

審査報告書

平成 29 年 5 月 22 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 40 mg
[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 28 年 10 月 31 日
[剤形・含量] 1 錠中にレゴラフェニブ 40 mg (レゴラフェニブ水和物として 41.49 mg) 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 29 年 1 月 17 日付け薬生薬審発第 0117 第 2 号)
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、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、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

(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 160 mg 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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 29 年 4 月 12 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] スチバーガ錠 40 mg
- [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 28 年 10 月 31 日
- [剤形・含量] 1 錠中にレゴラフェニブ 40 mg (レゴラフェニブ水和物として 41.49 mg) を含有する錠剤
- [申請時の効能・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、切除不能な肝細胞癌
- (下線部追加)
- [申請時の用法・用量] 通常、成人にはレゴラフェニブとして 1 日 1 回 160 mg 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。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 9
8. 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 29
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 29

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AFP	alpha-fetoprotein	α-フェトプロテイン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ

ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	body mass index	体格指数
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
C _{avg}	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
GGT	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GIST	gastrointestinal stromal tumor	消化管間質腫瘍
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ITT	intention-to-treat	
KIT		幹細胞増殖因子受容体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
OS	overall survival	全生存期間
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor	血小板由来増殖因子受容体
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
RET	rearranged during transfection	
SOC	system organ class	器官別大分類
TIE2		アンジオポエチン受容体
TTP	time to progression	無増悪期間
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		肝臓診療ガイドライン 2013年版 日本肝臓学会編
ソラフェニブ		ソラフェニブトシル酸塩

ネオマイシン		ネオマイシン硫酸塩
本薬		レゴラフェニブ水和物
本薬/ジゴキシン		本薬とジゴキシンとの併用投与
本薬/ネオマイシン		本薬とネオマイシンとの併用投与
本薬/ロスバスタチン		本薬とロスバスタチンとの併用投与
ロスバスタチン		ロスバスタチンカルシウム

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、ドイツ Bayer HealthCare 社により創製された、VEGFR、TIE2、PDGFR、FGFR、KIT、RET、BRAF 等のキナーゼを阻害する低分子化合物である。本薬は、当該キナーゼの活性を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2013年3月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」、2013年8月に「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

肝細胞癌に対する本薬の臨床開発として、海外において、ドイツ Bayer HealthCare 社により、ソラフェニブによる治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者を対象とした第Ⅱ相試験(14596試験)が、2009年9月から実施された。その後、ソラフェニブによる治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相試験(15982試験)が、2013年5月から実施された。

米国及びEUでは、14596試験及び15982試験を主要な試験成績として、それぞれ2016年10月及び11月に本薬の承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2017年2月時点において、本薬が、肝細胞癌に係る効能・効果で承認されている国又は地域はない。

本邦においては、15982試験への患者登録が201█年█月から開始された。

今般、15982試験を主要な試験成績として、肝細胞癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

健康成人及びがん患者における本薬及び代謝物（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 PK は、本薬単独投与時及び本薬とネオマイシン¹⁾との併用投与時について検討された。また、ジゴキシン及びロスバスタチンの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

6.1.1 薬物相互作用試験

6.1.1.1 ジゴキシン又はロスバスタチンとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.2：16674 試験＜2014 年 4 月～実施中〔データカットオフ日：2015 年 4 月 27 日〕＞）

進行固形癌患者 42 例（PK 解析対象は 30 例）を対象に、ジゴキシン（P-gp 基質）及びロスバスタチン（BCRP 基質）の PK に及ぼす本薬の影響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。用法・用量は、本薬の投与開始 7 日前及び第 15 日目²⁾にジゴキシン 0.5 mg 又はロスバスタチン 5 mg を単回経口投与するとともに、第 1～21 日目に本薬 160 mg を QD 経口投与することとされた。

ジゴキシン単独投与時に対する本薬併用投与時におけるジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.12 [0.963, 1.31] 及び 1.05 [0.968, 1.15] であった。また、ロスバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時におけるロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 4.55 [3.45, 6.01] 及び 3.82 [3.18, 4.60] であった。

以上より、本薬との併用により、P-gp 基質の曝露量は明確な影響を受けなかったものの、BCRP 基質の曝露量は増加したことから、本薬と BCRP 基質との併用について注意喚起が必要である、と申請者は説明している。

6.1.1.2 ネオマイシンとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4.1：16675 試験＜2013 年 12 月～2014 年 4 月＞）

健康成人 27 例（PK 解析対象は 27 例）を対象に、本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の PK に及ぼすネオマイシンの影響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。用法・用量は、第 1 期において本薬 160 mg を単回経口投与、第 2 期において本薬の投与 4 日前～投与日にネオマイシン 1,000 mg を 1 日 3 回経口投与するとともに、本薬 160 mg を単回経口投与することとされ、第 1 期と第 2 期の間の休薬期間は 14 日間以上とされた。

本薬単独投与時に対するネオマイシン併用投与時における①本薬、②M-2 及び③M-5 の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.962 [0.836, 1.11] 及び 0.943 [0.857, 1.04]、②0.184 [0.153, 0.222] 及び 0.237 [0.198, 0.283] 並びに③0.196 [0.166, 0.230] 及び 0.141 [0.112, 0.177] であった。

申請者は、上記の検討結果について、以下のように説明している。

M-2 が腸肝循環すること、及び M-5 は M-2 から生成すること（「平成 25 年 3 月 4 日付け審査報告書 スチバーガ錠 40 mg」参照）を考慮すると、M-2 及び M-5 の血漿中曝露量の低下は、ネオマイシンが消化管細菌叢に影響を及ぼしたことにより、M-2 のグルクロン酸抱合体に対する脱抱合が阻害され、M-2

¹⁾ フラジオマイシン硫酸塩（本邦では外用剤のみ承認）。

²⁾ 28 日間を 1 サイクルとして、第 1 サイクルの第 15～16 日目に PK 評価用の採血が適切に実施できなかった患者等については、第 2 サイクルの第 15 日目にジゴキシン又はロスバスタチンを投与し、PK 評価用の採血を追加で実施した。

の再吸収が減少したことに起因すると推測される。また、本薬の腫瘍増殖抑制作用には主に未変化体が関与すること（「スチバーガ錠 40 mg 初回承認申請資料」参照）、並びに本薬、M-2 及び M-5 の血漿タンパク非結合率（それぞれ 0.39～0.58、0.185～0.190 及び 0.05%（「平成 25 年 3 月 4 日付け審査報告書 スチバーガ錠 40 mg」参照））を考慮すると、M-2 及び M-5 の血漿中曝露量の低下が本薬の有効性に及ぼす影響は限定的であると考えられる。

6.1.2 重度の腎機能障害が本薬及び代謝物の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3.1：16653 試験＜2013 年 6 月～2015 年 7 月＞）

本薬の初回申請時に提出された海外第 I 相試験（11650 試験）の結果から、軽度及び中等度の腎機能障害は本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の PK に影響を及ぼさないと考えられた（「平成 25 年 3 月 4 日付け審査報告書 スチバーガ錠 40 mg」参照）。本申請において、重度の腎機能障害が本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の PK に及ぼす影響等が検討された。

①腎機能が正常な進行固形癌患者及び軽度の腎機能障害を有する進行固形癌患者、並びに②重度の腎機能障害を有する進行固形癌患者 24 例（それぞれ①18 及び②6 例であり、全例が PK 解析対象とされた）を対象に、重度の腎機能障害が本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の PK に及ぼす影響等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。用法・用量は、第 1 期において本薬 160 mg を単回経口投与、第 2 期において本薬 160 mg を QD 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬することとされ³⁾、本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の血漿中濃度が検討された（表 1）。なお、第 1 期と第 2 期の間の休薬期間は 5 日間以上とされた。

単回投与時及び反復投与時（第 2 期の第 21 日目）のいずれにおいても、腎機能が正常な患者及び軽度の腎機能障害患者と比較して重度の腎機能障害患者で本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{last} ）に明確な差異は認められなかった一方、M-2 及び M-5 の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{last} ）は低値を示した。後者について、個体間変動の大きさを考慮すると、有意な変動ではないと考える、と申請者は説明している。

以上より、重度の腎機能障害が本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

³⁾ 28 日間を 1 サイクルとして、第 1 サイクルにおいて PK 評価用の採血が適切に実施できなかった患者等については、第 2 サイクルにおいて PK 評価用の採血等を追加で実施した。

