

ジェセリ錠 40 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、大鵬薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大鵬薬品工業株式会社

ジェセリ錠, 40 mg

(ピミテスピブ)

**第 1 部 (モジュール 1) : 申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次.....2

略号一覧.....3

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯4

 1.5.1 起原又は発見の経緯4

 1.5.2 消化管間質腫瘍の疫学と治療法4

 1.5.2.1 消化管間質腫瘍の疫学4

 1.5.2.2 消化管間質腫瘍の治療法4

 1.5.3 開発の経緯6

 1.5.4 試験成績の概略7

 1.5.4.1 品質に関する試験7

 1.5.4.2 非臨床開発の経緯7

 1.5.4.3 臨床試験8

 1.5.5 参考文献10

図一覧

図 1.5.3-1 品質及び非臨床試験の開発経緯図6

図 1.5.4.3-1 臨床開発の経緯9

略号一覧

略号	内容
BCRP	Breast cancer resistance protein
CES	Carboxylesterase : カルボキシルエステラーゼ
CYP	Cytochrome P450 : チトクローム P450
FLT3-ITD	Fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication
GIST	Gastrointestinal stromal tumor : 消化管間質腫瘍
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HER3	Human epidermal growth factor receptor 3
HSP90	Heat shock protein 90
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IGF1R	Insulin-like growth factor-1 receptor : インスリン様成長因子 1 受容体
KIT	v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
MET	Met proto-oncogene
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OS	Overall survival : 全生存期間
PD-1	Programmed cell death-1 : プログラム細胞死 1
PDGFRA	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
P-gp	P-glycoprotein
TKI	Tyrosine kinase inhibitor : チロシンキナーゼ阻害剤
VEGF	Vascular endothelial growth factor : 血管内皮増殖因子

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ピミテスピブ（TAS-116、以下、本剤）は大鵬薬品工業株式会社が創製した選択性の高い Heat shock protein 90（HSP90）阻害剤である¹。HSP90は分子シャペロンとして機能し、200種類を超えるクライアント蛋白質と呼ばれる一群の蛋白質の安定化に寄与する。HSP90のクライアント蛋白質の多くは受容体型チロシンキナーゼ、シグナル伝達に関与する因子、細胞周期関連因子、転写因子などの癌細胞の増殖・生存に重要な因子であることが報告されている^{2,3}。本剤はHSP90を阻害しHSP90クライアント蛋白質を減少、枯渇させることで、クライアント蛋白質が関与するシグナル伝達系、細胞周期進行を阻害する。その結果、癌細胞の増殖阻害及びアポトーシスが誘導されることで、抗腫瘍効果を示す。本剤は癌細胞の増殖・生存に関与する複数のクライアント蛋白質の減少を導くことから、幅広い抗腫瘍スペクトラムを示すことが期待される。

1.5.2 消化管間質腫瘍の疫学と治療法

1.5.2.1 消化管間質腫瘍の疫学

消化管間質腫瘍（GIST）は主に消化管に発生する間葉性腫瘍の一つであり、発生頻度は10万人あたり1～2人程度とされ⁴、希少癌に分類されている。本邦の患者数について公開されているデータはないが、日本の人口を1億2千万人として上述の発生頻度に基づいて算出すると、新規GIST患者数は年間1200～2400人と想定される。

罹患率に性差はなく、好発年齢は60～65歳と報告されている⁵。原発部位は胃が最も多く、次いで小腸、大腸である⁶。食道又は腸管膜等の消化管外GISTも少数報告されている⁷。稀に家族性GISTもあるが、多くは散発性である⁸。

1.5.2.2 消化管間質腫瘍の治療法

1.5.2.2.1 消化管間質腫瘍の治療の現状

本邦のGIST診療ガイドライン⁴によると、切除可能な原発GIST治療の第一選択は外科的手術である。完全切除されたGIST患者のうち、再発高リスクと考えられる患者に対し、術後補助療法として3年間のイマチニブ継続投与が勧められる。術後補助療法のイマチニブ内服中に転移や再発を認めた場合はスニチニブへの変更が推奨されている。また、イマチニブによる術後補助療法完遂後の観察期間で転移や再発を認めた場合には、原則イマチニブを再投与し、1ヶ月以降できるだけ早い時期に効果を判定し、無効と判断される場合はスニチニブによる治療に変更することが推奨されている⁴。切除不能・転移性のGISTでは、殺細胞性抗癌剤や放射線療法の効果は乏しく⁹、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による治療が行われる。一次治療としてイマチニブ、二次治療としてスニチニブ、三次治療としてレゴラフェニブによる治療が推奨されている⁴。

