

審査報告書

平成 25 年 7 月 9 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	スチバーガ錠 40mg
[一 般 名]	レゴラフェニブ水和物
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 25 年 4 月 19 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にレゴラフェニブ 40mg（レゴラフェニブ水和物として 41.49mg）を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項]	優先審査（平成 25 年 2 月 20 日付薬食審査発 0220 第 3 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[審 査 担 当 部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 25 年 7 月 9 日

[販 売 名] スチバーガ錠 40mg
[一 般 名] レゴラフェニブ水和物
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 4 月 19 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬のがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、既承認効能・効果である治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌において、本薬に特徴的な有害事象であると判断した事象（肝機能障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧・高血圧クレーゼ）等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍
(下線部追加)

[用法・用量] 通常、成人にはレゴラフェニブとして 1 日 1 回 160mg を食後に 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクル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。
(追加・変更なし)

審査報告 (1)

平成 25 年 5 月 27 日

I. 申請品目

[販売名]	スチバーガ錠 40mg
[一般名]	レゴラフェニブ水和物
[申請者]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 19 日
[剤形・含量]	1 錠中にレゴラフェニブ 40mg (レゴラフェニブ水和物として 41.49mg) を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、 <u>切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはレゴラフェニブとして 1 日 1 回 160mg を食後に 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクル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。 (変更なし)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

レゴラフェニブ水和物（以下、「本薬」）は、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）、アンジオポエチン受容体（TIE2）、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）、幹細胞増殖因子受容体（KIT）、RET、BRAF 等のチロシンキナーゼのリン酸化を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている抗悪性腫瘍剤である。

本薬は、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能・効果として、2013 年 3 月に承認されている。

(2) 開発の経緯等

海外では、Bayer HealthCare 社により、20 年 月 から固形癌患者を対象とした第 I 相試験（11650 試験）が実施された。また、20 年 月 からイマチニブメシル酸塩（以下、「イマチニブ」）及びスニチニブリンゴ酸塩（以下、「スニチニブ」）に対して病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する消化管間質腫瘍（以下、「GIST」）患者を対象とした医師主導第 II 相試験（14935 試験）が実施された。その後、20 年 月 からイマチニブ及びスニチニブに対して病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者を対象とした第 III 相試験（以下、「14874 試験」）が本邦を含む 17 カ国で実施された。米国では、14874 試験を主要な試験成績として、2012 年 8 月に本薬の承認申請が行われ、「Locally advanced, unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) who have been previously treated with imatinib mesylate and sunitinib malate.」を効能・効果として 2013 年 2 月に承認された。

2013 年 4 月時点において、本薬の GIST に関する適応は、米国及びチリで承認されている。

本邦では、20 年 月 から固形癌患者を対象とした第 I 相試験（13172 試験）が実施され、その後、20 年 月 から 14874 試験の国内での患者登録が開始された。申請者は、「治

癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に係る承認申請中の 2012 年 12 月 ■ 日に、14874 試験を主要な試験成績として、「切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍」に係る承認申請を行った。2013 年 3 月 25 日に、本薬が「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能・効果として承認されたことに伴い、「切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍」に係る承認申請時と同一の申請データパッケージで、2013 年 4 月 19 日に、新効能医薬品としての承認事項一部変更承認申請（以下、「一部変更承認申請」）がなされた。

なお、2012 年 12 月 ■ 日付の「切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍」に係る本薬の承認申請は優先審査の対象となる旨が通知されているが（平成 25 年 2 月 20 日付薬食審査発 0220 第 3 号）、2013 年 4 月 19 日付の一部変更承認申請について、申請データパッケージに変更はないことから、引き続き優先審査の対象とすることとされている（平成 25 年 5 月 7 日付事務連絡「医薬品の優先審査について」）。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本項では、レゴラフェニブ水和物（以下、「本薬」）の投与量は、有効成分であるレゴラフェニブ量として記載する。

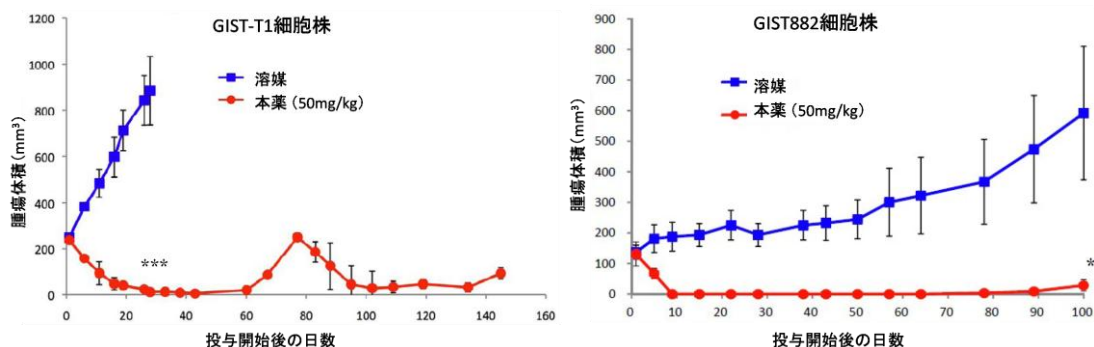
効力を裏付ける試験

消化管間質腫瘍由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用（報告書 A62439）

in vivo :

ヒト消化管間質腫瘍（以下、「GIST」）由来 GIST-T1 細胞株及び GIST882 細胞株を皮下移植した胸腺欠損マウス（ヌードマウス）に対して、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。GIST-T1 細胞株では、移植 21 日後（平均腫瘍体積：約 240mm³）より、本薬 50mg/kg を 1 日 1 回（以下、「QD」）、47 日間連日経口投与し、腫瘍体積が算出された（下図：左）。また、GIST882 細胞株では、移植 70 日後（平均腫瘍体積：約 130mm³）より、本薬 50mg/kg を QD、100 日間連日経口投与し、腫瘍体積が算出された（下図：右）。

その結果、対照（溶媒）群と比較して、GIST-T1 細胞株では本薬投与 28 日後、GIST882 細胞株では本薬投与 100 日後に本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。また、GIST-T1 細胞株移植マウスにおいて、本薬投与開始 48 日後から 77 日後まで休薬した結果、腫瘍が再増殖し、本薬投与開始 77 日後には平均腫瘍体積が約 249mm³に達したが、78 日後から本薬の投与を再開した結果、腫瘍の増殖が再度抑制された。



本薬の腫瘍増殖抑制作用（GIST-T1 細胞株及び GIST882 細胞株）

平均値±標準誤差、n=9（GIST-T1 細胞株）、n=5（GIST882 細胞株）

***：対照（溶媒）群（本薬投与開始 28 日後）に対して $p < 0.001$ 、*：対照（溶媒）群（本薬投与開始 100 日後）に対して $p < 0.05$ （いずれも Student's *t* 検定）、GIST-T1 細胞株移植マウス及び GIST882 細胞株移植マウスの本薬群では、それぞれ 4 例及び 1 例において本薬投与との関連が否定できない死亡が確認された。

以上の結果より、GIST に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が示された、と申請者は説明し

ている。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、イマチニブメシル酸塩（以下、「イマチニブ」）及びスニチニブリンゴ酸塩（以下、「スニチニブ」）に耐性となった GIST に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

イマチニブ及びスニチニブに耐性となった GIST に対する本薬の有効性について

本承認申請における主要な臨床試験である国際共同第Ⅲ相試験（以下、「14874 試験」）では、イマチニブ及びスニチニブに対して病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者を対象として実施された。機構は、イマチニブ及びスニチニブに耐性となった GIST 患者に対して、本薬の有効性が認められる機序について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

イマチニブ及びスニチニブに耐性となる機序について、現時点において解明されているとは言えないものの、幹細胞増殖因子受容体（以下、「KIT」）遺伝子及び血小板由来増殖因子受容体（以下、「PDGFR」）- α 遺伝子の activation loop 領域の変異と主に関連していると考えられている（Clin Cancer Res 2005; 11: 4182-90、J Clin Oncol 2008; 26: 5352-9、Clin Cancer Res 2009; 15: 6862-70）。加えて、KIT や PDGFR- α の下流の BRAF 遺伝子及び KRAS 遺伝子の変異が関連している可能性等が示唆されている（Genes Chromosomes Cancer 2008; 47: 853-9）。

他方、GIST に対する本薬、イマチニブ及びスニチニブの作用機序は、それぞれ下表のとおり報告されている（Blood 2005; 105: 2640-53、Mol Cancer Ther 2012; 11: 1770-80、Int J Cancer 2011; 129: 245-55 等）。なお、本薬は、イマチニブ及びスニチニブ耐性の主要な原因とされている KIT 遺伝子の activation loop 領域の変異のうち、D816V 変異の活性は阻害しない（「平成 25 年 3 月 4 日付審査報告書 スチバーガ錠 40mg」参照）。

本薬、イマチニブ及びスニチニブの作用機序

		イマチニブ	スニチニブ	本薬
KIT 遺伝子変異	juxtamembrane 領域	阻害する	阻害する	阻害する
	ATP binding pocket 領域	阻害しない	阻害する	阻害する
	activation loop 領域 : D816H、D820Y、N822K	阻害しない	阻害しない	阻害する
PDGFR- α 遺伝子変異	juxtamembrane 領域	阻害する	阻害する	阻害する
	activation loop 領域 : D842V	阻害しない	阻害しない	阻害する
血管新生		抑制しない	抑制する	抑制する
RAF ファミリー (BRAF _{V600E} 等)		阻害しない	阻害しない	阻害する

以上より、本薬は、イマチニブ及びスニチニブ耐性の主要な原因とされている KIT 遺伝子の activation loop 領域の変異のうち、D816H 変異、D820Y 変異、N822K 変異等、変異型によってはその活性を阻害すること等から、イマチニブ及びスニチニブに耐性となった GIST 患者に対しても有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の作用機序を踏まえると、D816H 変異、D820Y 変異又は N822K 変異によりイマチニブ及びスニチニブに耐性となった GIST 患者に対して、本薬の有効性は期待できると考える。

一方、イマチニブ及びスニチニブに耐性となった患者のうち、D816H、D820Y 及び N822K 以外の変異を有する GIST 患者に対する本薬の有効性については、薬理的な検討結果が得られておらず、不明と考える。また、下記の点も踏まえると、14874 試験に組み入れられた、イマチニブ及びスニチニブ耐性となった全患者に対して本薬の有効性が期待できるか否かについては、作用機序等に関する十分な検討はなされておらず、現時点では不明な点が残

されていると考える。

- 14874 試験に組み入れられた D816H 変異、D820Y 変異又は N822K 変異を有するイマチニブ及びスニチニブ耐性患者の割合が不明であること。
- イマチニブ及びスニチニブ耐性の機序における RAF ファミリーの寄与について不明であること。

イマチニブ及びスニチニブ耐性に関する遺伝子/分子レベルの情報については、本薬の患者選択に有益な情報となる可能性があることから、今後も収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本承認申請では、非臨床に関する薬物動態（以下、「PK」）試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、初回申請時以降に、本薬の薬物動態学的相互作用等に関する新たな試験成績が得られていれば説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

初回承認申請以降に、本薬並びに本薬の活性代謝物である M-2（ピリジン N-オキサイド体）及び M-5（ピリジン N-オキサイド アミド体）に関して、下記 (1) 及び (2) の非臨床 PK 試験成績が新たに得られている。

(1) 吸収、代謝及び排泄

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、M-2 及び M-5 のヒト消化管膜透過性が検討された。M-2 及び M-5（各 5µmol/L）の頂側膜側から基底膜側への見かけの透過係数 ($P_{app A \rightarrow B}$) はそれぞれ 148 及び 113nm/sec であり、膜透過性が高いとされるフルバスタチン (175nm/sec) より低値であったものの、膜透過性が低いとされるシメチジン（同 26.3nm/sec）より数倍高値を示したことから、M-2 及び M-5 の膜透過性は比較的高いと考えられた。また、M-2 及び M-5 の見かけの排出比*（以下、「排出比」）はそれぞれ 0.462 及び 0.477 であったことから、いずれも頂側膜側から基底膜側へ能動輸送されることが示唆された。