表 1 腎機能障害の重症度別の本薬及び代謝物 (M-2 及び M-5) の PK パラメータ

測定日	腎機能障害の重症度*1	測定対象	n	C _{max} (mg/L)	t _{max} *2 (h)	AUC _{last} (mg·h/L)	t _{1/2} (h)
第 1 期の第 1 日目	正常又は軽度	本薬	18	2.45 (47.0)	4.03 (1.00, 24.0)	67.2 (45.5)	28.7 (23.0) *3
		M-2	18	1.01 (66.7)	4.03 (1.00, 24.0)	27.8 (80.4)	26.2 (25.7) *4
		M-5	18	0.0877 (125)	47.8 (6.00, 96.1)	5.25 (145)	—
	重度	本薬	6	2.00 (69.7)	3.04 (1.00, 23.8)	76.6 (50.3)	27.9 (32.0) *5
		M-2	6	0.525 (69.6)	6.04 (1.98, 23.8)	19.0 (58.7)	25.5 (24.0) *6
		M-5	6	0.0341 (67.0)	48.9 (24.1, 95.8)	2.34 (79.8)	—
第 2 期の第 21 日目	正常又は軽度	本薬	13	3.52 (54.9)	3.97 (0, 23.8)	133 (55.1)	—
		M-2	13	3.52 (58.8)	4.12 (0, 23.9)	136 (64.9)	—
		M-5	13	3.25 (133)	0 (0, 24.0)	183 (128)	—
	重度	本薬	4	2.87 (62.2)	4.25 (0, 10.0)	111 (54.8)	—
		M-2	4	2.29 (257)	4.00 (0, 10.0)	92.3 (280)	—
		M-5	4	2.23 (659)	0 (0, 8.00)	134 (459)	—

幾何平均値 (変動係数%)、— : 算出せず、*1 : CrCL が 60 mL/min 以上では正常又は軽度、15 mL/min 以上 29 mL/min 以下では重度と判定された、*2 : 中央値 (範囲)、*3 : n=6、*4 : n=13、*5 : n=3、*6 : n=4

6.1.3 PPK 解析

国内第 I 相試験 (13172 試験)、海外第 I 相試験 (11650 試験、11651 試験、12434 試験、12435 試験、12437 試験、14656 試験、14814 試験、14996 試験及び 15524 試験)、海外第 II 相試験 (11726 試験及び 14596 試験) 及び海外第 III 相試験 (14387 試験) (「平成 25 年 3 月 4 日付け審査報告書 スチバーガ錠 40 mg」参照)、並びに国際共同第 III 相試験 (14874 試験) (「平成 25 年 7 月 9 日付け審査報告書 スチバーガ錠 40 mg」参照) の計 14 試験で得られた本薬及び代謝物 (M-2 及び M-5) の PK データ (902 例、27,194 測定時点) を基に、非線形混合効果モデル (使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.2.0) を用いて PPK モデルが構築された。その後、結腸・直腸癌患者を対象とした海外第 III 相試験 (15808 試験) 及び肝細胞癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (15982 試験) で得られた PK データ (339 例、3,210 測定時点) を統合し、PPK 解析が実施された。なお、本薬の PK は 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデル、M-2 の PK は本薬の濃度に依存した M-2 の生成過程を伴う 2-コンパートメントモデル、M-5 の PK は本薬及び M-2 の濃度に依存した M-5 の生成過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬 160 mg を QD 3 週間連日経口投与した際の本薬並びに本薬及び代謝物 (M-2 及び M-5) の C_{avg} に対する共変量として、疾患の有無 (がん患者/健康成人)、性別、体重、BMI、年齢、人種、eGFR、総ビリルビン、ALT、AST、ALP、肝機能⁴⁾、アルブミン、総タンパク、ヘマトクリット及びヘモグロビンが検討された。その結果、①本薬並びに②本薬及び代謝物 (M-2 及び M-5) の C_{avg} に対する有意な共変量として、それぞれ①疾患の有無 (がん患者/健康成人)、性別、BMI、年齢、アルブミン及びヘモグロビン、並びに②疾患の有無 (がん患者/健康成人)、性別、体重、年齢、ALT 及びヘモグロビンが選択された。各共変量が本薬並びに本薬及び代謝物 (M-2 及び M-5) の C_{avg} に及ぼす影響は、いずれも①本薬並びに②本薬及び代謝物 (M-2 及び M-5) の C_{avg} の個体間変動 (それぞれ①84.1 及び②180%) の範囲内であったこと等から、各共変量が本薬の PK に及ぼす影響は限定的であると考え、と申請者は説明している。

6.1.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

⁴⁾ NCI-ODWG に基づく肝機能分類に基づき判定された。

6.1.4.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（15982 試験）から得られたデータに基づき、本薬の曝露量⁵⁾（第 1 サイクルまでの C_{avg} ）と OS 及び TTP との関連について、多変量 Cox 回帰分析を用いて検討された結果、第 1 サイクルまでの C_{avg} と OS 及び TTP との間に明確な関連は認められなかった。

6.1.4.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（15982 試験）から得られたデータに基づき、本薬並びに血漿タンパク非結合形の本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の曝露量⁵⁾を、第 1 及び第 2 サイクルまでの C_{avg} に基づきそれぞれ 3 群に層別し、本薬投与後に発現したすべての有害事象及び重篤な有害事象の発現率等との関連が検討された。その結果、いずれの有害事象の発現率についても、本薬並びに血漿タンパク非結合形の本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の曝露量（第 1 及び第 2 サイクルまでの C_{avg} ）との間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬及び代謝物（M-2 及び M-5）の PK に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国際共同第Ⅲ相試験 1 試験及び海外第Ⅱ相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 2 に示す海外第Ⅰ相試験 3 試験及び海外第Ⅲ相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。

⁵⁾ PPK 解析（6.1.3 参照）に基づく推定値。

表 2 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	国際共同	15982 試験	III	ソラフェニブによる治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者	573 ①379 ②194	4週間を1サイクルとして、①本薬 160 mg 又は②プラセボを QD 3 週間連日経口投与後、1 週間休薬	有効性 安全性
	海外	14596 試験	II	ソラフェニブによる治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者	56	4週間を1サイクルとして、本薬 160 mg を QD 3 週間連日経口投与後、1 週間休薬	有効性 安全性
参考	海外	16674 試験	I	進行固形癌患者	42 ① 23 ② 19	本薬の投与開始 7 日前及び第 15 日目に①ジゴキシン 0.5 mg 又は②ロスバスタチン 5 mg を単回経口投与するとともに、第 1～21 日目に本薬 160 mg を QD 経口投与	安全性 PK
		16675 試験	I	健康成人	27	第 1 期： 本薬 160 mg を単回経口投与 第 2 期： 本薬の投与 4 日前～投与日にネオマイシン 1,000 mg を 1 日 3 回経口投与するとともに、本薬 160 mg を単回経口投与	安全性 PK
		16653 試験	I	腎機能が正常な進行固形癌患者及び腎機能障害を有する進行固形癌患者	24	第 1 期： 本薬 160 mg を単回経口投与 第 2 期： 本薬 160 mg を QD 3 週間連日経口投与後、1 週間休薬	安全性 PK
		15808 試験	III	がん化学療法後に増悪した遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者	204 ①136 ② 68	4週間を1サイクルとして、①本薬 160 mg 又は②プラセボを QD 3 週間連日経口投与後、1 週間休薬	有効性 安全性

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、「7.3 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、「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1 : 15982 試験<2013 年 5 月～2016 年 2 月>）

ソラフェニブによる治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者⁶⁾（目標症例数：560 例）を対象に、本薬とプラセボ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、本邦を含む 21 の国又は地域、152 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとして、本薬 160 mg 又はプラセボを QD 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 573 例（本薬群 379 例、プラセボ群 194 例）全例が ITT 集団として有効性の解析対象集団とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 6 例（本薬群 5 例、プラセボ群 1 例）を除く 567 例（本薬群 374 例、プラセボ群 193 例）が安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は OS と設定され、2 回の中間解析が計画された。1 回目の中間解析は約 111 件

⁶⁾ ①局所療法の適応とならない、②ソラフェニブによる治療に忍容性が認められた、及び③肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A の患者が組み入れられた。

のイベントが観察された時点で無益性の評価を目的として実施することとされ、無益性の評価基準には Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の β 消費関数を用いることとされた。また、2 回目の中間解析は約 259 件のイベントが観察された時点で有効性の評価を目的として実施することとされ、当該解析に伴う第一種の過誤確率の調整には O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。しかしながら、中国での承認申請に必要な中国人患者の症例数に到達する前に、イベント数が 259 件に到達する可能性があったことから、中国での承認申請に必要な登録患者数を確保するために、2 回目の中間解析は実施しないこととされた。

