び悪性度の高い機能性腫瘍の患者分布は、疫学調査で示される主要な機能性腫瘍を含んでおり、膵内分泌腫瘍患者を代表する集団であると考えられた。なお、A6181193 試験では疫学調査の結果に比べ、非機能性腫瘍の患者の割合が高かったものの、A6181111 試験の層別解析では、非機能性腫瘍及び機能性腫瘍、いずれの場合にも効果がみられている（2.7.3.3.2.2.2 項）。一方、低分化型膵内分泌腫瘍は、膵内分泌腫瘍の 2～3%と発生頻度は低く、悪性度が高いことが知られている^{参考文献2)}。A6181111 試験、A6181193 試験では患者背景を均一にするために、高分化型膵内分泌腫瘍と確定診断された患者のみを組み入れ対象として試験を実施した。

スニチニブは膵内分泌腫瘍に過剰発現している VEGFR, PDGFR, KIT 等の複数の RTK を標的として同時に阻害することで抗腫瘍作用を発揮すること（2.7.3.1.1 項）、A6181111 試験に組み入れられた患者層はスニチニブ投与の対象となる患者集団を代表していると考えられること、

A6181193 試験では疫学調査の結果に比べ，非機能性腫瘍の患者の割合が高かったものの機能性腫瘍患者においても効果が確認されていることから，効能効果を「根治切除不能の膵内分泌腫瘍」とすることが適切と考えた。申請後の審査における議論の結果，申請効能・効果を「膵神経内分泌腫瘍」に変更した。

表 1 主な機能性膵内分泌腫瘍の症状と悪性率^{参考文献③)}

	膵内分泌腫瘍 に占める割合 参考文献 1)	悪性率	症状
インスリノーマ	31.7%	10%以下	空腹時・運動後の意識消失発作，痙攣，発汗，脱力等
ガストリノーマ	8.6%	46～60%	難治性胃潰瘍，消化管出血，上腹部痛，嘔吐・下痢等
グルカゴノーマ	4.9%	52～80%	耐糖能異常，体重減少，下痢，低アミノ酸血症，壊死融解性遊走性紅斑，口角・口内炎，正球性正色素性貧血等
ソマトスタチノーマ	2.3%	60～92%	耐糖能異常，低酸血症，胆石，脂肪便，下痢等
VIPoma	1.2%	65%	水溶性下痢（Watery Diarrhea），低カリウム血症（Hypokalemia），胃低酸症（Achlorhydria）（WDHA 症候群）の他，体重減少，皮膚紅潮，高カルシウム血症等

VIPoma：Vasoactive intestinal polypeptide 産生腫瘍

表 2 患者の膵内分泌腫瘍の分類：A6181193 及び A6181111 試験

項目	A6181193 試験 スニチニブ投与群 (N=12)	A6181111 試験		
		スニチニブ投与群 (N=86)	プラセボ投与群 (N=85)	全例 (N=171)
膵内分泌腫瘍の分類				
非機能性腫瘍	10 (83.3)	42 (48.8)	44 (51.8)	86 (50.3)
機能性腫瘍				
ガストリノーマ	2 (16.7)	9 (10.5)	10 (11.8)	19 (11.1)
グルカゴノーマ	0	3 (3.5)	2 (2.4)	5 (2.9)
インスリノーマ	0	2 (2.3)	2 (2.4)	4 (2.3)
VIP 産生腫瘍	0	0	2 (2.4)	2 (1.2)
その他	0	11 (12.8)	5 (5.9)	16 (9.4)
不明	0	19 (22.1)	20 (23.5)	39 (22.8)

引用：総括報告書（A6181111 試験 5.3.5.1.1）Table 13.2.2.2，総括報告書（A6181193 試験 5.3.5.2.1）Table 14.1.2.8

VIP：Vasoactive intestinal polypeptide

1.8.2.3 用法・用量（案）

【用法・用量】

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 37.5 mg 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 50 mg まで増量できる。

1.8.2.4 用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.4.1 膵神経内分泌腫瘍に対する 37.5 mg/日、連日継続投与の設定根拠

1.8.2.4.1.1 37.5 mg/日、連日継続投与の検討の経緯

膵内分泌腫瘍に対するスニチニブの抗腫瘍効果は、神経内分泌腫瘍（カルチノイド及び膵内分泌腫瘍）を対象とした外国第Ⅱ相試験（RTKC-0511-015 試験）において認められた（2.7.3.3.2.2.2 項）。本試験は、GIST 及び腎細胞癌で既承認の用法・用量であるスニチニブ 50 mg/日のスケジュール 4/2 で実施した。その後、GIST 及び腎細胞癌において、規定の休薬期を設けない 37.5 mg/日の連日継続投与での有効性及び安全性を検討し、50 mg/日のスケジュール 4/2 投与と比較して、有効性及び有害事象の種類に大きな違いがないことを確認した（2.7.6 項：A6181047 及び A6181061 試験）。また、膵内分泌腫瘍においても非臨床試験成績から推定される受容体リン酸化の抑制に必要な総薬物（スニチニブ＋活性代謝物 SU012662）の血中濃度は 50 ng/mL 以上であり（2.6.2.2 項）、RTKC-0511-015 試験成績に基づき膵内分泌腫瘍患者に 37.5 mg/日投与した時の定常状態の総薬物血中トラフ濃度が約 60 ng/mL と算出されることから（2.7.2.3 項）、37.5 mg/日を連日継続投与するスケジュールにおいても有効性が期待できると考えられた。

以上、増殖速度が比較的遅い膵内分泌腫瘍においては、最高血中濃度を抑えた連日継続投与が可能であり、開始用量を 37.5 mg/日とし、個々の患者の状態に応じて休薬・減量のタイミングを調整することで有効性が期待できると考えられた^{参考文献4)}。

このような背景から、膵内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相試験（A6181111 試験）は 37.5 mg/日の連日継続投与で実施し、主要評価項目である、PFS の中央値はスニチニブ投与群で 11.4 ヶ月、プラセボ投与群で 5.5 ヶ月（ハザード比：0.418, 95%CI：0.263～0.662）と臨床的に意味のある有効性が示された（2.7.3 項 表 21）。

また、膵内分泌腫瘍における 50 mg/日のスケジュール 4/2 と 37.5 mg/日の連日継続投与での安全性プロファイルの比較を RTKC-0511-015 試験及び A6181111 試験の安全性成績より行った（表 3）。その結果、50 mg/日のスケジュール 4/2 では 37.5 mg/日の連日継続投与に比べ、疲労/無力症（50 mg/日：89.4% vs. 37.5 mg/日：55.4%）、下痢（65.2% vs. 53.0%）及び悪心（50.0% vs. 38.6%）を含むほとんどの有害事象の発現率が高かった（2.7.4.2.1.1.1 項）。

表3 50 mg/日 4/2 (RTKC-0511-015 試験) 及び 37.5 mg/日 (A6181111 試験) において発現した因果関係を否定できない主な有害事象 (いずれかの試験で 25%以上に発現)

有害事象 MedDRA 8.1/J 14.0. ^{a)} MedDRA 12.0/J 14.0 ^{b)}	50 mg/日, スケジュール 4/2	37.5 mg/日, 連日継続投与
	RTKC-0511-015 試験 膵内分泌腫瘍群 (N=66)	A6181111 試験 スニチニブ群 (N=83)
疲労/無力症	59 (89.4) /0	46 (55.4) ^{c)}
悪心	33 (50.0)	32 (38.6)
下痢	43 (65.2)	44 (53.0)
嘔吐	19 (28.8)	21 (25.3)
食欲不振	21 (31.8)	17 (20.5)
好中球減少症	17 (25.8)	24 (28.9)
皮膚変色	25 (37.9)	0
毛髪変色	16 (24.2)	24 (28.9)
口内炎	24 (36.4)	18 (21.7)
味覚異常	33 (50.0)	16 (19.3)
舌痛	23 (34.8)	3 (3.6)
筋肉痛	22 (33.3)	3 (3.6)
発疹	17 (25.8)	13 (15.7)
血小板減少症	18 (27.3)	14 (16.9)

引用：総括報告書 (RTKC-0511-015 試験 5.3.5.2.2) Table 13.6.3.2, 総括報告書 (A6181111 試験 5.3.5.1.1)

Table 13.6.3.3.1, 13.6.3.4.4

a) RTKC-0511-015 試験

b) A6181111 試験

c) 関連した MedDRA 基本語で集計した有害事象 (疲労, 無力症を含む)

この A6181111 試験の成績を基に、欧州では 2010 年 11 月、米国では 2011 年 5 月に、計画された休薬期間を伴わないスニチニブ 37.5 mg 1 日 1 回 経口投与の用法・用量で承認された^{注1)}。

1.8.2.4.1.2 国内試験

日本人膵内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅱ相試験 (A6181193 試験) における本剤の用法・用量は、外国の膵内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相試験 (A6181111 試験) の結果から、37.5 mg/日の連日継続投与で実施した。

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は 75.0% (95%CI: 42.8~94.5%), 副次評価項目である奏効率は 41.7% (95%CI: 15.2~72.3%) で、PR が 12 例中 5 例に認められた。因果関係を問わない主な有害事象は下痢 (75.0%), 手掌・足底発赤知覚不全症候群, 高血圧 (各 66.7%), 頭痛 (58.3%) であり、これまで GIST, 腎細胞癌の国内外で既承認の 50 mg/日のスケジ