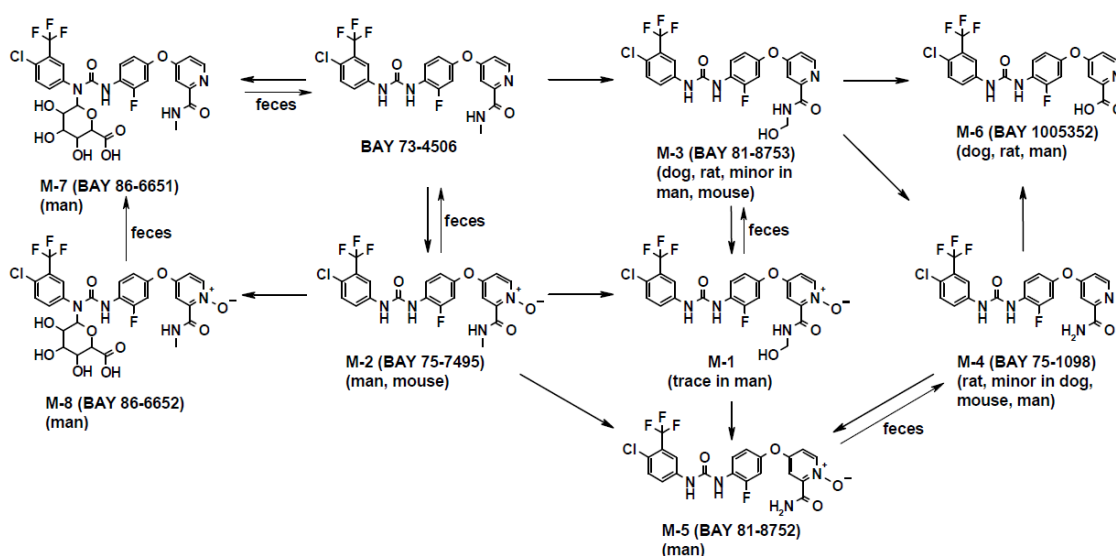
* : $P_{app A \rightarrow B}$ と基底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数 ($P_{app B \rightarrow A}$) との比 ($P_{app B \rightarrow A} / P_{app A \rightarrow B}$)

雄性ラットに ^{14}C 標識した M-2 1mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中、尿中、糞中及び胆汁中（胆管カニューレーションによる）の M-2 及びその代謝物が検討された。血漿中放射能の AUC_{0-48h} に占める本薬、M-2、M-3（N-ヒドロキシメチル体）、M-4（アミド体）及び M-5 の割合はそれぞれ 4.1、47.6、5.8、8.6 及び 33.7% であった。投与 24 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与量に対する%、以下、同様）はそれぞれ 1.14 及び 75.7% であり、糞中への本薬、M-2、M-3、M-4 及び M-5 の排泄率はそれぞれ 14.5、0.709、48.9、8.44 及び 1.06% であった。胆管カニューレーションを施したラットでは、投与 24 時間後までの放射能の尿中及び胆汁中ではそれぞれ 0.758 及び 32.0% であり、糞中排泄率は糞便量の差異に起因すると考えられる個体間変動が大きく、0.209~16.2% であった。胆汁中への本薬、M-1（ピリジン N-オキサイド N-ヒドロキシメチル体）、M-2、M-3 及び M-5 の排泄率はそれぞれ 0.220、15.8、4.82、1.27 及び 6.02% であった。以上より、ラットにおいて M-2 は主に M-1 を介して M-5 に代謝され、それらは主に胆汁中排泄される。その後、M-2、M-1 及び M-5 は消化管内でそれぞれ本薬、M-3 及び M-4 に還元され糞中排泄されるが、一部は還元後に再吸収されたと考えられた。

雄性ラットに 3H 標識した M-5 1mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中、尿中、糞中及び胆汁中（胆管カニューレーションによる）の M-5 及びその代謝物が検討された。血漿中の主成分は M-5 であり、血漿中放射能の AUC_{0-48h} に占める M-5 及び M-4 の割合はそれぞれ 85.7 及び 6.6% であった。投与 24 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与量に対する%、

以下同様)はそれぞれ 1.20 及び 47.0%であり、糞中への M-4、M-5 及び M-6 (カルボン酸体)の排泄率はそれぞれ 43.6、0.558 及び 2.20%であった。胆管カニュレーションを施したラットでは、投与 24 時間後までの放射能の尿中、糞中及び胆汁中はそれぞれ 1.09、18.1 及び 33.2%であり、M-4、M-5 及び M-6 の糞中への排泄率はそれぞれ 17.1、<0.03 及び 0.511%、胆汁中への排泄率はそれぞれ 0.776、23.4 及び 7.19%であった。以上より、ラットにおいて M-5 は主に胆汁中に排泄され、一部は消化管に排泄される。その後、消化管内で M-4 に還元され糞中排泄されるが、一部の M-4 は再吸収された後、M-6 に代謝されると考えられた。

上記の M-2 及び M-5 の代謝及び排泄に関する *in vivo* 試験成績及び初回申請時の資料(「スチバーガ錠 40mg 初回承認申請時資料概要」参照)から、本薬の代謝経路は以下のように推定される。



本薬 (BAY73-4506) の推定代謝経路

(2) 薬物動態学的相互作用

ヒト P-糖タンパク (以下、「P-gp」) を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株 (以下、「LLC-PK1 細胞株」) を用いて、P-gp を介した M-2 及び M-5 の輸送が検討された。M-2 の 2 及び 10 μ mol/L における排出比はそれぞれ 3.3 及び 1.5 であり、いずれも LLC-PK1 細胞株より高値を示した。また、2 μ mol/L における排出比は P-gp を阻害するとされる Ivermectin の添加により 1.2 に低下した。M-5 の 2 及び 10 μ mol/L における排出比はそれぞれ 6.1 及び 4.2 であり、いずれも LLC-PK1 細胞株より高値を示した。また、Ivermectin の添加によりそれぞれ 1.6 及び 1.3 に低下した。以上から、M-2 及び M-5 は P-gp の基質であり、M-2 では 10 μ mol/L において P-gp による輸送が飽和したと考えられた。

ヒト Breast cancer resistance protein (以下、「BCRP」) を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株 (以下、「MDCK II-BCRP 細胞株」) を用いて、BCRP を介した M-2 及び M-5 の輸送が検討された。M-2 の 2 及び 10 μ mol/L における排出比はそれぞれ 0.60 及び 0.35 であり、MDCK II 細胞株と同程度であった。0.2 μ mol/L では基底膜側の M-2 濃度が定量下限未満であり $P_{app A \rightarrow B}$ は算出できなかったが、 $P_{app B \rightarrow A}$ は 195nm/sec と算出され、これは MDCK II 細胞株での $P_{app B \rightarrow A}$ (頂側膜側の M-2 濃度が定量下限未満であり算出できず) より高値であった。M-5 の 2 及び 10 μ mol/L における排出比はそれぞれ 2.4 及び 0.59 であり、2 μ mol/L では MDCK II 細胞株より高値を示した。また、2 μ mol/L における排出比は BCRP を阻害するとされる KO143 の添加により 0.37 に低下した。以上から、M-5 は BCRP の基質であり、10 μ mol/L ではその輸送が飽和したと考えられた。また、M-2 の $P_{app B \rightarrow A}$ は 0.2 μ mol/L において MDCK II 細胞株より高値を示したこと、及び臨床使用時の定常状態における血漿中 M-2 の非結合型

濃度の C_{max} は約10nmol/Lであることを踏まえると、臨床使用時の濃度においてM-2はBCRPの基質となる可能性が示唆された。

ヒト肝細胞を用いて、有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）1及びOCT3を介したMethylphenylpyridinium（以下、「Mpp⁺」）の肝細胞への取込みに対する本薬、M-2及びM-5の阻害作用が検討された。本薬、M-2及びM-5存在下（各0.1～30 μ mol/L）でのMpp⁺の取込みは溶媒対照のそれぞれ99.2～131、114～145及び100～147%であり、臨床使用時の血漿中濃度（定常状態における本薬、M-2及びM-5の C_{max} はそれぞれ約8、6及び6 μ mol/L）を超える濃度範囲において、本薬、M-2及びM-5のOCT1及びOCT3に対する阻害作用は認められなかった。

ヒト肝細胞をサンドイッチ培養（In Vitro Cell Dev Biol Anim 2001; 37: 380-5）し、Multidrug resistance-associated protein 2（以下、「MRP2」）を介したCarboxydichlorofluorescein（以下、「CDF」）の微小胆管への排泄に対する阻害作用が検討された結果、本薬、M-2及びM-5（各1～50 μ mol/L）による阻害作用は認められなかった。

ヒトMRP2を発現させた細胞から調製した膜小胞を用いて、MRP2を介した本薬、M-2及びM-5の膜小胞内への取込み、並びにMRP2を介したCDFの取込みに対する本薬、M-2及びM-5の阻害作用が検討された。アデノシン三リン酸（ATP）存在下と非存在下、及びMRP2を阻害するとされるMK571存在下と非存在下とで、膜小胞内への本薬、M-2及びM-5の取込みはいずれも変化せず、本薬、M-2及びM-5はMRP2の基質ではないと考えられた。また、本薬、M-2及びM-5（各0.1～100 μ mol/L）のCDFの取込みに対する明らかな阻害作用は認められなかった。

機構は、上記*in vitro*試験において、M-2及びM-5はいずれもP-gp及びBCRPの基質であることが示唆されていることから、P-gp及びBCRPに影響を及ぼす薬剤との併用投与に関して注意喚起する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

以下の理由より、P-gp及びBCRPに影響を及ぼす薬剤の併用投与がM-2及びM-5のPKに及ぼす影響は小さいと考えられることから、当該薬剤との併用投与について注意喚起する必要はないと考える。

- M-2は、P-gp及びBCRPが関与すると考えられる胆汁中排泄の他に、CYP3A4によるM-5への代謝及びUGT1A9によるM-8（ピリジンN-オキサイドN-グルクロン酸抱合体）への代謝を介した経路によっても消失すると考えること（「平成25年3月4日付審査報告書 スチバーガ錠40mg」参照）。
- M-5は、胆汁中に排泄された後、消化管内でM-4に還元されて再吸収され、再度M-5へと代謝されると考えられることから、M-5の胆汁中への排泄量の変動は、結果的にM-5の曝露量に大きな影響を及ぼさないと考えること。
- 本薬及びM-2はP-gp及びBCRPを阻害することから、定常状態におけるM-2及びM-5のPKは、既に自身のP-gp及びBCRP阻害作用による影響を受けている可能性があること。

機構は、以下のように考える。

M-2の消失に胆汁中排泄がどの程度関与するか明確でないこと、及びM-5の消失にはM-4を介したM-6への代謝経路も関与することが示唆されていることから、P-gp及びBCRPに影響を及ぼす薬剤との併用投与によりM-2及びM-5のPKが変動する可能性は否定できないと考える。したがって、M-2及びM-5が、P-gp及びBCRPの基質となることについて、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

消化管間質腫瘍（以下、「GIST」）患者を対象として、レゴラフェニブ水和物（以下、「本薬」）単独投与時の未変化体、並びに活性代謝物である M-2（ピリジン N-オキサイド体）及び M-5（ピリジン N-オキサイド アミド体）の薬物動態（以下、「PK」）が検討された。

(1) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.3：14935 試験<20■■年■月～20■■年■月>）

イマチニブメシル酸塩（以下、「イマチニブ」）及びスニチニブリンゴ酸塩（以下、「スニチニブ」）に対して病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者 34 例（PK 解析対象は 16 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬 160mg を低脂肪の朝食摂取後に 1 日 1 回（以下、「QD」）、3 週間連日投与後 1 週間休薬する投与スケジュールで反復経口投与し、第 1 サイクルの 15 日目に本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の PK が検討された（下表）。