有効性について、133 件のイベントが観察された 2014 年 11 月 16 日をデータカットオフ日として無益性の評価を目的とした中間解析が実施され、プラセボ群に対する本薬群のハザード比の CI の上限が 1.108 未満であったことから、IDMC により本試験を継続するよう勧告された。

また、2016 年 2 月 29 日をデータカットオフ日として最終解析が実施され、OS の最終解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 3 OS の最終解析結果 (ITT 集団、2016 年 2 月 29 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	379	194
死亡数 (%)	233 (61.5)	140 (72.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.6 [9.1, 12.1]	7.8 [6.3, 8.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.627 [0.500, 0.785]	
p 値 (片側) *2	< 0.0001	

*1: 地域 (アジア、アジア以外)、ECOG PS (0, 1)、AFP 値 (400 ng/mL 未満、400 ng/mL 以上)、肝外病変 (あり、なし) 及び脈管浸潤 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2: 地域 (アジア、アジア以外)、ECOG PS (0, 1)、AFP 値 (400 ng/mL 未満、400 ng/mL 以上)、肝外病変 (あり、なし) 及び脈管浸潤 (あり、なし) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準 (片側) 0.025

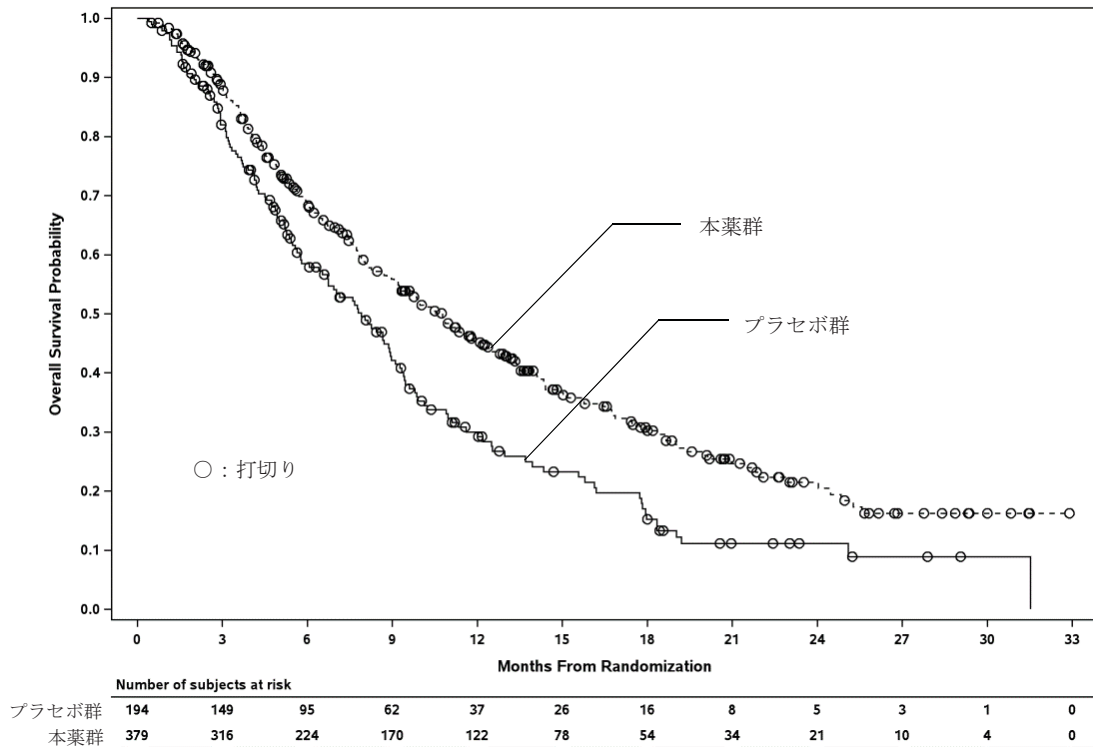


図1 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2016年2月29日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群50/374例(13.4%)、プラセボ群38/193例(19.7%)に認められた。疾患進行による死亡例(本薬群7例、プラセボ群11例)を除く患者の死因は、本薬群では全身健康状態低下17例、肝不全、腹水、呼吸困難及び出血性ショック各2例、心筋梗塞、十二指腸穿孔、死亡、急性肝不全、肝腎症候群、肺感染、細菌性腹膜炎、肺炎、敗血症、敗血症性ショック、頭蓋脳損傷、血圧低下、頭蓋内出血、肝性脳症、髄膜出血、気管支閉塞、呼吸不全及び血液量減少性ショック各1例、プラセボ群では全身健康状態低下9例、肝不全5例、呼吸不全、上部消化管出血及び肝出血各2例、心停止、腹水/脳症、食道静脈瘤出血、多臓器機能不全症候群、肝腎症候群、腫瘍出血及び肝性脳症各1例であった。このうち、本薬群の心筋梗塞、十二指腸穿孔、死亡、全身健康状態低下、肝性脳症、髄膜出血及び出血性ショック各1例、プラセボ群の肝不全2例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 14596 試験<2009年9月~2013年3月>)

ソラフェニブによる治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者(目標症例数:36例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外13施設で実施された。

用法・用量は、4週間を1サイクルとして、本薬160mgをQD3週間連日経口投与し、その後1週間休薬することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された56例のうち、本薬が投与された36例が有効性の解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、8/36例(22.2%)に認められた。疾患進行による死亡例4例を除く患者の死因は、悪液質、脳出血、頭蓋内出血及び血腫各1例であ

った。このうち、血腫 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、以下の試験が提出されている（6.1 参照）。健康成人及び進行固形癌患者を対象とした以下の 3 試験について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、16674 試験で 4/42 例（9.5%）に認められた。死因は、全身健康状態低下、癌疼痛、心停止及び肺感染各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4.2：16674 試験<2014 年 4 月～実施中 [データカットオフ日：2015 年 4 月 27 日] >）

7.2.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4.1：16675 試験<2013 年 12 月～2014 年 4 月>）

7.2.1.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3.1：16653 試験<2013 年 6 月～2015 年 7 月>）

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第 III 相試験（CTD 5.3.5.4.1：15808 試験<2012 年 4 月～2013 年 11 月>）

がん化学療法後に増悪した遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者（目標症例数：200 例）を対象に、本薬とプラセボ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、25 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとして、本薬 160 mg 又はプラセボを QD 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 204 例（本薬群 136 例、プラセボ群 68 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 12/136 例（8.8%）、プラセボ群 7/68（10.3%）に認められた。疾患進行による死亡例（本薬群 8 例、プラセボ群 6 例）を除く患者の死因は、本薬群では心停止、多臓器機能不全症候群、死亡及び肺感染各 1 例であった。このうち、本薬群の心停止及び死亡各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第 III 相試験（15982 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）等に基づき、15982 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討するが、日本人症例数を考慮し、主要評価項目の結果だけでなく、副次評価項目の結果等も踏まえた上で評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群、有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、15982 試験における対照群及び主要評価項目の設定根拠について、以下のように説明している。

15982 試験の計画時点において、15982 試験の対象とされた患者に対する標準的な治療法は確立していなかったことから、対照群としてプラセボ群を設定した。

また、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に対する治療は、延命を期待して行われることから、15982 試験の主要評価項目として OS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

15982 試験の対照群及び主要評価項目について、上記の申請者の説明を了承した。

また、15982 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で OS の優越性が検証されたこと（7.1.1.1 参照）から、15982 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.2 日本人患者における有効性について

15982 試験の日本人集団における OS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであった。

表 4 日本人集団における OS の最終解析結果（ITT 集団、2016 年 2 月 29 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	30	10
死亡数 (%)	19 (63.3)	9 (90.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.3 [9.1, 18.8]	12.4 [2.0, 18.1]
ハザード比 [95%CI] *		0.90 [0.39, 2.08]

