

審議結果報告書

令和4年6月1日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ジェセリ錠40mg
[一般名] ピミテスピブ
[申請者名] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年9月14日

[審議結果]

令和4年5月30日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

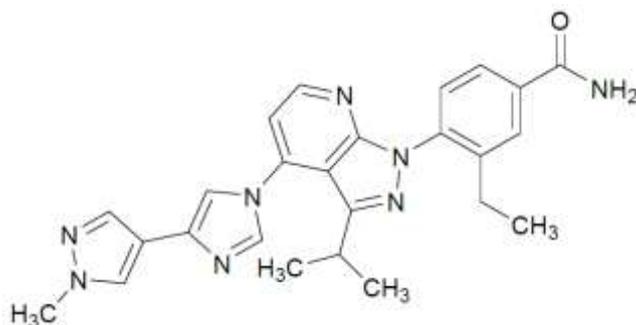
令和4年5月16日

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] ジェセリ錠 40 mg
[一般名] ピミテスピブ
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年9月14日
[剤形・含量] 1錠中にピミテスピブ 40 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: $C_{25}H_{26}N_8O$

分子量: 454.53

化学名:

(日本名) 3-エチル-4-{4-[4-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-1*H*-イミダゾール-1-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン-1-イル}ベンズアミド

(英名) 3-Ethyl-4-{4-[4-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-imidazol-1-yl]-3-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-1-yl}benzamide

- [特記事項] なし
[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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、重度の下痢、眼障害及び出血について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

[用法及び用量]

通常、成人にはピミテスピブとして1日1回160mgを空腹時に投与する。5日間連続経口投与したのち2日間休薬し、これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

令和4年3月24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]	ジェセリ錠 40 mg
[一般名]	ピミテスピブ
[申請者]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	令和3年9月14日
[剤形・含量]	1錠中にピミテスピブ 40 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはピミテスピブとして1日1回 160 mg を空腹時に投与し、5日間連続経口投与したのち2日間休薬し、21日を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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	4
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.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	13
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.....	19
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.....	25
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.....	56
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	56

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

HSP90 は、他のタンパクのフォールディングを補助し、機能的な高次構造の形成、安定化等に寄与する分子シャペロンの一つである (Int J Mol Sci 2018; 19: 2560)。HSP90 により高次構造が形成され、安定化されるタンパク (クライアントタンパク) には、受容体型チロシンキナーゼ、シグナル伝達因子等の細胞の生存・増殖に関与する因子が多く含まれること、また、腫瘍細胞において HSP90 の高発現が認められること (Int J Mol Sci 2018; 19: 2560) から、HSP90 は、これらのクライアントタンパクの高次構造の形成、安定化等を介して、腫瘍の増殖に寄与すると考えられている (Clin Cancer Res 2012; 18: 64-76)。

本薬は、申請者により創製された、HSP90 を阻害する低分子化合物であり、HSP90 によるクライアントタンパクの高次構造の形成を阻害することにより、クライアントタンパクの不安定化及び分解を促進し、腫瘍の増殖に関与するタンパクの発現量の減少、アポトーシスの誘導等を介して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

申請者により、進行固形癌患者を対象とした国際共同第 I 相試験 (010 試験) が 2014 年 3 月から実施された。その後、申請者により、イマチニブ、スニチニブ及びブレゴラフェニブによる治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者を対象とした国内第 III 相試験 (030 試験) が 2018 年 10 月から実施された。

なお、2022 年 2 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

今般、030 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、酸解離定数及び分配係数について検討されている。原薬の結晶多形として、安定な結晶形である ■ 形 (■) 及び ■ 形 (■) を含め、7 種類の結晶形が認められているものの、実生産における製造方法では ■ 形のみが生成され、安定性試験 (2.1.4 参照) において結晶形の変化は認められないことが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、UV-VIS、IR、NMR (¹H-及び ¹³C-NMR) 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、■¹⁾、■²⁾ 及び ■³⁾ を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- CQA の特定。
- リスク評価に基づく CPP の検討等。

1) ■

2) ■

3) ■

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	製造方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
結晶形	製造方法、規格及び試験方法
粒子径分布	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法

重要工程は、⁴⁾と⁵⁾の⁴⁾工程及び⁵⁾の⁵⁾工程とされている。また、重要中間体として、⁵⁾、⁵⁾及び⁵⁾が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV-VIS、IR 及び HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC））、水分、強熱残分、定量法（HPLC）、結晶形及び粒子径分布が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3ロット	25℃	60%RH	2重の低密度ポリエチレン袋+高密度ポリエチレンドラム	12カ月
加速試験		40℃	75%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、2重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムに入れて室温で保存するとき、24カ月と設定された。なお、長期保存試験は⁵⁾カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬40mgを含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000及び酸化チタンが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、造粒・整粒、混合、滑沢剤混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造される。重要工程は⁵⁾及び⁵⁾工程とされ、⁵⁾工程において工程管理が設定されている。

4) ⁵⁾

5) ⁵⁾

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- リスク評価に基づく CPP の検討等。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

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

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：3 ロット	25℃	60%RH	PTP包装 [REDACTED]	18 カ月
		[REDACTED]℃	[REDACTED]%RH	[REDACTED]	
加速試験		40℃	75%RH	[REDACTED]	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP [REDACTED] [REDACTED] に包装して室温で保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 HSP90 に対する結合親和性（CTD 4.3.12; J Med Chem 2021; 64: 2669-77）

ヒト HSP90α NTD⁶⁾（組換えタンパク）に対する本薬の結合親和性が、等温滴定熱量測定法⁷⁾により検討された。その結果、本薬の K_D 値（n=1）は、0.17 μmol/L であった。

⁶⁾ ヒト HSP90α の ATP 結合部位を含む N 末端領域（アミノ酸残基 1~236）の組換えタンパク。

⁷⁾ ヒト HSP90α NTD を含有する緩衝液に本薬溶液を滴下し、本薬とヒト HSP90α NTD が相互作用する際の熱量変化が測定された。

3.1.2 HSP90 とゲルダナマイシンとの結合に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.1)

HSP90 (①ヒト HSP90 α (組換えタンパク) 及び②ヒト HSP90 β (組換えタンパク)) と HSP90 阻害剤であるゲルダナマイシンとの結合に対する本薬の阻害作用が、蛍光標識したゲルダナマイシンを用いた競合的結合試験法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差、n=3) は、それぞれ①148±28 及び②210±26 nmol/L であった。

3.1.3 HSP90 のクライアントタンパクの発現量に対する影響 (CTD 4.2.1.1.2)

①KIT (del V560-Y578⁸⁾) を発現するヒト GIST 由来 GIST-T1 細胞株、②ヒト CRC 由来 HT-29 細胞株、③FLT3-ITD を発現するヒト急性骨髄性白血病由来 MV-4-11 細胞株、④EGFR (L858R/T790M⁹⁾) を発現するヒト NSCLC 由来 NCI-H1975 細胞株及び⑤ヒト胃癌由来 NCI-N87 細胞株を用いて、HSP90 のクライアントタンパクである①KIT、②IGF1R、③FLT3-ITD、④EGFR (L858R/T790M) 及び MET、並びに⑤HER2、HER3 及び AKT の発現量に対する本薬の影響が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、いずれのクライアントタンパクについても、本薬により発現量の低下が認められた。

3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株等に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.3)

各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	由来	IC ₅₀ 値 ($\mu\text{mol/L}$)
DU145	前立腺癌	0.383±0.0454
GIST-T1	GIST	0.311±0.0780
Hs578T	乳癌	0.493±0.143
HT-29	CRC	0.394±0.0520
Kasumi-1	急性骨髄性白血病	0.197±0.0289
MV-4-11		0.100±0.0136
NCI-H146	小細胞肺癌	0.323±0.0225
NCI-H1975	NSCLC	0.485±0.0571
NCI-N87	胃癌	0.175±0.00994
SK-OV-3	卵巣癌	2.31±0.658

平均値±標準偏差、n=3

3.1.4.2 *in vivo*

3.1.4.2.1 GIST 由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.4、4.3.5; Br J Cancer 2020; 122: 658-67)

GIST-T1 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 100~300 mm³ に達した時点を試験開始日 (第 0 日) として無作為化し、第 1~5、8~12 及び 15~19 日目に本薬 7 又は 14 mg/kg が QD 経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、すべての本薬群において、第 22 日目に、対照 (0.5%HPMC 溶液) 群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

⁸⁾ 560 番目のバリン~578 番目のチロシンが欠失。

⁹⁾ EGFR の 858 番目のロイシンがアルギニンに置換、及び 790 番目のスレオニンがメチオニンに置換された変異。

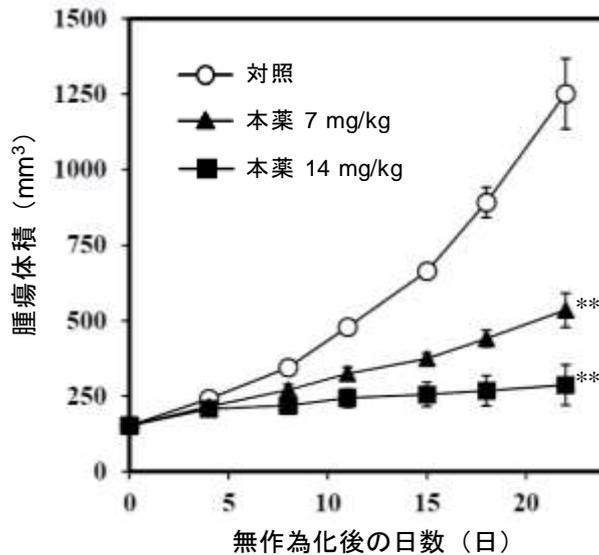


図1 GIST-T1細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n=6、平均値±標準偏差、**：対照群に対してp<0.0001 (Dunnettの多重比較検定)

ヒト GIST 由来①GIST-R8¹⁰⁾ 又は②GIST-R9¹¹⁾ 細胞株をそれぞれ皮下移植した①ヌードマウス (6 例/群) 又は②SCID マウス (6 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 150 mm³ に達した時点を試験開始日 (第 0 日) として無作為化し、第 1~5、8~12 及び 15~19 日目に本薬 14 mg/kg が QD 経口投与、又は第 1~21 日目にイマチニブ 50 mg/kg が BID 経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、すべての本薬群において、第 22 日目に、対照 (0.5%HPMC 溶液) 群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも p<0.01、Tukey の検定) 一方で、イマチニブ群では統計学的に有意な増殖抑制作用は認められなかった。

3.1.4.2.2 GIST 以外の悪性腫瘍由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.5)

ヒト胃癌由来 NCI-N87 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 100~300 mm³ に達した時点を試験開始日 (第 0 日) として無作為化し、第 1~5、8~12 及び 15~19 日目に本薬 3.5、7 又は 14 mg/kg が QD 経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、すべての本薬群において、第 22 日目に、対照 (0.5%HPMC 溶液) 群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも p<0.0001、Dunnett の多重比較検定)。

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1)

ラット (5 例/群) に本薬 4、8 又は 12 mg/kg が単回経口投与され、一般状態及び行動に対する本薬の影響が、機能観察総合評価法により検討された。その結果、本薬 4 及び 8 mg/kg 群で軟便が認められた。

¹⁰⁾ del V560-Y578 変異に加え、イマチニブ及びスニチニブに耐性となることが報告されている D820Y (820 番目のアスパラギン酸がチロシンに置換) 変異 (Oncotarget 2019; 10; 6286-7) を有する KIT を発現する GIST-T1 細胞株。

¹¹⁾ del V560-Y578 変異に加え、イマチニブ及びスニチニブに耐性となることが報告されている D820V (820 番目のアスパラギン酸がバリンに置換) 変異 (Oncotarget 2019; 10; 6286-7) を有する KIT を発現する GIST-T1 細胞株。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響

3.2.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 1、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値 \pm 標準偏差、 $n=5$) は、それぞれ 2.2 ± 1.6 、 2.3 ± 3.1 及び $13.6 \pm 2.3\%$ であり、本薬 30 $\mu\text{mol/L}$ 群において、対照 (0.1% DMSO 含有 Tyrode 液¹²⁾) 群と比較して統計学的に有意な阻害作用が認められた ($p < 0.01$ 、Dunnett の多重比較検定)。

3.2.2.2 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.3)

イヌ (4 例/群) に本薬 3、6 又は 12 mg/kg が単回経口投与され、心拍数、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧) 及び心電図 (PR、QRS、QT 及び QTc 間隔) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.2.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.4)

ラット (6 例/群) に本薬 4、8 又は 12 mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 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項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び GIST に対する有効性について、以下のように説明している。

HSP90 は ATP 依存性の分子シャペロンであり、クライアントタンパクのフォールディングを補助し、高次構造の形成、安定化等に寄与することが報告されている (Int J Mol Sci 2018; 19: 2560)。HSP90 のクライアントタンパクには、受容体型チロシンキナーゼ、シグナル伝達因子等の細胞の生存・増殖に関与する因子が多く含まれること、腫瘍細胞において HSP90 の高発現が認められる (Int J Mol Sci 2018; 19: 2560) ことから、HSP90 は、これらのクライアントタンパクの高次構造の形成、安定化等を介して、腫瘍の増殖に寄与すると考えられている (Clin Cancer Res 2012; 18: 64-76)。また、GIST の増殖には主に KIT、PDGFR α 等の活性型変異 (KIT 遺伝子 (exon 9 又は 11) 変異、PDGFRA 遺伝子の D842V¹³⁾ 変異等) が関与しており (Lancet 2007; 369: 1731-41)、これらのタンパクはいずれも HSP90 のクライアントタンパクであることが報告されている (Nat Rev Cancer 2011; 11: 865-78)。

本薬は、HSP90 の ATP 結合部位に結合し (3.1.1、3.1.2 及び J Med Chem 2021; 64: 2669-77 参照)、HSP90 とクライアントタンパクとの相互作用を阻害する低分子化合物である。本薬は、HSP90 によるクライアントタンパクの高次構造の形成を阻害することにより、クライアントタンパクの不安定化及び発現量減少を引き起こし (3.1.3 参照)、アポトーシスの誘導 (Br J Cancer 2020; 122: 658-67) 等を介して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

¹²⁾ 137 mmol/L 塩化ナトリウム、4 mmol/L 塩化カリウム、1.8 mmol/L 塩化カルシウム、1 mmol/L 塩化マグネシウム、10 mmol/L グルコース及び 10 mmol/L HEPES。

¹³⁾ 842 番目のアスパラギン酸がバリンに置換された変異。

上記の作用機序に加えて、GIST-T1 細胞株を皮下移植したヌードマウス、また KIT タンパクにイマチニブ及びスニチニブに耐性となることが報告されている変異 (①D820Y 又は②D820V) を有する細胞株を皮下移植した①ヌードマウス及び②SCID マウスにおいて、本薬による腫瘍増殖抑制作用が認められたこと (3.1.4.2.1 参照) から、イマチニブ及びスニチニブに耐性となった GIST を含め、GIST に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

動物における本薬の PK は、イヌ等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 反復投与

雌雄イヌに本薬 3、6 又は 12 mg/kg を QD 28 日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 6)。検討された用量範囲において、本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加した。反復投与に伴う本薬の曝露量の明確な増加は認められなかった。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。

表 6 本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、28 日間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)		t _{max} [*] (h)		AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	3	3	0.594±0.161	0.486±0.200	2.0 (2.0, 4.0)	2.0 (2.0, 2.0)	5.09±0.363	3.93±1.60
	6	3	0.786±0.293	0.647±0.324	2.0 (2.0, 4.0)	2.0 (1.0, 4.0)	7.09±2.40	5.99±2.91
	12	6	1.84±0.982	2.00±1.76	2.0 (1.0, 4.0)	4.0 (1.0, 4.0)	17.1±10.1	22.7±18.2
28	3	3	0.838±0.311	0.669±0.163	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 4.0)	6.02±1.37	5.10±0.822
	6	3	0.832±0.224	0.796±0.370	2.0 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 2.0)	7.22±1.56	6.96±2.95
	12	6	1.32±0.507	1.30±0.308	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (2.0, 2.0)	10.4±3.97	11.6±4.02

平均値±標準偏差、*：中央値 (最小値, 最大値)

4.1.2 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、¹⁴C 標識体 6.1 µmol/L の P_{app A→B} は、P-gp 阻害剤 (zosuquidar hydrochloride 10 µmol/L) 及び BCRP 阻害剤 (Ko143 10 µmol/L) 存在下で 18.0×10⁻⁶ cm/秒であった。申請者は、高膜透過性のプロプラノロール (0.02 µmol/L) の P_{app A→B} が 24.1×10⁻⁶ cm/秒であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラット及び雄性アルビノラットに ¹⁴C 標識体 8 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより、放射能の組織分布が検討された。その結果、雄性有色ラット及び雄性アルビノラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織で組織中放射能濃度は投与 4 時間後までに最高値を示した。有色ラットにおいて、①肝臓、②小腸、③ぶどう膜及び網膜、④副腎、並びに⑤膀胱における組織中放射能濃度の最大値 (それぞれ①24.7、②14.5、③9.89、④9.41 及び⑤9.24 µg Eq./g) は、血液中放射能濃度の最大値 (1.92 µg Eq./g) と比較して特に高値を示した。アルビノラットにおいて、

①肝臓、②褐色脂肪組織及び③副腎における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ①11.0、②6.12 及び③5.70 $\mu\text{g Eq./g}$ ）は、血液中放射能濃度の最大値（2.17 $\mu\text{g Eq./g}$ ）と比較して特に高値を示した。また、アルビノラットにおいては投与 48 時間後にすべての組織で放射能濃度は定量下限値以下となったものの、有色ラットにおいては投与 168 時間後までぶどう膜及び網膜において放射能が検出された（組織中放射能濃度は 0.317 $\mu\text{g Eq./g}$ ）。

以上より、申請者は、本薬及び本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆されたものの、イヌを用いた反復投与毒性試験において眼組織に毒性を示唆する異常又は所見は認められなかった旨（5.2 参照）、臨床試験において皮膚に安全性上の特段の懸念は認められていない旨を説明している。なお、眼における本薬の安全性については、「7.R.3.3 眼障害」の項に記載する。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と本薬（0.5～10 $\mu\text{g/mL}$ ）を 37°C で 10 分間インキュベートし、限外濾過法により、本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、検討された濃度範囲で概ね一定であり、それぞれ 95.7～96.1、85.5～86.5、82.6～86.0 及び 93.1～93.6% であった。

ヒト血清アルブミン（45 mg/mL ）、ヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク（0.75 mg/mL ）又はヒト γ -グロブリン（10 mg/mL ）と本薬（0.5～10 $\mu\text{g/mL}$ ）を 37°C で 10 分間インキュベートし、限外濾過法により、ヒト血清アルブミン、ヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク及びヒト γ -グロブリンに対する本薬の結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン、ヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク及びヒト γ -グロブリンとインキュベートした際の本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 82.9～84.8、3.6～7.7 及び 4.5～6.5% であった。以上より、申請者は、ヒト血漿中において、本薬は主に血清アルブミンに結合すると考える旨を説明している。

4.2.3 血球移行性

ヒトの血液と本薬（0.5～10 $\mu\text{g/mL}$ ）を 37°C で 60 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、ヒトにおける本薬の血液/血漿中濃度比は 0.525～0.630 であった。以上より、申請者は、ヒトにおいて本薬は主に血漿に分布すると考える旨を説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、催奇形性及び胎児の死亡が認められたこと（5.5 参照）から、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソーム又は肝細胞と ^{14}C 標識体（10 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37°C でインキュベート¹⁴⁾ し、本薬の代謝物が検討された。その結果、イヌ及びヒトの肝ミクロソームにおいて主に M2（N-脱メチル体）が検出され、ラットの肝ミクロソームにおいて主に M1（酸化体）及び M2 が検出された。