注1) 米国添付文書 用法・用量：

pNET に対する SUTENT の推奨用量は、1 日 1 回 37.5 mg 経口投与とし、予め計画された休薬期間を設けず連日継続投与する。SUTENT は食事の有無に関係なく投与できる。

用量調節：個々の患者の安全性及び忍容性に基づいて、投与の中断及び (又は) 12.5 mg の増量又は減量による用量調節が推奨される。第 3 相 pNET 試験における 1 日最大投与量は 50 mg であった。

欧州添付文書 用法・用量：

pNET に対する SUTENT の推奨用量は、1 日 1 回 37.5 mg 経口投与とし、計画された休薬期間を設けずに投与する。

用量調節：pNET に対しては、個々の患者の安全性と忍容性に基づいて、12.5 mg 毎の用量調節が可能である。

pNET の第 3 相試験における 1 日最大投与量は 50 mg であった。

個々の患者の安全性と忍容性に基づいて、休薬が必要となることがある。

ジュール 4/2 でみられた事象や、外国臨床試験（A6181111 試験）で確認された有害事象とその種類に大きな違いはなく、日本人における本剤 37.5 mg/日の連日継続投与での忍容性に大きな問題はないものと考えられた。

日本人膵内分泌腫瘍患者に本剤 37.5 mg/日を連日継続投与したときの定常状態（第 1 サイクル第 15 日目）におけるスニチニブ、SU012662 及び総薬物（スニチニブ+SU012662）の血漿中トラフ濃度（算術平均値）は、それぞれ 53.9 ng/mL、23.7 ng/mL 及び 77.5 ng/mL であり、外国人膵内分泌腫瘍患者と大きな違いは認められなかった（2.7.2 項）。

A6181193 試験では相対的用量強度の中央値は 55.4%と、A6181111 試験におけるスニチニブ投与群の 99.8%（アジア人では 88.9%）と比べ低い値であった。A6181193 試験では、91.7%の患者が 7 日以上休薬をしており、A6181111 試験の 30.1%（アジア人 54.5%）と比べ高かったが、減量した患者は 50.0%（6/12 例）と A6181111 試験の 31.3%（アジア人 45.5%）と比べ大きな違いはなかった。このように、A6181111 試験と比べ、A6181193 試験では 7 日以上休薬をしている患者の割合が高かったため、相対的用量強度の中央値が低い値を示しているが、半数の患者では適宜休薬を取り入れながらではあるが、開始用量である 37.5 mg/日を減量することなく、投与の継続が可能であり、高い抗腫瘍効果が示されている。また、有害事象についても忍容可能であった。したがって、日本人膵内分泌腫瘍においても、37.5 mg/日を開始用量とすることは妥当と考えた（2.7.3 項 表 13、表 14）。

1.8.2.4.1.3 他癌腫での日本人の 37.5 mg/日、連日継続投与の使用経験

以下に、参考として、日本人を含む、膵内分泌腫瘍以外の癌腫でのスニチニブ 37.5 mg/日での連日継続投与の成績を示す。

A6181107 試験（乳癌、第Ⅲ相試験）

乳癌を対象とした A6181107 試験において、総患者数 482 例中、238 例がスニチニブ 37.5 mg/日の連日継続投与を受け、そのうち 35 例が日本人であった。日本人と日本人以外で安全性の比較を行ったところ、日本人での因果関係が否定できない有害事象の発現頻度が日本人以外の 2 倍以上であった主な有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（日本人：68.6%，日本人以外：26.1%），好中球減少症/好中球数減少（57.2%，18.3%），味覚異常（54.3%，19.7%）であった。日本人で発現頻度が高かったグレード 3 又は 4 の因果関係が否定できない主な有害事象は、好中球減少症/好中球数減少（日本人：48.6%，日本人以外：10.4%），血小板減少症/血小板数減少（34.3%，10.9%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（14.3%，6.9%）であった（2.7.4.2.1.1.2 (4)項）。

A6181170 試験（肝細胞癌、第Ⅲ相試験）

肝細胞癌を対象とした A6181170 試験において、総患者数 1073 例中、526 例がスニチニブ 37.5 mg/日の連日継続投与を受け、そのうち 62 例が日本人であった。日本人と日本人以外で安全性の比較を行ったところ、日本人での発現頻度が日本人以外の 2 倍以上であった因果関係が否定できない主な有害事象は、血小板減少症/血小板数減少（日本人：41.9%，日本人以外：8.8%），高血圧（35.5%，16.8%），発熱（33.9%，8.2%）であった。日本人で発現頻度が高かったグレード 3 又は 4 の因果

関係が否定できない主な有害事象は、血小板減少症/血小板数減少（日本人：30.6%，日本人以外：3.7%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（16.1%，12.9%），高血圧（12.9%，2.2%）であった（2.7.4.2.1.1.2 (5)項）。

1.8.2.4.1.4 GIST あるいは腎細胞癌での日本人の 50 mg/日 スケジュール 4/2 の使用経験

GIST あるいは腎細胞癌を対象に 50 mg/日のスケジュール 4/2 で実施された試験を併合解析した成績において（既承認申請資料），日本人での発現頻度が日本人以外の 2 倍以上であった因果関係が否定できない主な有害事象は，血小板数減少（日本人：91.4%，日本人以外：5.8%），白血球数減少（85.2%，6.0%），好中球数減少（82.7%，5.3%）であった。日本人で発現頻度が高かったグレード 3 又は 4 の因果関係が否定できない主な有害事象は，好中球数減少（46.9%，2.2%），血小板数減少（43.2%，2.0%），リパーゼ増加（32.1%，4.7%）及びリンパ球数減少（32.1%，0%）であった。

以上の結果から，他癌腫におけるスニチニブ 37.5 mg/日の連日継続投与は，日本人において，有害事象全体ならびにグレード 3/4 の有害事象の発現頻度が高い傾向が認められたが，GIST あるいは腎細胞癌での 50 mg/日のスケジュール 4/2 で見られた傾向と大きく異ならなかった。

1.8.2.4.1.5 休薬減量基準について

膵内分泌腫瘍患者を対象とした国内外の 2 試験（A6181111 試験，A6181193 試験）で用いた休薬減量基準を参照するとともに，膵内分泌腫瘍患者でみられた安全性と消化管間質腫瘍，腎細胞癌でこれまでみられている安全性に大きな違いがなかったことを踏まえ，膵内分泌腫瘍患者に対する休薬減量についても消化管間質腫瘍および腎細胞癌と同一の基準を採用した。加えて，膵内分泌腫瘍の臨床試験計画で同一用量での投与を可能としていた項目に関しては，脚注に同様の基準を設定した（表 4）。

A6181111 試験において，83 例中 25 例（30.1%）が少なくとも 1 回以上休薬し，26 例（31.3%）が投与量を減量した。休薬，減量のタイミングは個々の症例で異なっており，規定の休薬スケジュールを設けるよりも，個々の患者の忍容性に応じて休薬あるいは減量することが適切と考えられた。

表 4 添付文書（案）（抜粋）

【用法・用量に関連する使用上の注意】

5. 副作用により，本剤を休薬，減量，中止する場合には，以下の基準を考慮すること。減量して投与を継続する場合には，副作用の症状，重症度等に応じて，12.5 mg（1 減量レベル）ずつ減量すること。なお，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項も参照すること。

本剤の副作用が発現した場合の休薬減量基準

副作用	グレード2	グレード3	グレード4
血液系	同一投与量を継続	副作用がグレード2 以下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 ・心室性不整脈	副作用がグレード1 以下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。	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。	投与を中止する。
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。 <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> - 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 <u>膵神経内分泌腫瘍：</u> - 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			

1.8.2.4.1.6 増量基準について

膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした国内外の2 試験（A6181111 試験，A6181193 試験）では，予め規定した増量基準に従い，個々の患者の忍容性に基づき 50 mg/日への増量を可能としたことから，添付文書における増量基準についても同一基準を採用し，用法・用量に関連する使用上の注意に6 項として追記した（表5）。A6181111 試験において，スニチニブ投与を受けた83 例中，投与8 週以降に症状安定（SD）で，忍容性が良好であった症例のうち8 例が 50 mg/日に増量され，1 例ではPR が確認された（2.7.4.1.2 項）。50 mg/日に増量された後，3 例にグレード3 以上の因果関係を否定できない有害事象を認めたが，いずれも既知の事象で投与が継続された。したがって，37.5 mg/日投与で忍容性が良好で効果不十分な症例に対しては，50 mg/日への増量が治療の選択肢

の一つになり得ると考えられた。

表 5 添付文書（案）（抜粋）

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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。

1.8.2.4.2 まとめ

国内外の臨床試験成績から、日本における用法・用量（案）を「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 37.5 mg 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 50 mg まで増量できる。」と設定した。以下にその根拠を述べる。