*：非層別 Cox 回帰モデル

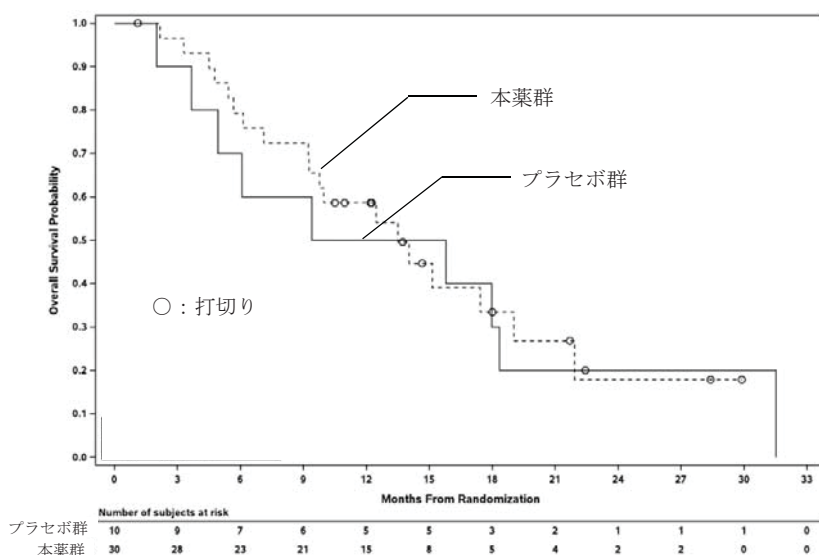


図2 日本人集団における OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2016 年 2 月 29 日データカットオフ)

また、15982 試験において副次評価項目とされた RECIST v1.1 に基づく奏効 (CR+PR) 率 [95%CI] (%) は、全体集団の本薬群及びプラセボ群ではそれぞれ 6.6 [4.3, 9.6] (25/379 例) 及び 2.6 [0.8, 5.9] (5/194 例) であったのに対して、日本人集団の本薬群及びプラセボ群ではそれぞれ 16.7 [5.6, 34.7] (5/30 例) 及び 0 (0/10 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

15982 試験における日本人の患者数及び OS のイベント数は限られており、15982 試験の日本人集団の OS の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められていないこと等から、日本人患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 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、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象 (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、ステイーンズ・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、間質性肺疾患及び血小板減少) (「平成 25 年 3 月 4 日付け審査報告書 スチバーガ錠 40 mg」、「平成 25 年 7 月 9 日付け審査報告書 スチバーガ錠 40 mg」及び「スチバーガ錠の添付文書」参照) であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の減量・休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、肝細胞癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、15982 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

15982 試験における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

表 5 安全性の概要 (15982 試験)

	例数 (%)	
	本薬群 374 例	プラセボ群 193 例
全有害事象	374 (100)	179 (92.7)
Grade 3 以上の有害事象	298 (79.7)	113 (58.5)
死亡に至った有害事象	50 (13.4)	38 (19.7)
重篤な有害事象	166 (44.4)	90 (46.6)
投与中止に至った有害事象	93 (24.9)	37 (19.2)
休薬に至った有害事象	218 (58.3)	56 (29.0)
減量に至った有害事象	179 (47.9)	15 (7.8)

プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、全 Grade では、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (本薬群: 193 例 (51.6%)、プラセボ 13 例 (6.7%)、以下、同順)、下痢 (156 例 (41.7%)、29 例 (15.0%))、食欲減退 (116 例 (31.0%)、27 例 (14.0%))、高血圧 (115 例 (30.7%)、12 例 (6.2%))、発熱 (73 例 (19.5%)、13 例 (6.7%)) 及び発声障害 (67 例 (17.9%)、3 例 (1.6%)) であった。本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 (55 例 (14.7%)、9 例 (4.7%))、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (46 例 (12.3%)、1 例 (0.5%))、低リン酸血症 (31 例 (8.3%)、3 例 (1.6%))、リパーゼ増加 (25 例 (6.7%)、3 例 (1.6%))、疲労 (23 例 (6.1%)、7 例 (3.6%))、無力症 (14 例 (3.7%)、2 例 (1.0%))、下痢 (12 例 (3.2%)、0 例) 及び血小板数減少 (10 例 (2.7%)、0 例) であった。本薬群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、肝細胞癌と、既承認の効能・効果である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 GIST との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

15982 試験の本薬群において認められた有害事象について、4 週間を 1 サイクルとして、本薬 160 mg を QD 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬することとされた治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (14387 試験) 及びがん化学療法後に増悪した GIST 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (14874 試験) の本薬群における発現状況と比較した結果は、表 6 のとおりであった。

表 6 肝細胞癌、結腸・直腸癌及び GIST 患者の安全性の概要

	例数 (%)		
	15982 試験	14387 試験	14874 試験
	肝細胞癌 374 例	結腸・直腸癌 500 例	GIST 132 例
全有害事象	374 (100)	498 (99.6)	132 (100)
Grade 3 以上の有害事象	298 (79.7)	396 (79.2)	105 (79.5)
死亡に至った有害事象	50 (13.4)	67 (13.4)	8 (6.1)
重篤な有害事象	166 (44.4)	226 (45.2)	42 (31.8)
投与中止に至った有害事象	93 (24.9)	92 (18.4)	10 (7.6)
休薬に至った有害事象	218 (58.3)	314 (62.8)	83 (62.9)
減量に至った有害事象	179 (47.9)	201 (40.2)	67 (50.8)

14387 試験及び 14874 試験の本薬群のいずれと比較しても 15982 試験の本薬群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、全 Grade では、AST 増加 (15982 試験 : 96 例 (25.7%)、14387 試験 : 35 例 (7.0%)、14874 試験 : 12 例 (9.1%)、以下、同順)、血中ビリルビン増加 (93 例 (24.9%)、31 例 (6.2%)、11 例 (8.3%))、腹水 (58 例 (15.5%)、23 例 (4.6%)、4 例 (3.0%))、末梢性浮腫 (56 例 (15.0%)、46 例 (9.2%)、7 例 (5.3%))、ALT 増加 (54 例 (14.4%)、27 例 (5.4%)、9 例 (6.8%))、低アルブミン血症 (52 例 (13.9%)、16 例 (3.2%)、5 例 (3.8%))、上腹部痛 (48 例 (12.8%)、39 例 (7.8%)、8 例 (6.1%)) 及び GGT 増加 (23 例 (6.1%)、5 例 (1.0%)、1 例 (0.8%)) であった。同様に、15982 試験で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、AST 増加 (43 例 (11.5%)、11 例 (2.2%)、3 例 (2.3%)) 及び血中ビリルビン増加 (28 例 (7.5%)、7 例 (1.4%)、2 例 (1.5%)) であった。同様に、15982 試験で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

15982 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象の多くは本薬の既知の有害事象であった。また、既承認の効能・効果のいずれの癌腫と比較しても肝細胞癌の患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、多くは原疾患に起因すると考えられる事象であり、また、重篤な有害事象の発現率が高くなる状況も認められなかった。以上より、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の減量・休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、肝細胞癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 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。

15982 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要 (15982 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 30 例	外国人患者 344 例
全有害事象	30 (100)	344 (100)
Grade 3 以上の有害事象	27 (90.0)	271 (78.8)
死亡に至った有害事象	2 (6.7)	48 (14.0)
重篤な有害事象	12 (40.0)	154 (44.8)
投与中止に至った有害事象	6 (20.0)	87 (25.3)
休薬に至った有害事象	26 (86.7)	192 (55.8)
減量に至った有害事象	21 (70.0)	158 (45.9)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった有害事象は、全 Grade では、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (日本人患者 : 23 例 (76.7%)、外国人患者 : 170 例 (49.4%)、以下、同順)、食欲減退 (19 例 (63.3%)、96 例 (27.9%))、AST 増加 (16 例 (53.3%)、80 例 (23.3%))、倦怠感 (15 例 (50.0%)、7 例 (2.0%))、発声障害 (14 例 (46.7%)、52 例 (15.1%))、発熱 (13 例 (43.3%)、60 例 (17.4%))、低アルブミン血症 (12 例 (40.0%)、40 例 (11.6%))、ALT 増加 (10 例 (33.3%)、44 例 (12.8%)) 及び低リン酸血症 (10 例 (33.3%)、26 例 (7.6%)) であった。日本人患者で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、低リン酸血症 (8 例 (26.7%)、23 例 (6.7%))、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (7

例 (23.3%)、39 例 (11.3%)、リパーゼ増加 (7 例 (23.3%)、18 例 (5.2%)、食欲減退 (5 例 (16.7%)、5 例 (1.5%)) 及び低アルブミン血症 (4 例 (13.3%)、2 例 (0.6%)) であった。日本人患者で発現率が 10% 以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の肝細胞癌患者に対して本薬が投与された患者数は限られることから、本薬の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があると考えられるものの、下記の点から、日本人の肝細胞癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬の既知の有害事象又は原疾患に起因すると考えられる有害事象であったこと。
- 死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況にも明確な差異は認められず、減量や休薬等により管理可能であったこと。

機構は、以下の項では、原疾患に関連する事象である肝機能障害に着目して検討を行った。

7.R.3.3 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA ver.19.0) の「肝障害 (広域)」に該当する PT を集計した。