¹⁴⁾ 肝ミクロソームを用いた検討では NADPH 存在下で 1 時間、肝細胞を用いた検討では 2 時間インキュベートした。

また、イヌ及びヒトの肝細胞において主に M3 (アミド加水分解体) が検出され、ラットの肝細胞において主に M1 及び M3 が検出された。

申請者は、以下の結果等から、ヒトにおける本薬の代謝には主に CES1 が関与すると考える旨を説明している。

- 遺伝子組換えヒト CYP (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5) 、並びに CES1 及び CES2 と本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) を、NADPH 存在下において 37°C で 2 時間インキュベートし、本薬の代謝に関与する代謝酵素が検討された。その結果、CYP3A4 及び 3A5 存在下において M2 が、CES1 存在下において M3 がそれぞれ検出された。一方、検討された他の代謝酵素の存在下において、M2 及び M3 はほとんど検出されなかった。
- ヒト肝細胞と本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 1 時間インキュベートし、 CL_{max} 及び CL_{int} が検討された。その結果、①M2 の生成速度に基づき算出された CL_{max} 及び②M3 の生成速度に基づき算出された CL_{int} は、それぞれ①0.0990 及び②0.845 $\mu\text{L}/\text{min}/10^6 \text{ cells}$ であった。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 8 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、尿、糞、胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 投与 4 時間後の血漿中には、主に未変化体、M3 及び M11 (不飽和化代謝物) が認められた (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 87.6、5.43 及び 1.80%) 。
- 投与 12~24 時間後までの尿中には、主に未変化体、M6 (酸化体) 、M1、M3 及び M4 (M5 (イミダゾール開裂体) の酸化体) が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ 0.15、0.11、0.10、0.07 及び 0.04%) 。
- 投与 24 時間後までの糞中には、主に未変化体、M6 及び M1 が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ 16.1、4.39 及び 4.33%) 。
- 本薬投与 6~12 時間後の胆汁中には、主に未変化体、M3、M1、M6 及び M5 が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ 0.64、4.95、2.36、2.12 及び 1.92%) 。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞、胆汁及び呼気中排泄

申請者は、以下の検討結果から、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ未施術の雄性ラットに ^{14}C 標識体 8 mg/kg を単回経口投与した際の投与 120 時間後までの放射能の尿、糞及び呼気中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 2.8、94.1 及び 0.0% であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 8 mg/kg を単回経口投与した際の投与 48 時間後までの放射能の尿及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 5.3 及び 64.7% であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁移行性については検討されていない。申請者は、本薬の膜透過性（4.1.2 参照）及び物理化学的性質（分子量：454.53 及び logP 値：1 以上）を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の C_{max} ($3.16 \mu\text{g/mL}^{15}$)、本薬の血漿タンパク結合率（4.2.2 参照）等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.R.3 CYP3A、MATE1 及び MATE2-K を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する

- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($0.1\sim 100 \mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の各基質¹⁶⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、CYP 分子種の各基質の代謝に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 34.2、50.1、66.3 及び $61.2^{17}) \mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 ($0.1\sim 100 \mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の各基質¹⁶⁾ とインキュベートし、CYP 分子種の各基質の代謝に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、 K_I 値及び k_{inact} 値はそれぞれ $33.8 \mu\text{mol/L}$ 及び 0.0308 min^{-1} であった¹⁸⁾。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、本薬による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

¹⁵⁾ 国際共同第 I 相試験 (010 試験)、国内第 I 相試験 (040 試験及び 050 試験) 国内第 II 相試験 (020 試験) 及び国内第 III 相試験 (030 試験) で得られた本薬の PK データ (194 例、2,434 測定時点) に基づき実施された PPK 解析により推定された。

¹⁶⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトर्फアン、CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

¹⁷⁾ CYP3A の基質としてミダゾラムを用いた際の IC_{50} 値。テストステロンを用いた際の IC_{50} 値は $100 \mu\text{mol/L}$ 超であった。

¹⁸⁾ CYP3A の基質としてミダゾラムを用いた際の K_I 値及び k_{inact} 値。テストステロンを用いた際の K_I 値及び k_{inact} 値は、それぞれ $185 \mu\text{mol/L}$ 及び 0.0609 min^{-1} であった。

下記の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の C_{max} ($3.16 \mu\text{g/mL}^{15)}$)、本薬の血漿タンパク結合率 (4.2.2 参照) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト初代培養肝細胞を本薬 ($0.1\sim 30 \mu\text{mol/L}$) 存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬は CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現に対して、明確な誘導作用を示さなかった¹⁹⁾。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果から、本薬は、OATP1B1 及び 1B3 の基質ではなく、P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp を介した ^{14}C 標識体 ($6.4 \mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は、P-gp 阻害剤 (zosuquidar hydrochloride、 $10 \mu\text{mol/L}$) 非存在下及び存在下で、それぞれ 20.6 及び 1.4 であった。
- ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した ^{14}C 標識体 ($6.3 \mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は、BCRP 阻害剤 (Ko143、 $10 \mu\text{mol/L}$) 非存在下及び存在下で、それぞれ 3.9 及び 1.1 であった。
- ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 及び 1B3 を介した ^{14}C 標識体 ($0.3\sim 30 \mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、OATP1B1 又は 1B3 非発現細胞株に対する OATP1B1 又は 1B3 発現細胞株における本薬の取込み量の比は、いずれも 2 未満であった。

また、下記の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の C_{max} ($3.16 \mu\text{g/mL}^{15}$)、本薬の血漿タンパク結合率 (4.2.2 参照) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による OAT1、OAT3、OCT2、及び OATP1B3 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、臨床使用時において、本薬による P-gp、BCRP、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。しかしながら、国際共同第 I 相試験 (010 試験)、国内第 II 相試験 (020 試験) 及び国内第 III 相試験 (030 試験) において、本薬と P-gp、BCRP 及び OATP1B1 の基質との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったことを考慮すると、本薬と当該基質との併用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。なお、MATE1 及び MATE2-K を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.R.3 CYP3A、MATE1 及び MATE2-K を介した薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP の基質²⁰⁾ の輸送に対する本薬 ($1\sim 150 \mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp 及び BCRP の基質の輸送を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 28.0 及び $13.6 \mu\text{mol/L}$ であった。

¹⁹⁾ 検討された 3 ドナーの肝細胞のうち 2 ドナーについては、 $2\sim 30$ 又は $4\sim 30 \mu\text{mol/L}$ でインキュベートした際に肝細胞の生存率が溶媒対照 (0.1% DMSO) と比較して 50% 未満となったことから、当該結果は誘導作用の検討にあたり除外された。

²⁰⁾ P-gp 及び BCRP の基質として、それぞれ ^3H 標識したジゴキシシン (37MBq/mL) 及び ^3H 標識したエストロン硫酸塩 (37MBq/mL) が用いられた。

- ヒト OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²¹⁾ の輸送に対する本薬 (0.3~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OAT1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 71.0、6.14、24.5、8.46、28.3、3.39 及び 0.359 µmol/L であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果から、本薬の臨床使用時に、P-gp 及び BCRP を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性が示唆された (4.5.3 参照)。

申請者は、上記のトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

国際共同第 I 相試験 (010 試験)、国内第 II 相試験 (020 試験) 及び国内第 III 相試験 (030 試験) において、本薬と P-gp 阻害剤との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等を考慮すると、本薬と P-gp 阻害剤との併用が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。一方、本薬の臨床試験において BCRP 阻害剤との併用例は認められなかったことから、本薬と BCRP 阻害剤との併用が臨床使用時に問題となる可能性について明確に結論付けることは困難である。

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を概ね了承した。ただし、P-gp 及び BCRP を介した薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、現時点で得られている情報について添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き当該情報を収集し、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判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、ラット (CTD 4.2.3.2.1) 及びイヌ (CTD 4.2.3.2.4) を用いた 2 週間反復経口投与毒性試験、ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.2)、ラットを用いた小核試験 (CTD 4.2.3.3.2.1) 及びラットにおける中枢神経系への影響に関する試験 (CTD 4.2.1.3.1) の結果に基づき、本薬の概略の致死量及び急性毒性が評価された。ラットでは 12 mg/kg、イヌでは 15 mg/kg 以上の用量で死亡例が認められ、本薬の概略の致死量は、ラットで 12 mg/kg、イヌで 15 mg/kg と判断された。主な急性症状として、ラットで一過性の軟便が認められた。

²¹⁾ OAT1 及び OAT3 の基質として、それぞれ ³H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (1 µmol/L) 及び ³H 標識したエストロン硫酸塩 (0.05 µmol/L)、OATP1B1 及び 1B3 の基質として ³H 標識したエストラジオール-17β-グルクロニド (0.05 µmol/L)、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として ¹⁴C 標識したメトホルミン (10 µmol/L) が用いられた。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（4及び13週間）が実施された（表7）。主な毒性所見として、ラット又はイヌにおいて、肝臓・胆管・胆嚢粘膜、腎臓尿管及び消化管粘膜における組織傷害、骨形成及び骨髄造血細胞増殖抑制、免疫系組織におけるリンパ球数減少、赤血球系パラメータの低下、並びに皮膚毛包におけるアポトーシス及び皮膚紅斑・痂皮形成が認められた。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験は、STD₁₀及びHNSTDを評価する等、ヒトにおける忍容性評価の観点から実施され、無毒性量は評価されていない。申請者は、毒性試験において認められた本薬の肝臓・胆管、腎臓、造血系及びリンパ系に対する影響について、臨床試験において当該毒性所見に関連した有害事象が一定の割合で認められたものの、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

なお、本薬の主な毒性標的器官である肝臓・胆管、腎臓、造血・リンパ系及び骨組織のうち、骨組織以外の標的器官に対する本薬の影響に関する機構の判断については、本薬の安全性に係る臨床試験成績を考慮した上で、「7.R.3 安全性について」の項に記載する。

表7 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	4週間 + 回復4週間	0*1、4、8、12	<p><u>死亡例</u>*2 12：1/16例（雄）、8/16例（雌） 円背位、自発運動減少、呼吸緩徐、低体温、被毛着色・汚れ、貧血様状態、血尿、爪先歩行、立毛、削瘦、流涙、糞便異常（軟便、粘液状便、水様便、粘液状血便）、糞便減少 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット高値、血小板数・網状赤血球数/比率低値、血中AST・ALT・ALP・GGT・総ビリルビン高値、胸腺小型化、腺胃粘膜点状暗赤色化、十二指腸・空腸薄化、胃・十二指腸水様・粘液状内容物、消化管粘液内容物、パイエル板不明瞭、副腎大型化・暗赤色化、脾臓・胸腺重量低値、胸腺皮質アポトーシス小体増加、骨髄造血細胞減少、胸腺・脾臓白脾髄・腸間膜リンパ節・パイエル板萎縮 唾液腺腺房アポトーシス小体増加、食道粘膜萎縮、前胃限局性潰瘍、腺胃胃底腺変性/壊死・拡張・幽門腺アポトーシス小体増加、十二指腸・空腸・回腸・粘膜萎縮・陰窩アポトーシス小体増加、回腸粘膜炎症性細胞浸潤、盲腸・結腸・直腸粘膜萎縮、盲腸陰窩アポトーシス小体増加、肝臓肝細胞多巣性・単細胞変性/壊死、肝臓胆管上皮肥大、気管上皮限局性萎縮、腎臓皮質好塩基性尿管・尿管上皮多巣性変性/壊死、腎臓近位尿管空胞変性・硝子滴、膈上皮萎縮・アポトーシス小体増加・粘膜上皮変性、副腎皮質うっ血/出血・単細胞変性/壊死、骨幹端部骨梁減少、骨端成長板肥厚、皮膚毛包・乳腺房アポトーシス小体増加</p> <p><u>生存例</u> ≥8：血中AST*3・ALT高値、脾臓・胸腺重量低値、心臓重量高値（雌雄）血小板数低値、肝臓重量低値（雄）、軟便、血中ALP高値（雌） 12：水様便、体重・摂餌量低値、胸腺皮質アポトーシス小体増加、骨髄造血細胞減少、肝臓胆管上皮肥大、骨端成長板肥厚（雌雄）、回腸粘液状内容物、脾臓白脾髄萎縮（雄）、血小板数低値、血中GGT・総ビリルビン高値、胸腺小型化・萎縮、肝臓肝細胞多巣性変性/壊死、膈上皮アポトーシス小体増加、骨梁・骨幹端減少（雌） 8：軟便（雄）</p> <p>回復性あり</p>	—	4.2.3.2.2

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	13週間 (QD)	0*1、2、4、8	<p>≧2：血小板数低値 (雌雄)</p> <p>≧4：脾臓重量低値 (雄)</p> <p>8：血中 AST・ALT・ALP・GGT・総ビリルビン高値、胸腺小型化、胸腺重量低値、心臓重量高値、胸腺萎縮・皮質アポトーシス小体増加、脾臓髄外造血減少、肝臓胆管上皮肥大、副腎皮質類洞うっ血/出血 (雌雄)、回腸・盲腸・大腸ガス貯留、骨髓造血細胞減少、肝臓肝細胞小葉中間性空胞化 (雄)、卵巣両側白色斑、副腎重量高値、脾臓白脾髄・腸間膜リンパ節リンパ球減少、パイエル板濾胞中心萎縮、副腎皮質変性/壊死、卵巣多巣性嚢胞・黄体減少・間質細胞増生 (雌)</p>	—	4.2.3.2.3
雌雄イス (ビーグル)	経口	4週間 (QD) + 回復 4週間	0*1、3、6、12	<p>≧6：異常 (軟・粘性・水様性) 便 (雌雄)</p> <p>12：体重増加量低値、網状赤血球数低値、血小板数高値、骨髓造血細胞増加、胸腺萎縮 (雌雄)、赤血球数・ヘモグロビン低値、胆嚢粘膜隆起、胆嚢粘膜粘液貯留 (雄)、血便、体重・摂餌量低値、リンパ球数低値、パイエル板小型化、回腸・盲腸粘膜暗赤色巣、パイエル板萎縮、十二指腸乳頭炎症性細胞浸潤、十二指腸・空腸上皮変性/壊死巣、盲腸粘膜固有層褐色色素沈着、胆嚢粘膜アポトーシス小体増加、空腸・回腸粘膜固有層炎症性細胞浸潤・出血、腎臓好塩基性尿細管 (雌)</p> <p>6：網状赤血球数高値 (雌雄)</p> <p>回復性あり</p>	—	4.2.3.2.5
雌雄イス (ビーグル)	経口	13週間 (QD)	0*1、1、3、6	なし	—	4.2.3.2.6
雌雄イス (ビーグル)	経口	13週間 (QD)	0*1、9、12	<p>死亡例*2</p> <p>12：1/3 例 (雌)</p> <p>体重・摂餌量低値、嘔吐、血便、水様便、水様鼻汁、腹臥位、体温低下、自発運動減少、白血球数・血小板数低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・フィブリノーゲン高値、血中ナトリウム・クロール低値、血中 ALP・グルコース・総コレステロール・トリグリセリド・総タンパク・グロブリン・尿素窒素・クレアチニン・総ビリルビン・無機リン高値、胸腺小型化、腸間膜リンパ節暗赤色、十二指腸・空腸・回腸・胆嚢粘膜暗赤色、総胆管拡張、胸腺重量低値、胸腺萎縮、脾臓辺縁部萎縮、骨髓造血細胞減少、腸間膜リンパ節萎縮・髓質類洞血液吸収、パイエル板萎縮・マクロファージ浸潤・出血巣、胃底部・幽門部粘膜単細胞壊死増加、十二指腸陰窩拡張・粘膜出血・陰窩単細胞壊死増加、空腸陰窩単細胞壊死増加・粘膜潰瘍巣、回腸粘膜うっ血及び潰瘍・粘膜・粘膜下組織・筋層出血、大腸粘膜うっ血巣・出血、肝外総胆管結合組織浮腫・出血・胆管上皮びまん性壊死、胆嚢間質浮腫・粘膜及び粘膜下組織出血・粘膜多巣性壊死、十二指腸部胆管間質出血・粘膜上皮壊死</p> <p>生存例</p> <p>≧9：赤血球数低値、MCV 高値、胸腺萎縮、骨髓造血細胞増加 (雌雄)、好中球数・血小板数高値、胃幽門部粘膜単細胞壊死増加、十二指腸・回腸陰窩単細胞壊死増加 (雄)、MCH 高値、血中 ALP・GGT・総タンパク・グロブリン高値、血中アルブミン・A/G 比低値、十二指腸部総胆管上皮単細胞壊死、直腸陰窩単細胞壊死増加 (雌)</p> <p>12：単球数高値、脾臓白脾髄萎縮、十二指腸部総胆管線維巣・上皮壊死巣 (雌雄)、白血球数高値、パイエル板萎縮、胆嚢粘膜単細胞壊死増加、十二指腸部総胆管炎症性細胞浸潤、十二指腸部総胆管上皮単細胞壊死、盲腸・結腸陰窩単細胞壊死増加、精巣上皮変性/壊死、精巣上体精子数減少 (雄)、体重・摂餌量低値、耳介部脱毛、眼/口腔周囲・鼠径部紅斑、頭部/耳介痂皮、眼瞼赤色、ヘモグロビン・ヘマトクリット・MCHC 低値、血小板数・フィブリノーゲン高値、脾臓髄外造血亢進、胃幽門部粘膜単細胞壊死増加 (雌)</p>	—	4.2.3.2.7

*1：5 mg/mL HPMC、*2：本薬投与に関連した主な毒性所見のみを記載、*3：8 mg/kg 雌を除く

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施された（表 8）。哺乳類細胞を用いた染色体異常試験の非代謝活性化下で染色体異常誘発性及びラットを用いた小核試験で小核誘発性が認められたことから、染色体異常誘発性を有する、と申請者は説明している。

表 8 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0*1、39.1、78.1、156、313、625、1,250、 2,500 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
	染色体異常 試験	チャイニーズハム スター肺由来細胞 (CHL/IU)	S9-/+ (6 時間)	0*1、15.6、31.3、62.5 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9- (24 時間)	0*1、0.156、0.313、0.625 µg/mL	陽性 構造異常	
in vivo	小核試験	雄性ラット (Sprague Dawley)、 2 回、経口、骨髄	/	0*2、7.5、15、30 mg/kg	陽性 30 mg/kg	4.2.3.3.2.1

*1：DMSO、*2：5 mg/mL HPMC

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に対する影響が評価され、ラットでは精巣で精細管変性（CTD 4.2.3.2.1）、膈上皮粘膜傷害、卵巣で多発性嚢胞及び黄体数減少等の萎縮性変化、イヌでは精巣胚上皮の変性・壊死等の精子形成傷害が認められた（5.2 参照）。

妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 9）。主な胚・胎児に対する毒性所見として、臨床曝露量以下²²⁾ で発育抑制、胚致死、内臓・骨格奇形が認められ、胚・胎児に対する無毒性量は 2 mg/kg であった。2 mg/kg 群で認められた心室中隔欠損発生頻度上昇について、試験実施施設の背景値の範囲内であることから毒性所見ではない、と申請者は説明している。

また、上記の試験成績を踏まえ、生殖可能な年齢の患者に投与する場合には性腺に対する影響を考慮する旨、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性については本薬投与中及び投与終了後一定期間適切な避妊を行うよう指導する旨、並びに授乳婦には本薬のヒト乳汁中へ移行する可能性があることから（4.4.2 参照）、本薬投与中は授乳をしないことが望ましい旨の注意喚起を行う、と申請者は説明している。