1.5.2.2.2 消化管間質腫瘍の薬物療法の課題

イマチニブは切除不能・転移性のGISTに対して全奏効率が67.1%、無増悪生存期間（PFS）の中央値が24ヶ月と一次治療として高い有効性を示す¹⁰が、二次治療のスニチニブは無増悪期間の中央値は約6.3ヶ月、三次治療のレゴラフェニブのPFSの中央値は4.8ヶ月で、治療を重ねるごとに治療期間は短くなる傾向にあり、特にイマチニブ不応後において更なる治療成績向上が望まれる¹¹。更に、レゴラフェニブに不応後、ベストサポータティブケアではPFSの中央値は1ヶ月

月、全生存期間（OS）の中央値は1.8ヶ月と報告されており、3つの既承認薬に不応又は不耐となったGIST患者は極めて予後不良である¹¹。海外では2020年にripretinibが米国でGISTの四次治療として承認され、avapritinibがPDGFRA変異陽性GISTに対する治療薬として米国及び欧州で承認されたが、本邦では2013年のレゴラフェニブの承認以降、新たに承認されたGIST治療薬はなく、レゴラフェニブ不応後に実施され得るTKIの再投与も効果が非常に限定的であるため、既存薬に不応となったGISTにおける治療法の確立が喫緊の課題である。

また、現在本邦で承認されているGIST治療薬はいずれもTKIであり、KITやPDGFRAの変異ステータスによって治療効果が異なる^{12,13}。そのため、複数のKITやPDGFRAの変異ステータスにも効果を有する新しい治療法の確立が必要であると考えられる。

安全性の観点では、既承認薬はいずれもTKIであることから類似した副作用を認める傾向がある。例えば、スニチニブやレゴラフェニブはKITやPDGFRAの他にVEGF受容体も阻害するため^{14,15}、いずれの薬剤ともVEGF受容体阻害作用に起因すると考えられる副作用として、高血圧、手足症候群、出血、蛋白尿、血栓塞栓症、甲状腺機能低下症等が報告されている^{16,17}。類似した安全性プロファイルを有する薬剤による治療が続くことで、前治療から続く副作用が次治療でも発現することになり、治療継続性にも影響を及ぼす可能性がある。このような背景から、TKIとは異なる安全性プロファイルを有する新規治療薬が求められている。

1.5.3 開発の経緯

品質及び非臨床の開発経緯を図 1.5.3-1 に示した。

区分	主要試験	実施時期	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年
品質	品質に関する試験	2012年2月～継続中	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
薬理	効力を裏付ける試験	2019年2月～2020年4月								■	■	
	安全性薬理試験	2012年11月～2013年3月	■									
動態	分析法	2012年3月～2013年8月	■									
	分布	2012年10月～2020年5月	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	代謝	2019年10月～2020年10月								■	■	
	排泄	2019年5月～2019年11月								■	■	
	薬物相互作用	2019年2月～2020年9月								■	■	
毒性	反復投与毒性試験	2012年1月～2020年1月	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	遺伝毒性試験	2012年11月～2014年8月	■									
	生殖発生毒性試験	2016年4月～2017年12月									■	
	その他の毒性試験	2012年11月～2013年3月	■									

実施時期が複数に分かれる場合は、最初の試験開始日から最終の試験終了日とした。

図 1.5.3-1 品質及び非臨床試験の開発経緯図

1.5.4 試験成績の概略

1.5.4.1 品質に関する試験

原薬の製造方法，規格及び試験方法，並びに安定性は，大鵬薬品工業株式会社で実施，検討した。

原薬は，長期保存試験（25°C/60%RH）12 箇月及び加速試験（40°C/75%RH）条件下 6 箇月保存において安定であったことから，長期保存期間 12 箇月に 12 箇月を加えた期間（24 箇月）をリテスト期間として外挿可能と判断し，貯法を「室温，密閉容器」，リテスト期間を「24 箇月」とした。なお，現在，長期保存試験を継続している。