15982 試験における肝機能障害の発現状況は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で発現率が 5%以上の肝機能障害の発現状況 (15982 試験)

PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 374 例		プラセボ群 193 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	208 (55.6)	115 (30.7)	84 (43.5)	49 (25.4)
AST 増加	96 (25.7)	43 (11.5)	38 (19.7)	22 (11.4)
血中ビリルビン増加	93 (24.9)	28 (7.5)	31 (16.1)	18 (9.3)
腹水	58 (15.5)	18 (4.8)	31 (16.1)	12 (6.2)
ALT 上昇	54 (14.4)	11 (2.9)	21 (10.9)	5 (2.6)
低アルブミン血症	52 (13.9)	6 (1.6)	14 (7.3)	1 (0.5)
GGT 増加	23 (6.1)	13 (3.5)	13 (6.7)	6 (3.1)
血中 ALP 増加	22 (5.9)	7 (1.9)	8 (4.1)	4 (2.1)

15982 試験において、死亡に至った肝機能障害は、本薬群 8 例 (2.1% : 肝不全 3 例、腹水 2 例、急性肝不全、肝性脳症及び肝腎症候群各 1 例)、プラセボ群 9 例 (4.7% : 肝不全 5 例、腹水、肝性脳症、肝腎症候群及び食道静脈瘤出血各 1 例) に認められ、このうち、本薬群の肝性脳症 1 例、プラセボ群の肝不全 2 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な肝機能障害は、本薬群 41 例 (11.0% : 腹水及び肝不全各 9 例、肝性脳症 7 例、食道静脈瘤出血 4 例、肝硬変、肝機能異常、胆汁うっ血性黄疸及び肝膿瘍各 2 例、急性肝不全、AST 増加、血中ビリルビン増加、急性肝炎、肝胆道系疾患、肝腎症候群、低アルブミン血症及び黄疸各 1 例 (重複あり))、プラセボ群 29 例 (15.0% : 肝不全 9 例、腹水 6 例、

肝性脳症及び肝機能異常各 3 例、血中ビリルビン増加、黄疸及び肝膿瘍各 2 例、肝腎症候群、高ビリルビン血症、胆汁うっ滞性黄疸及び食道静脈瘤出血各 1 例（重複あり））に認められ、このうち、本薬群の肝性脳症 3 例、AST 増加、腹水、肝不全及び肝機能異常各 1 例、プラセボ群の肝不全 3 例及び肝機能異常 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

結腸・直腸癌及び GIST 患者と比較して肝細胞癌患者では、本薬群における全 Grade 及び Grade 3 以上の肝機能障害の発現率が高く（7.R.3.1 参照）、また、同様に、プラセボ群における発現率も高かったことから、肝細胞癌患者での当該事象の発現状況については原疾患の影響が考えられる。一方、15982 試験において全 Grade の肝機能障害の発現率がプラセボ群と比較して本薬群で高かったこと等を考慮すると、肝細胞癌患者への本薬の投与時には、他疾患患者への本薬投与時と同様に、引き続き肝機能障害の発現に注意が必要と考える。

なお、15982 試験では本薬との因果関係が否定されていない肝性脳症の死亡例等が認められているものの、原疾患の影響も考えられること、Grade 3 以上の肝機能障害の発現率等に本薬群とプラセボ群との間で大きな差異は認められていないことを考慮すると、現時点で追加の注意喚起は不要と判断した。今後、肝細胞癌患者に本薬を投与した際の肝機能障害に関する新た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。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「切除不能な肝細胞癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 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。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の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切除不能な肝細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬の投与対象について

海外の診療ガイドラインである NCCN ガイドライン（v.1.2017）における肝細胞癌に対する本薬の記載内容について、以下のとおりであった。なお、現時点では、国内診療ガイドライン、米国 NCI-PDQ（2017 年 1 月 31 日版）及び国内外の臨床腫瘍学の代表的な教科書において、肝細胞癌に対する本薬に関する記

載はなかった。

- ソラフェニブによる治療後に増悪したChild-Pugh分類Aの切除不能な肝細胞癌患者に対して、本薬は推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び申請効能・効果について、以下のように説明している。

15982 試験において本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬は 15982 試験の対象患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。したがって、添付文書の臨床成績の項において、15982 試験にはソラフェニブの前治療歴があり、かつソラフェニブによる治療に忍容性が認められた患者が組み入れられた旨を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項に下記の旨を注意喚起した上で、申請効能・効果を「切除不能な肝細胞癌」と設定した。

- 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。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、15982 試験において、選択基準として肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A の患者と設定されていたこと（7.1.1.1 参照）から、Child-Pugh 分類 A 以外の患者に対して、本薬の投与が推奨されるか否かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

15982 試験では、Child-Pugh 分類が A と判定された患者が登録されたものの、本薬の投与時に Child-Pugh 分類が B と判定された患者が 4 例認められた。当該 4 例において、安全性上の特段の懸念は認められなかったが、15982 試験に組み入れられた Child-Pugh 分類 B の患者数は極めて限られており、Child-Pugh 分類 B の患者に対して、本薬の投与は推奨されないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明の一部については了承可能と判断した。ただし、本薬の臨床的有用性が示された 15982 試験の対象患者は、局所療法の適応とならない、ソラフェニブによる治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者であったことを考慮すると、局所療法の適応となる患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、本薬の投与対象ががん化学療法後に増悪した患者である旨については、効能・効果において明確にする必要があると判断した。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、15982 試験では①一次治療として実施されたソラフェニブによる治療に忍容性が認められた患者及び②肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A の患者が対象とされた旨を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の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切除不能な肝細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160 mg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は、以下の内容が設定されていた。

- 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。
- 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。
- 副作用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、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに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申請どおり設定することは可能であると判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に対する本薬の申請用法・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相試験の結果（「平成25年3月4日付け審査報告書 スチバーガ錠40 mg」参照）等を基に、15982試験における本薬の用法・用量を、4週間を1サイクルとして、本薬160 mgをQD3週間連日経口投与し、その後1週間休薬することとされた。その結果、15982試験において、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に対する本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、本薬の減量、休薬及び投与中止基準について、15982試験では、現在の添付文書に記載されている当該基準と比較して、原疾患の特性を考慮し、肝機能障害発現時における用量調節基準が緩和され、また、本薬の減量後の再増量が可能とされていた。しかしながら、15982試験において、緩和された用量調節基準が適用された患者及び再増量が行われた患者は限られていることから、肝細胞癌においても現在の添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定されている基準を目安とすることが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された切除不能な肝細胞癌患者を対象に実施する予定の国際共同観察研究の一部として、本邦における本薬の製造販売後調査を実施することを計画している。

本調査の重点調査項目については、15982試験の本薬群において、全体集団と比較して日本人集団でGrade 3以上の肝機能障害の発現率が高かったこと、及び対象患者が肝細胞癌患者であることを考慮し、肝機能障害を設定した。

調査予定症例数については、15982試験の本薬群の日本人集団における肝機能障害の発現率を考慮し、

150 例と設定した。

観察期間については、これまでに得られている情報から、長期投与時に有害事象の発現が増加する等の安全性上の懸念はないものの、15982 試験における本薬の投与期間の中央値は 15.6 週であり、本薬を長期投与した際の安全性情報は限られていることから、15982 試験における本薬の最長投与期間（128 週間）も考慮し、2 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.3.1 安全性プロファイルについて」及び「7.R.3.3 肝機能障害」の項における検討に加え、下記の点を考慮すると、本申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

- 既承認の効能・効果である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 GIST 患者を対象とした製造販売後調査において 1,268 例の安全性情報が得られており、日本人患者に対する本薬の安全性情報は一定程度収集されていること。

7.3 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「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」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。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（15982 試験）

有害事象は本薬群 374/374 例（100%）、プラセボ群 179/193 例（92.7%）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 347/374 例（92.8%）、プラセボ群 101/193 例（52.3%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 9 のとおりであった。

表 9 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 374 例		プラセボ群 193 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	374 (100)	298 (79.7)	179 (92.7)	113 (58.5)
血液及びリンパ系障害				
貧血	51 (13.6)	15 (4.0)	21 (10.9)	11 (5.7)
胃腸障害				
腹痛	80 (21.4)	10 (2.7)	30 (15.5)	5 (2.6)
上腹部痛	48 (12.8)	3 (0.8)	17 (8.8)	2 (1.0)
腹水	58 (15.5)	18 (4.8)	31 (16.1)	12 (6.2)
便秘	65 (17.4)	1 (0.3)	21 (10.9)	1 (0.5)
下痢	156 (41.7)	12 (3.2)	29 (15.0)	0
悪心	67 (17.9)	2 (0.5)	26 (13.5)	0
嘔吐	47 (12.6)	3 (0.8)	13 (6.7)	1 (0.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	57 (15.2)	14 (3.7)	18 (9.3)	2 (1.0)
疲労	108 (28.9)	23 (6.1)	48 (24.9)	7 (3.6)
全身健康状態低下	44 (11.8)	38 (10.2)	27 (14.0)	25 (13.0)
末梢性浮腫	56 (15.0)	0	26 (13.5)	0
発熱	73 (19.5)	0	13 (6.7)	0