²²⁾ 非妊娠雌性ラットに本薬 4 mg/kg を投与した際の曝露量（非結合型 AUC_{0-24h}）は、臨床曝露量と比較して 0.6～1.0 倍であった。

表9 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児の発生に関する試験	雌性ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠7日～17日 (1回/日)	0*1、1、2、4	母動物 4：陰部出血、子宮水腫、体重・摂餌量低値 胚・胎児 ≥2：心室中隔欠損*2発生頻度上昇 4：平均生存胎児数低値、平均着床後胎死亡率高値、胎児体重低値、奇形有胎児数高値、平眼部隆起欠損・小型化*2、眼瞼間裂隙*2、曲尾*2、臍帯ヘルニア*2、無・小眼球*2、心房中隔欠損*2、心室壁拡張*2、大動脈弁奇形*2、膜性部・筋性部心室中膜筋欠損*2、心房室口開存*2、大動脈弓離断*2、鎖骨下動脈枝・食道背部大動脈弓位置異常*2、肺葉形態異常*2、腎臓無形成*2、腎乳頭拡張*2、腎臓奇形*2、副腎肥大*2、無子宮*2、臍帯動脈転位*2、蛇行尿管*2、尿管拡張*2、胸骨分節癒合*2・不整列*2、肋骨欠損*2、分岐・完全過剰肋骨*2、肋骨・肋軟骨癒合*2、短肋骨*2、脛椎体軟骨分離*2、脛椎弓・胸椎弓癒合*2、胸椎体二分骨化*2・ダンベル骨化*2・半椎体*2、胸骨欠損*2・過剰椎骨*2、胸椎体軟骨癒合・分離*2、腰椎半椎体*2、腰椎体軟骨分離*2、腰椎体欠損*2、半腰椎*2、肋軟骨分離*2、骨化遅延*3 (指・中指・胸椎・肋骨・仙骨・尾椎)	母動物：2 胚・胎児：2	4.2.3.5.2.2

*1：5 mg/mL HPMC、*2：奇形、*3：変異

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み光毒性試験が実施された (表10)。本薬は光毒性を有さない、と申請者は説明している。

表10 光安全性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0*1、2.5、5、10、20、40、60、80及び100 µg/mL UVA (5 J/cm ²) を照射	PIF：－*2、MPE：0.001 光毒性なし	4.2.3.7.7.1

*1：DMSO、*2：細胞毒性が認められないことから算出されず

5.6.2 不純物の安全性評価

ICH Q3A ガイドラインで規定された安全性確認の閾値を超える原薬の不純物である不純物A*について、ラット (CTD 4.2.3.2.3) 及びイヌ (CTD 4.2.3.2.7) を用いた13週間反復経口投与毒性試験で使用された原薬中に含まれる不純物A*量²³⁾は、本薬の STD₁₀ (ラット) 及び HNSTD (イヌ) において、それぞれ0.008及び0.03 mg/kgであり、規格値上限の不純物A*を含む本薬の臨床用量の同等以上であることから、ヒトでの安全性は十分評価されている、と申請者は説明している。

²³⁾ 不純物A*を0.65%含有する原薬が使用された。

5.R 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項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 消化器系への影響について

申請者は、ラット及びイヌに対する本薬の反復投与時に認められた消化管粘膜の組織傷害性と関連する変化について、以下のように説明している。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、消化管粘膜の萎縮、便性状異常等が認められ(5.2 参照)、本薬の臨床試験において、消化管障害に関連する有害事象として、本薬投与による下痢が高頻度で認められた(7.R.3.2 参照)。また、他の HSP90 阻害剤の臨床試験においても、下痢が高頻度で認められた旨が報告されている(Biochem Biophys Acta 2012; 1823: 742-55)。以上を踏まえ、本薬投与による下痢等の消化管障害について、添付文書を用いて注意喚起する。

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に加えて、反復投与毒性試験で認められた消化管傷害に関連した毒性所見は臨床曝露量未満で認められていることを踏まえると、下痢等の消化管障害について注意喚起する旨の申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、本薬投与による消化管障害に係る注意喚起の要否については、臨床試験における消化管障害の発現状況も踏まえ、7.R.3.2 項で議論する。

5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められていること(5.5 参照)から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与は推奨されない。しかしながら、GIST は予後不良な疾患であることを考慮すると、治療上の有益性(7.R.2 参照)が危険性を上回ると判断される場合に限り、患者及びその家族に対して本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本薬を慎重に投与することは許容されると考える。以上より、当該内容について添付文書で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.3 骨への影響について

機構は、ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量と同程度で大腿骨の骨端軟骨板の肥厚及び骨幹端における骨梁減少が認められていること(5.2 参照)を踏まえると、本薬は骨成長へ影響する可能性があるものの、本申請における本薬の投与対象である成人では骨端成長板は閉鎖していることから、安全性上の懸念は低いと考える。一方で、骨端成長板が未閉鎖の二次性徴が終了していない年齢層に対する本薬の投与に際しては、骨への影響について慎重に検討する必要があると判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、フィルムコーティング錠（2、10、40 及び 50 mg²⁴⁾）があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 11）。なお、市販予定製剤は 40 mg のフィルムコーティング錠である。市販予定製剤と 030 試験で使用された 40 mg のフィルムコーティング錠は、処方は同一であるものの製法が異なり、両製剤間の生物学的同等性は、「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性に係る考え方等について」（平成 25 年 4 月 19 日付け事務連絡）に従って実施された溶出試験により確認されている。

表 11 各臨床試験で使用された経口製剤

製剤	試験名
フィルムコーティング錠（2、10 及び 50 mg）	国際共同第 I 相試験（010 試験）、国内第 II 相試験（020 試験*）及び国内第 I 相試験（040 試験*）
フィルムコーティング錠（40 mg）	国内第 III 相試験（030 試験）及び国内第 I 相試験（040 試験及び 050 試験）

*：10 及び 50 mg 錠が使用された

6.1.1 定量法

ヒト血漿中及び尿中における本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はそれぞれ 5²⁵⁾ 及び 10 ng/mL であった。

6.1.2 国内試験

6.1.2.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.1：040 試験<2019 年 1 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日] >）

進行固形癌患者 30 例（PK 解析対象は 28 例）を対象に、本薬の PK に及ぼす製剤及び食事の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。本試験は、製剤の影響を検討するコホート I と食事の影響を検討するコホート II から構成された。コホート I における用法・用量は、本薬 160 mg（50 mg 錠 3 錠及び 10 mg 錠 1 錠、又は 40 mg 錠 4 錠）を空腹時²⁶⁾ に単回経口投与することとされ、休薬期間は 4 日間以上とされた。コホート II における用法・用量は、本薬 160 mg を空腹時又は高脂肪食²⁷⁾ 摂取後 30 分以内に単回経口投与することとされ、休薬期間は 4 日間以上とされた。

その結果、50 mg 錠 3 錠及び 10 mg 錠 1 錠投与時に対する 40 mg 錠 4 錠投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.81 [0.66, 0.99] 及び 0.81 [0.67, 0.98] であった。また、空腹時投与に対する高脂肪食後投与の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.92 [1.58, 2.34] 及び 1.64 [1.45, 1.85] であった。

申請者は、空腹時投与と比較して食後投与において本薬の曝露量が増加した理由について、高脂肪食の摂取により胆汁酸の分泌が促進され、本薬の消化管内における溶解性が上昇したことにより、消化管での本薬の吸収量が増加したことに起因すると考える旨を説明している。

²⁴⁾ 2、10 及び 50 mg 錠は法、40 mg 錠は法により製造された。また、2、10 及び 50 mg 錠と 40 mg 錠では、賦形剤等の添加剤の組成が異なる。

²⁵⁾ 国際共同第 I 相試験（010 試験）及び国内第 II 相試験（020 試験）の血漿検体は定量下限値 1 ng/mL、国内第 III 相試験（030 試験）及び国内第 I 相試験（040 試験及び 050 試験）の血漿検体は定量下限値 5 ng/mL の測定法で定量された。

²⁶⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

²⁷⁾ 総カロリー 572～715 kcal のうち、脂質を約 50% 含む。

6.1.3 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

申請者は、pH の上昇に伴い本薬の溶解度は低下するものの、PPK 解析（6.2.4 参照）により算出した AUC の事後推定値に基づき、胃酸抑制剤が本薬の AUC に及ぼす影響は限定的であると推定されたこと等から、胃酸抑制剤の併用等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の 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旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 国際共同試験

6.2.1.1 国際共同第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1 : 010 試験<2014 年 3 月～20 年 月>）

進行固形癌患者 61 例（PK 解析対象は 56 例）²⁸⁾ を対象に、本薬の PK 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・用量は以下のとおりとされ、血漿中及び尿中本薬濃度が検討された。

Step 1（Dose Escalation Phase）： 本薬 4.8、9.6、19.2、38.4、76.8、107.5 又は 150.5 mg/m² を空腹時に QD 連日経口投与。

Step 2（Dose Escalation Phase）： 本薬 107.5、150.5、210.7 又は 295.0 mg/m² を空腹時に隔日経口投与。

Step 1（Expansion Phase）： 本薬 160 mg を空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返す²⁹⁾。

Step 2（Expansion Phase）： 本薬 340 mg を空腹時に隔日経口投与。

日本人患者における本薬の PK パラメータは表 12 のとおりであった。本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。本薬 160 mg を空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返した際の本薬の蓄積率は 1.41³⁰⁾ であった。本薬 150.5 mg/m² が投与された患者 3 例の初回投与 24 時間後までの尿中において、主に未変化体及び M3（アミド加水分解体）が検出された。

²⁸⁾ このうち、外国人患者は 6 例（外国人患者の PK 解析対象は Step 1（Expansion Phase）の 5 例）であった。

²⁹⁾ 開発用製剤の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的に、最初の 6 例においては、食後に単回経口投与した後 2 日間休薬し、以降は Step 1（Expansion Phase）の用法・用量で本薬を投与することとされた。

³⁰⁾ 第 1 日目の AUC_{last} に対する第 19 日目の AUC_{last} の比。

表 12 本薬の PK パラメータ (日本人患者)

パート	用量	測定日	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	Fe ^{*2} (%)
Step 1 Dose Escalation Phase	4.8 mg/m ²	1	1	0.165	1.00	1.27	9.28	7.6
		8	1	0.212	0.97	1.79	10.9	—
	9.6 mg/m ²	1	1	0.285	1.02	2.81	12.6	13.9
		8	1	0.429	1.97	4.33	14.7	—
	19.2 mg/m ²	1	1	0.370	1.98	4.02	20.3	7.9
		8	1	0.835	1.98	7.33	9.50	—
	38.4 mg/m ²	1	1	0.284	6.00	3.83	11.0	2.3
		8	1	0.694	2.00	8.78	10.2	—
	76.8 mg/m ²	1	3	1.79±0.176	0.98 (0.95, 1.93)	18.0±2.46	11.5±3.16	4.6±2.2
		8	3	1.85±0.265	1.97 (0.95, 1.97)	24.9±3.14	10.4±1.01	—
	107.5 mg/m ²	1	6	2.59±1.89	1.48 (0.98, 8.07)	32.5±23.1	13.2±3.58 ^{*3}	2.2±1.1
		8	6	3.08±0.515	1.95 (1.00, 4.00)	38.9±14.1	12.8±2.60 ^{*4}	—
150.5 mg/m ²	1	3	2.03±1.67	1.97 (1.95, 2.95)	25.0±15.2	14.3±2.03	2.1±0.9	
	8	3	4.41±2.45	2.02 (1.00, 3.97)	46.6±11.5	11.0±2.57	—	
Step 2 Dose Escalation Phase	107.5 mg/m ²	1	3	1.47±1.12	0.98 (0.95, 5.93)	26.8±13.7	20.7±12.5	—
		15	3	2.02±1.44	2.00 (1.95, 7.87)	32.2±24.2	11.6±1.34	—
	150.5 mg/m ²	1	6	2.23±0.957	1.50 (0.93, 12.08)	39.5±14.3	15.9±7.67	—
		15	4	3.52±0.638	2.99 (0.98, 5.97)	49.3±15.2	10.5±1.95	—
	210.7 mg/m ²	1	6	3.10±2.35	1.48 (0.95, 5.93)	43.3±23.3	13.3±4.30	—
		15	5	2.76±1.70	1.98 (0.93, 2.00)	33.1±19.5	9.91±2.32	—
295.0 mg/m ²	1	4	3.64±2.22	1.97 (1.00, 2.95)	66.5±29.3	11.9±1.68	—	
	15	3	3.97±1.65	3.03 (1.95, 6.00)	61.1±27.1	15.7±10.1	—	
Step 1 Expansion Phase	160 mg/body	1	6	1.96±1.33	3.97 (0.97, 5.97)	23.5±12.1	14.2±3.45	—
		19	4	1.75±0.607	2.97 (1.97, 3.97)	22.4±7.93	8.56±0.83 ^{*3}	—
Step 2 Expansion Phase	340 mg/body	1	4	1.77±1.32	2.02 (1.00, 3.00)	31.2±14.7	10.4±3.62	—
		15	4	2.61±1.36	2.47 (1.93, 3.00)	40.0±19.3	11.3±2.99	—

平均値±標準偏差、—：測定せず、*1：中央値(最小値, 最大値)、*2：初回投与 24 時間後までの尿中未変化体排泄率、*3：3 例、*4：5 例

6.2.2 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- 国際共同第 I 相試験 (010 試験) における尿中未変化体排泄率の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいことが示唆されたこと (6.2.1.1 参照)。
- 国際共同第 I 相試験 (010 試験)、国内第 II 相試験 (020 試験) 及び国内第 III 相試験 (030 試験) の併合解析の結果、腎機能³¹⁾ が正常の患者 (45 例)、並びに軽度及び中等度以上の腎機能障害を有する患者 (それぞれ 62 及び 12 例) における①Grade 3 以上の有害事象、②死亡に至った有害事象、③重篤な有害事象、④投与中止に至った有害事象、⑤休薬に至った有害事象及び⑥減量に至った有害事象の発現率は、それぞれ①35.6、56.5 及び 66.7%、②2.2、4.8 及び 0%、③20.0、37.1 及び 41.7%、④6.7、0 及び 8.3%、⑤66.7、71.0 及び 83.3%、並びに⑥33.3、41.9 及び 50.0%であり、腎機能の低下に伴い有害事象の発現率が一貫して上昇する傾向は認められなかったこと。

³¹⁾ CLcr (mL/min) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、15 以上 30 未満では重度の腎機能障害と分類された。なお、すべての臨床試験において CLcr (mL/min) 50 以上の患者が組み入れられた。

6.2.3 QT/QTc 間隔に及ぼす本薬の影響を検討する国内第 I 相試験 (CTD 5.3.4.2.1 : 050 試験<20 年 月~実施中 [データカットオフ日: 20 年 月 日] >)

進行固形癌患者 25 例 (解析対象は 22 例) を対象に、QT/QTc 間隔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、第 1 日目にプラセボを空腹時に経口投与した後、第 2~6 日目に本薬 160 mg を空腹時に QD 5 日間経口投与することとされた。

その結果、本薬 160 mgQD 経口投与した際の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の 90%CI の上限は 16.86 ms³²⁾ であり、本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。

申請者は、上記の結果に加え、国際共同第 I 相試験 (010 試験)、国内第 I 相試験 (040 試験及び 050 試験)、国内第 II 相試験 (020 試験) 及び国内第 III 相試験 (030 試験) において、本薬投与により Grade 3 以上の QT 間隔延長は認められなかったこと等を考慮すると、QT/QTc 間隔延長に関する注意喚起は不要と考える旨を説明している。

表 13 本薬の PK パラメータ

測定日	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{last} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
2	22	2.26±0.76	3.87 (1.00, 8.00)	28.4±7.35	38.6±9.69	11.2±3.48
6	22	2.60±0.94	2.98 (1.00, 7.98)	35.3±12.0	—	10.4±2.32

平均値±標準偏差、* : 中央値 (最小値, 最大値)

6.2.4 PPK 解析

国際共同第 I 相試験 (010 試験)、国内第 I 相試験 (040 試験及び 050 試験)、国内第 II 相試験 (020 試験) 及び国内第 III 相試験 (030 試験) で得られた本薬の PK データ (194 例、2,434 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: Phoenix NLME version 8.1)。本薬の PK はラグタイムのある 1 次吸収過程を伴う 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、本薬の①F1、②Ka、③CL 及び④V2 に対する共変量として、それぞれ①及び②体重、体表面積、年齢、性別、食事の有無、製剤 (2、10 及び 50 mg 錠又は 40 mg 錠)、用量、胃酸抑制剤³³⁾、人種、ECOG PS、がん種、胃切除、小腸切除及び P-gp 阻害剤、③体重、体表面積、年齢、性別、血清アルブミン、ALP、ALT、AST、CLcr、総コレステロール、LDH、用量、人種、ECOG PS、がん種、胃切除、小腸切除及び P-gp 阻害剤、並びに④体重、体表面積、年齢、性別、血清アルブミン、人種、ECOG PS、がん種、胃切除、小腸切除及び P-gp 阻害剤が検討された。その結果、①F1 及び②Ka に対する有意な共変量として、それぞれ①食事の有無及び胃酸抑制剤、並びに②製剤 (2、10 及び 50 mg 錠又は 40 mg 錠) が選択された。

申請者は、上記の結果に基づき、以下のように説明している。

- 食事の有無が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性はあると考える。
- 胃酸抑制剤及び製剤が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であったことから、当該共変量が本薬の 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。

³²⁾ 第 6 日目の本薬投与 24 時間後の値。

³³⁾ H₂ 受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤及び制酸剤。

6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

国内第Ⅱ相試験（020 試験）及び国内第Ⅲ相試験（030 試験）から得られたデータに基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

GIST 患者における本薬の曝露量（ $AUC_{96-120h}$ 、 C_{max} 及び C_{trough} ）と PFS 及び OS との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有効性に関する指標との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量（ $AUC_{96-120h}$ 、 C_{max} 及び C_{trough} ）と、有害事象（全有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象、減量に至った有害事象、胃腸障害、Grade 3 以上の胃腸障害、眼障害、Grade 2 以上の眼障害、骨髄毒性、Grade 3 以上の骨髄毒性、肝機能障害、Grade 3 以上の肝機能障害、腎機能障害、Grade 3 以上の腎機能障害、発疹、Grade 3 以上の発疹等）の発現率との関連について検討された。その結果、 $AUC_{96-120h}$ の増加に伴い、減量に至った有害事象、Grade 3 以上の胃腸障害、眼障害、骨髄毒性、肝機能障害及び腎機能障害の発現率が増加する傾向が認められた。また、曝露量の指標として C_{max} 及び C_{trough} を用いた場合においても、 $AUC_{96-120h}$ と同様の傾向が認められた。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 食事の影響について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

国内第Ⅰ相試験（040 試験）コホートⅡの結果、本薬の曝露量は空腹時投与と比較して食後投与で増加することが示唆された（6.1.2.1 参照）。また、本薬の投与時期が「食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後」と規定された国内第Ⅲ相試験（030 試験）において、本薬の臨床的有用性が示された。以上より、本薬を空腹時に投与する旨を用法・用量で明確にした上で、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間は本薬の投与を避ける旨を注意喚起する（7.R.5.1 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

- PPK 解析において、ベースライン時の AST、ALT、ALP 及び血清アルブミンは、本薬の CL 及び V2 に対して有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.4 参照）。

- 国際共同第Ⅰ相試験（010 試験）、国内第Ⅱ相試験（020 試験）及び国内第Ⅲ相試験（030 試験）の併合解析の結果、肝機能³⁴⁾が正常の患者（93 例）及び軽度の肝機能障害を有する患者（26 例）における①Grade 3 以上の有害事象、②死亡に至った有害事象、③重篤な有害事象、④投与中止に至った有害事象、⑤休薬に至った有害事象及び⑥減量に至った有害事象の発現率は、それぞれ①45.2 及び 65.4%、②4.3 及び 0%、③29.0 及び 38.5%、④4.3 及び 0%、⑤66.7 及び 84.6%、並びに⑥36.6 及び 50.0%であり、肝機能の低下に伴い有害事象の発現率が一貫して上昇する傾向は認められなかったこと。