製剤の処方，製法，規格及び試験方法，並びに安定性は，大鵬薬品工業株式会社で実施，検討した。

製剤は，長期保存試験（25°C/60%RH）12 箇月及び加速試験（40°C/75%RH）条件下 6 箇月保存において安定であったことから，長期保存期間 12 箇月に 12 箇月を加えた期間（24 箇月）を有効期間として外挿可能と判断し，貯法を「室温，気密容器」，有効期間を「24 箇月」とした。なお，現在，長期保存試験を継続している。

1.5.4.2 非臨床開発の経緯

1.5.4.2.1 薬理試験

In vitro の HSP90 蛋白質に対する本剤の結合活性は，ヒト遺伝子組換え HSP90 蛋白質を用いて評価し，本剤の HSP90 クライアント蛋白質の発現に及ぼす影響及び増殖阻害活性はヒト腫瘍細胞株を用いて評価した。In vivo での本剤の抗腫瘍効果は，ヒト腫瘍細胞のヌードマウス移植モデルを用いて検討した。

安全性薬理試験では，本剤が中枢神経系，心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響について，in vivo 試験及び in vitro 試験で評価した。

結果，GIST を含む様々なヒト腫瘍細胞株を用いた非臨床試験で，本剤は HSP90 クライアント蛋白質である変異型 EGFR，MET，HER2，HER3，IGF1R，FLT3-ITD 及び KIT の減少を誘導し，腫瘍細胞の増殖を阻害した。本剤は，ヒト GIST 細胞株を移植したヌードマウスで抗腫瘍効果を示し，中枢神経系，呼吸器系，及び心血管系に対し重大な作用を及ぼさなかった。

1.5.4.2.2 薬物動態試験

ラット及びイヌにおける本剤の曝露量（最高血漿中濃度及び血漿中濃度-時間曲線下面積）は投与量に応じて増加し，反復投与による顕著な本剤の蓄積は認められず，ラット及びイヌでは雌雄差も認められなかった。白色ラット及び有色ラットにおいて，本剤の組織分布を確認したところ，おおむね両系統で同様の分布を示したが，有色ラットでは，ぶどう膜及び網膜上皮細胞で投与後 168 時間後でも放射能が検出され，メラニン含有組織への分布が確認された。本剤の血漿蛋白結合は，いずれの種においても比較的高く，結合率に大きな種差はみられなかった。また，検討した濃度範囲（0.5～10 µg/mL）において結合率は，ほぼ一定であった。ヒト血漿での主要結合蛋白はアルブミンであった。ヒトにおける血液/血漿中濃度比は，0.525～0.658 であり，本剤は主に血漿に分布すると考えられた。ラット及びイヌにおいて，血漿中での主代謝物はアミド加水分解体であった。ヒトにおいても，アミド加水分解が主な代謝経路であると考えられた。ヒト肝細胞で N-脱メチル体（M2）及びアミド加水分解体（M3）生成におけるチトクローム P450（CYP）3A 及びカルボキシエステラーゼ（CES）1 の寄与を代謝クリアランスから推定したと

ころ、ヒト肝細胞における代謝の約 10%に CYP3A が、約 90%に CES1 が関与しており、本剤のヒト肝細胞における代謝には CES1 が大きく寄与していると考えられた。雄性ラットの排泄経路を検討したところ、尿中への放射能の排泄率は投与量の 2.8%であり、低かった。糞中へは 94.1%が排泄され、胆管にカニュレーションを施した雄性ラットでの胆汁中への排泄は投与量の 64.7%であったことから、本剤は胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。イヌにおいても同様に尿中への排泄率は低く、主に糞中に排泄された。本剤は *in vitro* で CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A (ミダゾラム 1'-水酸化活性) を可逆的に阻害した。また、CYP3A に対する時間依存的な阻害も観察された。凍結ヒト肝細胞を用いた CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導作用について検討したが、本剤は 30 $\mu\text{mol/L}$ までこれらの分子種の mRNA 発現を誘導する傾向はみられなかった。本剤は P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 及び MATE2-K を阻害した。本剤は P-gp 及び BCRP の基質であると考えられたが、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質にはならないと考えられた。