本薬、M-2 及び M-5 の PK パラメータ（第 1 サイクル、15 日目）

	本薬	M-2	M-5
AUC _{0-24h} (mg·h/L)	59.73 (63)	33.56 (110)	18.10 (145)
C _{max} (mg/L)	3.96 (61)	2.07 (106)	1.17 (140)
t _{max} (h) *	2.0 (0, 24)	2.0 (0, 24)	1.3 (0, 24)

幾何平均（変動係数%）、n=16、*：中央値（範囲）

(2) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1：14874 試験<20■■年■月～実施中（データカットオフ：20■■年■月■日）>）

イマチニブ及びスニチニブによる治療で病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者 199 例（PK 解析対象は 80 例）を対象に、Best supportive care（以下、「BSC」）下における本薬群とプラセボ群との有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が実施された。本薬 160mg を低脂肪（総熱量に占める脂肪の割合が 30% 未満）の朝食摂取後に QD、3 週間連日投与後 1 週間休薬する投与スケジュールで反復経口投与し、本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の PK が検討され、当該 PK データを用いて母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された（「(3) PPK 解析」の項参照）。

(3) PPK 解析

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（14387 試験）の PPK 解析（「平成 25 年 3 月 4 日付審査報告書 スチバーガ錠 40mg」参照）で構築された PK モデルを基に、14874 試験及び 14387 試験の PK データ（461 例、4,035 測定点）を用いて、非線形混合効果モデル（NONMEM）による PPK 解析が実施された。本薬、M-2 及び M-5 の PK は、14387 試験の PPK 解析で構築された PK モデルと同様のモデルにより記述された。PK に対する有意な共変量として、14387 試験の PPK 解析で選択された共変量に加えて、本薬の CL については「試験」及び「Body mass index」（以下、「BMI」）が選択され、本薬の CL は、14387 試験に比べて 14874 試験で高値を示し、また、BMI の増加に伴い低下した。M-2 の Michaelis-Menten 定数（KM-M2）及び M-2 から M-5 への代謝割合（FRM5）については「人種」及び「試験」が選択され、M-2 及び M-5 の曝露量は、白人に比べてアジア人で低値を示し、また、14387 試験に比べて 14874 試験で低値を示した。

<審査の概略>

(1) GIST と結腸・直腸癌との PK の差異について

機構は、GIST と既承認癌腫である結腸・直腸癌との PK の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（11650 試験）の拡大コホート（コホート 9）において結腸・直腸癌患者での PK が検討され、第 1 サイクルの 21 日目における AUC_{0-24h} 及び C_{max}（幾何平均（変動係数%））は、本薬ではそれぞれ 50.3mg·h/L（85.5）及び 3.45mg/L

(62.8)、M-2 ではそれぞれ 48.1mg・h/L (88.5) 及び 3.17mg/L (72.4)、M-5 ではそれぞれ 64.6mg・h/L (182) 及び 3.99mg/L (174) であった(「平成 25 年 3 月 4 日付審査報告書 スチバーガ錠 40mg」参照)。なお、当該試験で使用された製剤は、14935 試験で使用された製造販売用製剤に比べて、M-2 及び M-5 の AUC 及び C_{max} がやや低下することが示されている。

当該試験と GIST 患者を対象とした 14935 試験の成績を比較した結果、下記の理由から、GIST と結腸・直腸癌との間で、本薬、M-2 及び M-5 の PK に明らかな差異は見出されていないと考えられた。

- 14935 試験(GIST)と 11650 試験の拡大コホート(結腸・直腸癌)における本薬の AUC_{0-24h} 及び C_{max} は同様であったこと。
- M-2 の AUC_{0-24h} 及び C_{max} は 11650 試験に比べて 14935 試験で低値を示したものの、14935 試験における M-2 の曝露量は、固形癌、肝細胞癌及び腎細胞癌の患者を対象とした他の臨床試験で観察された曝露量(定常状態の AUC_{0-24h} 及び C_{max} はそれぞれ 8.64~56.0mg・h/L 及び 0.862~3.7mg/L)の範囲内であり、癌腫間で M-2 の PK に明らかな差異はないと考えられたこと。
- M-5 の AUC_{0-24h} 及び C_{max} は 11650 試験に比べて 14935 試験で低値を示したが、M-5 の $t_{1/2}$ は長く、15 日目では多くの患者で定常状態に達していない可能性があるため、両試験間での曝露量の差異は、PK 測定日の違い(11650 試験: 21 日目、14935 試験: 15 日目)に起因すると考えられたこと。

また、14874 試験及び 14387 試験の PPK 解析の結果、本薬、M-2 及び M-5 の PK に対する有意な共変量として「試験」が選択され、「試験」の PK に対する影響は本薬に比べて M-2 及び M-5 の PK で大きかったが、本薬、M-2 及び M-5 の曝露量の個体間変動の大きさを踏まえると、「試験」が本薬、M-2 及び M-5 の PK に及ぼす影響は臨床的に重要でないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

14935 試験における M-2 の曝露量は他の臨床試験で観察された曝露量の範囲内である旨を申請者は説明している。しかしながら、機構は、比較対象とした臨床試験には、欧米人と比較して M-2 の曝露量が低値傾向を示す日本人を対象とした臨床試験等も含まれており(「平成 25 年 3 月 4 日付審査報告書 スチバーガ錠 40mg」参照)、当該比較考察には限界があり、また、M-2 及び M-5 については、結腸・直腸癌に比べて GIST で曝露量が低値を示す可能性が示唆されていると考える。ただし、両癌腫間で本薬の PK に明らかな差異は認められていないと考えること、M-2 及び M-5 の曝露量の個体間変動の大きさを考慮すると、両癌腫間での M-2 及び M-5 の曝露量の差異の臨床的意義は明確ではないと考えること等から、GIST に対して結腸・直腸癌と同一の用法・用量を設定することは、PK の観点からは許容可能と考える。

(2) 日本人と外国人との PK の差異について

機構は、GIST 患者における日本人と外国人の PK の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

14874 試験において、日本人患者(9 例)及び欧米人を含む非アジア人患者(60 例)に対して、本薬 160mg QD を 3 週間連日投与したときの AUC_{0-24h} の推定値(中央値(範囲))は、本薬ではそれぞれ 66.3(37.5, 118) 及び 57.3(27.3, 140) mg・h/L、M-2 ではそれぞれ 44.1(11.5, 177) 及び 39.0(7.9, 210) mg・h/L、M-5 ではそれぞれ 31.9(5.5, 308) 及び 45.9(2.7, 446) mg・h/L であった。日本人患者数は 9 例と極めて限られているものの、日本人及び欧米人を含む非アジア人の GIST 患者の間で本薬、M-2 及び M-5 の AUC_{0-24h} に明らかな差異は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

14874 試験成績から、日本人及び欧米人を含む非アジア人の GIST 患者の間で本薬、M-2 及び M-5 の PK が明らかに異なる傾向は認められていないと考える。ただし、14874 試験における日本人患者数は 9 例と極めて限られていること、並びに初回承認申請時に提出された資料において欧米人と比較して日本人で本薬、M-2 及び M-5 の曝露量は低値傾向を示していること（「平成 25 年 3 月 4 日付審査報告書 スチバーガ錠 40mg」参照）から、日本人と外国人における PK の異同及びその要因については、引き続き公表論文等を含めて情報収集していく必要があると考える。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅱ相試験 2 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	共同国際	14874	Ⅲ	切除不能又は遠隔転移を有する GIST	199 ①133 ②66	BSC 下で、①本薬 160mg 又は②プラセボを 3 週間連日投与、1 週間休薬で経口投与	有効性 安全性
参考	海外	14935	Ⅱ	切除不能又は遠隔転移を有する GIST	34	本薬 160mg を 3 週間連日投与、1 週間休薬で経口投与	安全性 PK
	海外	14596	Ⅱ	Child-Pugh A の肝予備能を有する肝細胞癌	36	本薬 160mg を 3 週間連日投与、1 週間休薬で経口投与	安全性

GIST：消化管間質腫瘍、BSC：best supportive care

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : 14874 試験<20■■年■■月～実施中(データカットオフ:20■■年■■月■■日)>)

イマチニブ及びスニチニブに対して病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者 (目標症例数: 170 例*) を対象に、BSC 下における本薬群とプラセボ群との有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、日本を含む 17 カ国、57 施設で実施された。

*: 試験計画時には無増悪生存期間 (Progression free survival、以下、「PFS」) の目標イベント数は 122 件とされたが、最終的に目標症例数 170 例を上回る 199 例が登録されたことに基づき、PFS の目標イベント数は 144 件に変更された。

用法・用量は、本薬 1 回 160mg 又はプラセボを QD3 週間連日投与、1 週間休薬のスケジュールで経口投与することとされ、病勢進行又は治験中止基準に合致するまで継続投与された (二重盲検期)。また、病勢進行と判定された患者がプラセボ群の場合には、非盲検下で本薬を投与する機会が提供された (非盲検期)。病勢進行と判定された患者が本薬群の場合には、治験責任医師により非盲検下での投与継続が有益であると判断する限り継続できるとされたが、2 回目の病勢進行と判定された時点で投与を中止することとされた。なお、本薬は低脂肪 (総熱量に占める脂肪の割合が 30%未満) の朝食摂取後に約 240mL の水

とともに投与することとされた。

本試験に登録された 199 例（本薬群 133 例、プラセボ群 66 例）全例が最大の解析対象集団（Full analysis set、以下、「FAS」）とされ、有効性の解析対象とされた。また、本薬が投与されなかった 1 例を除外した 198 例（本薬群 132 例、プラセボ群 66 例）が安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた Modified RECIST Ver. 1.1*による中央画像判定に基づく PFS の解析結果は以下のとおりであった。

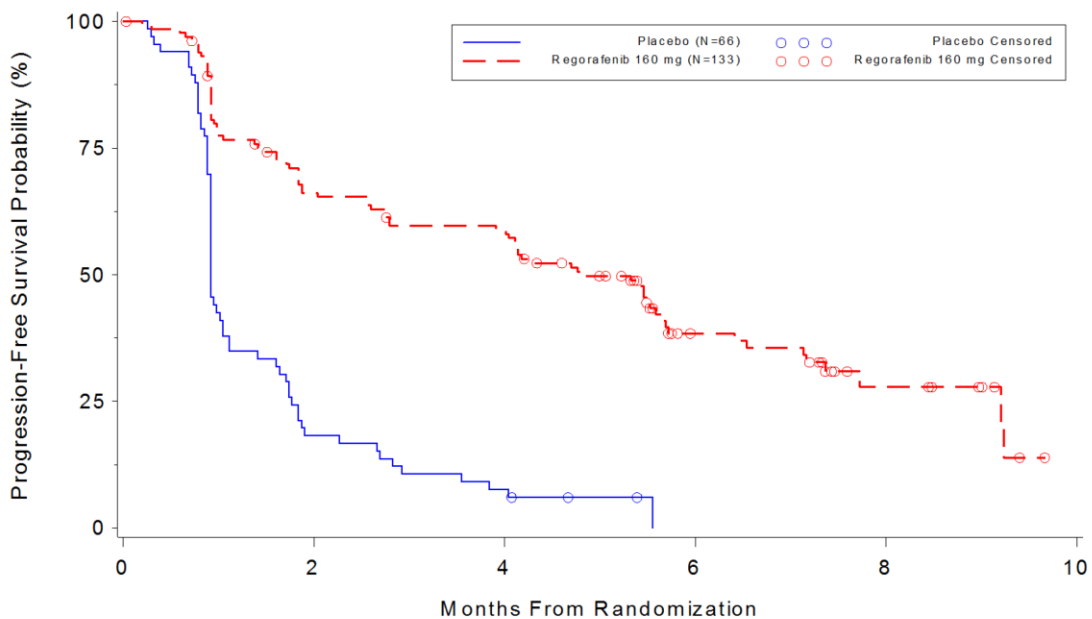
*：下記の①～④について修正がなされた RECIST。

①リンパ節は標的病変として選択しない。増大したリンパ節は非標的病変とする。②骨病変は標的病変として選択しない。③PET スキャンは画像評価として受け入れない。④既存の腫瘍内に新規の腫瘍が出現した場合には、当該病変が少なくとも 2cm で新規の GIST 病変として明らかであること、又は少なくとも 2 回の連続した画像評価により病変の増大が認められた場合「明らかな増悪」と判断する。