一方、本薬は主に肝代謝により消失すること（6.2.1.1 参照）、中等度以上の肝機能障害を有する患者における本薬の安全性情報は得られていないことを考慮すると、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

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を概ね了承した。ただし、本薬は主に肝代謝により消失する薬剤であること、軽度も含めて肝機能障害を有する患者における本薬の安全性情報は限られていること等を考慮すると、肝機能障害を有する患者に対して本薬を投与する際には重症度にかかわらず注意が必要である。したがって、①本薬は主に肝臓で代謝されることから、肝機能障害を有する患者に対して本薬を投与した際には本薬の曝露量が増加する可能性がある旨及び②肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない旨を、添付文書で注意喚起する必要があると判断した。また、肝機能障害を有する患者における本薬の PK に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見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判断した。

6.R.3 CYP3A、MATE1 及び MATE2-K を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、CYP3A、MATE1 及び MATE2-K を介した本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

in vitro において、本薬は CYP3A、MATE1 及び MATE2-K を阻害したこと（4.5.1 及び 4.5.3 参照）から、PBPK モデルを用いて、本薬がミダゾラム（CYP3A の基質）及びメトホルミン（MATE1 及び MATE2-K の基質）の PK に及ぼす影響を検討した。PBPK モデル解析には、Simcyp version 20.1 を使用した。吸収モデルには 1st order absorption モデル、分布モデルには Full PBPK モデルが選択された。①CYP3A に対する本薬の K_i 値及び k_{inact} 値並びに②MATE1 及び MATE2-K に対する本薬の K_i 値は、*in vitro* 試験の結果（4.5.1 及び 4.5.3 参照）から、それぞれ①33.8 $\mu\text{mol/L}$ 及び 1.848 h^{-1} 並びに②3.39 及び 0.359 $\mu\text{mol/L}$ と設定された。また、①本薬並びに②ミダゾラム及びメトホルミンの PBPK モデルの適切性については、それぞれ①010 試験、020 試験等の結果及び②公表論文（Clin Pharmacol 2010; 88: 499-505、Clin Pharmacokinet 2020; 59: 1627-39 等）に基づき検討された。

上記の PBPK モデルを用いて、癌患者を対象に本薬 160 mg を QD 反復投与するとともに、ミダゾラム 5 mg 又はメトホルミン 390 mg を単回投与した際の、ミダゾラム及びメトホルミンの曝露量を推定した。その結果、①ミダゾラム及び②メトホルミン単独投与時に対する本薬併用投与時の各基質の C_{max} 及び

³⁴⁾ AST 及び総ビリルビンが基準値の上限以下の場合に正常、AST が基準値の上限を超える又は総ビリルビンが基準値の上限から基準値の上限の 1.5 倍以下の間の場合に軽度、総ビリルビンが基準値の 1.5 倍超から 3 倍以下の間の場合に中等度、総ビリルビンが基準値の 3 倍超の場合に重度の肝機能障害と分類された。

AUC_{0-72h}の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①2.09 [2.00, 2.19] 及び 3.16 [2.92, 3.43]、並びに②1.60 [1.56, 1.63] 及び 2.12 [2.05, 2.20] であった (表 14 (i))。また、CYP3A に対する本薬の K_i 及び k_{inact} 並びに MATE2-K に対する本薬の K_i 値を保守的に設定した感度解析の結果は、表 14 (ii) のとおりであった。以上より、本薬との併用により CYP3A、MATE1 及び MATE2-K の基質の曝露量が増加する可能性があることから、CYP3A、MATE1 及び MATE2-K の基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。

表 14 CYP3A に対する本薬の K_i 値及び k_{inact} 値、並びに MATE2-K に対する本薬の K_i 値を変化させた際の各基質の PK に及ぼす本薬の影響の変化

		(i) *2		(ii) *3	
ミダゾラム (CYP3A の基質)	K _i (μmol/L)	33.8*1	21.0	3.38	3.38
	k _{inact} (h ⁻¹)		1.85*1		18.5
	AUC _{0-72h} の 幾何平均値の比*4	3.16	3.95	12.0	26.3
	k _{inact} (h ⁻¹)	1.85*1	9.81	18.5	18.5
	K _i (μmol/L)		33.8*1		3.38
	AUC _{0-72h} の 幾何平均値の比*4	3.16	8.91	12.8	26.3
メトホルミン (MATE1 及び MATE2-K の基質)	K _i (μmol/L) *5	0.359*1	0.223	0.036	0.012
	AUC _{0-72h} の 幾何平均値の比*4	2.12	2.52	3.03	3.14

*1: *in vitro* 試験の結果 (4.5.1 及び 4.5.3 参照) に基づき設定された。

*2: *in vitro* 試験の結果に基づき K_i、k_{inact} 及び K_i を設定した場合。

*3: 保守的に K_i、k_{inact} 及び K_i を設定した場合。

*4: 各基質と本薬との併用投与時/各基質単独投与時

*5: MATE1 に対する本薬の K_i は 3.39 μmol/L と設定された。

なお、国際共同第 I 相試験 (010 試験)、国内第 II 相試験 (020 試験) 及び国内第 III 相試験 (030 試験) において、本薬と CYP3A 基質が併用投与された 11 例のうち、併用薬と関連のある有害事象が 2 例に認められたものの、いずれも Grade 2 以下であった。また、本薬と MATE1 及び MATE2-K 基質が併用投与された 2 例において、併用薬と関連のある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。

本薬と CYP3A、MATE1 及び MATE2-K の基質との併用投与に係る申請者の説明について、概ね了承した。ただし、本薬が CYP3A、MATE1 及び MATE2-K の基質の PK に及ぼす影響を定量的に検討するための臨床試験は実施されていないことに加え、上記の PBPK モデルによる感度解析の結果等を考慮すると、臨床使用時において本薬と CYP3A、MATE1 及び MATE2-K の基質を併用した際に、当該基質の曝露量がどの程度増加するかは現時点で明らかではないと考える。したがって、本薬が CYP3A、MATE1 及び MATE2-K の基質の PK に及ぼす影響を検討するための臨床試験の実施等についても検討した上で、CYP3A、MATE1 及び MATE2-K を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する新たな知見が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する等、適切に対応する必要があると判断した。

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 15 に示す国内第 I 相試験 2 試験、国内第 II 相試験 1 試験、国内第 III 相試験 1 試験及び国際共同第 I 相試験 1 試験の計 5 試験が提出された。また、参考資料として、表 15 に示す海外第 I 相試験 1 試験が提出された。

表 15 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	国内	040 試験	I	進行固形癌患者	30 ①13 ②17	①コホート I (製剤比較試験) PK 評価期間: 本薬 160 mg (40 mg 錠を 4 錠又は 50 mg 錠及び 10 mg 錠をそれぞれ 3 錠及び 1 錠) を空腹時に単回経口投与 連続投与期間: 本薬 160 mg を空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返す ②コホート II (食事の影響試験) PK 評価期間: 本薬 160 mg を空腹時又は食後に単回経口投与 連続投与期間: 本薬 160 mg を空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返す	PK
		050 試験	I	進行固形癌患者	25	心血管系安全性評価期間: 第 1 日目にプラセボを空腹時に単回経口投与した後、第 2~6 日目に本薬 160 mg を空腹時に QD 経口投与 連続投与期間: 本薬 160 mg を空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返す	PK
		020 試験	II	イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者	41	本薬 160 mg を空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返す	有効性 安全性
		030 試験	III	イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者	86 ①58 ②28	①本薬 160 mg 又は②プラセボを空腹時に QD5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返す	有効性 安全性
参考	海外	010 試験	I	①HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者 ②オシメルチニブによる治療後に増悪した EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 ③アレクチニブによる一次治療又は 2 つ以上の ALK 阻害剤による治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	32 ①12 ②18 ③ 2	本薬 160 mg を空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返す	有効性 安全性 忍容性
		国際共同	I	進行固形癌患者	61 ①16 ②19 ③20 ④ 6	①Step 1 (Dose Escalation Phase): 本薬 4.8~150.5 mg/m ² を空腹時に QD 連日経口投与 ②Step 1 (Expansion Phase): 本薬 160 mg を空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返す ③Step 2 (Dose Escalation Phase): 本薬 107.5~295.0 mg/m ² を空腹時に隔日経口投与 ④Step 2 (Expansion Phase): 本薬 340 mg を空腹時に隔日経口投与	安全性 忍容性 PK

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 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

進行固形癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験 2 試験が提出され（6.2 参照）、当該試験の PK 評価期間及び心血管系安全性評価期間において治験薬投与期間中又は投与終了後 10 日以内の死亡は認められなかった。当該期間以降に 050 試験の 1 例に死亡が認められたが、患者の死因は意識レベルの低下であり、本薬との因果関係は否定された。

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.1、5.3.1.2.1：040 試験<2019 年 1 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日] >）

7.1.1.2 国内第 I 相試験（CTD 5.3.4.2.1：050 試験<20 年 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日] >）

7.1.2 国内試験

7.1.2.1 国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.2.1：020 試験<2016 年 5 月～実施中 [有効性のデータカットオフ日：2017 年 6 月 9 日、安全性のデータカットオフ日：20 年 月 日] >）

イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後に増悪した³⁵⁾ 切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者（目標症例数：40 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 160 mg を空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返すこととされ、疾患進行又は投与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 41 例のうち、本薬が投与されなかった 1 例を除く 40 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による PFS とされ、最終登録患者の投与開始後 6 週の画像評価が終了した時点で主要解析を実施することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた PFS の中央値 [95%CI]（カ月）は 4.4 [2.8, 6.0] であり、Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであった（2017 年 6 月 9 日データカットオフ）。

³⁵⁾ イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療に対して、RECIST に基づく進行、又は臨床的な増悪若しくは不耐と判定された患者が対象とされた。

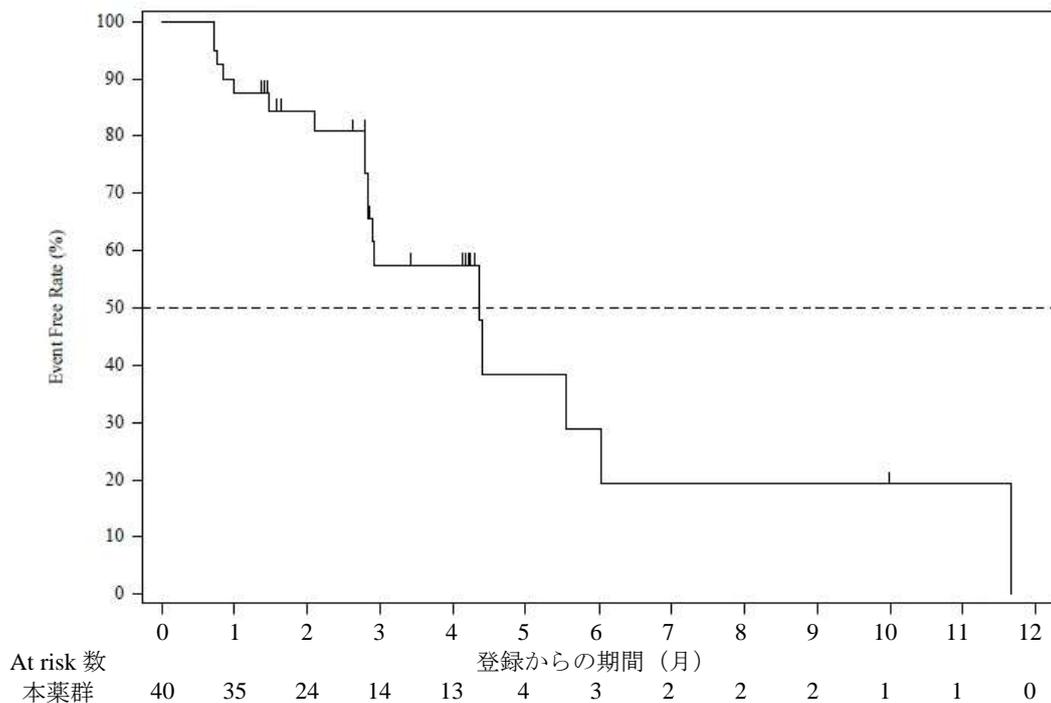


図2 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線
(020試験、有効性の解析対象、IRC判定、2017年6月9日データカットオフ)

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後35日以内の死亡は、4/40例(10.0%)に認められた。疾患進行による死亡2例を除く患者の死因は、肝性脳症及び不明各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.1.2.2 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 030試験<2018年10月～実施中 [データカットオフ日 : 2020年6月23日] >)

イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後に増悪した³⁶⁾切除不能又は遠隔転移を有するGIST患者(目標症例数:81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無作為化二重盲検比較試験が、国内6施設で実施された。

用法・用量は、本薬160mg又はプラセボを空腹時にQD5日間経口投与した後に2日間休薬するスケジュールを繰り返すこととされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化³⁷⁾された86例(本薬群58例、プラセボ群28例)全例に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。なお、プラセボ群において、改変RECIST ver.1.1³⁸⁾に基づ

³⁶⁾ イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療に対して、RECISTに基づく進行、又は臨床的な増悪若しくは不耐と判定された患者が対象とされた。

³⁷⁾ 本薬群とプラセボ群に、2:1の割合で無作為化された。

³⁸⁾ GIST患者を対象としたレゴラフェニブの国際共同第Ⅲ相試験で用いられたGISTの腫瘍特性を考慮した基準(Lancet 2013; 381: 295-302)を参考に、通常のRECIST ver.1.1から以下の点が改変された基準が用いられた。

①リンパ節病変を標的病変として選択しない。

②既存の腫瘍内に新たに出現した腫瘍結節を新規病変と判定する基準について、(i)最長径が2cm以上で、ダイナミックCTで造影される病変であることかつ(ii)21日以上撮像間隔かつ2回以上連続した腫瘍評価で認められることと定義する。

く BICR 判定により PD が確認された等の基準を満たす患者については、本薬への切替え投与が可能とされ、プラセボ群 28 例のうち、17 例が本薬投与に切り替えられた。

本試験の主要評価項目は、改変 RECIST ver.1.1³⁸⁾ に基づく BICR 判定による PFS とされ、本薬群及びプラセボ群において 70 件の PFS イベントが観察された時点で主要解析³⁹⁾ を実施することとされた。

有効性について、主要評価項目とされた PFS の主要解析（2020 年 6 月 23 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 16 及び図 3 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 16 PFS の主要解析結果（030 試験、有効性の解析対象、BICR 判定、2020 年 6 月 23 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	58	28
イベント数 (%)	46 (79.3)	27 (96.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	2.8 [1.6, 2.9]	1.4 [0.9, 1.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.51 [0.30, 0.87]	
p 値*2	0.006	

*1：前治療数（3、4 以上）及び年齢（65 歳未満、65 歳以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、

*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）、有意水準（片側）0.025

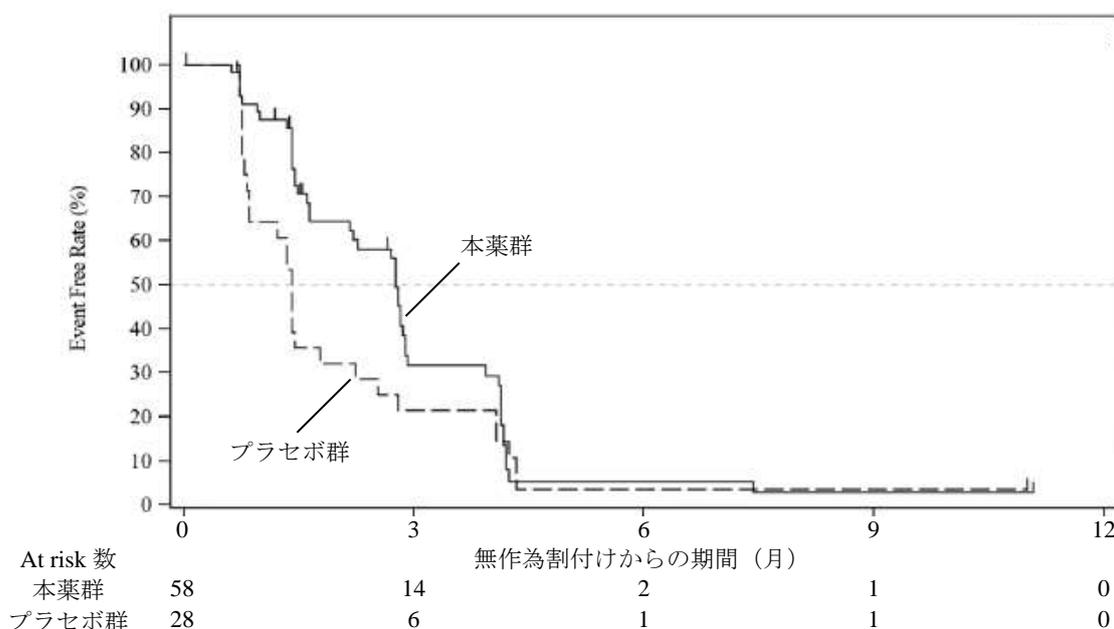


図 3 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(030 試験、有効性の解析対象、BICR 判定、2020 年 6 月 23 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 35 日以内の死亡は、本薬群 4/58 例（6.9%）、プラセボ群 1/28 例（3.6%）に認められ、いずれも死因は疾患進行であった。

³⁹⁾ 治験実施計画書初版（20 年 月 日付け）に規定した手順に従ってデータ固定前に盲検下レビューが実施され、試験開始時に設定した層別因子（前治療数（3、4 以上））の充足性が検討された結果、検討対象とされた因子（性別（男性、女性）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、ECOG PS（0、1）、原病変（小腸、胃、その他）、肝転移（あり、なし）、腹膜転移（あり、なし））の中で PFS のハザード比が最も大きかったことから、層別因子に年齢（65 歳未満、65 歳以上）が追加された（治験実施計画書第 版（20 年 月 日付け））。

7.1.3 国際共同試験

7.1.3.1 国際共同第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 010 試験 (Dose Escalation Phase、Expansion Phase) <2014 年 3 月~20 年 月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 最大 150 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 2 カ国、5 施設で実施された。

用法・用量は、①Step 1 (Dose Escalation Phase) では本薬 4.8、9.6、19.2、38.4、76.8、107.5 又は 150.5 mg/m² を空腹時に QD 連日経口投与、②Step 1 (Expansion Phase) では本薬 160 mg⁴⁰⁾ を空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュール (以下、「160 mg QD 5 投 2 休投与」) を繰り返す、③Step 2 (Dose Escalation Phase) では本薬 107.5、150.5、210.7 又は 295.0 mg/m² を空腹時に隔日経口投与、④Step 2 (Expansion Phase) では本薬 340 mg⁴⁰⁾ を空腹時に隔日経口投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された進行固形癌患者 61 例⁴¹⁾ (①Step 1 (Dose Escalation Phase) : 16 例、②Step 1 (Expansion Phase) : 19 例、③Step 2 (Dose Escalation Phase) : 20 例、④Step 2 (Expansion Phase) : 6 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は 55 例 (①16 例、②13 例、③20 例、④6 例))。

Step 1 及び Step 2 の Dose Escalation Phase において、本薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。Step 1 (Dose Escalation Phase) において、107.5 mg/m² 群の 1/6 例 (Grade 2 の食欲減退)、150.5 mg/m² 群の 3/3 例 (Grade 3 の夜盲、Grade 3 の ALT 増加/AST 増加/GGT 増加及び Grade 3 の視力障害各 1 例) に DLT が認められ、連日投与における本薬の MTD は 107.5 mg/m² QD⁴²⁾ と決定された。また、Step 2 (Dose Escalation Phase) において、295.0 mg/m² 群の 2/5 例 (Grade 3 の血小板数減少及び Grade 3 の発熱性好中球減少症/Grade 4 の肺炎/Grade 4 の呼吸不全/Grade 4 の敗血症性ショック各 1 例) に DLT が認められ、隔日投与における本薬の MTD は 210.7 mg/m² と決定された⁴³⁾。