1.5.4.2.3 毒性試験

本剤の毒性は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、ラットを用いた生殖発生毒性試験及び *in vitro* 光毒性試験を実施して検討した。本剤の反復投与毒性試験は、げっ歯類としてラット、非げっ歯類としてイヌを用いて 2 週間、4 週間及び 13 週間の期間で実施した。また、一部の反復投与毒性試験ではトキシコキネティクスの検討を行った。動物における主な毒性標的器官はリンパ造血器系組織、肝胆道系組織、消化管、腎臓、副腎、生殖器系器官、皮膚及び骨であり、死亡及び/又は瀕死動物では、唾液腺、乳腺及び気管においても変化がみられた。13 週間反復経口投与毒性試験における毒性プロファイルに、2 週間及び 4 週間の毒性試験との明確な差は認められなかった。ラット及びイヌで 4 週間の投与期間終了時に認められた所見は、4 週間の休薬期間終了後に回復又は回復傾向を示した。

遺伝毒性試験として、復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験を実施した。結果、復帰突然変異試験では本剤の影響はみられなかった。染色体異常試験では、24 時間処理により染色体構造異常を有する細胞の割合が増加し、小核試験では、最高用量で小核を有する網状赤血球の頻度が増加した。本剤は、染色体異常誘発能及び小核誘発能を有すると考えられたが、がん化学療法後に増悪した GIST を予定する効能・効果としており、リスク・ベネフィットバランスを踏まえると、上記の結果は容認できるリスクと考えられた。

生殖発生毒性試験の結果、本剤は母体への毒性が発現する用量で胚・胎児に対して発育抑制作用、催奇形性及び胎生致死を誘発した。ICH S9 ガイドラインに従い雌雄受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかったが、本剤は雌雄受胎能へ影響を与える可能性があると考えられる。

光毒性試験の結果から光毒性を生じる可能性はないと判断した。

1.5.4.3 臨床試験

臨床開発の経緯を図 1.5.4.3-1 に示した。

開発相	試験の主目的	試験番号 (地産)	資料区分	試験期間*	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年
1	MTD、推奨用量及び投与方法の推定	10058010 (Dose Escalation Phase 日本、Expansion Phase 日本・海外)	評価	2014年3月～ [redacted]								
1	安全性及び忍容性 有効性	10058010 (Indication Extension Phase 海外)	参考	2017年7月～ [redacted]								
2	有効性	10058020 (日本)	評価	2016年5月～継続中								
-												
3	有効性	10058030 (日本)	評価	2018年10月～継続中								
-												
1	製剤比較及び 食事の影響	10058040 (日本)	評価	2019年1月～ [redacted]								
1	心血管系安全性 パラメータへの作用	10058050 (日本)	評価	[redacted]								

*開始日は最初の被験者の登録日，終了日は最後の被験者の完了日とした。

図 1.5.4.3-1 臨床開発の経緯

1.5.4.3.1 国内の臨床開発の概要

20██年より固形癌患者を対象とした本剤の first-in-human の第1相試験（10058010 試験）を開始し、本剤の推奨用法用量は 160 mg/day を5日間連日投与2日間休薬、又は 340 mg/day を隔日投与の2つに決定した。そのうち 160 mg/day を5日間連日投与2日間休薬する投与スケジュールを用いて、20██年██月より、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性/切除不能 GIST を有する患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価する、非盲検、単群の第2相試験（10058020 試験）を実施した。主要評価項目の中央画像判定に基づく PFS は主解析の結果、4.4 ヶ月（95%信頼区間 2.8–6.0 ヶ月）であり、臨床の有効性が示され、休薬や減量で管理可能な安全性プロファイルであることが確認された。10058020 試験の結果を受けて、2018年10月より同じ用法用量で、同一の患者集団（イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性/切除不能 GIST を有する患者）を対象として、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化第3相試験（10058030 試験）を実施した。

10058030 試験の結果、主要評価項目である PFS についてプラセボに対して本剤で増悪又は死亡のリスクが有意に減少し、臨床的有効性を示した（ハザード比 0.51，片側 $p=0.006$ ）。また、副次評価項目の OS において、プラセボに対して本剤で OS の延長傾向を示し、プラセボ群で疾患進行となった患者でも、本剤のクロスオーバー投与により OS が延長される傾向が認められた。また、本剤の投与で認めた主な副作用は下痢、食欲減退、倦怠感、血清クレアチニン増加、悪心、腎機能障害及び夜盲であり、多くの主な副作用は休薬や減量で回復や軽快を認めたことから管理可能であり、本剤の忍容性が確認された。