中央画像判定に基づく PFS の最終解析結果（FAS、20 年 月 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	133	66
死亡又は増悪数 (%)	81 (60.9)	63 (95.5)
中央値 [95%CI] (日)	147 [122, 173]	28 [28, 32]
ハザード比*1 [95%CI]	0.268 [0.185, 0.388]	
p 値 (片側) *2	<0.000001	

CI：信頼区間、*1：層別因子（治療ライン（三次治療、四次治療以降）及び地域（アジア、その他の地域）により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（治療ライン及び地域により層別）、有意水準片側 0.01



Patients at Risk

Placebo

12

5

0

0

Regorafenib 160 mg

82

72

27

9

中央画像判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS、20 年 月 日データカットオフ）

安全性について、二重盲検期における投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、本薬群 7/132 例 (5.3%)、プラセボ群 3/66 例 (4.5%) に認められた。これらの死亡例のうち、

病勢進行による死亡例（本薬群 4 例、プラセボ群 3 例）を除く患者の死因は、本薬群では、心停止、急性肝不全及び高窒素血症/代謝性アシドーシス各 1 例であった。このうち、心停止及び急性肝不全各 1 例については、本薬との因果関係が否定されなかった。非盲検期における投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、本薬群（二重盲検期の本薬群で病勢進行後も本薬が継続された群）3/41 例（7.3%）、プラセボ群（二重盲検期のプラセボ群で病勢進行後に本薬が投与開始された群）5/56 例（8.9%）に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡例（本薬群 2 例、プラセボ群 3 例）を除く患者の死因は、本薬群では、急性呼吸窮迫症候群 1 例、プラセボ群では、腎不全及び大腸穿孔各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

<参考資料>

海外臨床試験

1) 第Ⅱ相試験（5.3.5.2.2：14935 試験<20■年■月～20■年■月>）

切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者（目標症例数：34 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、4 施設で実施された。

本試験に登録された 34 例中 33 例に本薬が投与され、死亡は 6 例に認められた。病勢進行による死亡例（5 例）を除く患者の死因は、併存疾患（人工弁置換後の合併症）1 例であった。

2) 第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1：14596 試験<20■年■月～実施中 [データカットオフ：20■年■月■日]>）

Child-Pugh A の肝予備能を有する肝細胞癌患者（目標症例数：36 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、13 施設で実施された。

本試験に登録された 56 例中 36 例に本薬が投与され、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 8 例に認められた。死因は、中枢神経出血、肝機能障害/肝不全及び CTCAE 用語に該当しない死亡－疾患の増悪－再分類不能 2 例、血腫及び悪液質各 1 例であり、このうち、血腫 1 例については、本薬との因果関係は否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、イマチニブ及びスニチニブに対して病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

機構は、イマチニブ及びスニチニブに対して病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者を対象とした 14874 試験における対照群としてプラセボを設定した理由について説明を求めた。

申請者は、当該患者に対する治療は確立されていなかったことから、プラセボを対照群として設定した旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) 有効性の評価項目について

機構は、14874 試験の主要評価項目として Modified RECIST による中央画像判定に基づく PFS を設定した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

14874 試験の治験実施計画書第 1 版（20■年■月■日）では有効性評価に RECIST を用いることを規定していたが、治験運営委員会において、GIST 患者の腫瘍特性を有効性評価

に反映すべきであると指摘された。このため、治験実施計画書第2版（20■■年■■月■■日）への改訂時に、①既存の腫瘍内に新たに出現した進行性結節病変の評価、②測定機器、及び③測定不能病変について修正した Modified RECIST を用いることとした。なお、199 例全例において Modified RECIST を用いて有効性評価が行われた。

また、GIST 患者において、PFS が臨床的有用性を評価するためのエンドポイントとして適切であることを示した報告はないものの、当該患者に対する重要な治療目的の一つは患者の病勢進行を遅らせることである。

以上より、14874 試験の主要評価項目として Modified RECIST による中央画像判定に基づく PFS を設定することが適切と考えた。なお、一般に、PFS を全生存期間（Overall survival、以下、「OS」）の代替指標とするには限界があるものの、OS は病勢進行後に施行される後治療の影響を受け、多くの患者数と長い観察期間を要するのに対し、PFS は病勢進行までの薬剤による直接的な影響を評価でき、OS よりも少ない患者数で、かつ短期の観察期間で評価可能であると報告されている（NCI Cancer Bulletin 2008; 5: 8-9）。

機構は、以下のように考える。

切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者の有効性評価において、RECIST では既存の腫瘍内に新たに出現した進行性結節病変による疾患進行を評価できない可能性が指摘されていること（Radiology 2005; 235: 892-8）を踏まえると、Modified RECIST を用いることを規定したことは受け入れ可能と考える。

また、当該患者に対する真の治療目的は延命であることを踏まえると、副次評価項目とされた OS の結果を確認する必要があると考える。しかしながら、PFS の延長効果の大きさ等によっては、一定の臨床的意義を判断可能であると考えることから、本薬の有効性について、14874 試験において主要評価項目とされた PFS 等に基づいて総合的に評価を行うことは可能と判断した。

3) 有効性の評価結果について

14874 試験において、本薬群のプラセボ群に対する Modified RECIST を用いた中央画像判定に基づく PFS の優越性が検証された（「<提出された資料の概略><評価資料>国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。また、感度解析として実施された、Modified RECIST を用いた主治医判定に基づく PFS の結果は下表のとおりであった。

	本薬群	プラセボ群
例数	133	66
死亡又は増悪数（%）	48 (36.1)	51 (77.3)
中央値 [95%CI]（日）	224 [195, NE]	52 [29, 56]
ハザード比*1 [95%CI]	0.221 [0.141, 0.345]	
p 値（片側）*2	<0.000001	

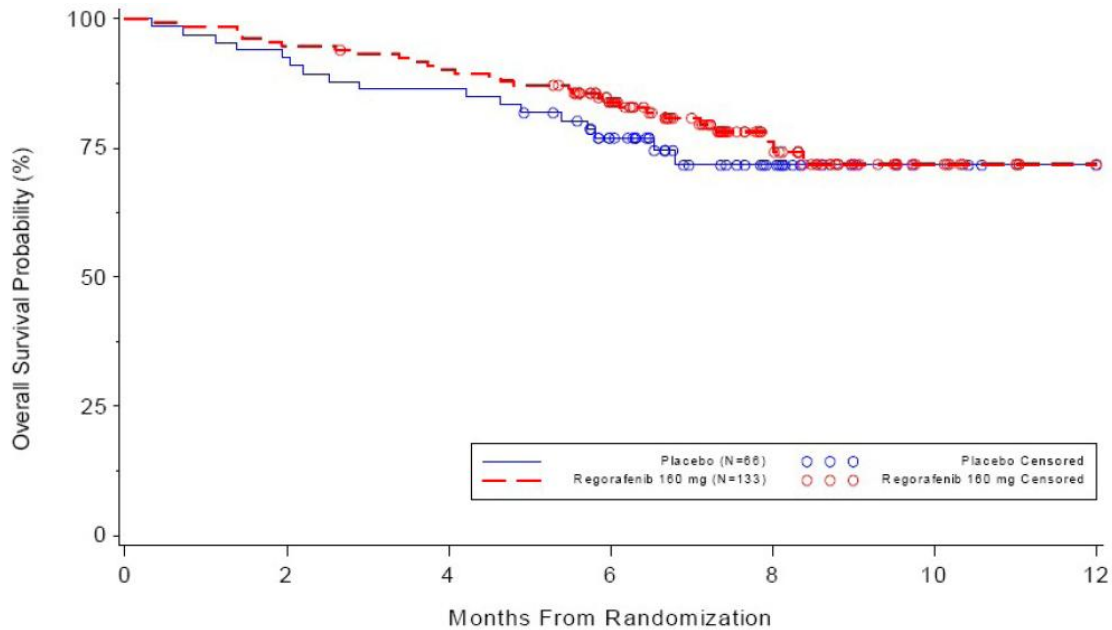
CI：信頼区間、NE：推定不能、*1：層別因子（治療ライン（三次治療、四次治療以降）及び地域（アジア、その他の地域）により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2：層別 log-rank 検定（治療ライン及び地域により層別）

副次評価項目とされた OS については、PFS の最終解析時点（20■■年■■月■■日データカットオフ）で事前に計画されていた中間解析の結果が実施された。有効性の判断基準については、片側有意水準は 2.5% と設定され、OS の中間解析時点における有意水準は Lan-DeMets の方法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて算出された。その結果、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%信頼区間（以下、「CI」）] は 0.772 [0.423, 1.408] であった（ $p=0.198896$ 、片側有意水準 0.0000291）（下表）。

OS の中間解析結果 (FAS、20■■年■■月■■日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	133	66
死亡 (%)	29 (21.8)	17 (25.8)
中央値 [95%CI] (日)	NE	NE
ハザード比*1 [95%CI]	0.772 [0.423, 1.408]	
p 値 (片側) *2	0.198896	

NE: 推定不能、*1: 層別因子 (治療ライン (三次治療、四次治療以降) 及び地域 (アジア、その他の地域)) により調整した Cox 比例ハザードモデル、*2: 層別 log-rank 検定 (治療ライン及び地域により層別) log-rank 検定



Patients at Risk	0	2	4	6	8	10	12
Placebo	66	61	57	41	16	3	1
Regorafenib 160 mg	133	126	119	94	39	10	1

OS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、20■■年■■月■■日データカットオフ)

機構は、以下のように考える。

14874 試験において、主要評価項目である中央画像判定に基づく PFS について、本薬群のプラセボ群に対する PFS の優越性が示されており、また、PFS の Kaplan-Meier 曲線等から、その延長効果の大きさは高い臨床的有用性を期待させる結果であった。加えて、OS の中間解析の結果から、プラセボ群と比較して本薬群で OS が短縮する等の悪影響は認められていないと考える。以上より、当該試験の対象患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

4) 日本人患者における有効性について

14874 試験の日本人患者における Modified RECIST を用いた中央画像判定に基づく PFS 及び OS の結果は下表のとおりであった。

日本人患者における PFS の解析結果 (FAS、20■年■月■日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	12	5
死亡又は増悪数 (%)	6 (50.0)	5 (100)
中央値 [95%CI] (日)	217 [84, NE]	28 [21, 82]
ハザード比*1 [95%CI]	0.083 [0.015, 0.445]	
p 値 (片側) *2	0.000164	

NE : 推定不能、*1 : 群のみを因子とした Cox 比例ハザードモデル、*2 : log-rank 検定

日本人患者における OS の中間解析結果 (FAS、20■年■月■日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	12	5
死亡又は増悪数 (%)	2 (16.7)	2 (40.0)
中央値 [95%CI] (日)	NE [NE, NE]	NE [67, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.415 [0.058, 2.948]	
p 値 (片側) *2	0.181800	

NE : 推定不能、*1 : 群のみを因子とした Cox 比例ハザードモデル、*2 : log-rank 検定

機構は、日本人患者における PFS 及び OS の成績について、患者数及び観察期間ともに限られているものの、14874 試験全体の結果と同様の傾向にあることから、日本人のイマチニブ及びスニチニブに対して病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