Step 1 (Expansion Phase) (160 mg QD 5 投 2 休投与) における有害事象の発現状況について、Step 1 (Dose Escalation Phase) の MTD (107.5 mg/m² QD 連日投与) と比較して、Grade 3 以上の有害事象の発現率は 160 mg QD 5 投 2 休投与で高かった⁴⁴⁾ もの、本薬の投与中止に至った有害事象 (160 mg QD 5 投 2 休投与 : 1/19 例 (5.3%)、107.5 mg/m² QD 連日投与 : 3/6 例 (50.0%)、以下、同順) 及び眼障害 (6/19

⁴⁰⁾ Step 1 及び Step 2 の Dose Escalation Phase において経口クリアランスと体表面積との間に相関は認められなかったことから、FDA ガイダンス (Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2005) に基づき、連日投与及び隔日投与における本薬の MTD と決定された 107.5 mg/m² 及び 210.7 mg/m² に体重 60kg の成人に相当する体表面積 1.62 m² を乗じた用量を算出し、服薬の利便性も考慮した上で、固定用量としてそれぞれ 160 mg 及び 340 mg が Step 1 及び Step 2 の Expansion Phase における本薬の用量に設定された。

⁴¹⁾ 本試験に組み入れられたがん種は、肺癌 23 例、GIST 7 例、膵癌 5 例、胆道癌 4 例、胃及び食道胃接合部癌 2 例、乳癌 2 例、並びにその他 18 例であった。

⁴²⁾ Step 1 (Dose Escalation Phase) における本薬の MTD (107.5 mg/m² QD) について、(i) 相対用量強度 (52.38%) が低かったこと、(ii) 6 例中 3 例に投与中止に至った有害事象が発現したこと、(iii) 6 例中 5 例に眼障害が認められたものの休薬により回復したこと及び本薬の PK を考慮すると、2 日間の休薬により網膜から本薬が消失すると考えられたことから、Step 1 (Expansion Phase) では本薬を 5 日間投与した後、2 日間休薬するスケジュールが選択された。

⁴³⁾ Step 2 (Expansion Phase) では、Step 2 (Dose Escalation Phase) の MTD (210.7 mg/m² 隔日投与) との比較により忍容性が評価された。その結果、有害事象の発現率に差異はなく、眼障害 (340 mg 隔日投与 : 0/6 例 (0%)、210.7 mg/m² 隔日投与 : 1/6 例 (16.7%)) 等の有害事象の発現率は 340 mg 隔日投与で低かったことから、340 mg 隔日投与は忍容性があると判断された。

⁴⁴⁾ Step 1 (Expansion Phase、160 mg QD 5 投 2 休投与) 及び Step 1 (Dose Escalation Phase) の MTD (107.5 mg/m² QD 投与) で、それぞれ全 Grade の有害事象は 19/19 例 (100%) 及び 6/6 例 (100%) (以下、同順)、Grade 2 の有害事象は 7/19 例 (36.8%) 及び 4/6 例 (66.7%)、Grade 3 以上の有害事象は 10/19 例 (52.6%) 及び 2/6 例 (33.3%) であった。

例（31.6%）、5/6例（83.3%）等の有害事象は160 mg QD 5投2休投与で発現率が低かった。以上より、160 mg QD 5投2休投与について忍容性は認められると判断された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、①Step 1（Dose Escalation Phase）、②Step 1（Expansion Phase）、③Step 2（Dose Escalation Phase）及び④Step 2（Expansion Phase）において、それぞれ①0例、②1/19例（5.3%）、③1/20例（5.0%）、④1/6例（16.7%）に認められ、いずれも死因は疾患進行であった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.1.1 海外第I相試験（CTD 5.3.3.2.2：010試験（Indication Extension Phase）＜2017年7月～2019年5月＞）

①HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者、②オシメルチニブによる治療後に増悪した⁴⁵⁾EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者又は③アレクチニブによる一次治療又は2つ以上のALK阻害剤による治療後に増悪した⁴⁵⁾ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者（目標症例数：最大100例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外11施設で実施された。

用法・用量は、本薬160 mgを空腹時にQD5日間経口投与した後に2日間休薬するスケジュールを繰り返すこととされ、疾患進行又は投与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患者32例のうち、本薬が投与されなかった1例を除く31例（①12例、②17例、③2例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、3/31例（9.7%）に認められた。患者の死因は呼吸不全、呼吸困難及び処置後合併症各1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

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、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有するGIST患者を対象とした国内第III相試験（030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。

7.R.2 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、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後に増悪し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。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、030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、以下のように説明している。

⁴⁵⁾ 前治療に対して、RECISTに基づく増悪、又は臨床的な増悪若しくは不耐と判定された患者が対象とされた。

030 試験の計画時点では、NCCN ガイドライン（軟部肉腫）（v.2.2018）等において、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者に対し、推奨されている標準的な治療はなかったことから、対照群としてプラセボを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、030 試験における主要評価項目として改変 RECIST ver.1.1 に基づく PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

①GIST のリンパ節転移は極めて稀であると報告されており（Ann Surg 1993; 217:72-7）、また判定が難しいため、判定者によりバイアスが生じると考えられたこと、及び②通常の RECIST では、切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者において、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適切に評価できない可能性が指摘されていたこと（Radiology 2005; 235: 892-8）から、腫瘍縮小効果の判定に際し、リンパ節病変を標的病変として選択しないこととし、既存の腫瘍内に新たに出現した腫瘍結節を新規病変と判定する基準を定義した改変 RECIST ver.1.1 を用いることとした。また、030 試験の対象患者において PFS が延長することは、疾患進行又は再発までの期間の延長により、疾患進行に伴う臨床症状の出現までの期間を遅らせること等が期待でき、臨床的な意義があることから、主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

030 試験の対象患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、030 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、PFS の評価基準として改変 RECIST ver.1.1 を用いることとした理由及び当該患者において PFS が延長することの臨床的意義について、申請者の説明は理解可能であることから、030 試験における OS の結果を確認した上で、主要評価項目とされた改変 RECIST ver.1.1 に基づく PFS の結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

030 試験において、主要評価項目とされた改変 RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.2.2 参照）。また、副次評価項目とされた OS について、PFS の主要解析時点における解析結果（2020 年 6 月 23 日データカットオフ）及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 17 及び図 4 のとおりであった。

表 17 OS の解析結果（030 試験、有効性の解析対象、2020 年 6 月 23 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	58	28
イベント数 (%)	23 (39.7)	15 (53.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.8 [9.2, -]	9.6 [5.5, -]
ハザード比 [95%CI] *1		0.63 [0.32, 1.21]
p 値*2		0.081

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：log-rank 検定

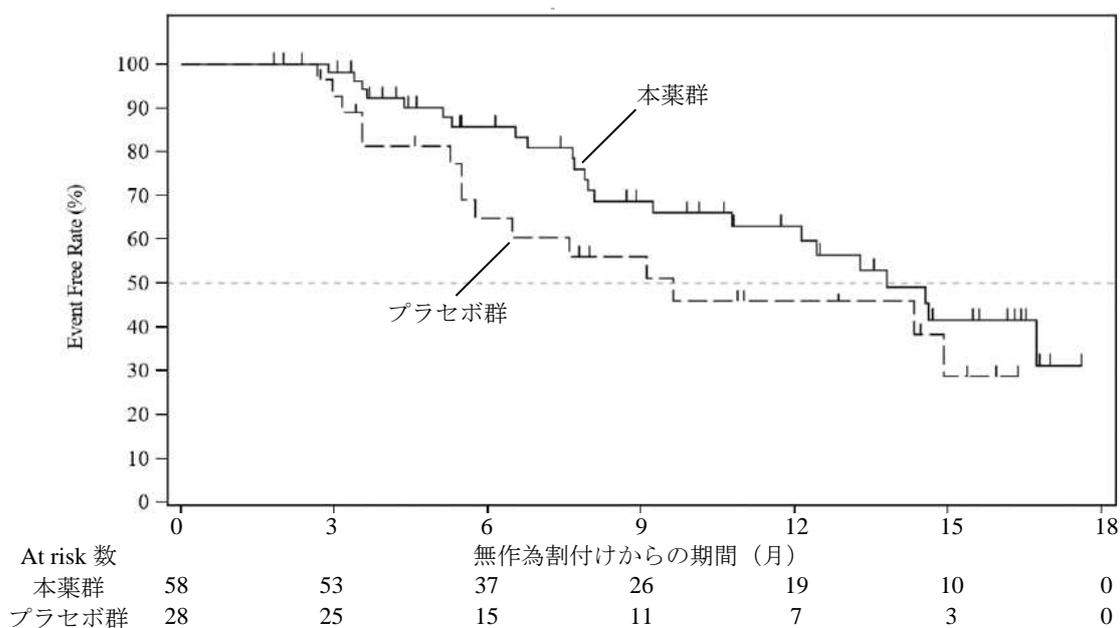


図4 OSのKaplan-Meier曲線
(030試験、有効性の解析対象、2020年6月23日データカットオフ)

申請者は、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有するGIST患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

下記の臨床試験の結果を踏まえると、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有するGIST患者に対する既存治療によるPFSの延長効果は極めて乏しく、030試験で得られたPFSの延長効果には臨床的意義があると考えられる。

- イマチニブ及びスニチニブによる治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有するGIST患者を対象に、①イマチニブ再投与と②プラセボ投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験において、PFSの中央値[95%CI](カ月)はそれぞれ①1.8[1.7, 3.6]及び②0.9[0.9, 1.7]であったこと(Lancet Oncol 2013; 14: 1175-82)。
- イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有するGIST患者を対象に、ripretinib(本邦未承認)とBSCの有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験において、BSCのPFSの中央値[95%CI](カ月)は1.0[0.9, 1.7]であったこと(Lancet Oncol 2020; 21: 923-34)。

なお、投与群間での予後因子の分布の不均衡がPFS及びOSの結果に影響を及ぼした可能性を検討するため、下記の因子を調整因子とした感度解析を実施した結果、いずれの感度解析においても主要解析の結果と明確に異なる傾向は認められなかった。

- 試験開始時に設定した層別因子(前治療数(3, 4以上))と比較してPFSのハザード比が大きい因子(前治療数(3, 4以上)、年齢(65歳未満、65歳以上)、肝転移の有無及び腹膜転移の有無)
- 本薬群とプラセボ群との間で分布の不均衡が認められた因子(術後補助療法歴の有無及びその他の前治療歴の有無)
- GISTの予後に影響を及ぼしうる因子(原発臓器(小腸、小腸以外)及び腫瘍径(中央値未満、中央値以上))

また、切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者に対する四次治療としての本薬の有効性については、下記のように考える。

GIST のそれぞれ約 80%、約 10%及び約 2%に活性型変異である *KIT* 遺伝子 (exon 9 及び 11) 変異、*PDGFRA* 遺伝子変異 (D842V 変異等) 及び *BRAF* 遺伝子変異が認められ、これらの遺伝子変異が腫瘍の増殖に関与していること (Lancet 2007; 369: 1731-41 等)、並びに *KIT*、*PDGFRα* 及び *BRAF* はいずれも HSP90 のクライアントタンパクであること (Nat Rev Cancer 2011; 11: 865-78) が報告されている。また、イマチニブに対する耐性変異として *KIT* 遺伝子 (exon 13、14、17 及び 18) 変異、スニチニブに対する耐性変異として *KIT* 遺伝子 (exon 17 及び 18) 変異が報告されている (Expert Opin Pharmacother 2014; 15: 1979-89)。本薬は、HSP90 によるクライアントタンパクの高次構造の形成を阻害することにより、クライアントタンパクの不安定化及び分解を促進し、腫瘍の増殖に関与するタンパクの発現量の減少、アポトーシスの誘導等を介して腫瘍の増殖を抑制すると考えられており、イマチニブ及びスニチニブに対する耐性変異を有するヒト GIST 由来の細胞株に対する腫瘍縮小効果が示されている (3.R.1 参照)。

上記の腫瘍生物学的な背景を踏まえ、030 試験において、GIST で高頻度に検出される *KIT* 遺伝子、*PDGFRA* 遺伝子及び *BRAF* 遺伝子の活性型変異、並びにイマチニブ、スニチニブ又はレゴラフェニブに対する耐性変異 (J Clin Oncol 2008; 26: 5360-7、Clin Cancer Res 2012; 18: 4458-64 等) を解析対象として、遺伝子変異別の本薬の有効性について検討した。その結果、いずれかの活性型変異を有する患者集団におけるプラセボ群に対する本薬群の PFS のハザード比 [95%CI] は、血液検体 (本薬群 31 例、プラセボ群 15 例) 及び腫瘍組織検体⁴⁶⁾ (本薬群 13 例、プラセボ群 5 例) においてそれぞれ 0.60 [0.31, 1.16] 及び 0.17 [0.04, 0.65]、いずれかの耐性変異を有する患者集団におけるプラセボ群に対する本薬群の PFS のハザード比 [95%CI] は、血液検体 (本薬群 24 例、プラセボ群 14 例) 及び腫瘍組織検体 (本薬群 3 例、プラセボ群 1 例) においてそれぞれ 0.52 [0.26, 1.07] 及び <0.01 [<0.01 , -] であり、いずれの患者集団においても本薬による PFS の延長傾向が認められた。探索的な検討ではあるものの、本薬の作用機序及び非臨床試験成績に加えて上記の検討結果を考慮すると、本薬について、イマチニブ、スニチニブ又はレゴラフェニブに対する耐性変異を有する患者を含め、切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者に対する有効性が期待されると考える。一方、解析対象とした遺伝子変異 (*KIT* 遺伝子 (exon 9、11、13、14、17 及び 18) 変異、*PDGFRA* 遺伝子 (exon 18) 変異及び D842V 変異⁴⁷⁾ 並びに *BRAF* 遺伝子変異) がいずれも検出されなかった患者集団におけるプラセボ群に対する本薬群の PFS のハザード比 [95%CI] は、血液検体 (本薬群 18 例、プラセボ群 9 例) 及び腫瘍組織検体⁴⁸⁾ (本薬群 11 例、プラセボ群 4 例) においてそれぞれ 0.94 [0.39, 2.28] 及び 1.40 [0.38, 5.14] であった。しかしながら、限られた症例数における検討に基づき、本薬の有効性について明確に結論付けることは困難であり、当該結果について、本試験で解析対象とされた活性型変異又は耐性変異が認められない患者に対する本薬の有効性を否定するものではないと考える。

以上より、030 試験の全体集団における PFS 及び OS の結果に加え、上記の検討結果を踏まえると、本薬について、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

⁴⁶⁾ 腫瘍組織検体では *BRAF* 遺伝子は測定対象とされなかったことから、*KIT* 遺伝子及び *PDGFRA* 遺伝子の活性型変異のいずれかが検出された患者集団について検討された。

⁴⁷⁾ 842 番目のアスパラギン酸がバリンに置換された変異。

⁴⁸⁾ 腫瘍組織検体では *BRAF* 遺伝子は測定対象とされなかったことから、*KIT* 遺伝子変異及び *PDGFRA* 遺伝子変異がいずれも検出されなかった患者集団について検討された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由から、030 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。

- 030 試験において、主要評価項目とされた PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと。また、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者に対する標準的治療は確立していないことを考慮すると、030 試験で得られた PFS の延長効果に臨床的意義がある旨の申請者の説明について、一定の理解は可能であること。
- 030 試験において、副次評価項目の一つとされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群で延長する傾向が認められたこと。
- 限られた症例数における検討であり考察には限界があるものの、本薬の作用機序及び非臨床試験成績、並びに遺伝子変異の有無別の検討結果を踏まえると、イマチニブ、スニチニブ又はレゴラフェニブに対する耐性変異を有する GIST 患者に対し、本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は理解可能であること。

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、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、下痢、眼障害、出血及び腎障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意す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る必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、030 試験及び 020 試験において認められた安全性情報を基に、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。

030 試験及び 020 試験における安全性の概要は、表 18 のとおりであった。なお、030 試験における安全性について、プラセボ群における有害事象としてはプラセボ投与中に認められた有害事象のみを集計し、疾患進行により本薬投与に切り替えた後に認められた有害事象は、本薬切替え投与例として集計した。

表 18 安全性の概要（030 試験及び 020 試験）

	例数 (%)			
	本薬群 58 例	030 試験		020 試験
		プラセボ群 28 例	本薬切替え投与例 17 例	本薬投与 40 例
全有害事象	56 (96.6)	22 (78.6)	15 (88.2)	40 (100)
Grade 3 以上の有害事象	25 (43.1)	8 (28.6)	8 (47.1)	24 (60.0)
死亡に至った有害事象	1 (1.7)	0	0	2 (5.0)
重篤な有害事象	16 (27.6)	5 (17.9)	5 (29.4)	14 (35.0)
投与中止に至った有害事象	4 (6.9)	2 (7.1)	0	0
休薬に至った有害事象	39 (67.2)	9 (32.1)	8 (47.1)	34 (85.0)
減量に至った有害事象	21 (36.2)	1 (3.6)	6 (35.3)	20 (50.0)

030 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢（本薬群：43 例（74.1%）、プラセボ群：5 例（17.9%）、以下、同順）、食欲減退（21 例（36.2%）、4 例（14.3%））、倦怠感（18 例（31.0%）、5 例（17.9%））、血中クレアチニン増加（15 例（25.9%）、3 例（10.7%））、腎機能障害（10 例（17.2%）、0 例）、腫瘍疼痛（8 例（13.8%）、1 例（3.6%））及び夜盲（8 例（13.8%）、0 例）であった。同様に、発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、下痢（8 例（13.8%）、0 例）、食欲減退（4 例（6.9%）、0 例）、腫瘍出血（3 例（5.2%）、0 例）、倦怠感（2 例（3.4%）、0 例）及び腎機能障害（2 例（3.4%）、0 例）であった。同様に、発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、食欲減退（3 例（5.2%）、0 例）及び腫瘍出血（3 例（5.2%）、0 例）であった。同様に、発現率が 3%以上高かった休薬に至った有害事象は、下痢（15 例（25.9%）、0 例）、血中クレアチニン増加（5 例（8.6%）、0 例）、貧血（4 例（6.9%）、1 例（3.6%））、悪心（4 例（6.9%）、0 例）、倦怠感（4 例（6.9%）、0 例）、発熱（3 例（5.2%）、0 例）、AST 増加（3 例（5.2%）、0 例）、胃腸出血（2 例（3.4%）、0 例）、インフルエンザ様疾患（2 例（3.4%）、0 例）、肺炎（2 例（3.4%）、0 例）、ALT 増加（2 例（3.4%）、0 例）、血中 ALP 増加（2 例（3.4%）、0 例）及び高血糖（2 例（3.4%）、0 例）であった。同様に、発現率が 3%以上高かった減量に至った有害事象は、下痢（7 例（12.1%）、0 例）、食欲減退（3 例（5.2%）、0 例）、腎機能障害（3 例（5.2%）、0 例）及び倦怠感（2 例（3.4%）、0 例）であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 3%以上高かった死亡に至った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。

030 試験の本薬切替投与例において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、下痢 11 例（64.7%）、悪心及び食欲減退各 6 例（35.3%）、倦怠感及び血中クレアチニン増加各 5 例（29.4%）、貧血及び味覚不全各 3 例（17.6%）、血中ビリルビン増加及び腫瘍疼痛各 2 例（11.8%）であった。同様に、発現が 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、下痢 4 例（23.5%）及び貧血 2 例（11.8%）であった。同様に、発現が 2 例以上に認められた休薬に至った有害事象は、下痢 5 例（29.4%）であった。同様に、発現が 2 例以上に認められた減量に至った有害事象は、下痢及び悪心各 2 例（11.8%）であった。発現が 2 例以上の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。