- 1) 外国第Ⅲ相試験（A6181111 試験）は、第Ⅱ相試験（RTKC-0511-015 試験、A6181047 試験及び A6181061 試験）の結果を基に 37.5 mg/日の連日継続投与で実施した。本試験の主要評価項目である PFS の中央値は、プラセボ投与群の 5.5 ヶ月に比べ、スニチニブ投与群では 11.4 ヶ月と臨床的に意義のある有効性が示された。
- 2) 日本人を対象とした A6181193 試験を、A6181111 試験と同様の 37.5 mg/日の連日継続投与で実施した。その結果、日本人膵内分泌腫瘍においても 75%の高いクリニカルベネフィット率を認め、スニチニブの抗腫瘍効果が示された。
- 3) 日本人と外国人の膵内分泌腫瘍患者において、スニチニブ、活性代謝物 SU012662 及び総薬物（スニチニブ+SU012662）の薬物動態に大きな違いは認められなかった。
- 4) 他の癌腫も含む 37.5 mg/日の 1 日 1 回経口投与での安全性に関する検討結果から、膵内分泌腫瘍に対する 37.5 mg/日の連日継続投与での安全性は、既承認の GIST、腎細胞癌の 50 mg/日のスケジュール 4/2 と大きく異ならないと考えられた。
- 5) A6181111 試験は、予め規定した休薬減量及び増量基準を用いて実施し、83 例中 25 例 (30.1%) が休薬、26 例 (31.3%) が 25 mg/日に減量した。休薬、減量のタイミングは個々の症例ごとに異なっていた。また、50 mg に増量された 8 例中 1 例に PR が確認された。グレード 3 以上の因果関係を否定できない有害事象が 3 例に認められたが投与継続可能であった。

以上、37.5 mg/日の連日継続投与で実施した国内外の臨床試験（A6181111 試験及び A6181193 試験）において、本剤の膵内分泌腫瘍に対する有効性が確認された。また、忍容性に大きな問題はないこと、薬物動態に関しても日本人と外国人に大きな違いはないことが示された。これら 2 試験では、適宜休薬、減量を行なったが、そのタイミングは個々の症例ごとに異なっていた。このことから、本剤 37.5 mg/日の連日継続投与においては、規定の休薬スケジュールを設けるよりも、個々の患者の忍容性に応じて、休薬あるいは減量を行うことで有害事象を適切に管理し、投与を継続できると考えられた。さらに、増量による有効性が示唆される症例については、安全性に問題がなければ増量を可能とした。したがって、日本における本剤の膵内分泌腫瘍に対する用

法・用量は, 外国と同様に「腓神経内分泌腫瘍 通常, 成人にはスニチニブとして 1 日 1 回 37.5 mg 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 50 mg まで増量できる。」と設定した。

参考文献

- 1) 伊藤鉄英, 田中雅夫, 笹野公伸, 他. 日本における膵内分泌腫瘍の疫学. 膵臓, 2008;23(6):654-9.
- 2) 笹野公伸. 膵内分泌腫瘍の病理組織学的分類 - WHO 分類を中心に - . 膵臓, 2008;23(6):660-4.
- 3) 松林宏行, 福富晃, 朴成和, 他. 膵内分泌腫瘍の診断と治療. 癌と化学療法, 2009;36(10):1611-8.
- 4) Faivre S, Demetri G, Sargent W, et al. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. Nat Rev Drug Discov 2007;6(9):734-45.

1.8.3 使用上の注意の設定根拠

1.8.3.1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第 607 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本剤の国内外の臨床試験成績を参考に設定した。

改訂箇所の下線を付し、その設定根拠を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠								
〔効能・効果に関連する使用上の注意〕 <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> 1. 本剤の術前及び術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。 2. イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者に本剤を使用する際には慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。[「慎重投与」の項参照] <u>腓神経内分泌腫瘍</u> <u>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。</u>	消化管間質腫瘍又は腎細胞癌における効能効果に関する使用上の注意であることが明確となるよう、記載整備を行った。 臨床試験の対象となった患者が明確になるよう、設定した。								
〔用法・用量に関連する使用上の注意〕 1. サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 2. 本剤は CYP3A4 によって代謝されるため、併用する CYP3A4 阻害剤あるいは誘導剤については可能な限り他の類薬に変更する、又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4 に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照] 3. CYP3A4 阻害剤との併用において、本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されている。やむを得ず CYP3A4 阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照] 4. CYP3A4 誘導剤との併用において、本剤の血漿中濃度が低下することが報告されているため、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照] 5. 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。減量して投与を継続する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、12.5 mg（1 減量レベル）ずつ減量すること。なお、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項も参照すること。 本剤の副作用が発現した場合の休薬減量基準 <table><tr><th>副作用</th><th>グレード2</th><th>グレード3</th><th>グレード4</th></tr><tr><td>血液系</td><td>同一投与量を継続</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>	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。	患者の状態により適宜、休薬、減量して用量調整できるよう、設定した。
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。						

使用上の注意（案）				設定根拠
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。	国内第Ⅱ相試験（膵内 分泌腫瘍）及び外国第Ⅲ相試験（膵内 分泌腫瘍）における本剤の増 量基準を参考とし、設 定した。
心臓系 ・左室駆出率低下 ・心室性不整脈	副作用がグレード1以下に回復するまで休薬する。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。	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。	投与を中止する。	
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. <u>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。</u>				
4. 副作用 国内臨床試験において、本剤を投与された93例全例において副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少77例（82.8%）、好中球減少74例（79.6%）、白血球減少73例（78.5%）、皮膚変色68例（73.1%）、手足症候群64例（68.8%）、食欲不振62例（66.7%）、疲労59例（63.4%）、下痢59例（63.4%）、貧血55例（59.1%）、高血圧55例（59.1%）、肝機能異常〔AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加〕55例（59.1%）等であった。（承認時までの調査の集計）				国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（消化管間質腫瘍）及び国内第Ⅱ相試験（腎細胞癌、膵内 分泌腫瘍）結果に基づき記載した。
(1) 重大な副作用 1) 骨髄抑制 汎血球減少（0.2% ^{注1）} 、血小板減少（82.8%）、白血球減少（78.5%）、好中球減少（79.6%）、貧血（59.1%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 感染症				(1) 国内臨床試験でみられた副作用は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（消化管間質腫瘍）及び国内第Ⅱ相試験（腎細胞癌、膵内 分泌腫瘍）を合計した成績に基づき記載

使用上の注意（案）	設定根拠
好中球減少の有無にかかわらず肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎等の重篤な感染症（頻度不明^{注2)}）があらわれることがあり、死亡例も報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 高血圧 (59.1%) 高血圧があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。 4) 出血 鼻出血 (23.7%)、皮下出血 (16.1%)、口腔内出血 (6.5%)、性器出血 (2.2%)、咯血 (3.2%)、結膜出血 (1.1%)、腫瘍出血 (1.1%)、消化管出血 (7.5%)、脳出血 (0.3%^{注1)}) があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 消化管穿孔 腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし、消化管穿孔 (0.2%^{注1)}) 又は消化管瘻 (頻度不明^{注2)}) があらわれることがある。また、消化管穿孔については、腫瘍の急激な壊死・縮小を伴わず発現した例も報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) QT 間隔延長 (6.5%)、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) (0.3%^{注1)}) QT 間隔延長、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) 心不全 (3.2%)、左室駆出率低下 (9.7%) 心不全、左室駆出率低下があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 肺塞栓症 (1.2%^{注1)})、深部静脈血栓症 (1.0%^{注1)}) 肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) 血栓性微小血管症 (頻度不明^{注2)}) 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 一過性脳虚血発作 (0.6%^{注1)})、脳梗塞 (0.2%^{注1)}) 一過性脳虚血発作、脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) 播種性血管内凝固症候群 (DIC) (頻度不明^{注2)}) 播種性血管内凝固症候群 (DIC) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリンゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 12) てんかん様発作 (1.1%)、可逆性後白質脳症症候群 (0.2%^{注1)}) てんかん様発作、可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) があらわれることがあるので、てんかん様発作及び RPLS に一致する徴候や症状〔高血圧 (伴わない例もある)、頭痛、覚醒低下、精神機能変化、及び皮	した。 海外臨床試験でみられた副作用は、外国第 I / II / III 相試験（消化管間質腫瘍）、外国第 II / III 相試験（腎細胞癌）及び外国第 III 相試験（膵内分泌腫瘍）を合計した成績に基づき記載した。 2) 現行の添付文書（消化管間質腫瘍、腎細胞癌）において、「肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎等」を追記することとしたため。

使用上の注意（案）	設定根拠
質盲を含めた視力消失など〕が認められた場合は、本剤の投与を中止し、高血圧管理を含め、適切な処置を行うこと。 13) 急性膵炎 (0.9%^{注1)}) 急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行うなど観察を十分に行い、膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 14) 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症 (33.3%)、甲状腺機能亢進症 (1.1%) があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中に甲状腺機能の検査を行うなど十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。 15) 肝不全、肝機能障害、黄疸 肝不全 (0.3%^{注1)})、AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP 上昇を伴う肝機能障害 (59.1%)、血中ビリルビンの増加 (28.0%)、黄疸 (1.2%^{注1)}) があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬、又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 16) 間質性肺炎 (2.2%) 間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 17) 急性腎不全 (1.1%) 急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 18) ネフローゼ症候群 (3.2%) ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、本剤投与開始前に尿検査を行うことが望ましい。本剤投与中も、尿蛋白等の観察を十分に行い、ネフローゼ症候群が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 19) 横紋筋融解症 (頻度不明^{注2)})、ミオパシー (0.1%^{注1)}) 横紋筋融解症、ミオパシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 20) 副腎機能不全 (0.3%^{注1)}) 副腎機能不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 21) 腫瘍崩壊症候群 (0.2%^{注1)}) 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 注1：外国臨床試験における副作用発現頻度 注2：自発報告のため頻度不明	