本剤の第3相試験（10058030 試験）の実施に先立ち、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と██████████相談を実施した。本相談で機構より受け入れ可能とされた臨床データパッケージ（案）（第2.5.1.5 項）に基づき、10058030 試験及び臨床薬理試験（10058040 試験及び 10058050 試験）を実施した。

10058030 試験の主解析の結果に基づき、機構と██████████相談を実施し、██████████との機構の見解を確認した。

また、██████████の治験計画届を 20██年██月██日に提出し、██████████である。加えて██████████

██████████の実施も計画中である。

1.5.4.3.2 海外の臨床開発の概要

本申請時点で、本剤は海外では承認されていない。また海外で実施中の臨床試験はない。

1.5.5 参考文献

- 1 Yoshimura C, Nagatoishi S, Kuroda D, Kodama Y, Uno T, Kitade M, et al. Thermodynamic dissection of potency and selectivity of cytosolic Hsp90 inhibitors. *J Med Chem.* 2021;64:2669-2677.
- 2 Neckers L, Workman P. Hsp90 molecular chaperone inhibitors: are we there yet? *Clin Cancer Res.* 2012;18:64-76.
- 3 Scaltriti M, Dawood S, Cortes J. Molecular pathways: targeting hsp90-who benefits and who does not. *Clin Cancer Res.* 2012;18:4508-4513.

- 4 一般社団法人日本癌治療学会・日本胃癌学会・GIST研究会編. 病理診断, 内科治療 : GIST 診療ガイドライン 2014 年 4 月改訂 第 3 版. 東京:金原出版株式会社;2014. p.31-40, p.55-66.
- 5 Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2013;382:973–983.
- 6 Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumor. *Lancet*. 2007;369:1731-1741.
- 7 Yi JH, Park BB, Kang JH, Hwang IG, Shin DB, Sym SJ, et al. Retrospective analysis of extra-gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol*. 2015;21:1845-1850.
- 8 Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*. 2016;19:3-14.
- 9 Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol*. 2002;33:466-477.
- 10 Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002;347:472-480.
- 11 Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalberg J, Bauer S, Gelderblom H, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:923-934.
- 12 Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2008;26:5352-5359.
- 13 Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CDM, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:5360-5367.
- 14 Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, et al. *In vivo* antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res*. 2003;9:327–337.
- 15 Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schütz G, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*. 2011;129:245-255..
- 16 Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12:409-425.
- 17 Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. *EJC Suppl*. 2013;11:172-191.

ジェセリ錠, 40 mg

(ピミテスピブ)

第 1 部 (モジュール 1) : 申請書等行政情報

及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

大鵬薬品工業株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ピミテスピブ（TAS-116）は外国では承認されていない。

ジェセリ錠, 40 mg

(ピミテスピブ)

第 1 部 (モジュール 1) : 申請書等行政情報

及び添付文書に関する情報

1.6 同種同効品一覧表

大鵬薬品工業株式会社

1.7 同種同効品一覧表

本剤並びに本剤の同種同効品としてスチバーガ[®]錠 40 mg, スーテント[®]カプセル 12.5 mg 及びグリベック[®]錠 100 mg の効能・効果等を表 1.7-1 に示した.

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	ジェセリ錠 40 mg	スチバーガ®錠 40 mg	スーテント®カブセル 12.5 mg	グリベック®錠 100 mg
一般名	ピミテスピブ	レゴラフエニブ	スニチニブリンゴ酸塩	イマチニブメシル酸塩
会社名	大鵬薬品工業株式会社	バイエル薬品株式会社	ファイザー株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸直腸癌 ・ がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 ・ がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 	<ul style="list-style-type: none"> ・ イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 ・ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ・ 腓神経内分泌腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 慢性骨髄性白血病 ・ KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍 ・ フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 ・ FIP1L1-PDGFRα 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群, 慢性好酸球性白血病
添付文書 改訂日	-	2019年9月	2019年10月	2020年10月

貯法：室温保存
有効期間：30ヵ月



抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤

レゴラフェニブ錠

劇薬、処方箋医薬品^注

スチバーガ錠[®]40mg

Stivarga tablets 40mg

承認番号

22500AMX00886000

販売開始

2013年5月

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

D1

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至る例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
[7.3、8.2、11.1.3参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