020 試験において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、下痢 34 例（85.0%）、食欲減退 20 例（50.0%）、悪心 19 例（47.5%）、血中クレアチニン増加 18 例（45.0%）、血中 ALP 増加 13 例（32.5%）、ALT 増加 12 例（30.0%）、AST 増加 11 例（27.5%）、貧血 9 例（22.5%）、倦怠感、発熱、GGT 増加及び腫瘍疼痛各 6 例（15.0%）、腹痛、嘔吐、膀胱炎、好中球数減少、血小板数減少、脱水、タンパク尿、発声障害及び発疹各 5 例（12.5%）、夜盲、霧視、便秘、疲労、上咽頭炎、血中アルブミン減少各 4 例（10.0%）であった。同様に、発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、下痢 9 例（22.5%）、貧血及び食欲減退各 6 例（15.0%）、悪心、血中アルブミン減少、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血中 ALP 増加及び腫瘍疼痛各 2 例（5.0%）であった。同様に、発現率が 5%以上の重篤な有害事象は、食欲減退 4 例（10.0%）、下痢及び腫瘍疼痛各 2 例（5.0%）であった。同様に、発現率が 5%以上の休薬に至った有害事象は、下痢 18 例（45.0%）、食欲減退 7 例（17.5%）、悪心及び血中クレアチニン増加各 6 例（15.0%）、ALT 増加 4 例（10.0%）、貧血、倦怠感及び AST 増加各 3 例（7.5%）、疲労、発熱、膀胱炎、好中球数減少、血小板数減少、血中 ALP 増加及び脱水各 2 例（5.0%）であった。同様に、発現率が 5%以上の減量に至った有害事象は、下痢 12 例（30.0%）、食欲減退 7 例（17.5%）、悪心 6 例（15.0%）、倦怠感 4 例（10.0%）、血中クレアチニン増加 2 例（5.0%）であった。発現率が 5%以上の死亡に至った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。

030 試験の本薬群及び 020 試験において発現率が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、投与時には本薬との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、多くは本薬の休薬・減量により対処可能であった。以上の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、GIST 患者に対する本薬の安全性情報は極めて限られることから、製造販売後に引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、速やかに医療現場へ提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、030 試験及び 020 試験における安全性の結果を基に、030 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及び他の HSP90 阻害剤の臨床試験において発現率が高かった有害事象に着目して検討を行った。

7.R.3.2 下痢

申請者は、本薬投与による下痢について、以下のよう説明している。

下痢として、MedDRA PT の「下痢」に該当する事象を集計した。

030 試験及び 020 試験における下痢の発現状況は表 19 のとおりであった。

表 19 下痢の発現状況 (030 試験及び 020 試験)

PT*	例数 (%)							
	030 試験		020 試験		030 試験		020 試験	
	本薬群 58 例	プラセボ群 28 例	本薬切替え投与例 17 例	本薬投与 40 例	本薬切替え投与例 17 例	本薬投与 40 例	本薬切替え投与例 17 例	本薬投与 40 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	43 (74.1)	8 (13.8)	5 (17.9)	0	11 (64.7)	4 (23.5)	34 (85.0)	9 (22.5)
下痢	43 (74.1)	8 (13.8)	5 (17.9)	0	11 (64.7)	4 (23.5)	34 (85.0)	9 (22.5)

* : 030 試験では MedDRA ver.23.0、020 試験では MedDRA ver.22.0

030 試験において、重篤な下痢は本薬群で 1/58 例 (1.7%) に認められ、プラセボ群及び本薬切替え投与例では認められず、本薬群の 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った下痢は本薬群で 15/58 例 (25.9%)、本薬切替え投与例で 5/17 例 (29.4%) に認められ、プラセボ群では認められなかった。減量に至った下痢は本薬群で 7/58 例 (12.1%)、本薬切替え投与例で 2/17 例 (11.8%) に認められ、プラセボ群では認められなかった。死亡に至った下痢及び投与中止に至った下痢は認められなかった。

020 試験において、重篤な下痢は 2/40 例 (5.0%) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った下痢は 18/40 例 (45.0%) に認められた。減量に至った下痢は 12/40 例 (30.0%) に認められた。死亡に至った下痢及び投与中止に至った下痢は認められなかった。

下痢の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) は、030 試験の①本薬群、②プラセボ群及び③本薬切替え投与例、並びに④020 試験において、それぞれ①3 (2, 89) 日、②31 (12, 55) 日、③2 (2, 13) 日及び④3 (2, 109) 日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与により重篤な下痢 (本薬との

因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 20 のとおりであった。

表 20 重篤な下痢 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	用量*1 (mg)	PT*2	Grade	発現 時期 (日目)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
030 試験	女	8	160	下痢	3	18	9	減量、休薬	回復
020 試験	男	3	160	下痢	3	2	12	減量、休薬	回復
	男	7	160	下痢	3	2	52	減量、休薬	未回復
050 試験	男	7	160	下痢	2	2	7	なし	回復

*1: 空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返す、*2: 030 試験では MedDRA ver.23.0、020 試験では MedDRA ver.22.0、050 試験では MedDRA ver.23.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で下痢が認められていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢が認められていることを考慮すると、本薬の投与に際して下痢の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における下痢の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.3 眼障害

申請者は、本薬投与による眼障害について、以下のように説明している。

眼障害として、MedDRA SOC の「眼障害」に該当する事象を集計した。

030 試験及び 020 試験における眼障害の発現状況は表 21 のとおりであった。

表 21 眼障害の発現状況 (030 試験及び 020 試験)

PT*1	例数 (%)							
	030 試験		020 試験		030 試験		020 試験	
	本薬群 58 例	Grade 3 以上	プラセボ群 28 例	Grade 3 以上	本薬切替え投与例 17 例	Grade 3 以上	本薬投与 40 例	Grade 3 以上
眼障害*2	17 (29.3)	0	0	0	1 (5.9)	0	9 (22.5)	0
夜盲	8 (13.8)	0	0	0	1 (5.9)	0	4 (10.0)	0
霧視	4 (6.9)	0	0	0	0	0	4 (10.0)	0
視力障害	4 (6.9)	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0
眼の障害	3 (5.2)	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
網膜静脈閉塞	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
網膜炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
視力低下	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
後天性色覚異常	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0
点状角膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0

*1: 030 試験では MedDRA ver.23.0、020 試験では MedDRA ver.22.0、*2: 集計対象とされた事象の合計

030 試験において、投与中止に至った眼障害は本薬群で 1/58 例 (1.7% : 網膜静脈閉塞 1 例) に認められ、プラセボ群及び本薬切替え投与例では認められなかった。休薬に至った眼障害は本薬群で 4/58 例 (6.9% : 網膜静脈閉塞、網膜炎、霧視及び視力障害各 1 例) に認められ、プラセボ群及び本薬切替え投与例では認められなかった。減量に至った眼障害は本薬群で 3/58 例 (5.2% : 網膜炎、霧視及び視力障害

各 1 例) に認められ、プラセボ群及び本薬切替え投与例では認められなかった。死亡に至った眼障害及び重篤な眼障害は認められなかった。

020 試験において、休薬に至った眼障害は 1/40 例 (2.5% : 霧視 1 例) に認められた。死亡に至った眼障害、重篤な眼障害、投与中止に至った眼障害及び減量に至った眼障害は認められなかった。

眼障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) は、030 試験の①本薬群及び②本薬切替え投与例、並びに③020 試験において、それぞれ①18 (5、127) 日、②95 (95、95) 日及び③36 (10、336) 日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与により重篤な眼障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 22 のとおりであった。

表 22 重篤な眼障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	用量 (mg)	PT*2	Grade	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
010 試験	女	6	252*1	視力障害	3	4	341	休薬、減量	軽快

*1 : 空腹時に QD 連日経口投与、*2 : 010 試験では MedDRA ver.20.1

機構は、本薬投与による眼障害の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。
HSP90 阻害剤は、非臨床試験において網膜の外顆粒層等におけるアポトーシスを引き起こすことが報告されており (Toxicol Appl Pharmacol 2013; 273: 401-9 等)、他の HSP90 阻害剤の臨床試験においても、眼障害が高頻度に認められたことが報告されている (Ann Oncol 2012; 23 Suppl 9: ix152-74 等)。本薬は、他の HSP90 阻害剤と比較して網膜への移行が少ないことが報告されており (Mol Cancer Ther 2015; 14: 14-22)、反復投与毒性試験において網膜障害等の異常は認められていないものの (5.2 参照)、本薬の臨床試験における発現状況を踏まえると、本薬においても眼障害の発現には注意が必要であると考えられる。なお、本薬の臨床試験において休薬及び減量により眼障害のほとんどは回復又は軽快したことから、本薬による眼障害は可逆的であると考えられるものの、これまでに、本薬投与による眼障害発現の予測因子は特定されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により一定の発現率で眼障害が認められていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害が認められていることを考慮すると、本薬の投与に際して眼障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における眼障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のよう

に説明している。
出血として、MedDRA SMQ の「出血 (狭域)」に該当する事象を集計した。

030 試験及び 020 試験における出血の発現状況は表 23 のとおりであった。

表 23 出血の発現状況 (030 試験及び 020 試験)

PT*1	例数 (%)							
	030 試験				020 試験			
	本薬群 58 例		プラセボ群 28 例		本薬切替え投与例 17 例		本薬投与 40 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
出血*2	12 (20.7)	7 (12.1)	1 (3.6)	1 (3.6)	4 (23.5)	1 (5.9)	6 (15.0)	2 (5.0)
腫瘍出血	3 (5.2)	3 (5.2)	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
胃腸出血	2 (3.4)	2 (3.4)	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	0	0
結膜出血	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0
血腫	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
食道静脈瘤出血	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0
肛門出血	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0
挫傷	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	1 (1.7)	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0
皮下出血	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0
出血	0	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (2.5)	0
腹腔内出血	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	2 (5.0)	1 (2.5)
点状出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0
下部消化管出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0

*1：030 試験では MedDRA ver.23.0、020 試験では MedDRA ver.22.0、*2：集計対象とされた事象の合計

030 試験において、死亡に至った出血は本薬群で 1/58 例 (1.7%：腫瘍出血 1 例) に認められ、プラセボ群及び本薬切替え投与例では認められず、本薬群の 1 例は本薬との因果関係は否定された。重篤な出血は本薬群で 7/58 例 (12.1%：腫瘍出血 3 例、胃腸出血 2 例、出血性十二指腸潰瘍及び食道静脈瘤出血各 1 例)、プラセボ群で 1/28 例 (3.6%：胃腸出血 1 例)、本薬切替え投与例で 1/17 例 (5.9%：腹腔内出血 1 例) に認められ、うち、本薬群の 1 例 (出血性十二指腸潰瘍) 及び本薬切替え投与例の 1 例 (腹腔内出血) は本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った出血は本薬群で 5/58 例 (8.6%：胃腸出血 2 例、出血性十二指腸潰瘍、食道静脈瘤出血及び腫瘍出血各 1 例)、本薬切替え投与例で 1/17 例 (5.9%：血便排泄 1 例) に認められ、プラセボ群では認められなかった。減量に至った出血は本薬群で 1/58 例 (1.7%：出血性十二指腸潰瘍 1 例) に認められ、プラセボ群及び本薬切替え投与例では認められなかった。投与中止に至った出血は認められなかった。

020 試験において、重篤な出血は 1/40 例 (2.5%：腫瘍出血 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。休薬に至った出血は 2/40 例 (5.0%：血尿及び腫瘍出血各 1 例) に認められた。減量に至った出血は 1/40 例 (2.5%：血尿 1 例) に認められた。死亡に至った出血及び投与中止に至った出血は認められなかった。

出血の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) は、030 試験の①本薬群、②プラセボ群及び③本薬切替え投与例、並びに④020 試験において、それぞれ①39.5 (8, 414) 日、②43 (43, 43) 日、③30.5 (4, 99) 日及び④53 (6, 72) 日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与により重篤な出血を発現した患者の詳細は表 24 のとおりであった。

表 24 重篤な出血を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	用量 (mg)	PT*2	Grade	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	本薬の処置	因果関係	転帰
030 試験	男	6	160*1	胃腸出血	3	414	18	休薬	なし	回復
	男	6	160*1	胃腸出血	3	187	32	休薬	なし	回復
	男	6	160*1	出血性十二指腸潰瘍	3	27	57	減量、休薬	あり	回復
	男	6	160*1	腫瘍出血	3	86	—	休薬	なし	未回復
	女	8	160*1	腫瘍出血	5	206	—	投与中止	なし	死亡
	女	7	160*1	食道静脈瘤出血	3	8	12	休薬	なし	回復
			160*1	食道静脈瘤出血	3	38	12	休薬	なし	回復
	女	6	160*1	腫瘍出血	3	40	23	なし	なし	回復
	男	5	160*1	腹腔内出血	3	131	16	なし	あり	回復
010 試験	男	4	226*2	胃腸出血	3	12	2	投与中止	なし	未回復
	男	6	340*2	上部消化管出血	3	17	2	投与中止	なし	回復

—：不明、*1：空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返す、*2：空腹時に隔日経口投与、*3：030 試験では MedDRA ver.23.0、010 試験では MedDRA ver.20.1

機構は、本薬投与による出血の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与による出血の発現機序として、非臨床試験の結果、血小板数減少及び粘膜等の組織障害との関連が示唆されたものの、本薬の臨床試験において、65 歳以上、PS 1、軽度又は中等度の腎障害、軽度の肝機能障害及び原発部位が胃の患者では、Grade 3 以上の出血の発現率が高い傾向⁴⁹⁾ が認められたことから、原疾患等の患者素因が関与している可能性が考えられた。以上より、臨床試験において認められた出血は、ほとんどが消化管出血であったことも考慮すると、原疾患に伴う出血であり、本薬投与との関連は不明であると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が認められているものの、本薬以外の寄与（原疾患等の患者素因）も疑われることから、臨床試験における出血の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供することを前提として、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3.5 腎障害

申請者は、本薬投与による腎障害について、以下のように説明している。

腎障害として、MedDRA SMQ の「急性腎不全（広域）」及び「尿細管間質性疾患（狭域）」、並びに MedDRA PT の「尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加」に該当する事象を集計した。

030 試験及び 020 試験における腎障害の発現状況は表 25 のとおりであった。

⁴⁹⁾ 010 試験、020 試験及び 030 試験の併合解析において、Grade 3 以上の出血は、65 歳未満 5/75 例 (6.7%)、65 歳以上 5/44 例 (11.4%)、PS 0 7/97 例 (7.2%)、PS 1 3/22 例 (13.6%)、腎機能正常 1/45 例 (2.2%)、軽度の腎機能障害 7/62 例 (11.3%)、中等度の腎機能障害 2/12 例 (16.7%)、肝機能正常 6/93 例 (6.5%)、軽度の肝機能障害 4/26 例 (15.4%)、原発部位が小腸 4/65 例 (6.2%)、原発部位が胃 5/39 例 (12.8%) 及び原発部位がその他 1/11 例 (9.1%) に認められた。

表 25 腎障害の発現状況 (030 試験及び 020 試験)

PT*1	例数 (%)							
	030 試験				020 試験			
	本薬群 58 例		プラセボ群 28 例		本薬切替え投与例 17 例		本薬投与 40 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
腎障害*2	28 (48.3)	2 (3.4)	4 (14.3)	0	6 (35.3)	0	22 (55.0)	0
血中クレアチニン増加	15 (25.9)	0	3 (10.7)	0	5 (29.4)	0	18 (45.0)	0
腎機能障害	10 (17.2)	2 (3.4)	0	0	1 (5.9)	0	2 (5.0)	0
蛋白尿	4 (6.9)	0	1 (3.6)	0	1 (5.9)	0	5 (12.5)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0

*1 : 030 試験では MedDRA ver.23.0、020 試験では MedDRA ver.22.0、*2 : 集計対象とされた事象の合計

030 試験において、休薬に至った腎障害は本薬群で 7/58 例 (12.1% : 血中クレアチニン増加 5 例、腎機能障害及び蛋白尿各 1 例)、本薬切替え投与例で 1/17 例 (5.9% : 血中クレアチニン増加 1 例) に認められ、プラセボ群では認められなかった。減量に至った腎障害は本薬群で 4/58 例 (6.9% : 腎機能障害 3 例及び血中クレアチニン増加 1 例)、本薬切替え投与例で 1/17 例 (5.9% : 血中クレアチニン増加 1 例) に認められ、プラセボ群では認められなかった。死亡に至った腎障害、重篤な腎障害及び投与中止に至った腎障害は認められなかった。

020 試験において、休薬に至った腎障害は 7/40 例 (17.5% : 血中クレアチニン増加 6 例、腎クレアチニン・クリアランス減少及び腎機能障害各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った腎障害は 2/40 例 (5.0% : 血中クレアチニン増加 2 例) に認められた。死亡に至った腎障害、重篤な腎障害及び投与中止に至った腎障害は認められなかった。

腎障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) は、030 試験の①本薬群、②プラセボ群及び③本薬切替え投与例、並びに④020 試験において、それぞれ①5 (4, 43) 日、②16.5 (13, 229) 日、③5 (4, 5) 日及び④5 (5, 84) 日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与により重篤な腎障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 26 のとおりであった。

表 26 重篤な腎障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	用量*1 (mg)	PT*2	Grade	発現 時期 (日目)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
050 試験	男	71	160	急性腎障害	2	2	5	なし	回復

*1 : 空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返す、*2 : 050 試験では MedDRA ver.23.0

機構は、本薬投与による腎障害の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のよう
に回答した。

本薬投与による腎障害の発現機序について、非臨床試験において、本薬はクレアチニンの腎尿細管分泌に
関与する MATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性が示唆されていること (4.5.3 参照) から、本薬
投与により血中クレアチニンが上昇する可能性があり、臨床試験において認められた腎障害のほとんど
は、本薬による MATE1 及び MATE2-K 阻害作用に起因する血中クレアチニンの上昇又は下痢、食欲不振

等に伴う二次的な腎障害と考えられた。本薬の臨床試験において、65歳以上及び男性の患者では腎障害の発現率が高い傾向が認められたことから、年齢による生理機能の低下等が関与している可能性が考えられた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎障害（急性腎障害 1 例）が認められたものの、当該症例は下痢に伴う二次的な急性腎障害と考えられたこと、認められた腎障害の多くは Grade 2 以下であったこと等を考慮すると、本薬の休薬や減量、対症療法等により概ね管理可能であると判断した。ただし、臨床試験において腎障害の発現率が高かったことを考慮すると、本薬の投与に際して下痢に伴う二次的な腎障害の発現に注意が必要であり、本薬を投与する際には、定期的に脱水等の症状の観察を行う必要がある旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 その他

① 消化管潰瘍・穿孔

申請者は、本薬投与による消化管潰瘍・穿孔について、以下のように説明している。

消化管潰瘍・穿孔として、MedDRA HLGT の「消化管潰瘍および穿孔」に該当する事象を集計した。

030 試験及び 020 試験における消化管潰瘍・穿孔の発現状況は表 27 のとおりであった。

表 27 消化管潰瘍・穿孔の発現状況（030 試験及び 020 試験）

PT*1	例数 (%)							
	030 試験		020 試験		030 試験		020 試験	
	本薬群 58 例	プラセボ群 28 例	本薬切替え投与例 17 例	本薬投与 40 例	本薬群 58 例	プラセボ群 28 例	本薬切替え投与例 17 例	本薬投与 40 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
消化管潰瘍・穿孔*2	2 (3.4)	2 (3.4)	0	0	0	0	1 (2.5)	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0
小腸穿孔	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0
肛門びらん	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0