使用上の注意（案）					設定根拠
(2) その他の副作用					(2) 国内臨床試験でみられた副作用は、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（消化管間質腫瘍）及び国内第Ⅱ相試験（腎細胞癌、膵内分泌腫瘍）を合計した成績に基づき記載した。 海外臨床試験でみられた副作用は、外国第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験（消化管間質腫瘍）、外国第Ⅱ/Ⅲ相試験（腎細胞癌）及び外国第Ⅲ相試験（膵内分泌腫瘍）を合計した成績に基づき記載した。 新たに追記した用語に下線を付した。 また、副作用用語について以下の変更を行った。 「感染症－白癬感染」を「感染症－真菌感染」に含め、「白癬感染」を削除した。 - 現行の添付文書（消化管間質腫瘍、腎細胞癌）において、「感染症－歯肉膿瘍」を「感染症－口腔感染」とし、「歯肉膿瘍」を削除したため。 「感染症－慢性中耳炎悪化」を「耳部感染」に含め、「慢性中耳炎悪化」を削除した。
	20%以上	2%以上～20%未満	2%未満	頻度不明 [※]	
感 染 症	上 気 道 炎 (24.7%)	ウイルス感染、麦粒腫、 <u>真菌感染</u> 、 <u>耳部感染</u> 、 <u>爪囲炎</u> 、肺炎、 <u>尿路感染</u> 、 <u>毛包炎</u>	気管支炎、 <u>蜂巣炎</u> 、 <u>歯瘻</u> 、 <u>感染性腸炎</u>	<u>口腔感染</u>	
血 液	リンパ球数減少 (57.0%)	好酸球数増加	血中エリスロポエチン増加、単球数減少		
内 分 泌		TSH 増加、甲状腺炎	TSH 減少、遊離 T3 減少、エストラジオール増加		
代 謝	食 欲 不 振 (66.7%)、リパーゼ増加 (52.7%)、低アルブミン血症 (43.0%)、高アミラーゼ血症 (38.7%)、低リン酸血症 (23.7%)、低蛋白質血症 (21.5%)	低カルシウム血症、脱水、高尿酸血症、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低血糖症、高カルシウム血症、低クロール血症、高ナトリウム血症	アルカローシス、テタニー、血中トリグリセリド増加、高リン酸塩血症、低マグネシウム血症、糖尿病悪化、 <u>血中アミラーゼ減少</u> 、 <u>高コレステロール血症</u> 、 <u>高脂血症</u> 、 <u>グリコヘモグロビン増加</u>		
精 神 系		不眠症	抑うつ気分	<u>不安</u>	
神 経 系	味 覚 異 常 (49.5%)、頭痛 (28.0%)	めまい、味覚消失、しびれ感、意識消失、振戦	ニューロパシー、回転性めまい、平衡障害、記憶障害、認知障害、傾眠、思考力低下	<u>錯感覚</u> 、 <u>知覚過敏</u> 、 <u>嗜眠</u>	
眼		結膜炎、眼脂、流涙増加、霧視	黄斑浮腫、眼乾燥、眼瞼炎、光視症、視覚障害、深径覚の変化、白内障、涙腺刺激症状、 <u>眼の異物感</u> 、 <u>睫毛変色</u>	眼球浮腫	
耳		耳鳴	耳介腫脹		
心 血 管 系		動悸、心嚢液貯留、 <u>心房細動</u> 、 <u>上室性不整脈</u>	徐脈、心筋症、頻脈、 <u>ほてり</u> 、 <u>心筋梗塞</u>		
呼 吸 器		発声障害、鼻炎、咳嗽、胸水、呼吸困難、鼻乾燥、しゃっくり	一酸化炭素拡散能減少、湿性咳嗽、低酸素症、努力呼吸量減少、肺水腫、鼻痛、鼻浮腫		

使用上の注意（案）					設定根拠
(続き)					「消化器－胃不快感」を「腹部不快感」に含め、「胃不快感」を削除した。 「筋骨格系－尾骨痛」を、「筋骨格系－骨痛」に含め、「尾骨痛」を削除した。 「リパーゼ増加」を、「消化器」から「代謝」に移動した。 「生殖器－陰囊潰瘍、精巣潰瘍」を「性器潰瘍」に含め、「陰囊潰瘍、精巣潰瘍」を削除した。
	20%以上	2%以上～20%未満	2%未満	頻度不明 ^{注)}	
消化器	下痢 (63.4%)、口内炎 (52.7%)、悪心 (47.3%)、歯肉炎 (28.0%)、嘔吐 (25.8%)、口唇炎 (22.6%)、腹痛 (21.5%)	消化不良、肛門直腸障害〔肛門炎、肛門潰瘍等〕、便秘、 <u>腹部不快感</u> 、痔核、舌炎、腹部膨満、歯周炎、腹水、口のしびれ感、嚥下障害、胃炎、口唇乾燥、胃腸炎、逆流性食道炎	口内乾燥、おくび、胃潰瘍、口腔内浮腫、歯肉萎縮、痔瘻、 <u>変色便</u> 、 <u>胃酸過多</u> 、 <u>胃腸障害</u> 、 <u>歯痛</u> 、 <u>齦歯</u> 、 <u>唾液分泌低下</u>	鼓腸	
肝臓		脂肪肝			
皮膚	皮膚変色 (73.1%)、手足症候群 (68.8%)、発疹 (46.2%)、顔面浮腫 (35.5%)	脱毛症、そう痒症、紅斑、皮膚乾燥、皮膚炎、紫斑、皮膚剥脱、爪の異常、湿疹、毛髪色素脱失、毛髪変色、ざ瘡、爪変色、蕁麻疹、皮膚びらん	過角化、硬結、水疱、多汗症、皮膚障害、皮膚色素脱失、皮膚疼痛、皮下結節、被角血管腫、 <u>爪甲脱落症</u>	皮膚病変	
筋骨格系		筋骨格痛、筋痛、関節痛、筋痙縮、筋硬直、筋力低下、骨痛	関節炎、関節腫脹、 <u>単径部痛</u> 、 <u>筋緊張</u>		
腎臓	血中クレアチニン増加 (38.7%)、蛋白尿 (20.4%)	BUN 増加、血尿、着色尿、排尿困難、腎機能障害	血中クレアチニン減少、水腎症、 <u>膿尿</u> 、 <u>頻尿</u> 、 <u>血中クレアチン増加</u>		
生殖器		<u>性器潰瘍</u> 、不規則月経	月経過多、月経遅延		
その他	疲労 (63.4%)、LDH 増加 (44.1%)、浮腫 (44.1%)、発熱 (35.5%)、ALP 増加 (23.7%)、倦怠感 (23.7%)	体重増加、CRP 増加、体重減少、粘膜炎、悪寒、胸痛、CK (CPK) 増加、口渇、熱感	創傷治癒遅延、粘膜乾燥、無力症、疼痛、PO ₂ 低下、血中二酸化炭素増加、血胸、創合併症、 <u>血管拡張</u> 、 <u>胸部不快感</u> 、 <u>握力低下</u> 、 <u>異常感</u>	過敏症	
注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明					

使用上の注意（案）	設定根拠
10. その他の注意 (1) 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が報告されている。 (2) 成長板が閉鎖していないサルを用いた反復投与毒性試験において、骨端軟骨の異形成が認められた。本所見の頻度及び程度は用量依存性であった。 (3) ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、副腎皮質のうっ血・出血（サル）及び壊死（ラット）が認められた。 (4) 反復投与毒性試験（ラット及びサル）において雌雄の生殖器官への影響が認められた。 (5) 6 ヶ月がん原性試験（ヘミ接合体 rasH2 トランスジェニックマウス）において、胃粘膜上皮細胞の過形成 (25mg/kg/day 以上投与群)、胃・十二指腸の癌 (50mg/kg/day 投与群) が認められた。また、脾臓及び子宮の血管肉腫の発生頻度の増加が認められた（雌 25mg/kg/day 以上投与群）。2 年間がん原性試験（SD 系ラット）において、副腎髄質の褐色細胞腫及び過形成の発生頻度の増加が認められた（雄 3 mg/kg/day 投与群、1 年間以上投与後）。また、十二指腸のブルネル腺癌（雌 1 mg/kg/day 以上投与群と雄 3 mg/kg/day 投与群）及び腺胃の粘液細胞の過形成（雄 3 mg/kg/day 投与群）が認められた。	内容変更なし。 (5)について、記載整備を行った。

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

スニチニブリンゴ酸塩は平成 18 年 4 月 5 日薬食審査発第 0405001 号により以下のように通知された。

一般的名称：

(日本名) スニチニブリンゴ酸塩

(英名) Sunitinib Malate

(2) INN

スニチニブリンゴ酸塩は r-INN として WHO Drug Information, Vol. 20, No.1, 2006 に以下のように収載されている。

英名： sunitinib

化学名： *N*-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(*Z*)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide



薬食審査発第 0405001 号
平成 18 年 4 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めましたので、御了知の上、関係方面に周知方よろしく御配慮願いたい。