SOC PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 374 例		プラセボ群 193 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
臨床検査				
ALT 増加	54 (14.4)	11 (2.9)	21 (10.9)	5 (2.6)
AST 増加	96 (25.7)	43 (11.5)	38 (19.7)	22 (11.4)
血中ビリルビン増加	93 (24.9)	28 (7.5)	31 (16.1)	18 (9.3)
体重減少	52 (13.9)	7 (1.9)	8 (4.1)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	116 (31.0)	10 (2.7)	27 (14.0)	3 (1.6)
低アルブミン血症	52 (13.9)	6 (1.6)	14 (7.3)	1 (0.5)
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	45 (12.0)	8 (2.1)	17 (8.8)	2 (1.0)
筋痙縮	38 (10.2)	0	4 (2.1)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	41 (11.0)	1 (0.3)	13 (6.7)	0
発声障害	67 (17.9)	0	3 (1.6)	0
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	193 (51.6)	46 (12.3)	13 (6.7)	1 (0.5)
血管障害				
高血圧	115 (30.7)	55 (14.7)	12 (6.2)	9 (4.7)

重篤な有害事象は本薬群 166/374 例 (44.4%)、プラセボ群 90/193 例 (46.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で全身健康状態低下 39 例 (10.4%)、腹水及び肝不全各 9 例 (2.4%)、肝性脳症 7 例 (1.9%)、肺炎及び背部痛各 6 例 (1.6%)、発熱及び呼吸困難各 5 例 (1.3%)、食道静脈瘤出血、腫瘍疼痛及び胸痛各 4 例 (1.1%)、貧血、急性冠動脈症候群、下痢、膵炎、上部消化管出血、無力症、脱水、脳症、喀血及び出血性ショック各 3 例 (0.8%)、心房細動、腹痛、下腹部痛、疲労、肝硬変、肝機能異常、肝出血、胆汁うっ滞性黄疸、腹部感染、肝膿瘍、肺感染、敗血症、低血糖、低ナトリウム血症、痙攣発作、腎不全及び肺臓炎各 2 例 (0.5%)、血小板減少症、心房粗動、心筋梗塞、網膜動脈閉塞、上腹部痛、便秘、腸憩室、十二指腸穿孔、嚥下障害、胃炎、胃腸出血、吐血、急性膵炎、直腸出血、口内炎、死亡、倦怠感、急性肝不全、胆管炎、胆嚢炎、胆嚢閉塞、急性肝炎、肝胆道系疾患、肝腎症候群、黄疸、気管支炎、カンジダ感染、蜂巣炎、大腸菌性敗血症、胃腸炎、下気道感染、肺膿瘍、腹膜炎、細菌性腹膜炎、敗血症性ショック、レンサ球菌性菌血症、皮下組織膿瘍、気管炎、尿路感染、尿路性敗血症、頭蓋脳損傷、大腿骨骨折、骨盤骨折、脊椎圧迫骨折、AST 増加、血中ビリルビン増加、血圧低下、全身健康状態異常、食欲減退、低アルブミン血症、栄養障害、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋肉痛、頸部痛、四肢痛、病的骨折、胃腺癌、癌疼痛、感染性新生物、大腸の良性新生物、甲状腺新生物、腫瘍熱、脳浮腫、脳血管発作、てんかん、頭蓋内出血、髄膜出血、重症筋無力症、錯感覚、四肢不全麻痺、てんかん重積状態、失神、不安、尿路結石、非感染性膀胱炎、尿管結石症、気管支閉塞、間質性肺疾患、誤嚥性肺炎、肺水腫、呼吸窮迫、呼吸不全、気管障害、水疱、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚潰瘍、塞栓症、高血圧クリーゼ及び血液量減少性ショック各 1 例 (0.3%)、プラセボ群で全身健康状態低下 24 例 (12.4%)、肝不全 9 例 (4.7%)、腹水 6 例 (3.1%)、腹痛 4 例 (2.1%)、上部消化管出血、肝機能異常、食欲減退、脳症、肝性脳症及び呼吸不全各 3 例 (1.6%)、胃腸出血、腹腔内出血、胆管狭窄、肝出血、黄疸、肝膿瘍、血中ビリルビン増加、高カルシウム血症、背部痛、急性腎障害、呼吸困難及び喀血各 2 例 (1.0%)、貧血、出血性貧血、心停止、腹部不快感、腹部膨満、胃炎、吐血、下部消化管出血、胃閉塞、食道出血、食道静脈瘤出血、多臓器機能不全症候群、疼痛、発熱、胆管

炎、肝腎症候群、高ビリルビン血症、胆汁うっ滞性黄疸、門脈血栓症、腹膜炎、細菌性胸膜感染、肺炎、細菌性創感染、大腿骨骨折、恥骨骨折、脊椎圧迫骨折、高血糖、関節痛、骨痛、四肢痛、病的骨折、肺転移、腫瘍出血、脳血腫、頭痛、不全片麻痺、坐骨神経痛、腎不全、骨盤痛、無気肺、胸水、深部静脈血栓症及び起立性低血圧各 1 例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の全身健康状態低下 5 例、肝性脳症 3 例、貧血、急性冠動脈症候群、下痢及び上部消化管出血各 2 例、血小板減少症、心房細動、心筋梗塞、網膜動脈閉塞、腹痛、腹水、十二指腸穿孔、嚥下障害、胃腸出血、膵炎、口内炎、無力症、死亡、疲労、肝不全、肝機能異常、レンサ球菌性菌血症、尿路性敗血症、AST 増加、食欲減退、脱水、栄養障害、感染性新生物、髄膜出血、腎不全、呼吸困難、手掌・足底発赤知覚不全症候群、塞栓症、高血圧クリーゼ及び出血性ショック各 1 例、プラセボ群の肝不全 3 例、全身健康状態低下、肝機能異常及び腎不全各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群 93/374 例 (24.9%)、プラセボ群 37/193 例 (19.2%) 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、本薬群で全身健康状態低下 14 例 (3.7%)、AST 増加 9 例 (2.4%)、血中ビリルビン増加 8 例 (2.1%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 7 例 (1.9%)、肝不全 6 例 (1.6%)、疲労 5 例 (1.3%)、無力症 4 例 (1.1%)、腹痛、ALT 増加及び肝性脳症各 3 例 (0.8%)、急性冠動脈症候群、腹水及び胆汁うっ滞性黄疸各 2 例 (0.5%)、貧血、血小板減少症、心筋梗塞、網膜動脈閉塞、下痢、食道静脈瘤出血、上部消化管出血、倦怠感、末梢性浮腫、急性肝不全、肝機能異常、肝出血、急性肝炎、高ビリルビン血症、大腸菌性敗血症、肝膿瘍、肺感染、腹膜炎、細菌性腹膜炎、肺炎、抱合ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、全身健康状態異常、プロトロンビン時間短縮、食欲減退、低アルブミン血症、頸部痛、病的骨折、胃腺癌、脳新生物、腫瘍疼痛、てんかん、四肢不全麻痺、失見当識、非感染性膀胱炎、タンパク尿、呼吸窮迫、気管障害、塞栓症、高血圧及び血液量減少性ショック各 1 例 (0.3%)、プラセボ群で血中ビリルビン増加 7 例 (3.6%)、腹水及び全身健康状態低下各 4 例 (2.1%)、疲労、肝不全、肝機能異常及び AST 増加各 3 例 (1.6%)、無力症及び肝出血各 2 例 (1.0%)、心停止、下痢、胃閉塞、上部消化管出血、多臓器機能不全症候群、発熱、胆管狭窄、肝腎症候群、胆汁うっ滞性黄疸、肝膿瘍、大腿骨骨折、血中クレアチニン増加、GGT 増加、尿中タンパク陽性、食欲減退、食道癌、腫瘍出血、脳血腫及び呼吸不全各 1 例 (0.5%) であった。このうち、本薬群の手掌・足底発赤知覚不全症候群 7 例、AST 増加 6 例、疲労及び血中ビリルビン増加各 3 例、急性冠動脈症候群、腹痛、全身健康状態低下及び肝性脳症各 2 例、血小板減少症、心筋梗塞、網膜動脈閉塞、下痢、上部消化管出血、無力症、倦怠感、末梢性浮腫、肝不全、高ビリルビン血症、ALT 増加、抱合ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、タンパク尿、塞栓症及び高血圧各 1 例、プラセボ群の無力症、疲労、全身健康状態低下、肝不全、肝機能異常、AST 増加及び尿中タンパク陽性各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.2 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%以上の有害事象は表 10 のとおりであった。