*1：030 試験では MedDRA ver.23.0、020 試験では MedDRA ver.22.0、*2：集計対象とされた事象の合計

030 試験において、重篤な消化管潰瘍・穿孔は本薬群で 2/58 例（3.4%：出血性十二指腸潰瘍及び小腸穿孔各 1 例）に認められ、プラセボ群及び本薬切替え投与例では認められず、うち、本薬群の 1 例（出血性十二指腸潰瘍）は本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った消化管潰瘍・穿孔は本薬群で 2/58 例（3.4%：出血性十二指腸潰瘍及び小腸穿孔各 1 例）に認められ、プラセボ群及び本薬切替え投与例では認められなかった。減量に至った消化管潰瘍・穿孔は本薬群で 1/58 例（1.7%：出血性十二指腸潰瘍 1 例）に認められ、プラセボ群及び本薬切替え投与例では認められなかった。死亡に至った消化管潰瘍・穿孔及び投与中止に至った消化管潰瘍・穿孔は認められなかった。

020 試験において、死亡に至った消化管潰瘍・穿孔、重篤な消化管潰瘍・穿孔、投与中止に至った消化管潰瘍・穿孔、休薬に至った消化管潰瘍・穿孔及び減量に至った消化管潰瘍・穿孔は認められなかった。

消化管潰瘍・穿孔の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は、①030 試験の本薬群及び②020 試験において、それぞれ①270.5（27、514）日及び②53（53、53）日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与により重篤な消化管潰瘍・穿孔（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 28 のとおりであった。

表 28 重篤な消化管潰瘍・穿孔（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	用量*1 (mg)	PT*2	Grade	発現 時期 (日目)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
030 試験	男	61	160	出血性十二指腸潰瘍	3	27	57	減量、休薬	回復

*1：空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返す、*2：030 試験では MedDRA ver.23.0

機構は、本薬投与による消化管潰瘍・穿孔の発現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。

本薬投与による消化管潰瘍・穿孔の発現機序について、非臨床試験において消化管潰瘍・穿孔に関連する事象は認められなかったことから、本薬投与との関連は不明であると考えられる。一方、臨床試験において本薬投与による消化管潰瘍・穿孔が認められたものの、GIST の合併症として腫瘍性消化性潰瘍が報告されていること（J Clin Gastroenterol Treat; 2019; 5: 071）等から、原疾患等の患者素因が関与している可能性が考えられた。

② 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として、MedDRA SMQ の「造血障害による赤血球減少症（広域）」、「造血障害による白血球減少症（広域）」及び「造血障害による血小板減少症（広域）」に該当する事象を集計した。

030 試験及び 020 試験における骨髄抑制の発現状況は表 29 のとおりであった。

表 29 骨髄抑制の発現状況（030 試験及び 020 試験）

PT*1	例数 (%)							
	030 試験				020 試験			
	本薬群 58 例		プラセボ群 28 例		本薬切替え投与例 17 例		本薬投与 40 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
骨髄抑制*2	8 (13.8)	5 (8.6)	4 (14.3)	4 (14.3)	4 (23.5)	3 (17.6)	18 (45.0)	10 (25.0)
貧血	6 (10.3)	4 (6.9)	3 (10.7)	3 (10.7)	3 (17.6)	2 (11.8)	9 (22.5)	6 (15.0)
リンパ球数減少	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (5.0)	2 (5.0)
血小板数減少	1 (1.7)	0	0	0	1 (5.9)	0	5 (12.5)	2 (5.0)
赤芽球癆	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	0	0	5 (12.5)	2 (5.0)
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	2 (5.0)	1 (2.5)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)

*1：030 試験では MedDRA ver.23.0、020 試験では MedDRA ver.22.0、*2：集計対象とされた事象の合計

030 試験において、重篤な骨髄抑制は本薬群では認められず、プラセボ群で 1/28 例（3.6%：赤芽球癆 1 例）、本薬切替え投与例で 1/17 例（5.9%：貧血 1 例）に認められ、うち、本薬切替え投与例の 1 例（貧血 1 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った骨髄抑制は本薬群で 4/58 例（6.9%：貧血 4 例）、プラセボ群で 2/28 例（7.1%：貧血及び赤芽球癆各 1 例）に認められ、本薬切替え投与例では認められなかった。減量に至った骨髄抑制は本薬群で 1/58 例（1.7%：貧血 1 例）に認めら

れ、プラセボ群及び本薬切替え投与例では認められなかった。死亡に至った骨髄抑制及び投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。

020 試験において、重篤な骨髄抑制は 1/40 例（2.5%：発熱性好中球減少症 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。休薬に至った骨髄抑制は 7/40 例（17.5%：貧血 3 例、好中球数減少及び血小板数減少各 2 例、発熱性好中球減少症及び白血球数減少各 1 例）に認められた。減量に至った骨髄抑制は 1/40 例（2.5%：貧血 1 例）に認められた。死亡に至った骨髄抑制、投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。

骨髄抑制の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は、030 試験の①本薬群、②プラセボ群及び③本薬切替え投与例、並びに④020 試験において、それぞれ①73（15、217）日、②29.5（5、110）日、③18（12、29）日及び④18.5（5、694）日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与により重篤な骨髄抑制（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 30 のとおりであった。

表 30 重篤な骨髄抑制（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	用量 (mg)	PT*3	Grade	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
030 試験	男	5	160*1	貧血	3	77	—	休薬	未回復
020 試験	男	5	160*1	発熱性好中球減少症	3	78	8	休薬	回復
010 試験	男	7	486*2	好中球数減少	4	14	3	なし	回復
				血小板数減少	3	14	8	なし	回復

—：不明、*1：空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返す、*2：空腹時に隔日経口投与、*3：030 試験では MedDRA ver.23.0、020 試験では MedDRA ver.22.0、010 試験では MedDRA ver.20.1

③ 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域及び広域）」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域及び広域）」、「非感染性肝炎（狭域及び広域）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域及び広域）」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域）」に該当する事象を集計した。

030 試験及び 020 試験における肝機能障害の発現状況は表 31 のとおりであった。

表 31 肝機能障害の発現状況 (030 試験及び 020 試験)

PT*1	例数 (%)							
	030 試験				020 試験			
	本薬群 58 例		プラセボ群 28 例		本薬切替え投与例 17 例		本薬投与 40 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
肝機能障害*2	12 (20.7)	6 (10.3)	7 (25.0)	1 (3.6)	3 (17.6)	0	20 (50.0)	6 (15.0)
AST 増加	5 (8.6)	1 (1.7)	1 (3.6)	0	1 (5.9)	0	11 (27.5)	0
ALT 増加	4 (6.9)	1 (1.7)	1 (3.6)	0	1 (5.9)	0	12 (30.0)	1 (2.5)
肝障害	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (3.6)	0	0	0	2 (5.0)	1 (2.5)
血中ビリルビン増加	2 (3.4)	0	1 (3.6)	0	2 (11.8)	0	3 (7.5)	0
血中 ALP 増加	2 (3.4)	0	0	0	0	0	13 (32.5)	2 (5.0)
GGT 増加	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	6 (15.0)	0
肝機能異常	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (3.6)	0	1 (5.9)	0	2 (5.0)	1 (2.5)
食道静脈瘤出血	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
高アンモニア血症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
腹水	1 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	4 (14.3)	1 (3.6)	1 (5.9)	0	0	0
肝性脳症	0	0	1 (3.6)	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
国際標準比増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0

*1：030 試験では MedDRA ver.23.0、020 試験では MedDRA ver.22.0、*2：集計対象とされた事象の合計

030 試験において、重篤な肝機能障害は本薬群で 3/58 例 (5.2%：肝機能異常、肝障害及び食道静脈瘤出血各 1 例) に認められ、プラセボ群及び本薬切替え投与例では認められず、うち、本薬群の 2 例 (肝機能異常及び肝障害各 1 例) は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は本薬群で 1/58 例 (1.7%：肝障害 1 例)、プラセボ群で 1/28 例 (3.6%：肝性脳症 1 例) に認められ、本薬切替え投与例では認められなかった。休薬に至った肝機能障害は本薬群で 8/58 例 (13.8%：AST 増加 3 例、ALT 増加及び血中 ALP 増加各 2 例、血中ビリルビン増加、GGT 増加、肝機能異常、肝障害、食道静脈瘤出血及び肝酵素上昇各 1 例 (重複あり))、プラセボ群で 2/28 例 (7.1%：GGT 増加及び肝性脳症各 1 例)、本薬切替え投与例で 2/17 例 (11.8%：ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った肝機能障害は本薬群で 3/58 例 (5.2%：血中ビリルビン増加、肝機能異常及び肝障害各 1 例)、プラセボ群で 1/28 例 (3.6%：ALT 増加/AST 増加 1 例)、本薬切替え投与例で 1/17 例 (5.9%：ALT 増加/AST 増加 1 例) に認められた。死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

020 試験において、死亡に至った肝機能障害は 1/40 例 (2.5%：肝性脳症 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な肝機能障害は 1/40 例 (2.5%：肝性脳症 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。休薬に至った肝機能障害は 7/40 例 (17.5%：ALT 増加 4 例、AST 増加 3 例、血中 ALP 増加 2 例、血中ビリルビン増加、肝機能異常及び肝障害各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った出血は 3/40 例 (7.5%：ALT 増加、国際標準比増加及び血中 ALP 増加各 1 例) に認められた。投与中止に至った肝機能障害は認められなかった。

肝機能障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) は、030 試験の①本薬群、②プラセボ群及び③本薬切替え投与例、並びに④020 試験において、それぞれ①35.5 (5、274) 日、②33 (5、117) 日、③5 (4、83) 日及び④11.5 (3、106) 日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与により重篤な肝機能障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 32 のとおりであった。

表 32 重篤な肝機能障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	用量 (mg)	PT*3	Grade	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
030 試験	男	7■	160*1	肝機能異常	3	5	不明	減量、休薬	軽快
	女	6■	160*1	肝障害	3	5	不明	減量、休薬、投与中止	軽快
010 試験	男	5■	280*2	AST 増加	3	22	24	減量、休薬	回復
				ALT 増加	3	22	98	減量、休薬	回復
				GGT 増加	3	22	101	減量、休薬	回復

*1：空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返す、*2：空腹時に QD 連日経口投与、*3：030 試験では MedDRA ver.23.0、010 試験では MedDRA ver.20.1

④ 消化管障害（下痢及び消化管潰瘍・穿孔を除く）

申請者は、本薬投与による消化管障害（下痢及び消化管潰瘍・穿孔を除く）について、以下のように説明している。

消化管障害として、MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する事象のうち、MedDRA PT の「下痢」及び MedDRA HLG T の「消化管潰瘍および穿孔」に該当する事象を除いた事象を集計した。

030 試験及び 020 試験におけるいずれかの群で 2 例以上に発現が認められた消化管障害の発現状況は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた消化管障害の発現状況（030 試験及び 020 試験）

PT*1	例数 (%)							
	030 試験						020 試験	
	本薬群 58 例		プラセボ群 28 例		本薬切替え投与例 17 例		本薬投与 40 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
消化管障害*2	32 (55.2)	3 (5.2)	14 (50.0)	3 (10.7)	11 (64.7)	2 (11.8)	28 (70.0)	2 (5.0)
悪心	16 (27.6)	0	5 (17.9)	0	6 (35.3)	0	19 (47.5)	2 (5.0)
上腹部痛	3 (5.2)	0	2 (7.1)	0	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (5.0)	0
嘔吐	3 (5.2)	0	2 (7.1)	0	1 (5.9)	0	5 (12.5)	0
腹部膨満	2 (3.4)	0	3 (10.7)	1 (3.6)	0	0	0	0
消化不良	2 (3.4)	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0
胃腸出血	2 (3.4)	2 (3.4)	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	0	0
口内炎	2 (3.4)	0	0	0	0	0	3 (7.5)	0
腹痛	1 (1.7)	0	3 (10.7)	1 (3.6)	0	0	5 (12.5)	0
便秘	1 (1.7)	0	3 (10.7)	0	0	0	4 (10.0)	0
口内乾燥	1 (1.7)	0	0	0	0	0	2 (5.0)	0

*1：030 試験では MedDRA ver.23.0、020 試験では MedDRA ver.22.0、*2：集計対象とされた事象の合計

030 試験において、重篤な消化管障害は本薬群で 5/58 例（8.6%：胃腸出血 2 例、腹部膨満、腸炎及び食道静脈瘤出血各 1 例）、プラセボ群で 3/28 例（10.7%：腹部膨満、腹痛及び胃腸出血各 1 例）、本薬切替え投与例で 2/17 例（11.8%：上腹部痛及び腹腔内出血各 1 例）に認められ、うち、本薬群の 1 例（腸炎 1 例）、本薬切替え投与例の 1 例（腹腔内出血 1 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った消化管障害は本薬群で 10/58 例（17.2%：悪心 4 例、胃腸出血 2 例、消化不良、腸炎、食道静脈瘤出血及び嘔吐各 1 例）、プラセボ群で 1/28 例（3.6%：腹痛 1 例）、本薬切替え投与例で 1/17 例（5.9%：

血便排泄 1 例) に認められた。減量に至った消化管障害は本薬群及びプラセボ群では認められず、本薬切替え投与例で 2/17 例 (11.8% : 悪心 2 例) に認められた。死亡に至った消化管障害及び投与中止に至った消化管障害は認められなかった。

020 試験において、休薬に至った消化管障害は 7/40 例 (17.5% : 悪心 6 例、腹部不快感及び嘔吐各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った消化管障害は 6/40 例 (15.0% : 悪心 6 例) に認められた。死亡に至った消化管障害、重篤な消化管障害及び投与中止に至った消化管障害は認められなかった。

消化管障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) は、030 試験の①本薬群、②プラセボ群及び③本薬切替え投与例、並びに④020 試験において、それぞれ①9.5 (2, 229) 日、②15.5 (5, 201) 日、③3 (2, 99) 日及び④3 (2, 67) 日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬投与により重篤な消化管障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 34 のとおりであった。

表 34 重篤な消化管障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	用量*1 (mg)	PT*2	Grade	発現 時期 (日目)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
030 試験	男	6	160	腸炎	2	62	21	休薬	回復
	男	5	160	腹腔内出血	3	131	16	なし	回復

*1 : 空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュールを繰り返す、*2 : 030 試験では MedDRA ver.23.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①～④に関して、提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められたものの、下記の点を踏まえると、臨床試験における各事象の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供することを前提として、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

- ①消化管潰瘍・穿孔について、重篤例を含め、当該事象の発現例数は限られていること。
- ②骨髄抑制について、プラセボ群と比較して本薬群において当該事象の発現率が明らかに高い傾向は認められていないこと。
- ③肝機能障害について、ほとんどが臨床検査値の異常であったこと。
- ④消化管障害 (下痢及び消化管潰瘍・穿孔を除く) について、認められた事象の多くは Grade 2 以下であったこと。

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、「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意では、以下の内容が設定されていた。

- イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後の患者を対象とすること。
- 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。

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、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「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。

- イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後の患者を対象とすること。
- 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。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、GIST に対する本薬投与に関する記載は認められなかった。

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

イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者を対象とした 030 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示された (7.R.2.2 及び 7.R.2.3 参照) ことから、本薬は当該患者に対する第一選択薬として位置付けられると考える。一方で、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療歴のない GIST 患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られておらず、本薬の投与は推奨されないと考える。また、手術の補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した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本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の申請効能・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。

- イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後の患者を対象とすること。
- 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。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、効能・効果に関連する注意の項を下記のように整備した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「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。

- イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後の患者を対象とすること。
- 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。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはピミテスピブとして 1 日 1 回 160 mg を空腹時に投与し、5 日間連続経口投与したのち 2 日間休薬し、21 日を 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状況により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では、以下の内容が設定されていた。

- 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。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇する。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量の目安について。

機構は、「6.R.1 食事の影響について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはピミテスピブとして1日1回160mgを空腹時に投与する。5日間連続経口投与したのち2日間休薬し、これを繰り返す。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。

- 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。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇する。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量の目安について。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の試験成績を基に設定した用法・用量で030試験が実施され、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有するGIST患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2及び7.R.3参照）から、030試験における設定に基づき、本薬の用法・用量を「通常、成人にはピミテスピブとして1日1回160mgを空腹時に投与し、5日間連続経口投与したのち2日間休薬し、21日を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。」と設定した。

- 進行固形癌患者を対象とした国際共同第I相試験（010試験）のStep1（Dose Escalation Phase）の結果を踏まえて選択された本薬160mgを空腹時にQD5日間経口投与した後に2日間休薬するスケジュールを繰り返す用法・用量でStep1（Expansion Phase）が実施され、忍容性が認められると判断された。また、当該用法・用量で実施されたGIST患者を対象とした国内第II相試験（020試験）において、忍容可能な安全性プロファイルが確認された。

また、現時点において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られておらず、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。

加えて、本薬のPK等に及ぼす食事の影響を検討した国内第I相試験（040試験）において、本薬の曝露量は空腹時投与と比較して食後投与で増加することが示唆されたこと（6.1.2.1参照）、本薬の投与時期が「食事の1時間以上前又は2時間以上後」と規定された国内第III相試験（030試験）において本薬の臨床的有用性が示されたことから、食事の1時間前から食後2時間までの間は本薬の投与を避ける必要があると考える。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起する。

- 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。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇する。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはピミテスピブとして1日1回160mgを空腹時に投与する。5日間連

続経口投与したのち2日間休薬し、これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇する。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節基準について、以下のように説明している。

030 試験では、本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、030 試験の設定に下記の変更を加えた用量調節基準を設定した。

- 下痢に関する用量調節基準について、030 試験では Grade 3 で休薬する旨が規定されていたものの、臨床試験において下痢が高頻度に認められ、入院管理を必要とする事象も認められたことから、より早期の処置を行うため、Grade 2 で管理困難かつ忍容不能な場合⁵⁰⁾ は休薬することとする。また、Grade 3 の下痢で休薬した場合、030 試験においては、Grade 2 以下に回復後、1段階減量した用量で投与を再開する、又は Grade 1 以下に回復後、同用量で投与を再開すると規定されていたものの、再開に際してより慎重な対応が必要と考え、Grade 1 以下に回復後、1段階減量した用量又は同一用量で投与を再開する旨を規定する。
- 総ビリルビン、好中球数減少、血小板数減少、貧血及び QT 間隔延長に関する用量調節基準について、030 試験では規定されていたものの、臨床試験における発現率が低いこと、臨床試験において本薬が投与された GIST 患者のうち、Grade 2 以上の当該有害事象発現後に本薬が再投与された患者のほとんどにおいて、有害事象の悪化は認められなかったこと⁵¹⁾ 等を踏まえ、個別の調節基準は設定しないこととする。
- その他（下痢及び眼障害以外）の事象に関する用量調節基準について、030 試験においては、Grade 2 に回復後、1段階減量した用量で投与を再開する、又は Grade 1 以下に回復後、同一用量で投与を再開すると規定されていた。しかしながら、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、Grade 1 以下に回復した場合のみならず、Grade 2 に回復した場合も個々の患者の状態に応じて同一用量で本薬の投与を再開することは可能と考え、Grade 2 又は Grade 1 以下に回復後、1段階減量した用量又は同一用量で投与を再開する旨を規定する。

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を概ね了承した。ただし、その他（下痢及び眼障害以外）の事象に関する用量調節基準について、030 試験においては、Grade 2 に回復後、1段階減量した用量で投与を再開する、又は

⁵⁰⁾ Grade 2 で管理困難かつ忍容不能な下痢として、①Grade 2 ではあるが、止瀉薬等の対症療法により改善が認められず、管理が困難である場合、②Grade 2 の下痢に加えて、下痢から二次的に発生する副作用（脱水等）を生じている場合、③Grade 2 の下痢に加え、食欲不振や倦怠感等の下痢以外の副作用が認められ、全身状態が良好でない場合が想定される。