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

機構は、以下に示す検討の結果、GIST 患者と既承認癌腫である結腸・直腸癌患者における本薬の安全性プロファイルに大きな差異はなく、新たに問題となる有害事象の発現は認められていないことから、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を行う等の適切な対応がなされるのであれば、GIST に対する本薬の安全性は許容可能であると判断した。ただし、本薬の初回承認審査時に本薬投与時に特に注意を要する有害事象と判断した事象 (手足症候群、肝機能障害、高血圧 (高血圧クリーゼ)、出血、血栓・塞栓症、消化管穿孔・瘻、ステイブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症、可逆性後白質脳症) (「平成 25 年 3 月 4 日付審査報告書 スチバーガ錠 40mg」参照) の発現には、GIST 患者への使用に際しても同様に注意すべきであると考えます。

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

1) GIST と結腸・直腸癌における本薬の安全性プロファイルの差異

機構は、GIST 及び結腸・直腸癌における本薬の安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

GIST を対象とした 14874 試験及び結腸・直腸癌を対象とした 14387 試験において、本薬群及びプラセボ群の安全性の概要は下表のとおりであった。Grade 5 の有害事象、重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象が 14387 試験 (結腸・直腸癌) で高かった。

安全性の概要（14874 試験（二重盲検期）及び 14387 試験）

	例数 (%)			
	14874 試験（二重盲検期）(GIST)		14387 試験（結腸・直腸癌）	
	本薬群 132 例	プラセボ群 66 例	本薬群 500 例	プラセボ群 253 例
全有害事象	132 (100)	61 (92.4)	498 (99.6)	245 (96.8)
Grade 3 又は 4 の有害事象	94 (71.2)	21 (31.8)	323 (64.6)	87 (34.4)
Grade 5 の有害事象	7 (5.3)	3 (4.5)	67 (13.4)	37 (14.6)
重篤な有害事象	38 (28.8)	14 (21.2)	219 (43.8)	100 (39.5)
投与中止に至った有害事象	8 (6.1)	5 (7.6)	88 (17.6)	32 (12.6)
減量に至った有害事象	66 (50.0)	2 (3.0)	188 (37.6)	8 (3.2)
休薬に至った有害事象	77 (58.3)	11 (16.7)	304 (60.8)	55 (21.7)

14874 試験（GIST）において、本薬群でプラセボ群よりも発現率が 10%以上高かった事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧、下痢、発声障害、発疹、脱毛症、口内炎、発熱、粘膜の炎症及び筋痙縮であった。Grade 3 以上のうち、本薬群でプラセボ群よりも発現率が 10%以上高かった事象は、高血圧及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であった（下表）。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象（14874 試験（二重盲検期）及び 14387 試験）

基本語 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)							
	14874 試験 (GIST)				14387 試験 (結腸・直腸癌)			
	本薬群 132 例		プラセボ群 66 例		本薬群 500 例		プラセボ群 253 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	132 (100)	101 (76.5)	61 (92.4)	24 (36.4)	498 (99.6)	390 (78.0)	245 (96.8)	124 (49.0)
食欲減退	41 (31.1)	1 (0.8)	14 (21.2)	2 (3.0)	234 (46.8)	23 (4.6)	72 (28.5)	11 (4.3)
疲労	49 (37.1)	4 (3.0)	19 (28.8)	1 (1.5)	201 (40.2)	47 (9.4)	74 (29.2)	16 (6.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	88 (66.7)	29 (22.0)	10 (15.2)	1 (1.5)	225 (45.0)	83 (16.6)	18 (7.1)	0
下痢	62 (47.0)	10 (7.6)	6 (9.1)	0	214 (42.8)	42 (8.4)	43 (17.0)	5 (2.0)
高血圧	78 (59.1)	37 (28.0)	18 (27.3)	3 (4.5)	152 (30.4)	38 (7.6)	20 (7.9)	2 (0.8)
発声障害	51 (38.6)	0	6 (9.1)	0	150 (30.0)	0	16 (6.3)	0
便秘	37 (28.0)	1 (0.8)	15 (22.7)	0	119 (23.8)	1 (0.2)	48 (19.0)	0
発熱	28 (21.2)	0	7 (10.6)	1 (1.5)	140 (28.0)	11 (2.2)	37 (14.6)	0
体重減少	18 (13.6)	0	5 (7.6)	0	161 (32.2)	2 (0.4)	26 (10.3)	0
無力症	21 (15.9)	1 (0.8)	8 (12.1)	1 (1.5)	132 (26.4)	34 (6.8)	45 (17.8)	12 (4.7)
悪心	26 (19.7)	2 (1.5)	8 (12.1)	1 (1.5)	112 (22.4)	4 (0.8)	55 (21.7)	3 (1.2)
腹痛	31 (23.5)	5 (3.8)	12 (18.2)	3 (4.5)	98 (19.6)	20 (4.0)	41 (16.2)	6 (2.4)
発疹	34 (25.8)	7 (5.3)	2 (3.0)	0	110 (22.0)	24 (4.8)	8 (3.2)	1 (0.4)
嘔吐	22 (16.7)	1 (0.8)	5 (7.6)	0	80 (16.0)	6 (1.2)	41 (16.2)	2 (0.8)
口内炎	31 (23.5)	0	4 (6.1)	1 (1.5)	85 (17.0)	12 (2.4)	8 (3.2)	0
呼吸困難	8 (6.1)	1 (0.8)	2 (3.0)	0	85 (17.0)	15 (3.0)	32 (12.6)	10 (4.0)
粘膜の炎症	23 (17.4)	2 (1.5)	1 (1.5)	0	82 (16.4)	11 (2.2)	4 (1.6)	0
背部痛	13 (9.8)	2 (1.5)	6 (9.1)	0	63 (12.6)	5 (1.0)	25 (9.9)	4 (1.6)
咳嗽	12 (9.1)	0	6 (9.1)	0	53 (10.6)	3 (0.6)	27 (10.7)	0
頭痛	21 (15.9)	0	6 (9.1)	0	51 (10.2)	4 (0.8)	17 (6.7)	0
貧血	14 (10.6)	2 (1.5)	4 (6.1)	1 (1.5)	55 (11.0)	22 (4.4)	21 (8.3)	7 (2.8)
高ビリルビン血症	2 (1.5)	0	0	0	65 (13.0)	25 (5.0)	17 (6.7)	13 (5.1)
全身健康状態低下	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (1.5)	1 (1.5)	46 (9.2)	40 (8.0)	29 (11.5)	26 (10.3)
脱毛症	32 (24.2)	2 (1.5)	1 (1.5)	0	38 (7.6)	0	4 (1.6)	0
末梢性浮腫	5 (3.8)	0	7 (10.6)	1 (1.5)	46 (9.2)	4 (0.8)	17 (6.7)	1 (0.4)
四肢痛	15 (11.4)	0	5 (7.6)	1 (1.5)	42 (8.4)	1 (0.2)	10 (4.0)	1 (0.4)
筋肉痛	16 (12.1)	1 (0.8)	6 (9.1)	0	29 (5.8)	1 (0.2)	10 (4.0)	1 (0.4)
そう痒症	11 (8.3)	1 (0.8)	8 (12.1)	0	24 (4.8)	0	11 (4.3)	0

基本語 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)							
	14874 試験 (GIST)				14387 試験 (結腸・直腸癌)			
	本薬群 132 例		プラセボ群 66 例		本薬群 500 例		プラセボ群 253 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋痙縮	19 (14.4)	0	2 (3.0)	0	27 (5.4)	0	5 (2.0)	0
甲状腺機能低下症	17 (12.9)	0	2 (3.0)	0	21 (4.2)	0	1 (0.4)	0

14874 試験 (GIST) の本薬群で 14387 試験 (結腸・直腸癌) の本薬群よりも発現率が 5% 以上高かった有害事象は、高血圧、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発声障害、口内炎、頭痛、脱毛症、筋肉痛、筋痙縮及び甲状腺機能低下症であった。Grade 3 以上の有害事象のうち、14874 試験 (GIST) の本薬群で 14387 試験 (結腸・直腸癌) の本薬群よりも発現率が 5% 以上高かった事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧であった。

機構は、Grade 3 以上の手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧の発現が、結腸・直腸癌患者と比較して GIST 患者で高かったことから、当該差異の原因について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬群のみならずプラセボ群においても、Grade 3 以上の手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧の発現が、結腸・直腸癌患者と比較して GIST 患者で高かったことから、14387 試験 (結腸・直腸癌) と比較して 14874 試験 (GIST) の患者集団で、これらの有害事象が発現しやすい集団であった可能性が考えられる。このため、両試験の患者背景 (ベースラインの人口統計学的特性、ベースラインの併存疾患 (高血圧又は手掌・足底発赤知覚不全症候群の有無)、ECOG PS、前治療歴、ベースラインの肝機能、ベースラインの腎機能、及び本薬の曝露状況) を検討したが、当該差異の原因を見出すことはできなかった。

機構は、以下のように考える。

GIST 患者において、本薬群でプラセボ群よりも発現率が高かった有害事象は、結腸・直腸癌患者においても既知の有害事象であったことから、GIST 患者と結腸・直腸癌患者における本薬の安全性プロファイルに明らかな差異は認められないと考える。ただし、結腸・直腸癌患者と比較して、GIST 患者で発現率の高い有害事象が認められており、特に手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧については、Grade 3 以上の事象においても差異が認められ、かつその原因が明らかでない。以上より、GIST 患者と結腸・直腸癌患者とで発現率の差異が認められた事象について適切に情報提供する必要があると考える。

2) 安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

14874 試験において、日本人 GIST 患者又は外国人 GIST 患者のいずれかで 10% 以上に発現した有害事象は下表のとおりであった。

日本人患者又は外国人患者のいずれかで発現率が 10% 以上の有害事象 (14874 試験)

基本語 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)							
	本薬群				プラセボ群			
	日本人患者 12 例		外国人患者 120 例		日本人患者 5 例		外国人患者 61 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	12 (100)	10 (83.3)	120 (100)	91 (75.8)	5 (100)	1 (20.0)	56 (91.8)	23 (37.7)
貧血	1 (8.3)	0	13 (10.8)	2 (1.7)	0	0	4 (6.6)	1 (1.6)
甲状腺機能低下症	4 (33.3)	0	13 (10.8)	0	0	0	2 (3.3)	0
腹痛	2 (16.7)	0	29 (24.2)	5 (4.2)	0	0	12 (19.7)	3 (4.9)
便秘	2 (16.7)	0	35 (29.2)	1 (0.8)	1 (20.0)	0	14 (23.0)	0