別表 1：医薬品名称専門協議において結論を得た JAN

（ただし、今後、INN との整合が図られる可能性のある物質）

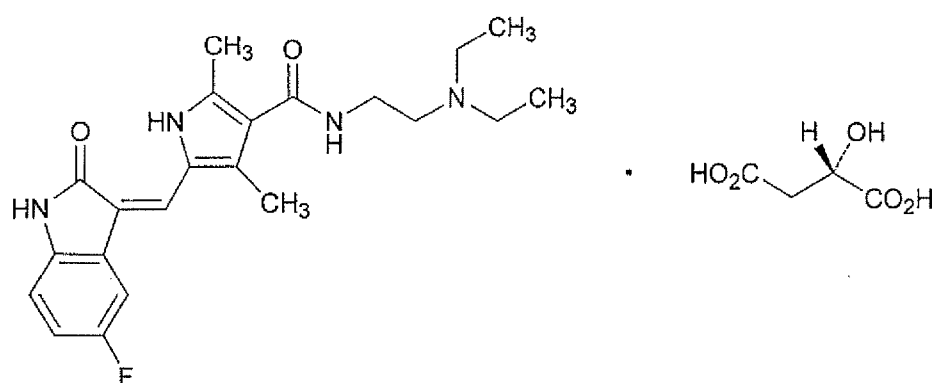
別表 2：本体若しくは遊離体について r-INN 又は ISO 規格として採択されたものであつて、医薬品名称専門協議において JAN に収載すべきとされたもの

(別表 1)

登録番号 : 17-3-A1

JAN (日本名) : スニチニブリンゴ酸塩

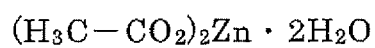
JAN (英 名) : Sunitinib Malate



登録番号 : 17-3-A2

JAN (日本名) : 酢酸亜鉛水和物

JAN (英 名) : Zinc Acetate Hydrate

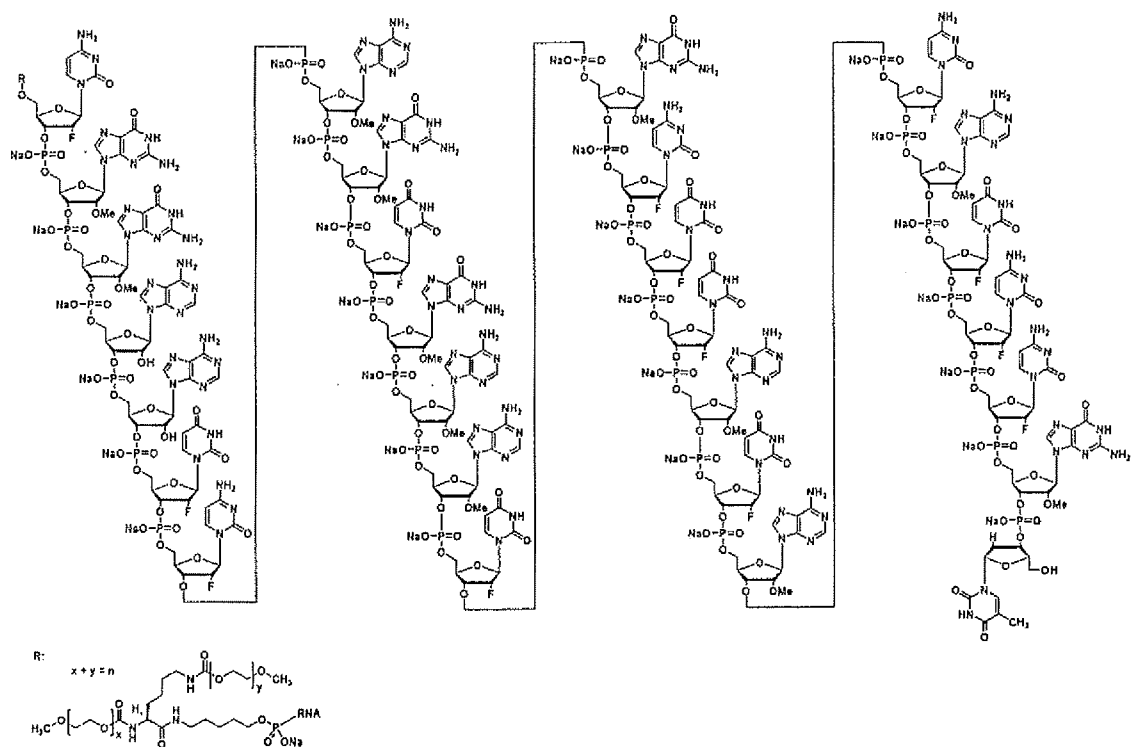


(別表 2)

登録番号 : 17-1-B3

JAN (日本) : ペガプタニブナトリウム

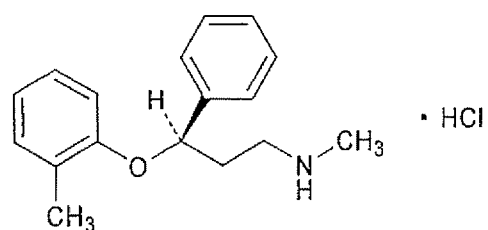
JAN (英名) : Pegaptanib Sodium



登録番号 : 17-2-B1

JAN (日本名) : アトモキシセチン塩酸塩

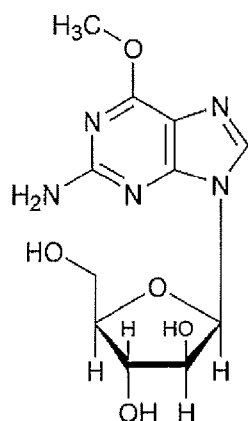
JAN (英名) : Atomoxetine Hydrochloride



登録番号 : 17-2-B2

JAN (日本名) : ネララビン

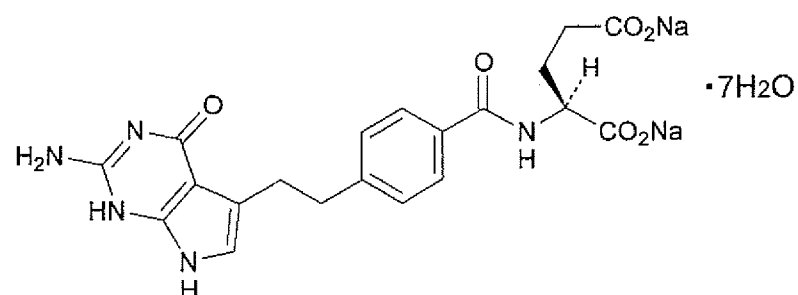
JAN (英名) : Nelarabine



登録番号 : 17-2-B3

JAN (日本名) : ペメトレキセドナトリウム水和物

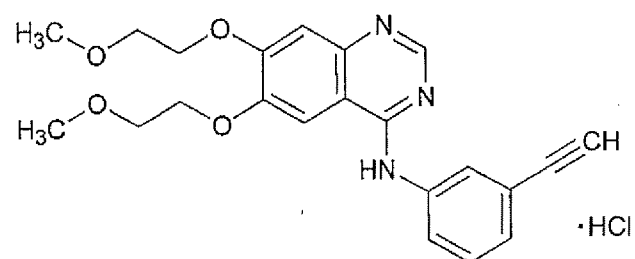
JAN (英名) : Pemetrexed Sodium Hydrate



登録番号 : 17-2-B4

JAN (日本名) : エルロチニブ塩酸塩

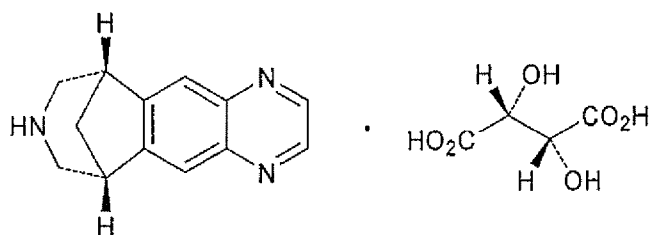
JAN (英名) : Erlotinib Hydrochloride



登録番号 : 17-2-B5

JAN (日本名) : バレニクリン酒石酸塩

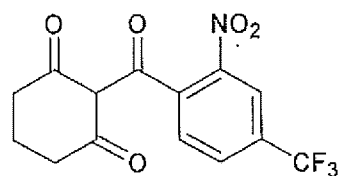
JAN (英名) : Varenicline Tartrate



登録番号 : 17-3-B6

JAN (日本名) : ニチシノン

JAN (英名) : Nitisinone



登録番号 : 17-3-B1

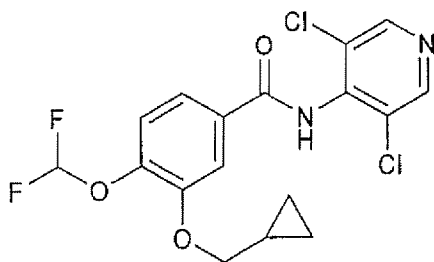
JAN (日本名) : ベバシズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Bevacizumab (Genetical Recombination)