⁵¹⁾ 010 試験、020 試験及び 030 試験の併合解析に含まれる本薬が投与された GIST 患者 119 例のうち、Grade 2 以上の好中球数減少 2 例（Grade 2 及び Grade 3 各 1 例）、貧血 8 例（いずれも Grade 2）及び QT 間隔延長 1 例（Grade 2）においては、当該有害事象発現後に本薬が再投与されたものの、有害事象の悪化は認められなかった。なお、Grade 2 の血小板減少症 1 例について、有害事象発現後も本薬の投与が継続され、その後 Grade 3 に悪化したものの、休薬により回復した。

Grade 1 以下に回復後、同一用量で投与を再開すると規定されていたことを踏まえると、Grade 2 に回復後に同一用量で本薬の投与を再開することの適切性は不明であることから、用法・用量に関連する注意の項に設定された副作用発現時の本薬の休薬・減量の目安について、下記のように設定することが適切であると判断した。

- 副作用がみられた場合は、症状、重症度に応じて以下の基準を考慮して、本薬を休薬・減量すること。

減量する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	160 mg/日
1 段階減量	120 mg/日
2 段階減量	80 mg/日
3 段階減量	40 mg/日

副作用発現時の休薬・減量基準

副作用	程度*	処置
下痢	Grade 2	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。
	Grade 3 以上	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量した用量又は同一用量で投与を再開できる。
眼障害	Grade 2 以上	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量した用量又は同一用量で投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3 以上	Grade 2 又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。Grade 2 に回復後、1 段階減量した用量又は Grade 1 以下に回復後、同一用量で投与を再開できる。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、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、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、臨床試験（020 試験及び 030 試験）における有害事象の発現状況を踏まえ、本薬投与時に特に注意が必要と考える事象である下痢及び眼障害に加えて、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する本薬投与時の安全性情報は限られていることを考慮し、肝機能障害患者への投与及び腎機能障害患者への投与も設定した。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 100 例及び 15 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者を含めて本薬を投与した際の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、重度の下痢、眼障害及び出血を設定した上で、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本薬の安全性情報を含めて情報収集することが適切であると判断した。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のために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 国内第Ⅰ相試験（040 試験）

コホートⅠにおいて、有害事象は①本薬（製剤 A）投与時で 5/13 例（38.5%）、②本薬（製剤 B）投与時で 6/13 例（46.2%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①2/13 例（15.4%）、②3/13 例（23.1%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、①下痢 2 例（15.4%）、②不眠症 2 例（15.4%）であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

コホートⅡにおいて、有害事象は①本薬空腹時投与で 7/17 例（41.2%）、②本薬食後投与で 5/17 例（29.4%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①3/17 例（17.6%）、②4/17 例（23.5%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、①下痢 3 例（17.6%）、②下痢 5 例（29.4%）であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 国内第Ⅰ相試験（050 試験）

有害事象は 24/25 例（96.0%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 21/25 例（84.0%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、下痢 18 例（72.0%）、血中クレアチニン増加 10 例（40.0%）、悪心及び嘔吐各 5 例（20.0%）、食欲減退 3 例（12.0%）、血小板数減少及び脱水各 2 例（8.0%）であった。

重篤な有害事象は 4/25 例（16.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は脱水 2 例（8.0%）、下痢、食欲減退、意識レベルの低下及び急性腎障害各 1 例（4.0%）であり、うち、脱水 2 例、下痢、食欲減退及び急性腎障害各 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 2/25 例（8.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、下痢、脱水及び食欲減退各 1 例（4.0%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 国内第Ⅱ相試験（020 試験）

有害事象は 40/40 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 40/40 例（100%）に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は、下痢 34 例（85.0%）、食欲減退 20 例（50.0%）、悪心 19 例（47.5%）、血中クレアチニン増加 18 例（45.0%）、血中 ALP 増加 13 例（32.5%）、ALT 増加 12 例（30.0%）、AST 増加 11 例（27.5%）、貧血 9 例（22.5%）、倦怠感、発熱、GGT 増加及び腫瘍疼痛各 6 例（15.0%）であった。

重篤な有害事象は 14/40 例 (35.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、食欲減退 4 例 (10.0%)、下痢及び腫瘍疼痛各 2 例 (5.0%) であり、うち、食欲減退 3 例、下痢 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4 国内第Ⅲ相試験 (030 試験)

有害事象は①本薬群で 56/58 例 (96.6%)、②プラセボ群で 22/28 例 (78.6%)、③本薬切替え投与例で 15/17 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①54/58 例 (93.1%)、②11/28 例 (39.3%)、③15/17 例 (88.2%) に認められた。①～③のいずれかで発現率が 15%以上の有害事象は表 35 のとおりであった。

表 35 発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)					
	本薬群 58 例		プラセボ群 28 例		本薬切替え投与例 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	56 (96.6)	25 (43.1)	22 (78.6)	8 (28.6)	15 (88.2)	8 (47.1)
血液およびリンパ系障害						
貧血	6 (10.3)	4 (6.9)	3 (10.7)	3 (10.7)	3 (17.6)	2 (11.8)
胃腸障害						
下痢	43 (74.1)	8 (13.8)	5 (17.9)	0	11 (64.7)	4 (23.5)
悪心	16 (27.6)	0	5 (17.9)	0	6 (35.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
倦怠感	18 (31.0)	2 (3.4)	5 (17.9)	0	5 (29.4)	0
臨床検査						
血中クレアチニン増加	15 (25.9)	0	3 (10.7)	0	5 (29.4)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	21 (36.2)	4 (6.9)	4 (14.3)	0	6 (35.3)	0
神経系障害						
味覚不全	3 (5.2)	0	0	0	3 (17.6)	0
腎および尿路障害						
腎機能障害	10 (17.2)	2 (3.4)	0	0	1 (5.9)	0

重篤な有害事象は①16/58 例 (27.6%)、②5/28 例 (17.9%)、③5/17 例 (29.4%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は①食欲減退及び腫瘍出血各 3 例 (5.2%)、胃腸出血 2 例 (3.4%) であり、うち、①食欲減退 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①4/58 例 (6.9%)、②2/28 例 (7.1%)、③0/17 例に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①網膜静脈閉塞、倦怠感、肝障害及び薬疹各 1 例 (1.7%)、②腹膜炎及び肝性脳症各 1 例 (3.6%) であり、うち、①網膜静脈閉塞、肝障害及び薬疹各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 国際共同第 I 相試験 (010 試験、Dose Escalation Phase 及び Expansion Phase)

Step 1 (Dose Escalation Phase) において、有害事象は①本薬 4.8 mg/m² QD 投与で 1/1 例 (100%)、②本薬 9.6 mg/m² QD 投与で 0/1 例、③本薬 19.2 mg/m² QD 投与で 1/1 例 (100%)、④本薬 38.4 mg/m² QD 投与で 1/1 例 (100%)、⑤本薬 76.8 mg/m² QD 投与で 3/3 例 (100%)、⑥本薬 107.5 mg/m² QD 投与で 6/6 例 (100%)、⑦本薬 150.5 mg/m² QD 投与で 3/3 例 (100%) に認められ、本薬との関連が否定できない有害事象は、①1/1 例 (100%)、②0/1 例、③1/1 例 (100%)、④1/1 例 (100%)、⑤3/3 例 (100%)、

⑥6/6例(100%)、⑦3/3例(100%)に認められた。各群で2例以上に認められた有害事象は、⑤血中クレアチニン増加3例(100%)、下痢、ALT増加、AST増加、ヘモグロビン尿及び血中ALP増加各2例(66.7%)、⑥下痢及び食欲減退各6例(100%)、夜盲及び血中クレアチニン増加各5例(83.3%)、悪心及び体重減少各4例(66.7%)、疲労、AST増加、心電図QT延長及び発疹各3例(50.0%)、霧視、口内炎、嘔吐、膀胱炎、ALT増加、血小板数減少、血中リン増加、血中ALP増加及びざ瘡様皮膚炎各2例(33.3%)、⑦下痢及び血中クレアチニン増加各3例(100%)、悪心、疲労、AST増加及び食欲減退各2例(66.7%)であった。

重篤な有害事象は①～④0/1例、⑤2/3例(66.7%)、⑥1/6例(16.7%)、⑦2/3例(66.7%)に認められた。認められた重篤な有害事象は⑤肺塞栓及びILD各1例(33.3%)、⑥肺水腫1例(16.7%)、⑦ALT増加、AST増加、GGT増加及び視力障害各1例(33.3%)であり、うち、⑤肺塞栓及びILD各1例、⑦ALT増加、AST増加、GGT増加及び視力障害各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は①～④0/1例、⑤1/3例(33.3%)、⑥3/6例(50.0%)、⑦1/3例(33.3%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は⑤ILD1例(33.3%)、⑥膀胱炎、黄斑浮腫及び食欲減退各1例(16.7%)、⑦夜盲1例(33.3%)であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

Step 1 (Expansion Phase)において、有害事象は19/19例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は18/19例(94.7%)に認められた。3例以上に認められた有害事象は、下痢15例(78.9%)、悪心12例(63.2%)、疲労及び食欲減退各9例(47.4%)、血中クレアチニン増加8例(42.1%)、血中ALP増加6例(31.6%)、夜盲及び味覚異常各5例(26.3%)、便秘、嘔吐、発熱、ALT増加、AST増加及び不眠症各4例(21.1%)、貧血、腹痛、血中カリウム減少、白血球数減少、血中リン増加及びざ瘡様皮膚炎各3例(15.8%)であった。

重篤な有害事象は7/19例(36.8%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、胆管狭窄2例(10.5%)、貧血、直腸狭窄、疲労、疾患進行、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸、浮動性めまい、尿路閉塞及び呼吸困難各1例(5.3%)であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は1/19例(5.3%)に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は呼吸困難1例(5.3%)であり、本薬との因果関係が否定された。

Step 2 (Dose Escalation Phase)において、有害事象は①本薬107.5 mg/m²隔日投与で3/3例(100%)、②本薬150.5 mg/m²隔日投与で6/6例(100%)、③本薬210.7 mg/m²隔日投与で6/6例(100%)、④本薬295.0 mg/m²隔日投与で5/5例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①3/3例(100%)、②6/6例(100%)、③6/6例(100%)、④5/5例(100%)に認められた。各群で3例以上に認められた有害事象は①下痢3例(100%)、②下痢5例(83.3%)、ALT増加及び食欲減退各3例(50.0%)、③下痢6例(100%)、血中クレアチニン増加4例(66.7%)、悪心、疲労、ALT増加、AST増加及び食欲減退各3例(50.0%)、④下痢及び血中クレアチニン増加各5例(100%)、口内炎、血小板数減少及び食欲減退各4例(80.0%)、眼の障害、便秘、悪心、発熱及び発疹各3例(60.0%)であった。

重篤な有害事象は①0/3例、②2/6例(33.3%)、③0/6例、④1/5例(20.0%)に認められた。認められた重篤な有害事象は②胃腸出血、疾患進行及び食欲減退各1例(16.7%)、④敗血症性ショック、呼吸不

全、肺炎、好中球数減少及び血小板数減少各 1 例 (20.0%) であり、うち、敗血症性ショック、呼吸不全、肺炎、好中球数減少及び血小板数減少各 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①0/3 例、②1/3 例 (33.3%)、③0/6 例、④2/5 例 (40.0%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は②胃腸出血 1 例 (33.3%)、④貧血、敗血症性ショック、呼吸不全及び肺炎各 1 例 (20.0%) であり、うち、貧血、敗血症性ショック、呼吸不全及び肺炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

Step 2 (Expansion Phase) において、有害事象は 6/6 例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 6/6 例に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、下痢 6 例 (100%)、食欲減退 4 例 (66.7%)、血中クレアチニン増加 3 例 (50.0%)、悪心、口内炎、嘔吐、発熱、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、皮膚乾燥及び斑状丘疹状皮疹各 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は 4/6 例 (66.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、上部消化管出血、疾患進行、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸、感染性小腸結腸炎、脱水及び悪性新生物進行各 1 例 (16.7%) であり、うち、感染性小腸結腸炎及び脱水各 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認められなかった。

7.3.6 海外第 I 相試験 (010 試験、Indication Extension Phase)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 28/31 例 (90.3%) に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は、下痢 25 例 (80.6%)、悪心 21 例 (67.7%)、疲労 18 例 (58.1%)、嘔吐 15 例 (48.4%)、尿路感染及び食欲減退各 11 例 (35.5%)、腹痛 10 例 (32.3%)、貧血及び便秘各 7 例 (22.6%)、血中クレアチニン増加及び急性腎障害各 6 例 (19.4%)、口内乾燥、体重減少、背部痛、筋痙縮、頭痛、呼吸困難、咳嗽及び発疹各 5 例 (16.1%) であった。

重篤な有害事象は 16/31 例 (51.6%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、下痢 3 例 (9.7%)、腹痛、尿路感染、急性腎障害及び呼吸困難各 2 例 (6.5%) であり、うち、下痢 3 例、急性腎障害 2 例、腹痛及び尿路感染各 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 8/31 例 (25.8%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は下痢 3 例 (9.7%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

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又は遠隔転移を有する GIST 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、HSP90 によるクライアントタンパクの高次構造の形成を阻害することにより、クライアントタンパクの不安定化及び分解を促進し、腫瘍の増殖に関与するタンパクの発現量の減少、アポトーシスの誘導等を介して

腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、がん化学療法後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有する GIST 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、有効性、安全性、製造販売後の検討事項については、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)

令和4年5月13日

申請品目

[販売名] ジェセリ錠 40 mg
[一般名] ピミテスピブ
[申請者] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和3年9月14日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(030試験)において、主要評価項目とされた PFS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、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、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有する GIST 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、下痢、眼障害、出血及び腎障害であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量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上で、以下の意見が出された。

- 出血については、030試験においてプラセボ群と比較して本薬群における発現率が高い傾向が明確に認められている。限られた安全性情報に基づき、現時点で原疾患等の患者素因が関与していると判断することは困難であることから、出血については、特に注意を要する有害事象として添付文書に記載し、医療現場に対し注意喚起することが適切と考える。

機構は、上記の専門協議における議論に加え、以下の点等を考慮し、出血について添付文書の重大な副作用の項に記載し、医療現場に注意喚起することが適切であると判断した。

- 030 試験の本薬群において治験薬との因果関係が否定できない重篤な出血が認められた患者は 1 例のみであったものの、因果関係の有無にかかわらず重篤な出血は本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ 7 例 (12.1%) 及び 1 例 (3.6%) に認められており、本薬群における発現率が高い傾向が認められること。
- 030 試験のプラセボ群及び本薬切替え投与例における全 Grade の出血はそれぞれ 1 例 (3.6%) 及び 4 例 (23.5%) に認められ、本薬切替え後に出血を発現した患者が一定数認められること。

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、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「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。

<効能・効果に関連する注意>

- イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療後の患者を対象とすること。
- 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。

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・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはピミテスピブとして 1 日 1 回 160 mg を空腹時に投与する。5 日間連続経口投与したのち 2 日間休薬し、これを繰り返す。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・用量に関連する注意>

- 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。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇する。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。
- 副作用がみられた場合は、症状、重症度に応じて以下の基準を考慮して、本薬を休薬・減量すること。

減量する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	160 mg/日
1 段階減量	120 mg/日
2 段階減量	80 mg/日
3 段階減量	40 mg/日

副作用発現時の休薬・減量基準

副作用	程度*	処置
下痢	Grade 2	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。
	Grade 3 以上	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量した用量又は同一用量で投与を再開できる。
眼障害	Grade 2 以上	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量した用量又は同一用量で投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3 以上	Grade 2 又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。Grade 2 に回復後、1 段階減量した用量又は Grade 1 以下に回復後、同一用量で投与を再開できる。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。

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、本薬が投与された全例を対象に、安全性検討事項を下痢、眼障害、肝機能障害患者への投与及び腎機能障害患者への投与、調査予定症例数を 100 例、観察期間を 15 週間とする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、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項として、重度の下痢、眼障害及び出血を設定した上で、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本薬の安全性情報を含めて情報収集することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項として、重度の下痢、眼障害及び出血を設定した上で、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本薬の安全性情報を含めて情報収集する計画とする。

- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 100 例及び 15 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 36 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 37 及び表 38 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び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 36 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"> 重度の下痢 眼障害 出血 	<ul style="list-style-type: none"> 胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 37 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査（全例調査） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供

表 38 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	15 週間
調査予定症例数	100 例
主な調査項目	安全性検討事項：重度の下痢、眼障害及び出血 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬、有害事象等

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適合性書面調査を実施した。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。

2.2 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、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と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、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する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

[用法・用量]

通常、成人にはピミテスピブとして1日1回160mgを空腹時に投与する。5日間連続経口投与したのち2日間休薬し、これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

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使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェ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・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇する。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
3. 副作用がみられた場合は、症状、重症度に応じて以下の基準を考慮して、本剤を休薬・減量すること。

減量する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	160 mg/日
1段階減量	120 mg/日
2段階減量	80 mg/日
3段階減量	40 mg/日

副作用発現時の休薬・減量基準

副作用	程度*	処置
下痢	グレード2	管理困難で忍容不能な場合は、グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与を再開できる。
	グレード3以上	グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量した用量又は同一用量で投与を再開できる。
眼障害	グレード2以上	グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量した用量又は同一用量で投与を再開できる。
上記以外の副作用	グレード3以上	グレード2又はグレード1以下に回復するまで休薬する。グレード2に回復後、1段階減量した用量又はグレード1以下に回復後、同一用量で投与を再開できる。

*：グレードはNCI-CTCAE ver.4.03に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G	albumin/globulin	アルブミン/グロブリン比
AKT	protein kinase B	
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
BSC	best supportive care	
CES	carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CL _{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL _{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
CL _{max}	maximum clearance	クリアランスの最大値
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CRC	colorectal carcinoma	結腸・直腸癌
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したピミテスピブ
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
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
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLGT	high level group term	高位グループ語
HNSTD	highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPMC	hydroxypropylmethylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
HSP90	heat shock protein 90	ヒートショックプロテイン 90
IC ₅₀	concentration that results in 50% inhibition	50% 阻害濃度

略語	英語	日本語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
ICH Q3A ガイドライン		「「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について」(平成18年12月4日付け薬食審査発第1204001号)
IGF1R	insulin-like growth factor 1 receptor	インスリン様成長因子-1受容体
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
K_d	dissociation constant	解離定数
K_i	inhibitor concentration at 50% of maximum inhibition rate	最大不活性化速度の50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
K_i	inhibition constant	阻害定数
k_{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
KIT	mast/stem cell growth factor receptor	幹細胞増殖因子受容体
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MET	mesenchymal-epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
MPE	mean photo effect	光毒性係数
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリソ酸
NCCN ガイドライン(軟部肉腫)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissue Sarcoma	
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app A \rightarrow B}$	apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
PD	progressive disease	進行
PDGFR α	platelet-derived growth factor receptor α	血小板由来増殖因子受容体 α
PFS	progression free survival	無増悪生存期間

略語	英語	日本語
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PIF	photo-irritancy factor	平均光作用
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QD	quaque die	1日1回
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
$\Delta\Delta\text{QTcF}$		プラセボ補正後の時間を一致させた、Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
STD ₁₀	severely toxic dose in 10% of animals	供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量
UV	ultraviolet	紫外線
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
アレクチニブ		アレクチニブ塩酸塩
イマチニブ		イマチニブメシル酸塩
オシメルチニブ		オシメルチニブメシル酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
010 試験		10058010 試験
020 試験		10058020 試験
030 試験		10058030 試験
040 試験		10058040 試験
050 試験		10058050 試験
160 mg QD 5 投 2 休投与		本薬 160 mg を空腹時に QD 5 日間経口投与した後に 2 日間休薬するスケジュール
申請		製造販売承認申請
スニチニブ		スニチニブリンゴ酸塩
本薬		ピミテスピブ
レゴラフェニブ		レゴラフェニブ水和物