表 10 発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)	
	36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	36 (100)	32 (88.9)

SOC PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)	
	36例	
	全 Grade	Grade 3 以上
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	12 (33.3)	0
胃腸障害		
腹痛	14 (38.9)	5 (13.9)
腹水	10 (27.8)	3 (8.3)
便秘	13 (36.1)	0
下痢	20 (55.6)	2 (5.6)
悪心	15 (41.7)	0
嘔吐	8 (22.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
無力症	11 (30.6)	3 (8.3)
疲労	18 (50.0)	6 (16.7)
発熱	12 (33.3)	0
肝胆道系障害		
高ビリルビン血症	9 (25.0)	7 (19.4)
臨床検査		
体重減少	10 (27.8)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	18 (50.0)	0
神経系障害		
頭痛	9 (25.0)	0
腎及び尿路障害		
タンパク尿	9 (25.0)	2 (5.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
発声障害	12 (33.3)	0
皮膚及び皮下組織障害		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	20 (55.6)	5 (13.9)
血管障害		
高血圧	13 (36.1)	1 (2.8)

重篤な有害事象は 22/36 例 (61.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、貧血、肝機能異常、高ビリルビン血症及び悪液質各 2 例 (5.6%)、急性心筋梗塞、心房細動、完全房室ブロック、聴力低下、腹痛、下痢、変色便、胃腸出血、直腸出血、無力症、死亡、疲労、発熱、肝不全、アナフィラキシー反応、転倒、関節痛、骨癌、運動失調、脳出血、頭蓋内出血、肝性脳症、胸水及び血腫各 1 例 (2.8%) であった。このうち、貧血、心房細動、下痢、疲労、発熱、転倒及び血腫各 1 例 (2.8%) は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 19/36 例 (52.8%) 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、疲労及び高ビリルビン血症各 3 例 (8.3%)、無力症 2 例 (5.6%)、白血球減少症、血小板減少症、急性心筋梗塞、心房細動、完全房室ブロック、下痢、嚥下障害、発熱、食欲減退、低アルブミン血症、関節痛、運動失調、脳出血、肝性脳症、恐怖症、タンパク尿、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び血腫各 1 例 (2.8%) であった。このうち、疲労 3 例、心房細動、下痢、嚥下障害、無力症、食欲減退、タンパク尿、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び血腫各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (16674 試験)

有害事象は本薬/ジゴキシン群 20/22 例 (90.9%)、本薬/ロスバスタチン群 17/17 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本薬/ジゴキシン群 20/22 例 (90.9%)、本薬/ロスバ

スタチン群 17/17 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬/ジゴキシン群 22 例		本薬/ロスバスタチン群 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	20 (90.9)	17 (77.3)	17 (100)	15 (88.2)
胃腸障害				
下痢	5 (22.7)	1 (4.5)	8 (47.1)	0
悪心	1 (4.5)	0	4 (23.5)	1 (5.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	13 (59.1)	1 (4.5)	10 (58.8)	4 (23.5)
粘膜の炎症	3 (13.6)	0	6 (35.3)	0
発熱	7 (31.8)	0	3 (17.6)	0
感染症及び寄生虫症				
感染	5 (22.7)	3 (13.6)	4 (23.5)	1 (5.9)
臨床検査				
血中ビリルビン増加	6 (27.3)	3 (13.6)	6 (35.3)	0
リパーゼ増加	2 (9.1)	2 (9.1)	5 (29.4)	4 (23.5)
血小板数減少	3 (13.6)	0	4 (23.5)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	8 (36.4)	1 (4.5)	9 (52.9)	0
低アルブミン血症	3 (13.6)	2 (9.1)	4 (23.5)	1 (5.9)
低リン酸血症	3 (13.6)	2 (9.1)	5 (29.4)	5 (29.4)
筋骨格系及び結合組織障害				
骨痛	5 (22.7)	1 (4.5)	1 (5.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	1 (4.5)	0	7 (41.2)	0
皮膚及び皮下組織障害				
皮膚乾燥	4 (18.2)	0	5 (29.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (40.9)	3 (13.6)	8 (47.1)	2 (11.8)
血管障害				
高血圧	9 (40.9)	5 (22.7)	8 (47.1)	6 (35.3)

重篤な有害事象は本薬/ジゴキシン群 10/22 例 (45.5%)、本薬/ロスバスタチン群 8/17 例 (47.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬/ジゴキシン群で胆管炎及び癌疼痛各 2 例 (9.1%)、腹部膨満、腹痛、胃腸出血、兎径ヘルニア、全身健康状態低下、発熱、尿路性敗血症、脱水、骨痛、腫瘍性圧迫、腫瘍疼痛、多形紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群及びリンパ浮腫各 1 例 (4.5%)、本薬/ロスバスタチン群で心房粗動、心停止、頻脈性不整脈、吐血、全身健康状態低下、肺感染、肺炎、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、椎間板突出、胸水及び高血圧各 1 例 (5.9%) であった。このうち、本薬/ジゴキシン群の脱水、多形紅斑及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 1 例、本薬/ロスバスタチン群の低カリウム血症、低ナトリウム血症及び高血圧各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/ジゴキシン群 3/22 例 (13.6%)、本薬/ロスバスタチン群 5/17 例 (29.4%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、本薬/ジゴキシン群で全身健康状態低下、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧各 1 例 (4.5%)、本薬/ロスバスタチン群で吐血、疲労、薬物性肝障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧各 1 例 (5.9%) であった。このうち、本薬/ジゴキシン群の手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧各 1 例、本薬/ロスバスタチン群の疲労、薬物性肝障害及び高血圧各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (16675 試験)

有害事象は本薬群 12/27 例 (44.4%)、本薬/ネオマイシン群で 23/26 例 (88.5%) 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 4/27 例 (14.8%)、本薬/ネオマイシン群 2/26 例 (7.7%) に認められた。各群で発現率が 10%以上の有害事象は本薬群で適用部位紅斑 3/27 例 (11.1%)、本薬/ネオマイシン群で下痢 16/26 例 (61.5%)、頭痛 6/26 例 (23.1%)、腹部不快感及び悪心各 4/26 例 (15.4%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験 (16653 試験)

有害事象は重度の腎機能障害を有する患者 (重度) 群 6/6 例 (100%)、腎機能が正常な又は軽度の腎機能障害を有する患者 (正常又は軽度) 群 18/18 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重度群 6/6 例 (100%)、正常又は軽度群 18/18 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	重度群 6 例		正常又は軽度群 18 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	6 (100)	18 (100)	16 (88.9)
胃腸障害				
腹痛	3 (50.0)	0	5 (27.8)	0
便秘	3 (50.0)	0	5 (27.8)	0
下痢	4 (66.7)	1 (16.7)	8 (44.4)	1 (5.6)
悪心	6 (100)	0	10 (55.6)	0
嘔吐	4 (66.7)	0	6 (33.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	3 (50.0)	1 (16.7)	13 (72.2)	2 (11.1)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	3 (50.0)	0	11 (61.1)	3 (16.7)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	3 (50.0)	0	5 (27.8)	1 (5.6)
神経系障害				
頭痛	2 (33.3)	0	10 (55.6)	0
腎及び尿路障害				
タンパク尿	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (5.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
発声障害	2 (33.3)	0	8 (44.4)	0
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (50.0)	2 (33.3)	10 (55.6)	2 (11.1)
血管障害				
高血圧	4 (66.7)	2 (33.3)	8 (44.4)	4 (22.2)

重篤な有害事象は重度群 2/6 例 (33.3%)、正常又は軽度群 9/18 例 (50.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、重度群で胸痛及び筋力低下各 1 例 (16.7%)、正常又は軽度群で小腸閉塞 2 例 (11.1%)、ストレス心筋症、腸閉塞、膵炎、脱水、筋力低下、血尿、胸水、発疹、深部静脈血栓症及び塞栓症各 1 例 (5.6%) であった。このうち、正常又は軽度群のストレス心筋症、脱水、血尿及び発疹各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は重度群 2/6 例 (33.3%)、正常又は軽度群 4/18 例 (22.2%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、重度群で口内炎及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 1 例 (16.7%)、正常又は軽度群でストレス心筋症、AST 増加、筋痙縮、筋肉痛、頭痛及び血尿各 1 例 (5.6%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.6 海外第Ⅲ相試験 (15808 試験)