登録番号 : 17-3-B2

JAN (日本名) : ロフルミラスト

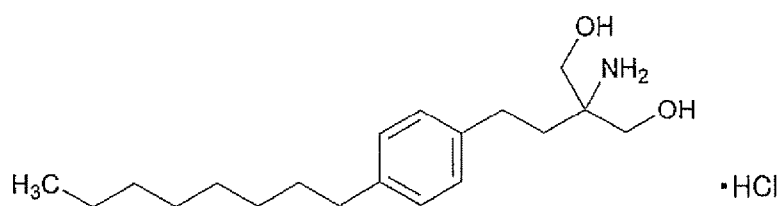
JAN (英名) : Roflumilast



登録番号 : 17-3-B3

JAN (日本名) : フィンゴリモド塩酸塩

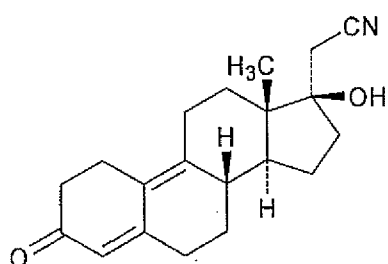
JAN (英名) : Fingolimod Hydrochloride



登録番号 : 17-3-B5

JAN (日本名) : ジエノゲスト

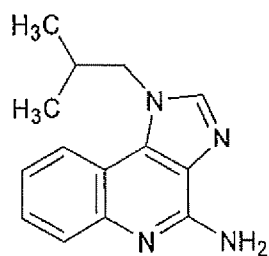
JAN (英名) : Dienogest



登録番号 : 17-3-B6

JAN (日本名) : イミキモド

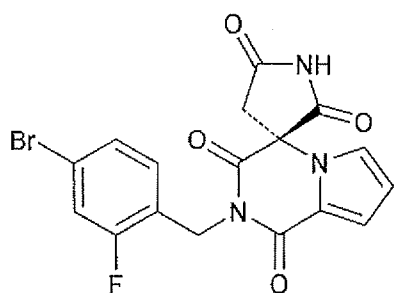
JAN (英名) : Imiquimod



登録番号 : 17-3-B7

JAN (日本名) : ラニレスタット

JAN (英名) : Ranirestat



登録番号 : 17-3-B8

JAN (日本名) : セツキシマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Cetuximab (Genetical Recombination)

登録番号 : 17-3-B9

JAN (日本名) : トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Thrombomodulin Alfa (Genetical Recombination)

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 55

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–91) and Recommended (1–52) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 11, 2004* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 55

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–91) et recommandées (1–52) dans la *Liste récapitulative No. 11, 2004* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 55

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–91) y Recomendadas (1–52) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 11, 2004* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: <i>Recommended INN</i>	<i>Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula</i>
<i>DCI Recommandée</i>	<i>Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée</i>
<i>DCI Recomendada</i>	<i>Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada</i>

apixabanum

apixaban

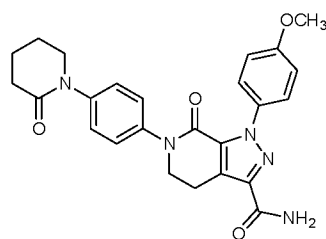
1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-
4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide

apixaban

1-(4-méthoxyphényl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopipéridin-1-yl)phényl]-
4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide

apixabán

1-(4-metoxifenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-
4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carboxamida

C₂₅H₂₅N₅O₄**apratastatum**

apratastat

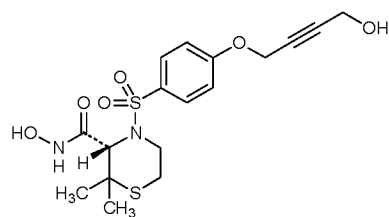
(2S)-N-hydroxy-4-({4-[(4-hydroxybut-2-yn-1-yl)oxy]phenyl})sulfonyl)-
2,2-dimethylthiomorpholine-3-carboxamide

apratastat

(2S)-N-hydroxy-4-[[4-[(4-hydroxybut-2-ynyl)oxy]phényl]sulfonyl]-
2,2-diméthylthiomorpholine-3-carboxamide

apratastat

(2S)-N-hidroxi-4-({4-[(4-hidroxi-but-2-in-1-il)oxi]fenil})sulfonyl)-
2,2-dimetiltiomorfolina-3-carboxamida

C₁₇H₂₂N₂O₆S₂

sunitinibum

sunitinib

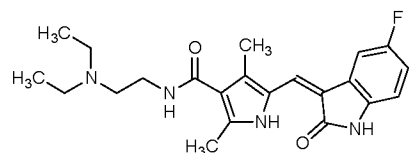
N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(*Z*)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

sunitinib

N-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-[(*Z*)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidène)méthyl]-2,4-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide

sunitinib

N-[2-(diethylamino)etil]-5-[(*Z*)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-3*H*-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

C₂₂H₂₇FN₄O₂**surinabantum**

surinabant

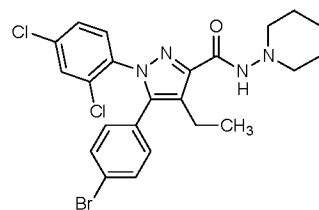
5-(4-bromophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-ethyl-*N*-(piperidin-1-yl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

surinabant

5-(4-bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-éthyl-*N*-(pipéridin-1-yl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

surinabant

5-(4-bromofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-etil-*N*-(piperidin-1-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida

C₂₃H₂₃BrCl₂N₄O**tasidotinum**

tasidotin

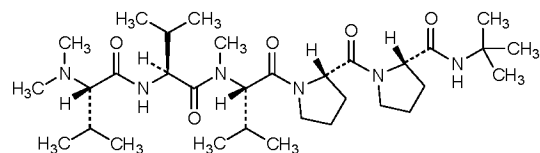
N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-*N*-methyl-L-valyl-L-prolyl-*N*-(*tert*-butyl)-L-prolinamide

tasidotine

N,N-diméthyl-L-valyl-L-valyl-*N*-méthyl-L-valyl-L-prolyl-*N*-(1,1-diméthyléthyl)-L-prolinamide

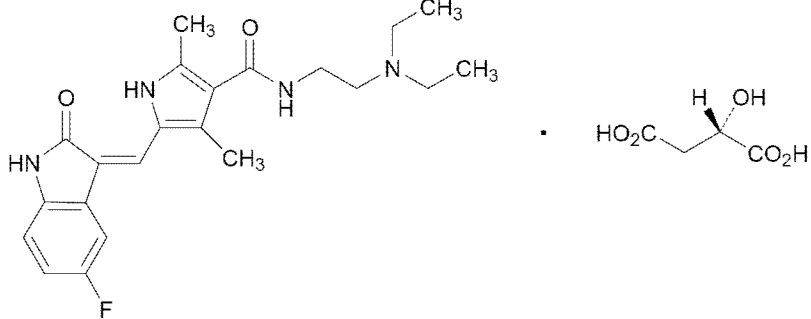
tasidotina

N,N-dimetil-L-valil-L-valil-*N*-metil-L-valil-L-prolil-*N*-(*terc*-butil)-L-prolinamida

C₃₂H₅₈N₆O₅

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現 行)

化学名・別名	<i>N</i> -[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[(<i>Z</i>)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3 <i>H</i> -indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1 <i>H</i> -pyrrole-3-carboxamide mono[(2 <i>S</i>)-2-hydroxysuccinate] (別名 スニチニブリンゴ酸塩) 及びその製剤
構造式	
効能・効果	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
用法・用量	通常、成人にはスニチニブとして1日1回 50 mg 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。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	原体：スニチニブリンゴ酸塩 製剤：スーテントカプセル 12.5 mg (1 カプセル中スニチニブリンゴ酸塩 16.7 mg 含有)

毒性	単回投与毒性					
	概略の致死量 (mg/kg)				経口	
	ラット	♂	500～1000			
		♀	500～1000			
	サル	♂	>1200			
		♀	>1200			
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	13 週間	経口	1.5, 5, 15	1.5	5 mg/kg 以上でリンパ・造血器系の萎縮性変化, 骨端軟骨板の肥厚, 膵臓腺房細胞の脱顆粒・萎縮。15 mg/kg で死亡, 副腎皮質の出血・壊死, 消化管炎症性変化, 生殖器の萎縮性変化。
		6 ヶ月	経口	0.3, 1.5, 6 (間歇投与)	0.3	1.5 mg/kg 以上で慢性腎症の増加, 6 mg/kg で死亡, リンパ・造血器系の萎縮性変化, 骨端軟骨板の肥厚, 膵臓腺房細胞の脱顆粒・萎縮。
	サル	13 週間	経口	2, 6, 20→12	2 (♂), <2 (♀)	2 mg/kg 以上で膵臓腺房細胞の脱顆粒, 骨端軟骨板の異形成, 子宮内膜萎縮 (雌)。6 mg/kg で雌 2 mg/kg の変化に加え, リンパ・造血器系の萎縮性変化, 副腎の出血, 唾液腺腺房細胞の脱顆粒。20 mg/kg で死亡, 状態悪化により 12 mg/kg に変更。
		9 ヶ月	経口	0.3, 1.5, 6 (間歇投与)	1.5	6 mg/kg で死亡, 心拍数減少, リンパ・造血器系の萎縮性変化, 骨端軟骨板の異形成, 副腎皮質の出血, 膵臓・唾液腺腺房細胞の脱顆粒, 子宮内膜萎縮。

副作用	副作用発現率	81／81 (100%)
	副作用の種類	例数 (%)
	血小板減少症	74 (91.4%)
	白血球減少症	69 (85.2%)
	好中球減少症	67 (82.7%)
	皮膚変色	67 (82.7%)
	手足症候群	53 (65.4%)
	食欲不振	52 (64.2%)
	肝機能異常 [AST (GOT) 増加, ALT (GPT) 増加, γ-GTP 増加]	51 (63.0%)