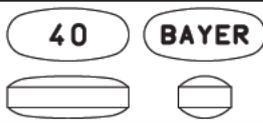
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	スチバーガ錠40mg
有効成分	1錠中レゴラフェニブ40mg含有(レゴラフェニブ水和物として41.49mg)
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、大豆レシチン、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	スチバーガ錠40mg
剤形	楕円形のフィルムコーティング錠
色調	淡赤色
外形	
長径	16mm
短径	7mm
厚さ	5.6mm
質量	472.00mg
識別コード	40 BAYER

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

(効能共通)

5.1 臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

(治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌)

5.2 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

(がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍)

5.4 イマチニブ及びスニチニブによる治療後の患者を対象とすること。

5.5 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

(がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌)

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

5.7 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して未変化体のC_{max}及びAUCの低下が認められることから、空腹時投与を避けること。また、高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合、低脂肪食摂取後の投与と比較して活性代謝物のC_{max}及びAUCの低下が認められることから、本剤は高脂肪食後の投与を避けることが望ましい。[16.2.1参照]

7.3 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、40mg(1錠)ずつ減量すること(1日1回80mgを下限とすること)。

・手足症候群[8.1、11.1.1参照]

皮膚毒性のグレード	発現回数/用量調節及び処置
グレード1	本剤の投与を継続し、対症療法を直ちにを行う。

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

・肝機能検査値異常[1.2、8.2、11.1.3参照]

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

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

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

・高血圧[8.3、11.1.7参照]

高血圧のグレード	用量調節及び処置
グレード2(無症候性)	本剤の投与を継続し、降圧剤投与を行う。降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40mg(1錠)減量する。

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

・その他の副作用

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

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

8. 重要な基本的注意

8.1 手足症候群、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。[7.3、11.1.1、11.1.2参照]

8.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.3、11.1.3参照]

8.3 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行うこと。[7.3、9.1.1、11.1.7参照]

8.4 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術が予定されている場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。手術後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。

8.5 タンパク尿があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に尿タンパクを観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

8.6 甲状腺機能低下があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。甲状腺機能低下があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

8.7 血小板減少があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]

8.8 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.7参照]

9.1.2 脳転移のある患者

脳出血があらわれるおそれがある。[11.1.4参照]

9.1.3 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

心筋虚血、心筋梗塞等があらわれるおそれがある。[11.1.6参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者は臨床試験で除外されている。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ウサギの胚・胎児毒性試験(0.4mg/kg～1.6mg/kgを器官形成期に経口投与)において、着床後胚死亡及び胎児奇形(内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている¹⁾。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット、経口投与)で乳汁中へ移行することが報告されている²⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験で成長段階の若齢ラットに骨及び歯への影響が報告されている。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主にチトクロームP450(CYP)3A4及びグルクロン酸転移酵素(UGT)1A9により代謝される。本剤の活性代謝物(N-オキサイド体であるM-2及びN-オキサイドアミド体であるM-5)は、乳癌耐性タンパク(BCRP)及びP-糖タンパク(P-gp)の基質であることが示されている。また、定常状態における未変化体、M-2及びM-5の血漿中濃度は、UGT1A1、UGT1A9、BCRP、CYP2C9、CYP2B6、CYP2D6及びCYP3A4を阻害する濃度に達する可能性がある。[16.3、16.4、16.7.1参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 誘導薬(リファンピシン等)	本剤単回投与とリファンピシンの併用により、未変化体のAUC及びCmaxはそれぞれ50%及び20%減少した。M-2のCmaxは1.6倍に増加し、M-5のAUC及びCmaxはそれぞれ3.6倍及び4.2倍に増加したが、M-2のAUCは変化しなかった。CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はCYP3A4によって代謝され、また、M-2及びM-5の生成にCYP3A4が関与していることが示されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害薬(ケトコナゾール等)	本剤単回投与とケトコナゾール(経口剤：国内未発売)との併用により、未変化体のAUC及びCmaxはそれぞれ33%及び40%増加した。M-2及びM-5のAUCはそれぞれ94%及び93%減少し、Cmaxはそれぞれ97%及び94%減少した。CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はCYP3A4によって代謝され、また、M-2及びM-5の生成にCYP3A4が関与していることが示されている。
イリノテカン	イリノテカンとの併用により、イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCはそれぞれ28%及び44%増加し、Cmaxはそれぞれ22%増加及び9%減少した。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することが示されている。
BCRPの基質となる薬剤(ロスバスタチン等)	ロスバスタチンとの併用により、ロスバスタチンのAUC及びCmaxはそれぞれ3.8倍及び4.6倍に増加した。左記薬剤を併用する場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はBCRPを阻害することが示されている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 手足症候群(50.3%)