基本語 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)							
	本薬群				プラセボ群			
	日本人患者 12 例		外国人患者 120 例		日本人患者 5 例		外国人患者 61 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	7 (58.3)	1 (8.3)	54 (45.0)	9 (7.5)	1 (20.0)	0	5 (8.2)	0
悪心	4 (33.3)	0	22 (18.3)	2 (1.7)	1 (20.0)	0	7 (11.5)	1 (1.6)
口内炎	7 (58.3)	0	24 (20.0)	0	0	0	4 (6.6)	1 (1.6)
嘔吐	4 (33.3)	0	18 (15.0)	1 (0.8)	1 (20.0)	0	4 (6.6)	0
無力症	0	0	21 (17.5)	1 (0.8)	0	0	8 (13.1)	1 (1.6)
疲労	5 (41.7)	0	44 (36.7)	4 (3.3)	1 (20.0)	0	18 (29.5)	1 (1.6)
倦怠感	3 (25.0)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	23 (19.2)	2 (1.7)	0	0	1 (1.6)	0
末梢性浮腫	1 (8.3)	0	4 (3.3)	0	1 (20.0)	0	6 (9.8)	1 (1.6)
発熱	6 (50.0)	0	22 (18.3)	0	0	0	7 (11.5)	1 (1.6)
肝機能異常	1 (8.3)	0	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0
ALT 増加	2 (16.7)	1 (8.3)	7 (5.8)	3 (2.5)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0
AST 増加	5 (41.7)	1 (8.3)	7 (5.8)	2 (1.7)	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (1.6)	0
血中 AI-P 増加	1 (8.3)	1 (8.3)	5 (4.2)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (1.6)	0
血中ビリルビン増加	2 (16.7)	0	9 (7.5)	2 (1.7)	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0
γ-GTP 増加	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0
好中球数減少	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.6)	0
血小板数減少	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (1.7)	1 (0.8)	0	0	0	0
体重減少	3 (25.0)	0	15 (12.5)	0	1 (20.0)	0	4 (6.6)	0
食欲減退	5 (41.7)	0	36 (30.0)	1 (0.8)	1 (20.0)	1 (20.0)	13 (21.3)	1 (1.6)
高血糖	0	0	5 (4.2)	1 (0.8)	1 (20.0)	0	4 (6.6)	1 (1.6)
低ナトリウム血症	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0
関節痛	3 (25.0)	0	7 (5.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0
筋痙縮	4 (33.3)	0	15 (12.5)	0	0	0	2 (3.3)	0
筋肉痛	3 (25.0)	1 (8.3)	13 (10.8)	0	1 (20.0)	0	5 (8.2)	0
四肢痛	0	0	15 (12.5)	0	1 (20.0)	0	4 (6.6)	1 (1.6)
浮動性めまい	0	0	4 (3.3)	0	1 (20.0)	0	1 (1.6)	0
味覚異常	2 (16.7)	0	10 (8.3)	0	0	0	2 (3.3)	0
頭痛	3 (25.0)	0	17 (14.2)	0	0	0	6 (9.8)	0
傾眠	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0
タンパク尿	6 (50.0)	0	3 (2.5)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0
発声障害	7 (58.3)	0	43 (35.8)	0	0	0	6 (9.8)	0
鼻出血	2 (16.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0
脱毛症	6 (50.0)	0	26 (21.7)	2 (1.7)	0	0	1 (1.6)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	12 (100)	3 (25.0)	75 (62.5)	26 (21.7)	1 (20.0)	0	9 (14.8)	1 (1.6)
そう痒症	1 (8.3)	0	10 (8.3)	1 (0.8)	1 (20.0)	0	7 (11.5)	0
発疹	5 (41.7)	1 (8.3)	29 (24.2)	6 (5.0)	2 (40.0)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (2.5)	1 (0.8)	0	0	0	0
高血圧	6 (50.0)	3 (25.0)	72 (60.0)	34 (28.3)	0	0	18 (29.5)	3 (4.9)

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、AI-P：アルカリホスファターゼ、GTP：グルタミルトランスフェラーゼ

14874 試験の本薬群において日本人患者の発現率が外国人患者より 20%以上高い事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、口内炎、発声障害、タンパク尿、脱毛症、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、筋痙縮、甲状腺機能低下症及び倦怠感であった。また、本薬群において日本人患者の発現率が外国人患者より 10%以上高い Grade 3 以上の事象は、好中球数減少であった。

14874 試験の本薬群において外国人患者の発現率が日本人患者よりも 20%以上高い事象は認められなかった。また、本薬群において外国人患者の発現率が日本人患者より 10%以上高い Grade 3 以上の事象も認められなかった。

14874 試験の本薬群において、重篤な有害事象（日本人患者及び外国人患者：3 例（25.0%）及び 35 例（29.2%）、以下、同順）、投与中止に至った有害事象（1 例（8.3%）及び 7 例（5.8%））及び減量に至った有害事象（6 例（50.0%）及び 60 例（50.0%））は日本人患者と外国人患者で大きな差異は認められなかったが、休薬に至った有害事象（11 例（91.7%）及び 66 例（55.0%））は日本人患者の発現率が外国人患者よりも高かった。休薬に至った有害事象で最も多くみられたのは、手掌・足底発赤知覚不全症候群（7 例（58.3%）及び 24 例（20.0%））であった。

機構は、以下のように考える。

14874 試験における日本人患者数は極めて限られているため、当該試験成績から国内外の差異の有無に関して考察を行うことは難しいものの、日本人患者において外国人患者よりも発現率が高かった有害事象は概ね Grade 2 以下の事象であり、また、いずれも本薬の既知の有害事象であることから、結腸・直腸癌と同様に GIST 患者においても、本薬は日本人患者において忍容可能と考える。なお、外国人 GIST 患者より日本人 GIST 患者で発現率が高かった有害事象のうち、手掌・足底発赤知覚不全症候群については、休薬に至った有害事象としても高い傾向にあること、また、14387 試験（結腸・直腸癌）においても発現率及び重症度は外国人と比べて日本人で高い傾向にあったこと（「平成 25 年 3 月 4 日付審査報告書 スチーバー錠 40mg」参照）から、当該事象への適切な対応が取られるよう、資材等を用いた注意喚起の周知徹底が必要と考える。

3) 皮膚及び皮下組織障害

機構は、結腸・直腸癌患者と比較して、GIST 患者において手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現率が高い傾向にあったこと（「1) GIST と結腸・直腸癌における本薬の安全性プロファイルの差異」の項参照）から、手足症候群を含めた皮膚及び皮下組織障害について以下の検討を行った。

14874 試験において、皮膚及び皮下組織障害の発現状況は下表のとおりであった。14874 試験では、ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症等を含め、重篤な皮膚及び皮下組織障害は認められなかった。

また、GIST 患者を対象とした 14935 試験において、重篤な有害事象として手掌・足底発赤知覚不全症候群が 1 例報告された。

いずれかの群で発現率が 2%以上の皮膚及び皮下組織障害（14874 試験）

基本語 (MedDRA Ver.14.1)	例数 (%)			
	本薬群 132 例		プラセボ群 66 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
手掌・足底発赤知覚不全症候群	87 (65.9)	29 (22.0)	10 (15.2)	1 (1.5)
発疹	34 (25.8)	7 (5.3)	2 (3.0)	0
脱毛症	32 (24.2)	2 (1.5)	1 (1.5)	0
そう痒症	11 (8.3)	1 (0.8)	8 (12.1)	0
紅斑	8 (6.1)	2 (1.5)	1 (1.5)	0
皮膚乾燥	6 (4.5)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	5 (3.8)	2 (1.5)	0	0
多汗症	4 (3.0)	0	2 (3.0)	0
皮膚疼痛	3 (2.3)	0	0	0

機構は、以下のように考える。

手掌・足底発赤知覚不全症候群は、結腸・直腸癌患者と比較して GIST 患者で発現率が高い（「1）GIST と結腸・直腸癌における本薬の安全性プロファイルの差異」の項参照）ものの、14874 試験で投与中止に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群は認められておらず、GIST 患者においても、結腸・直腸癌患者と同様に、本薬の休薬、減量や皮膚症状への予防措置・対症療法等を適切に行うことで管理可能と考える。なお、重篤な皮膚及び皮下組織障害は 14874 試験では認められていないものの、14935 試験では 1 例報告されており、引き続き、本薬の投与の際には皮膚及び皮下組織障害の発現に注意が必要であると考え。

4) 高血圧（高血圧クリーゼ）

機構は、GIST 患者で結腸・直腸癌患者よりも発現率が高い傾向にあったこと（「1）GIST と結腸・直腸癌における本薬の安全性プロファイルの差異」の項参照）から、高血圧（高血圧クリーゼ）について以下の検討を行った。

14874 試験において、高血圧は、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 78/132 例（59.1%）及び 18/66 例（27.3%）、また Grade 3 以上の有害事象は、それぞれ 37/132 例（28.0%）及び 3/66 例（4.5%）に認められた。高血圧により、治験薬の投与が中止となった患者はなく、本薬群で減量及び休薬に至った患者は、それぞれ 3/132 例（2.3%）及び 14/132 例（10.6%）であった。高血圧の発現時期について、本薬投与開始後 2 サイクル（第 1 週～8 週目）内に 68/78 例（87.1%）が発現していた。ベースラインでの高血圧の合併症の有無による部分集団解析の結果、Grade 3 以上の高血圧の発現率は、高血圧合併患者では 28/69 例（40.6%）、非合併患者では 9/63 例（14.3%）であり、高血圧合併患者で高く発現していた。

また、GIST 患者を対象とした 14935 試験において、重篤な有害事象として高血圧クリーゼが 1 例報告された。

機構は、以下のように考える。

高血圧は、結腸・直腸癌患者と比較して GIST 患者で発現率が高く、また、高血圧により休薬に至った有害事象は、14387 試験（結腸・直腸癌）における発現率（13/500 例（2.6%））と比較して 14874 試験で高かったものの、下記の理由から、本薬の投与に際して定期的に血圧測定を行い、高血圧が認められた場合には降圧薬の投与等の適切な処置を行うことにより管理可能であると考え。

- 14874 試験で投与中止に至った高血圧は認められていないこと。
- 14387 試験（結腸・直腸癌）における高血圧の発現時期（2 サイクル内に 140/152 例（92.1%）が発現）及び高血圧合併患者で高発現する傾向（高血圧合併患者での発現状況：Grade 3 の高血圧の発現率は、高血圧合併患者では 28/211 例（13.3%）、非合併患者では 10/289 例（3.5%））が、14874 試験と同様であること。

また、14874 試験では高血圧に関連する可逆性後白質脳症が 1 例報告されていること（「平成 25 年 3 月 4 日付審査報告書 スチバーガ錠 40mg」参照）及び 14935 試験では重篤な有害事象として高血圧クリーゼが 1 例報告されていることを踏まえ、結腸・直腸癌と同様に高血圧に関連した重篤な有害事象の発現に注意が必要であると考え。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請効能・効果は「切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、既承認と同一の下記の旨が設定されていた。

- 本薬の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していないこと。
- 臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していないこと。

機構は、「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」並びに以下の1)及び2)の検討結果を踏まえ、本薬の効能・効果を、「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」と設定した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を設定することが適切であると判断した。

- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する、本薬の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していないこと。
- がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍については、イマチニブ及びスニチニブによる治療後の増悪例を対象とすること。
- 臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していないこと。

1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国内外の診療ガイドラインにおける、イマチニブ及びスニチニブに対して病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する GIST に対する本薬の記載内容について、以下のとおりであることを確認した。なお、現時点では、国内外の臨床腫瘍学の教科書等において、本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Soft Tissue Sarcoma (v.3.2012) : イマチニブ及びスニチニブに対して病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者に対して、本薬は治療選択肢の一つである。

機構は、以下のように考える。

14874 試験の結果、イマチニブ及びスニチニブによる治療で病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者に対して、本薬投与により高い臨床的有用性を期待させる PFS の延長が示されたこと、忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと等から、本薬を当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

2) 本薬の投与対象について

申請者は、本薬の投与対象について、以下のように説明している。

①14874 試験の結果、イマチニブ及びスニチニブに対して病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者において、本薬投与により PFS の延長が示されたこと、並びに②イマチニブ又はスニチニブによる前治療歴がない GIST 患者に対する検証的な試験成績は得られていないことから、イマチニブ及びスニチニブに対して病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者が本薬の推奨投与対象であると考ええる。

また、イマチニブ及びスニチニブに対して病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者に関して、背景因子（地理的区分、前治療ライン数、年齢、性別、BMI、イマチニブによる治療期間、ECOG-PS 及び幹細胞増殖因子受容体（KIT）変異型）の違いによる部分集団解析を行った結果、一貫した有効性が認められており、検討された背景因子に係らず、本薬の投与が推奨されると考える。

以上の検討結果、及び類薬であるイマチニブの効能・効果も参考として、本薬の効能・効果を「切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍」と設定した。

機構は、以下のように考える。

イマチニブ又はスニチニブによる前治療歴がない GIST 患者における本薬の有効性及び安全性は不明であり、当該患者に対する本薬の投与は推奨できないと考えることから、前治