会社	ファイザー株式会社	製剤：輸入, 製造
----	-----------	-----------

(追 加)

化学名・別名																									
構造式																									
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 膵神経内分泌腫瘍 (下線部：追加箇所)																								
用法・用量	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 50 mg 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 37.5 mg 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 50 mg まで増量できる。 (下線部：追加箇所)																								
劇薬等の指定																									
市販名及び有効成分・分量																									
毒性																									
副作用	<table> <tr> <td>副作用発現率</td><td>12/12 (100%)</td></tr> <tr> <td>副作用の種類</td><td>例数 (%)</td></tr> <tr> <td>下痢</td><td>9/12 (75.0%)</td></tr> <tr> <td>手足症候群</td><td>8/12 (66.7%)</td></tr> <tr> <td>高血圧</td><td>8/12 (66.7%)</td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>6/12 (50.0%)</td></tr> <tr> <td>味覚異常</td><td>5/12 (41.7%)</td></tr> <tr> <td>発熱</td><td>5/12 (41.7%)</td></tr> <tr> <td>臨床検査値</td><td></td></tr> <tr> <td>好中球数減少</td><td>4/12 (33.3%)</td></tr> <tr> <td>心電図 QT 延長</td><td>3/12 (25.0%)</td></tr> <tr> <td>甲状腺機能低下症</td><td>3/12 (25.0%)</td></tr> </table>	副作用発現率	12/12 (100%)	副作用の種類	例数 (%)	下痢	9/12 (75.0%)	手足症候群	8/12 (66.7%)	高血圧	8/12 (66.7%)	頭痛	6/12 (50.0%)	味覚異常	5/12 (41.7%)	発熱	5/12 (41.7%)	臨床検査値		好中球数減少	4/12 (33.3%)	心電図 QT 延長	3/12 (25.0%)	甲状腺機能低下症	3/12 (25.0%)
副作用発現率	12/12 (100%)																								
副作用の種類	例数 (%)																								
下痢	9/12 (75.0%)																								
手足症候群	8/12 (66.7%)																								
高血圧	8/12 (66.7%)																								
頭痛	6/12 (50.0%)																								
味覚異常	5/12 (41.7%)																								
発熱	5/12 (41.7%)																								
臨床検査値																									
好中球数減少	4/12 (33.3%)																								
心電図 QT 延長	3/12 (25.0%)																								
甲状腺機能低下症	3/12 (25.0%)																								
会社	ファイザー株式会社 製剤：輸入，製造																								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
第3部 品質に関する文書								
3.2.S 原薬								
		該当資料なし						
3.2.P 製剤								
		該当資料なし						
第4部 非臨床試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1.1	SU011248-Pharm-PNET-001	Effect of sunitinib treatment on RIP-Tag2 tumor microvasculature	Makoto Tahara	20●●年●●月	●●●●●● 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.1.2	SU011248-Pharm-PNET-002	Effect of sunitinib treatment on survival of RIP-Tag2 transgenic mice	Makoto Tahara	20●●年●●月	●●●●●● 米国	外国	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験								
		該当資料なし						
4.2.1.3 安全性薬理試験								
		該当資料なし						
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験								
		該当資料なし						
4.2.2 薬物動態試験								
4.2.2.1 分析法								
4.2.2.1.1	PDMK2●●080VL	Partial Validation of a Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry Assay for the Quantitation of SU011248 and its Metabolite, SU012662 in Heparinized Mouse Plasma	Wilkinson K	20●●年●●月	Pfizer 米国	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.2.1.2	6348-532 Am1	Partial Method Validation for SU011248 and SU012662 in Mouse Plasma using LC/MS/MS	McCort-Tipton MM	2017年11月～2018年11月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.2	吸収							
		該当資料なし						
4.2.2.3	分布							
		該当資料なし						
4.2.2.4	代謝							
		該当資料なし						
4.2.2.5	排泄							
		該当資料なし						
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
		該当資料なし						
4.2.2.7	その他の薬物動態試験							
		該当資料なし						
4.2.3	毒性試験							
4.2.3.1	単回投与毒性試験							
		該当資料なし						
4.2.3.2	反復投与毒性試験							
		該当資料なし						
4.2.3.3	遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1	<i>In Vitro</i> 試験							
		該当資料なし						

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験								
		該当資料なし						
4.2.3.4 がん原性試験								
4.2.3.4.1 長期がん原性試験								
4.2.3.4.1.1	6348-495	2-Year Oral Carcinogenicity Study of SU010398 (SU011248 L-Malate Salt) in Rats	Thomford P	20●●年●●月～20●●年●●月	●●●● 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験								
4.2.3.4.2.1	6348-493	6-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study of SU-010398 (SU-011248 L-Malate Salt) in Hemizygous rasH2 Transgenic Mice with a 3-Month Recovery	Burns J	20●●年●●月～20●●年●●月	●●●● 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.4.3 その他の試験								
4.2.3.4.3.1	20●●0088	1-Month Oral (Gavage) Dose Range-Finding Study of SU010398 (SU011248 L-Malate Salt) in Hemizygous rasH2 Transgenic Mice	Heward J	20●●年●●月～20●●年●●月	Pfizer 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.5.3 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								
4.2.3.5.3.1	06GR298	Oral Pre- and Postnatal Development Study of SU-010398 in Rats	Cappon GD	20●●年●●月～20●●年●●月	Pfizer 米国	外国	社内資料	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験								
		該当資料なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7 その他の毒性試験								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.3.7.1 抗原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.4 依存性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.7 その他の試験								
4.2.3.7.7.1	LIA00269	Single-Dosage Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral (Gavage) Administration of SU-011248 L-malate on the Skin of Pigmented Rats	Jackman SM	2007年11月～2008年11月	米国	外国	社内資料	評価
4.3 参考文献								
4.3.1	SUT-PNET-R02	Antiangiogenic Therapy Elicits Malignant Progression of Tumors to Increased Local Invasion and Distant Metastasis	Páez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et al.	-	L'Hospitalet de Llobregat スペイン	外国	Cancer Cell	参考
4.3.2	SP0107	Evaluation of Sunitinib (Sutent®) Effects on Blood Pressure, Heart Rate, Myocardial Structure and Function by Telemetry and Echocardiography in Male Sprague Dawley Rats	Blasi ER and Heyen JR	2007年2月～2008年4月	Pfizer 米国	外国	社内資料	参考
4.3.3	SP0907	Assessment of the effects of SU011248 and SU012662 on Cardiac Function in the Guinea Pig Isolated Langendorff-Perfused Heart Model.	Steidl-Nichols JV	2008年2月	Pfizer 米国	外国	社内資料	参考
第5部 臨床試験報告書								
5.2 全臨床試験一覧表								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
		該当資料なし						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.3 <i>In Vitro</i> - <i>In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4.1	1000-0499-2	THE MEASUREMENT OF SU011248, SU012662, AND SU012487 IN K ₃ EDTA HUMAN PLASMA	Bioanalytical Systems, Inc.	2002年2月	Bioanalytical Systems, Inc., 米国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.1.4.2	1000-05793-002	DETERMINATION OF SU011248 AND SU012662 IN K ₂ EDTA HUMAN PLASMA	Bioanalytical Systems, Inc.	2006年7月	Bioanalytical Systems, Inc., 米国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
		該当資料なし						

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.3.2 患者におけるP/K及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.2.1(5.3.5.2.1と同様)	A6181193	根治切除不能な進行再発・転移高分化型膵内分泌腫瘍患者を対象としたスニチニブの第2相試験	-	2010年7月～2011年7月(データカットオフ)	-	国内	社内資料	評価
5.3.3.2.2(5.3.5.2.2と同様)	RTKC-0511-015	A Phase II Study of the Efficacy and Safety of SU011248 in Patients with Advanced Unresectable Neuroendocrine Tumor	-	2003年3月～2005年11月	-	外国	社内資料	参考
5.3.3.2.3(5.3.5.2.3と同様)	A6181047	A Phase 2 Efficacy and Safety Study of SU011248 Administered in a Continuous Daily Regimen in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor	-	2005年9月～2008年4月	-	外国	社内資料	参考
5.3.3.2.4(5.3.5.2.4と同様)	A6181061	A Phase 2 Efficacy and Safety Study of SU011248 Administered in a Continuous Daily Regimen in Patients with Cytokine-Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma	-	2005年5月～2008年5月	-	外国	社内資料	参考
5.3.3.2.5(5.3.5.2.5と同様)	A6181110	A Phase II Efficacy and Safety Study of Sunitinib Malate (SU011248) Administered in a Continuous Daily Regimen in Patients with Advanced (First-Line) Renal Cell Cancer	-	2006年9月～2009年4月	-	外国	社内資料	参考
5.3.3.2.6(5.3.5.2.6と同様)	A6181107	Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Sunitinib Malate (SU-011248) or Capecitabine in Subjects With Advanced Breast Cancer who Failed Both a Taxane and an Anthracycline Chemotherapy Regimen or Failed With a Taxane and for Whom Further Anthracycline Therapy is not Indicated	-	2006年11月～2009年7月(データカットオフ)	-	国際共同	社内資料	参考
5.3.3.3 内因性要因を検討したP/K試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討したP/K試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.5 バイオレジェンションP/K試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.4 臨床薬力学（P/D）試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるP/D試験及びP/K/P/D試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.4.2 患者におけるP/D試験及びP/K/P/D試験報告書								
		該当資料なし						