皮膚症状があらわれた場合には対症療法、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。[7.3、8.1参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.1%)、多形紅斑(0.7%) [8.1参照]

11.1.3 劇症肝炎(頻度不明)、肝不全(0.3%)、肝機能障害(7.7%)、黄疸(0.9%)

AST、ALTの著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれ、劇症肝炎、肝不全により死亡に至る例が報告されている。[1.2、7.3、8.2参照]

11.1.4 出血(8.8%)

消化管出血(1.8%)、咯血(0.2%)、肺出血(0.2%)、腹腔内出血(0.1%)、陰出血(0.1%)、脳出血(頻度不明)、鼻出血(4.8%)、血尿(0.9%)等の出血があらわれることがある。重篤な出血においては、死亡に至る例が報告されているので、本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.2参照]

11.1.5 間質性肺疾患(頻度不明)

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.8参照]

11.1.6 血栓塞栓症

心筋虚血(0.2%)、心筋梗塞(0.2%)等の血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3参照]

11.1.7 高血圧(29.2%)、高血圧クリーゼ(0.2%)

血圧の上昇が認められることがあるので、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には減量、休薬又は投与を中止すること。[7.3、8.3、9.1.1参照]

11.1.8 可逆性後白質脳症(0.1%)

痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。

11.1.9 消化管穿孔(0.1%)、消化管瘻(0.1%)

死亡に至る例が報告されている。

11.1.10 血小板減少(9.0%)

[8.7参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、末梢性ニューロパチー、不眠、浮動性めまい、錯感覚	回転性めまい、失声症、傾眠、知覚過敏、振戦	
感覚器		味覚異常、耳鳴	耳不快感	
消化器	下痢、食欲減退、口内炎、悪心	便秘、嘔吐、口内乾燥、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇、消化不良、口腔内潰瘍形成	腹水、鼓腸、腹部膨満、胃腸炎、嚥下障害、口唇炎、痔核、肛門の炎症、菌周病、腭炎、胃食道逆流	
循環器			頸脈、QT延長、動悸	
呼吸器	発声障害	呼吸困難、咳嗽	鼻漏、鼻炎	
血液		貧血、好中球減少、白血球減少	リンパ球減少、INR上昇	
肝臓		高ビリルビン血症、AST上昇、ALT上昇、A1-P上昇、LDH上昇	肝機能異常、γ-GTP上昇	
腎臓		タンパク尿、血中クレアチニン上昇	BUN上昇、総タンパク減少、高尿酸血症	
筋・骨格系		筋痙攣、関節痛	筋力低下、筋骨格硬直	
皮膚	発疹	脱毛、皮膚乾燥、そう痒、紅斑、ざ瘡、皮膚はく脱、過角化	多汗症、じん麻疹、爪の障害、はく脱性発疹、皮膚亀裂、皮膚毒性、皮膚肥厚	

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
その他	疲労、疼痛、無力症、体重減少、粘膜炎	感染、発熱、低リン酸血症、甲状腺機能低下症、浮腫、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、脱水、低カルシウム血症、倦怠感、低マグネシウム血症	甲状腺機能亢進症、ほてり、全身健康状態低下、悪寒、高トリグリセリド血症、尿潜血	CK上昇

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与後にケラトアカントーマ、皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

反復投与毒性試験(ラット及びイヌ)の病理組織学的検査において、精巣(精細管萎縮、成熟遅延、巨細胞)、卵巣(萎縮、のう胞状黄体)、子宮(萎縮)の形態学的変化が認められており、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。