有害事象は本薬群 136/136 例 (100%)、プラセボ群 60/68 例 (88.2%) 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 132/136 例 (97.1%)、プラセボ群 31/68 例 (45.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	本薬群 136 例		プラセボ群 68 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	136 (100)	97 (71.3)	60 (88.2)	30 (44.1)
胃腸障害				
下痢	39 (28.7)	3 (2.2)	5 (7.4)	1 (1.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	30 (22.1)	4 (2.9)	7 (10.3)	1 (1.5)
臨床検査				
ALT 増加	44 (32.4)	11 (8.1)	12 (17.6)	1 (1.5)
AST 増加	43 (31.6)	13 (9.6)	15 (22.1)	0
血中ビリルビン増加	61 (44.9)	14 (10.3)	14 (20.6)	3 (4.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
発声障害	39 (28.7)	1 (0.7)	0	0
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	98 (72.1)	22 (16.2)	3 (4.4)	0
血管障害				
高血圧	32 (23.5)	15 (11.0)	4 (5.9)	3 (4.4)

重篤な有害事象は本薬群 43/136 例 (31.6%)、プラセボ群 18/68 例 (26.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で発熱、血中ビリルビン増加及び発疹各 3 例 (2.2%)、貧血、腹痛、死亡、多臓器機能不全症候群、肺感染、肺炎、低血糖、呼吸困難及び呼吸不全各 2 例 (1.5%)、脾臓梗塞、心房粗動、心停止、腹部膨満、腹部ヘルニア、腹水、下痢、イレウス、腸閉塞、大腸穿孔、下部消化管出血、機械的イレウス、食道静脈瘤出血、嘔吐、疾患進行、胆管閉塞、高ビリルビン血症、胆汁うっ滞性黄疸、過敏症、軟部組織膿瘍、気管支肺アスペルギルス症、医療機器関連感染、腹膜炎、敗血症、上気道感染、創傷感染、放射線性直腸炎、脛骨骨折、ALT 増加、血中クレアチニン増加、背部痛、結腸直腸癌、頭蓋内圧上昇、腔出血、胸水、肺臓炎及び気胸各 1 例 (0.7%)、プラセボ群で多臓器機能不全症候群及び胆道感染各 2 例 (2.9%)、心不全、心細動、耳鳴、腹部膨満、腹痛、腹水、イレウス、腸閉塞、嘔吐、死亡、疾患進行、末梢性浮腫、発熱、黄疸、尿路感染、悪液質、新生物進行、大脳動脈塞栓症、ジスキネジア、急性腎障害、呼吸困難及び血液量減少性ショック各 1 例 (1.5%) であった。このうち、本薬群の発疹 3 例、血中ビリルビン増加 2 例、貧血、脾臓梗塞、心停止、食道静脈瘤出血、死亡、創傷感染、ALT 増加及び低血糖各 1 例、プラセボ群の心不全、心細動、嘔吐、大脳動脈塞栓症及び急性腎障害各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群 19/136 例 (14.0%)、プラセボ群 4/68 例 (5.9%) 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、本薬群で血中ビリルビン増加 6 例 (4.4%)、ALT 増加 2 例 (1.5%)、貧血、心停止、腹部ヘルニア、痔瘻、大腸穿孔、全身健康状態低下、胆管閉塞、気管支肺アスペルギルス症、AST 増加、尿中タンパク陽性、腔瘻及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 1 例 (0.7%)、プラセボ群で腹部膨満、腹痛、嚥下障害、小腸閉塞及び急性腎障害各 1 例 (1.5%) であった。このうち、本薬群の血中ビリルビン増加 4 例、ALT 増加 2 例、貧血、心停止、痔瘻、全身健康状態低下、AST 増加、尿中タンパク陽性、腔瘻及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 1 例、プラセボ群の急性腎障害 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。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、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 5 月 19 日

申請品目

[販 売 名]	スチバーガ錠 40 mg
[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 28 年 10 月 31 日

1. 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、ソラフェニブトシル酸塩（以下、「ソラフェニブ」）による治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者⁷⁾を対象に、レゴラフェニブ水和物（以下、「本薬」）の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（以下、「15982 試験」）において、主要評価項目とされた全生存期間について、対照群として設定されたプラセボ群と比較して、本薬群で有意な延長が検証されたことから、当該患者に対する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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果⁸⁾の審査時等に注意が必要と判断された事象（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、間質性肺疾患及び血小板減少）であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の減量・休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、忍容可能であると判断した。

⁷⁾ ①局所療法の適応とならない、②ソラフェニブによる治療に忍容性が認められた、及び③肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A の患者が組み入れられた。

⁸⁾ 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。

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。

1.3 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「7.R.4 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、添付文書の臨床成績の項に、15982 試験では①ソラフェニブによる治療に忍容性が認められ、かつ②肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A の患者が対象とされた旨を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の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切除不能な肝細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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。
- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

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、上記のように効能・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。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160 mg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。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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。
- 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。
- 副作用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。

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、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された切除不能な肝細胞癌患者を対象に実施する予定の国際共同観察研究の一部として、目標症例数150例、観察期間2年間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 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、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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。

- 既承認の効能・効果である治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者等を対象とした製造販売後調査において、日本人患者1,268例における本薬の安全性情報が得られていること（審査報告（1）7.R.6参照）から、当該調査における肝機能障害の発現状況について確認した上で、肝細胞癌患者を対象とした製造販売後調査の実施の必要性について判断することも一案である。

機構は、既承認の効能・効果に対する製造販売後調査等における肝機能障害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。

肝機能障害全体及び重篤な肝機能障害の有害事象としての発現率は、結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下、「14387試験」）の本薬群の日本人患者（65例）ではそれぞれ46.2%（30例）及び6.2%（4例）、結腸・直腸癌患者を対象とした製造販売後調査（1,226例）ではそれぞれ36.5%（448例）及び13.9%（170例）であった。

また、全Grade及びGrade3以上の肝機能障害の副作用としての発現率は、同様に、14387試験ではそれぞれ29.2%（19例）及び10.8%（7例）、製造販売後調査ではそれぞれ31.3%（384例）及び11.5%（141例）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による重篤な肝機能障害の有害事象としての発現率について、14387試験と製造販売後調査との間で差異が認められ、当該差異が認められた理由は不明である。しかし、全Grade又はGrade3以上の肝機能障害の副作用としての発現状況については、14387試験と製造販売後調査との間で特段の差異は認められておらず、また、当該調査において、追加の安全対策を要する有害事象、新たに特定された安全性の検討課題等は認められないことを考慮すると、現時点では肝細胞癌患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。

以上より、機構は、肝細胞癌患者を対象とした製造販売後調査の実施の必要性について再検討するよう指示し、申請者は、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者における使用実態下での安全性情報については、通常的安全性監視活動により情報収集する旨を回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 14 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 15 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 可逆性後白質脳症症候群 消化管穿孔及び瘻 中毒性表皮壊死融解症/スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）/多形紅斑 血小板減少 間質性肺疾患 	<ul style="list-style-type: none"> 創傷治癒障害 	設定なし
有効性に関する検討事項（今般の製造販売承認事項一部変更承認申請に係る事項）		
なし		

*：今般の製造販売承認事項一部変更承認申請において変更はなし。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

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"> 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を対象とした使用成績調査 製造販売後臨床試験（15982 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び配布

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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、治験依頼者の担当者が症例報告書の変更又は修正を行っていたが、治験責任医師は症例報告書の一部の変更又は修正を確認できない状況であったことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、症例報告書に記載された最終的なデータについては、治験責任医師が点検し、内容を確認していることから、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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 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。

3. 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、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・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。なお、再審査期間は残余期間（平成33年3月24日まで）と設定する。

[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、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

[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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[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、劇症肝炎、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）

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。

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

- (1) 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。
- (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

2. がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

- (1) 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。

(2) 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。

3. がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

(1) 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

(2) 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意]（変更なし）

- (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、40 mg（1錠）ずつ減量すること（1日1回 80 mg 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40 mg（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40 mg（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40 mg（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40 mg (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40 mg (1錠) 減量する。
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40 mg (1錠) 減量する。
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40 mg (1錠) 減量する。 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40 mg (1錠) 減量する。
グレード4	本剤の投与を中止する。

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40 mg (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) に準じる。

以上