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1.1	A618111	A Phase III Randomized, Double-Blind Study of Sunitinib (SU011248, Sutent®) Versus Placebo in Patients with Progressive Advanced/Metastatic Well-Differentiated Pancreatic Islet Cell Tumors	-	2007年6月～2009年4月	-	外国	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2.1	A618193	根治切除不能な進行再発・転移高分化型膵内分泌腫瘍患者を対象としたスニチニブの第2相試験	-	2010年7月～2011年7月(データカットオフ)	-	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2	RTKC-0511-015	A Phase II Study of the Efficacy and Safety of SU011248 in Patients with Advanced Unresectable Neuroendocrine Tumor	-	2003年3月～2005年11月	-	外国	社内資料	参考
5.3.5.2.3	A6181047	A Phase 2 Efficacy and Safety Study of SU011248 Administered in a Continuous Daily Regimen in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor	-	2005年9月～2008年4月	-	外国	社内資料	参考
5.3.5.2.4	A6181061	A Phase 2 Efficacy and Safety Study of SU011248 Administered in a Continuous Daily Regimen in Patients with Cytokine-Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma	-	2005年5月～2008年5月	-	外国	社内資料	参考
5.3.5.2.5	A6181110	A Phase II Efficacy and Safety Study of Sunitinib Malate (SU011248) Administered in a Continuous Daily Regimen in Patients with Advanced (First-Line) Renal Cell Cancer	-	2006年9月～2009年4月	-	外国	社内資料	参考
5.3.5.2.6	A6181107	Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Sunitinib Malate (SU-011248) or Capecitabine in Subjects With Advanced Breast Cancer who Failed Both a Taxane and an Anthracycline Chemotherapy Regimen or Failed With a Taxane and for Whom Further Anthracycline Therapy is not Indicated	-	2006年11月～2009年7月(データカットオフ)	-	国際共同	社内資料	参考
5.3.5.2.7	A6181170	A Multinational, Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Sunitinib Malate Versus Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma(安全性データのみ添付)	-	2008年7月～2010年10月(データカットオフ)	-	国際共同	社内資料	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3.1	A6181111	A Phase III Randomized, Double-Blind Study of Sunitinib (SU011248, Sutent®) Versus Placebo in Patients with Progressive Advanced/Metastatic Well-Differentiated Pancreatic Islet Cell Tumors: 追加報告書	-	2007年8月～2010年6月	-	外国	社内資料	参考
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書								
5.3.5.4.1	A6181004	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of SU011248 in the Treatment of Patients with Imatinib Mesylate (Gleevec®, Glivec®)-Resistant or Intolerant Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor (Revised Tablesのみ添付)	ファイザー社	-	-	外国	社内資料	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6.1		Periodic Safety Update Report (2010年2月1日～2011年1月31日)	ファイザー社	-	-	外国	社内資料	参考
5.3.6.2		特定使用成績調査最終報告書	ファイザー社	-	-	国内	社内資料	参考
5.3.6.3		SUMMARY BRIDGING REPORT for SUNITINIB (2006年1月26日～2011年4月12日)	ファイザー社	-	-	外国	社内資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1	A6181193, A6181111, RTKC-0511-015, A6181047, A6181061, A6181110, A6181007, A6181170	症例一覧表	ファイザー社	-	-	国内及び外国	社内資料	参考
5.3.7.2	A6181193, A6181111, RTKC-0511-015, A6181047, A6181061, A6181110, A6181007, A6181170	有害事象一覧表	ファイザー社	-	-	国内及び外国	社内資料	参考
5.3.7.3	A6181193, A6181111, RTKC-0511-015, A6181047, A6181061, A6181110, A6181007, A6181170	重篤な有害事象一覧表	ファイザー社	-	-	国内及び外国	社内資料	参考
5.3.7.4	A6181193, A6181111, RTKC-0511-015, A6181047, A6181061, A6181110, A6181007, A6181170	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社	-	-	国内及び外国	社内資料	参考
5.3.7.5	A6181193, A6181111, RTKC-0511-015, A6181047, A6181061, A6181110, A6181007	臨床検査値推移表	ファイザー社	-	-	国内及び外国	社内資料	参考
5.4 参考文献								
5.4.1	-	医学大辞典 第2版	(総編集)伊藤正男, 井村裕夫, 高久史麿	-	-	国内	医学書院, 20090215発行	参考
5.4.2	-	日本における膵内分泌腫瘍の疫学	伊藤鉄英, 田中雅夫, 笹野公伸, 他	-	-	国内	脾臓, 2008;23:654-9.	参考
5.4.3	-	膵内分泌腫瘍の診断と治療	松林宏行, 福富晃, 朴成和, 他	-	-	国内	癌と化学療法, 2009;36(10):1611-8.	参考
5.4.4	-	膵内分泌腫瘍の病理組織学的分類- WHO分類を中心に -	笹野公伸	-	-	国内	脾臓, 2008;23:660-4.	参考
5.4.5	-	WHO classification of tumours of the digestive system-4th edition	Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al	-	-	外国	International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, 2009.	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.6	-	Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma	Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, et al	-	-	外国	Neuroendocrinology 2006;84(3):196-211.	参考
5.4.7	-	Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors	McCollum AD, Kulke MH, Ryan DP, et al	-	-	外国	Am J Clin Oncol 2004;27(5):485-8.	参考
5.4.8	-	Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors.	Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al	-	-	外国	N Engl J Med 2011;364(6):501-13.	参考
5.4.9	-	Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors	Yao JC, Shah MH, Ito T, et al	-	-	外国	N Engl J Med 2011;364(6):514-23.	参考
5.4.10	-	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) version 1.2011	NCCN	-	-	外国	Neuroendocrine Tumors 2011. Available from: URL: http://www.nccn.org/index.asp .	参考
5.4.11	-	膵内分泌腫瘍の診断と内科的治療 - 1. インスリノーマ -	五十嵐久人, 河邊順, 伊藤鉄英	-	-	国内	膵臓, 2008;23(6):676-84.	参考
5.4.12	-	膵内分泌腫瘍の診断と内科的治療 - 2. ガストリノーマ -	河本泉, 今村正之	-	-	国内	膵臓, 2008;23(6):685-90.	参考
5.4.13	-	膵内分泌腫瘍の診断と内科的治療 - 3. その他の稀な機能性膵内分泌腫瘍 -	大塚隆生, 宮崎耕治	-	-	国内	膵臓, 2008;23(6):691-6.	参考
5.4.14	-	膵内分泌腫瘍の診断と内科的治療 - 4. 非機能性膵内分泌腫瘍 -	土井隆一郎, 増井俊彦, 上本伸二	-	-	国内	膵臓, 2008;23(6):697-702.	参考
5.4.15	-	NETの内科的治療 (化学療法)	河邊順, 伊藤鉄英, 高柳淑一	-	-	国内	Bio Clinica 2007;22(9):39-44.	参考
5.4.16	-	Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors	Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al	-	-	外国	J Clin Oncol 2008;26(20):3403-10.	参考
5.4.17	-	Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development	Faivre S, Demetri G, Sargent W, et al	-	-	外国	Nat Rev Drug Discov 2007;6:734-45.	参考
5.4.18		神経内分泌腫瘍の分子標的治療	海野倫明			国内	日消誌, 2010;107:392-5.	参考
5.4.19		Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy.	Tang PA, Bentzen SM, Chen Ex, et al.			外国	J Clin Oncol 2007;25(29):4562-8.	参考
5.4.20	-	Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer	Miksad RA, Zietemann V, Gothe R, et al	-	-	外国	Int J Technol Assess Health Care. 2008; 24(4):371-83.	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.21	-	肺癌登録報告 2007	田中雅夫	-	-	国内	肺癌, 2007;22:e400.	参考
5.4.22	-	肺癌登録報告 2007 ダイジェスト	江川新一, 当間宏樹, 大東弘明, 他	-	-	国内	肺癌, 2008;23:105-23.	参考
5.4.23	-	Incidence and Risk of Congestive Heart Failure in Patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with Sunitinib	Christopher JR, Youjin Je, Fabio ABS, et al	-	-	外国	JCO 2011. in press.	参考
5.4.24	-	Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors	Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al	-	-	外国	Ann Intern Med 2006;145:660-4.	参考
5.4.25	-	Tyrosine kinase inhibitors causing hypothyroidism in a patient on levothyroxine	De Groot JW, Links TP, Van der Graaf WT	-	-	外国	Ann Oncol 2006;17:1719-24.	参考
5.4.26	-	Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity	Wong E, Rosen LS, Mulay M, et al	-	-	外国	Thyroid 2007;17:351-5.	参考
5.4.27	-	Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects	Kollmannsberger C, Soulieres D, Wong R, et al	-	-	外国	CUAJ 2007;11:issue 2 Suppl:S41-S54.	参考
5.4.28	-	RISK MANAGEMENT PLAN FOR SUNITINIB MALATE IN GIST, MRCC, AND PANCREATIC NET Version: 10.0	ファイザー社	-	-	外国	社内資料	参考