療歴がない GIST 患者に対して使用されているイマチニブを参考として本薬の効能・効果を設定することは適切でないと考えます。したがって、効能・効果に関連する使用上の注意の項及び臨床成績の項において、14874 試験の対象が、イマチニブ及びスニチニブによる治療で病勢進行が認められた GIST 患者であった旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を、「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」と設定することが適切であると判断しました。

なお、手術の補助療法として本薬を用いた場合の臨床試験成績は得られていないことから、手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を行うことが適切と考えます。

(4) 用法・用量について

申請用法・用量は既承認内容と同一の「通常、成人にはレゴラフェニブとして 1 日 1 回 160mg を食後に 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、既承認と同一の下記の旨が設定されていた。

- 本薬と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こと。
- 本薬は空腹時投与を避けること。また、高脂肪食後の投与を避けることが望ましいこと。
- 本薬投与後に手足症候群等の有害事象が発現した場合の減量、休薬及び投与中止の基準について。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量、及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、既承認の内容と同一の設定とすることが適切であると判断しました。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 2 試験（11650 試験及び 11651 試験）の結果から、本薬 160mg を 3 週間連日投与、1 週間休薬で経口投与することとされた（「平成 25 年 3 月 4 日付審査報告書 スチバール錠 40mg」参照）。当該用法・用量が設定された 14874 試験において、日本人部分集団を含めた GIST 患者における本薬の有効性が示され、安全性は忍容可能と考えられたため、当該用法・用量を推奨用法・用量として設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した場合の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は、GIST 患者を対象として本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与する臨床試験は実施されていないことから、添付文書において、本薬と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ことを注意喚起する旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

3) 用量調節について

申請者は、GIST 患者における本薬の用量調節について、以下のように説明している。

14387 試験（結腸・直腸癌）及び 14874 試験（GIST）において、皮膚毒性、肝機能検査値異常、及びその他の副作用の用量調節基準に差異はない。高血圧発現時の用量調節基準は CTCAE のバージョンが異なること等による差異があるものの、両試験ともに高血圧発現時の対処は適切に実施できていた（「(2) 4) 高血圧（高血圧クリーゼ）」の項参照）と考えられることから、現行の添付文書での注意喚起の変更は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

使用実態下における本薬の安全性等を把握することを目的として、GIST 患者を対象とした中央登録方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目は、結腸・直腸癌患者を対象として実施中の製造販売後調査と同様に、肝機能障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧・高血圧クリーゼと設定した。

解析対象症例数について、結腸・直腸癌患者を対象として実施中の製造販売後調査では、重点調査項目で休薬、減量に至った事象のうち、最も発現率の低い事象である、減量に至った肝機能検査値異常（AST 増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加）の発現率を基に 1,186 例（目標症例数は 1,250 例）と設定した（「平成 25 年 3 月 4 日付審査報告書 スチバーガ錠 40mg」参照）。本調査における GIST の解析対象症例数は、上記の経緯も踏まえ、14874 試験で認められた肝機能検査値異常（AST 増加又は ALT 増加）の発現率が 5%以上であったことから、発現率が 5%の事象の発現例を 95%の確率で少なくとも 3 例検出するために必要な症例数として、125 例（目標症例数は、脱落例を考慮して 135 例）と設定した。

本調査の登録期間は 1 年間と設定した。また、本調査の観察期間は、14874 試験の本薬群の PFS 中央値が 4.8 カ月であること、及び有害事象の大部分が本薬投与初期に発現し、投与開始後 6 カ月を超えて投与した患者で新たな安全性の懸念は認められていないことから、6 カ月間と設定した。なお、本調査の観察期間は、結腸・直腸癌患者を対象として実施中の製造販売後調査と同様である。

機構は、以下のように考える。

GIST 患者では、結腸・直腸癌患者と比べて手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧が高い割合で発現する可能性があると考えられるものの、本薬の安全性プロファイルに大きな差異は認められないと考える（「(2) 安全性について」の項参照）。しかしながら、14874 試験の本薬群に組み入れられた日本人 GIST 患者数は限定的であること、及び日本人結腸・直腸癌患者を対象として実施中の製造販売後調査における本薬の安全性の結果は得られていないことを踏まえると、GIST 患者を対象とした製造販売後調査を実施し、得られた調査結果を速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

製造販売後調査において検討すべき内容が、GIST 患者と結腸・直腸癌患者で異なることを踏まえると、重点調査項目、解析対象症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で問題ないとする。

(iii) 臨床試験において認められた有害事象等

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

(1) 国際共同第Ⅲ相試験（14874 試験）

有害事象は、本薬群で 132/132 例（100%）、プラセボ群で 61/66 例（92.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 130/132 例（98.5%）、プラセボ群で 45/66 例（68.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象（発現率 10%以上）

器官区分 事象名 (NCI-CTCAE Ver.4.0)	例数 (%)			
	本薬群 132 例		プラセボ群 66 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	132 (100)	101 (76.5)	61 (92.4)	24 (36.4)
血液及びリンパ系障害				
貧血	14 (10.6)	2 (1.5)	4 (6.1)	1 (1.5)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	19 (14.4)	1 (0.8)	2 (3.0)	0
胃腸障害				
腹痛	35 (26.5)	4 (3.0)	10 (15.2)	0
便秘	37 (28.0)	1 (0.8)	15 (22.7)	1 (1.5)
下痢	61 (46.2)	10 (7.6)	6 (9.1)	0
口腔粘膜炎	54 (40.9)	2 (1.5)	5 (7.6)	1 (1.5)
悪心	27 (20.5)	2 (1.5)	8 (12.1)	1 (1.5)
嘔吐	22 (16.7)	1 (0.8)	5 (7.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
四肢浮腫	6 (4.5)	0	7 (10.6)	1 (1.5)
疲労	66 (50.0)	4 (3.0)	25 (37.9)	2 (3.0)
発熱	29 (22.0)	0	7 (10.6)	1 (1.5)
疼痛	20 (15.2)	1 (0.8)	15 (22.7)	5 (7.6)
臨床検査				
体重減少	18 (13.6)	0	5 (7.6)	0
代謝及び栄養障害				
食欲不振	40 (30.3)	1 (0.8)	14 (21.2)	2 (3.0)
筋骨格系及び結合組織障害				
筋肉痛	21 (15.9)	1 (0.8)	8 (12.1)	0
四肢痛	14 (10.6)	1 (0.8)	3 (4.5)	1 (1.5)
神経系障害				
頭痛	20 (15.2)	0	6 (9.1)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
嘎声	32 (24.2)	0	4 (6.1)	0
音声変調	16 (12.1)	0	2 (3.0)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	32 (24.2)	2 (1.5)	1 (1.5)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	75 (56.8)	27 (20.5)	9 (13.6)	0
斑状丘疹状皮疹	24 (18.2)	4 (3.0)	2 (3.0)	0
血管障害				
高血圧	78 (59.1)	37 (28.0)	18 (27.3)	3 (4.5)

重篤な有害事象は、本薬群で 38/132 例 (28.8%)、プラセボ群で 14/66 例 (21.2%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で腹痛 5 例 (3.8%)、腹水、脱水及び発熱各 3 例 (2.3%)、下痢、疲労、急性腎不全及び血栓塞栓症各 2 例 (1.5%) であり、プラセボ群で死亡 NOS、疲労及び疼痛各 2 例 (3.0%) であった。このうち、本薬群の下痢及び脱水各 2 例、疲労 1 例、プラセボ群の疲労 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 8/132 例 (6.1%)、プラセボ群で 5/66 例 (7.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で胃出血、イレウス、疼痛、肝不全、ALT 増加、AST 増加、可逆性後白質脳症候群、急性腎不全及び肺臓炎各 1 例 (0.8%) であり、プラセボ群で腹水、死亡 NOS、疲労、肝機能異常及び脱水各 1 例 (1.5%) であった。このうち、本薬群の疲労、可逆性後白質脳症候群、

ALT 増加、AST 増加及び肝不全各 1 例、プラセボ群の疲労 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第Ⅱ相試験 (14596 試験)

有害事象は 36/36 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 35/36 例 (97.2%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現率 20%以上)

器官区分 事象名 (NCI-CTCAE Ver.3.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	36 (100)	31 (86.1)
血液/骨髄		
ヘモグロビン減少	12 (33.3)	3 (8.3)
心臓全般		
高血圧	13 (36.1)	1 (2.8)
全身症状		
疲労 (無力、嗜眠、倦怠感)	28 (77.8)	8 (22.2)
発熱 (ANC < 1.0 × 10 ⁹ /L と定義される好中球減少がない場合)	13 (36.1)	0
体重減少	9 (25.0)	0
皮膚科/皮膚		
皮疹：手足の皮膚反応	19 (52.8)	5 (13.9)
内分泌		
甲状腺機能低下	17 (47.2)	0
消化管		
食欲不振	16 (44.4)	0
腹水 (非悪性)	9 (25.0)	3 (8.3)
便秘	12 (33.3)	0
下痢	20 (55.6)	2 (5.6)
粘膜炎/口内炎 (機能/症状) -口腔	8 (22.2)	1 (2.8)
悪心	15 (41.7)	0
嘔吐	8 (22.2)	0
代謝/臨床検査値		
ビリルビン増加 (高ビリルビン血症)	10 (27.8)	7 (19.4)
代謝/臨床検査値-その他*	8 (22.2)	1 (2.8)
疼痛		
疼痛-腹部-細分類不能	15 (41.7)	5 (13.9)
疼痛-背部	8 (22.2)	1 (2.8)
疼痛-頭部/頭痛	9 (25.0)	0
肺/上気道		
声の変化/構音障害	14 (38.9)	0

*：血中乳酸脱水素酵素増加 3 例、血中尿素増加及び高窒素血症各 2 例、C-反応性タンパク増加、糖尿及び悪液質各 1 例、このうち Grade 3 以上の事象は悪液質 1 例

重篤な有害事象は、21/36 例 (58.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肝機能障害/肝不全 3 例 (8.3%)、CTCAE 用語に該当しない死亡-疾患の増悪-細分類不能、中枢神経系出血、疲労、ビリルビン増加 (高ビリルビン血症) 及びヘモグロビン減少各 2 例 (5.6%) であった。このうち、疲労及びヘモグロビン減少各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、18/36 例 (50.0%) に認められ、認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、疲労 5 例 (13.9%)、ビリルビン増加 (高ビリルビン血症) 2 例 (5.6%)、血腫、血清アルブミン値の低下 (低アルブミン血症)、白血球減少、血小板減少、下痢、心臓虚血/心筋梗塞、嚥下障害、皮疹：手足の皮膚反応、食欲不振、紅斑、タン

パク尿、発熱（ANC $<1.0\times 10^9/L$ と定義される好中球減少がない場合）、上室性及び結節性不整脈－心房細動、伝導異常/房室ブロック－Ⅲ度房室ブロック（完全房室ブロック）、中枢神経出血、運動失調（協調運動障害）、恐怖症、脳症並びに関節痛各1例（2.8%）であった。このうち、疲労4例、血腫、下痢、嚥下障害、皮疹：手足の皮膚反応、食欲不振、紅斑、タンパク尿並びに上室性及び結節性不整脈－心房細動各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第Ⅱ相試験（14935 試験）

公表論文（J Clin Oncol 2012; 30: 2401-7）に記載されている以上の情報は得られていないことから、発現率が10%以上の有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象についての集計は実施できなかった。

本薬が投与された33例の患者に発現した有害事象のうち、少なくとも本薬に関連する可能性ありと評価された発現率が5%以上のGrade3の事象は、高血圧12例（36%）、手足の皮膚反応8例（24%）、低リン酸血症5例（15%）、皮疹3例（9%）、疲労、下痢及びリパーゼ増加各2例（6%）であり、少なくとも本薬に関連する可能性ありと評価されたGrade4の事象は、高尿酸血症2例（6%）、血栓性事象1例（3%）であり、病勢進行以外の死亡は、人工大動脈弁の合併症1例（3%）であった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、確認中である。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、確認中である。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬のがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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

審査報告 (2)

平成 25 年 6 月 28 日

I. 申請品目

[販 売 名]	スチバーガ錠 40mg
[一 般 名]	レゴラフェニブ水和物
[申 請 者]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 19 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「(1) 有効性について」の項における検討の結果、イマチニブメシル酸塩（以下、「イマチニブ」）及びスニチニブリンゴ酸塩（以下、「スニチニブ」）に対して病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する消化管間質腫瘍（以下、「GIST」）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下、「14874 試験」）において、主要評価項目とされた無増悪生存期間について、レゴラフェニブ水和物（以下、「本薬」）群のプラセボ群に対する優越性が示されていること等から、当該患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、提出された試験の結果から、GIST 患者と既承認の疾患である結腸・直腸癌患者における本薬の安全性プロファイルに大きな差異はなく、GIST 患者に特に注意を要する新たな有害事象の発現は認められていないと判断した。ただし、初回承認審査時に本薬投与に伴う特徴的な有害事象と判断した事象（手足症候群、肝機能障害、高血圧（高血圧クリーゼ）、出血、血栓・塞栓症、消化管穿孔・瘻、スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症、可逆性後白質脳症）の発現には、GIST 患者に対する使用においても同様に注意すべきであると判断した。

また、本薬を GIST 患者に使用する場合においても、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の用量調節を必要に応じて行う等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬をイマチニブ及びスニチニブによる治療で病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。また、イマチニブ又はスニチニブによる前治療歴がない GIST 患者における本薬の有効性及び安全性は不明であり、当該患者に対する本薬の投与は推奨できないと考えることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項及び臨床成績の項において、14874 試験の対象が、イマチニブ及びスニチニブ

ブによる治療で病勢進行が認められた GIST 患者であった旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を、「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、GIST に係る適応について、下記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍については、イマチニブ及びスニチニブによる治療後の患者を対象とすること。
- 臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の手術の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。

(4) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「(2)安全性について」及び「(5)製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、14874試験の本薬群に組み入れられた日本人GIST患者数は限定的であること、及び日本人結腸・直腸癌患者を対象として実施中の製造販売後調査における本薬の安全性の結果は得られていないことを踏まえると、GIST患者を対象とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。また、本調査の重点調査項目、観察期間及び解析対象症例数については、製造販売後調査において検討すべき内容がGIST患者と結腸・直腸癌患者で異なることを踏まえると、申請者が計画した内容で問題ないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 14874試験におけるタンパク尿の発現率は、日本人患者で6/12例(50.0%) (Grade 1が1例、Grade 2が5例)、外国人患者で3/120例(2.5%) (Grade 1、2及び3が各1例)であり、日本人患者で発現率が高かった。日本人患者ではGrade 3以上タンパク尿は認められていないものの、CTCAE Ver4.0においてGrade 2のタンパク尿が「2+又は尿タンパク値として1.0~3.4g/24時間」と定義されていることを踏まえ、Grade 2の場合でも比較的高度のタンパク尿が含まれる可能性があることから、当該事象を重点調査項目に追加する必要性を検討すべきであるとする。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、タンパク尿を発現した日本人患者での腎障害関連の合併症の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

14874試験において、Grade 2のタンパク尿を発現した2/5例(40.0%)でタンパク尿と関連する臨床所見(末梢性浮腫(Grade 1)及び腎機能障害(Grade 2)各1例)が認められた。また、結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(14387試験)において、Grade 2又はGrade 3のタンパク尿を発現したそれぞれ3/21例(14.3%)又は1/4例(25.0%)で、タンパク尿と関連する臨床所見(末梢性浮腫3例(すべてGrade 1)、血尿2例(Grade 1及び2)、低血圧1例(Grade 2))が認められた。なお、本邦での結腸・直腸癌の適応に係る製造販売後に、タンパク尿3例及び尿タンパク1例が認められたが、いずれも非重篤であり、

ネフローゼ症候群等の腎機能障害に関連する有害事象は認められていない。以上より、タンパク尿と関連する Grade 2 の臨床所見について、低血圧及び腎機能障害は一過性であり、また血尿は治療を要する事象ではなかった。

なお、14874 試験において、有害事象としてのタンパク尿とは別に集計された臨床検査値異常としてのタンパク尿は、日本人患者の本薬群で 8/12 例 (66.7%) (Grade 1 が 7 例、Grade 2 が 1 例)、外国人患者の本薬群で 42/118 例 (35.6%) (Grade 1 が 33 例、Grade 2 が 7 例、Grade 3 が 2 例) であった。

機構は、下記の理由から、結腸・直腸癌患者に対する注意喚起の方策、製造販売後調査における重点調査項目としての設定等を、GIST 患者において変更する必要性は低いと判断した。

- 14387 試験におけるタンパク尿の発現率は、日本人患者で 26/65 例 (40.0%)、外国人患者で 11/435 例 (2.5%) であり、国内外でのタンパク尿の発現状況については、結腸・直腸癌と GIST で同様の傾向であったこと
- タンパク尿を発現した日本人患者において当該事象と関連する臨床所見はいずれも軽度又は一過性であったこと
- ネフローゼ症候群や腎不全等の腎機能障害の発現は増加していないこと

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画について、下表のとおり、安全性及び有効性検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画の概要*

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • 肝機能障害 • 血栓塞栓症 • 高血圧、高血圧クリーゼ • 出血 • 手足症候群 • 可逆性後白質脳症候群 • 消化管穿孔・瘻 • スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑 	<ul style="list-style-type: none"> • 創傷治癒障害 • 間質性肺疾患 	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下における有効性 		

*: 「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」及び「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」に共通

本追加適応に係る医薬品安全性監視計画及びリスク最小化計画の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 製造販売後調査（調査の骨子は、下表に示す使用成績調査計画の骨子（案）参照） 	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供 • 適正使用のための資材（医療関係者向け適正使用ガイド）の作成及び配布

使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者
観察期間	6 カ月
予定症例数	1,385 例（結腸・直腸癌患者：1,250 例（解析対象例数 1,186 例）、消化管間質腫瘍患者：135 例（解析対象症例数 125 例））
重点調査項目	肝機能障害、手足症候群及び高血圧・高血圧クリーゼ

(5) その他

機構は、本薬の安全性情報の収集を目的として、標準治療にて病勢が進行した切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者（目標症例数：30 例）を対象に本邦で実施中の医師主導臨床試験（以下、「CTS-1302 試験」）における最新の安全性の成績について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CTS-1302 試験において、本薬が投与された 4 例で発現した有害事象は、Grade 2 の尿タンパク 1 例、Grade 1 の手掌・足底発赤知覚不全症候群 2 例、Grade 1 の C-反応性タンパク増加、下痢、血中乳酸脱水素酵素増加、倦怠感、食欲減退、発声障害及び腹痛各 1 例、Grade 未判定の倦怠感及び尿中ブドウ糖陽性各 1 例であった（データロック：20 年 月 日）。

血中乳酸脱水素酵素増加、C-反応性タンパク増加及び尿中ブドウ糖陽性以外の有害事象は、14874 試験の日本人患者においても認められている。尿中ブドウ糖陽性については、同日本人集団において高血糖が認められており、臨床的意義に差異はないと考える。また、血中乳酸脱水素酵素増加及び C-反応性タンパク増加は、14387 試験の日本人患者においても認められている。

機構は、以下のとおり考える。

CTS-1302 試験における投与例が少数であることから、安全性の評価には限界があるものの、いずれも 14874 試験又は 14387 試験の日本人患者で認められている有害事象であり、安全性上新たに懸念すべき有害事象は特段認められていないと考える。

III. 審査報告 (1) の追記

機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
20	9	24 例 (20.0%)	26 例 (21.7%)
21	15	68/78 例 (87.1%)	69/78 例 (88.5%)
23	下 1	現行の添付文書での注意喚起の変更は不要と考える。	現行の添付文書での注意喚起の変更は不要と考える。なお、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項の脚注における14387 試験（結腸・直腸癌）での拡張期血圧のコントロール基準（100mmHg 以下）に関する記載について、具体的な血圧コントロール基準は、最新の知見に基づく降圧目標値等により判断されることが適切であると考えることから、当該記載を削除する。

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は平成33年3月24日（残余期間）までとすることが適当であり、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当しないと判断する。

〔効能・効果〕（下線部追加）

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

〔用法・用量〕（変更なし）

通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクル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。

〔警告〕（変更なし）

1. 本剤は、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、本剤の投与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本剤の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. 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至る例も報告されているので、本剤投与開始前及び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。

〔禁忌〕（変更なし）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕（下線部追加）

1. 臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
 - 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
 - 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍
 - イマチニブ及びスニチニブによる治療後の患者を対象とすること。
 - 本剤の手術の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。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (取消線部削除、下線部追加)

1. 本剤と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. 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して未変化体のC_{max}及びAUCの低下が認められることから、空腹時投与を避けること。また、高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合、低脂肪食摂取後の投与と比較して活性代謝物のC_{max}及びAUCの低下が認められることから、本剤は高脂肪食後の投与を避けることが望ましい。
3. 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、40mg (1錠) ずつ減量すること (1日1回80mgを下限とすること)。

手足症候群

皮膚毒性のグレード	発現回数/用量調節及び処置
グレード1	本剤の投与を継続し、対症療法を直ちに行う。
グレード2	1回目： 本剤の投与量を40mg (1錠) 減量し、対症療法を直ちに行う。改善がみられない場合は、7日間休薬する。休薬によりグレード0～1に軽快した場合、投与を再開する。7日以内に改善がみられない場合は下記参照。
	7日以内に改善がみられない場合又は2回目若しくは3回目： グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg (1錠) 減量する。
	4回目： 本剤の投与を中止する。
グレード3	1回目又は2回目： 対症療法を直ちに行い、グレード0～1に軽快するまで少なくとも7日間は休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg (1錠) 減量する。
	3回目： 本剤の投与を中止する。

肝機能検査値異常

肝機能検査値異常の程度	発現回数/用量調節及び処置
ALT (GPT) 又はAST (GOT) が正常基準値上限の5倍以下	本剤の投与を継続し、検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う。
ALT (GPT) 又はAST (GOT) が正常基準値上限の5倍を超過、かつ20倍以下	1回目： 検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで休薬する。 投与を再開する場合、投与量を40mg (1錠) 減量し、少なくとも4週間は肝機能検査を頻回に行う。
	2回目： 本剤の投与を中止する。 ^{注1)}
ALT (GPT) 又はAST (GOT) が正常基準値上限の20倍を超過	本剤の投与を中止する。 ^{注1)}
ALT (GPT) 又はAST (GOT) が正常基準値上限の3倍を超過、かつビリルビン値が正常基準値上限の2倍を超過	本剤の投与を中止する。 ^{注1)} ジルベール症候群 ^{注2)} の患者においてALT (GPT) 又はAST (GOT) の上昇が発現した場合は、本欄のビリルビン値の基準によらず、上欄で規定するALT (GPT) 又はAST (GOT) の基準に従う。

注1) 肝機能検査値が正常範囲又は投与前値に回復するまで、肝機能検査を頻回に行う。

注2) 本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害するため、ジルベール症候群の患者においては間接型ビリルビンが上昇する可能性がある。

高血圧

高血圧のグレード	用量調節及び処置
グレード2（無症候性）	本剤の投与を継続し、降圧剤投与を行う。 降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40mg（1錠）減量する。 ※3
グレード2（症候性）	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。 投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40mg（1錠）減量する。 ※3
グレード3	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg（1錠）減量する。 ※3 投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量をさらに40mg（1錠）減量する。
グレード4	本剤の投与を中止する。

~~注3) 血圧コントロールの基準は、拡張期血圧 100mmHg とした。~~

その他の副作用

グレード3以上の副作用発現時は、グレード2以下に軽快するまで休薬し、投与量を40mg（1錠）減量し再開する、又は投与の中止を考慮すること。

グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）~~v3.0~~ に準じる。