16. 薬物動態

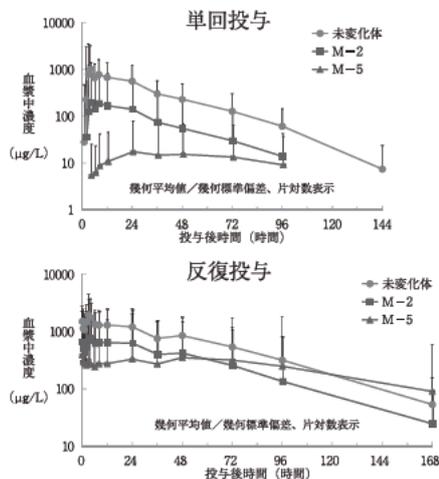
16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人固形がん患者に本剤160mgを1日1回、単回(15例)又は21日間反復投与(12例)した際の血漿中未変化体濃度は、投与約4時間後に明瞭なピークを示し、続いて48時間にわたって二峰性のピークを示しながら推移したことから、本剤の吸収過程において腸肝循環が示唆された。定常状態における未変化体、M-2及びM-5の血漿中濃度のCmaxの蓄積比はそれぞれ2.0、4.8及び36であり、AUC(0-24)の蓄積比はそれぞれ2.1、5.2及び37であった³⁾。

		AUC (mg・h/L)	AUC(0-24) (mg・h/L)	Cmax (mg/L)	tmax* (h)	t1/2 (h)
単回投与	未変化体	34.6 (84.2)	16.4 (86.1)	1.37 (108)	4.0 (1.9-8.1)	27.4 (29.9)
	M-2	7.82 (301)	3.70 (341)	0.273 (389)	4.3 (2.8-24.0)	24.8 (27.7)
	M-5	3.44 (112)	0.380 (164)	0.0311 (167)	24.0 (2.8-71.3)	60.8 (78.2)
反復投与	未変化体	-	33.0 (68.5)	2.52 (77.0)	3.6 (0.6-47.9)	30.4 (26.2)
	M-2	-	15.6 (213)	1.04 (214)	4.3 (0.6-47.9)	29.5 (24.1)
	M-5	-	7.12 (459)	0.515 (414)	35.6 (0.6-73.2)	57.5 (33.7)

幾何平均値(幾何CV%) ※: tmax: 中央値(範囲)



外国人固形がん患者に本剤120~220mg^{注1)}投与時の定常状態における未変化体のAUC(0-24)は用量に伴い増加したが、その増加は用量比を下回るものであった。Cmaxは増量による上昇はみられなかった。

注1) 本剤の承認用量は160mg/日である。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人健康男性に本剤160mgを低脂肪食(約319kcal、脂肪含量8.2g)摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、未変化体、M-2及びM-5のAUCはそれぞれ136、140及び123%、Cmaxはそれぞれ154、130及び112%となった。また、高脂肪食(約945kcal、脂肪含量54.6g)摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、未変化体、M-2及びM-5のAUCはそれぞれ148、80及び49%、Cmaxはそれぞれ173、72及び41%となった。[7.2参照]

16.3 分布

*In vitro*試験において、未変化体、M-2及びM-5の血漿タンパク結合率は、それぞれ99.5、99.8及び99.95%であった。また、*in vitro*試験においてM-2及びM-5はBCRP及びP-gpの基質であることが示されている。[10.参照]

16.4 代謝

*In vitro*試験において、本剤は、CYP3A4によって酸化的に代謝され、また、未変化体と同様の薬理活性を有するM-2及びM-5の生成にCYP3A4が関与していることが示されている。さらに、*in vitro*試験において、本剤はUGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されている。[10.参照]

16.5 排泄

外国人健康男性4例に¹⁴Cレゴラフェニブ120mgを経口投与した際、投与量の90%が投与後12日以内に排泄され、71%(未変化体47%、代謝物24%)が糞中に、19%がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度の腎機能障害(eGFR 60~89mL/min/1.73m²)のある患者(日本人を含む)に本剤160mgを1日1回、21日間反復投与した際の定常状態における未変化体、M-2及びM-5のAUC及びCmaxは、腎機能が正常な患者と類似していた。eGFR(estimated glomerular filtration rate: 推算糸球体ろ過量)はMDRD式により算出した。腎機能が正常又は軽度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス60mL/min以上)のある患者及び重度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス15~29mL/min)のある患者(外国人)に本剤160mgを単回経口投与、又は本剤160mgを1日1回、21日間反復投与した際の定常状態における未変化体、M-2及びM-5の薬物動態パラメータ[幾何平均値(幾何CV%)]は、以下のとおりであった。

腎機能障害の重症度	測定対象	N	AUC(0-t _{last}) ^a (mg・h/L)	AUC(0-24) (mg・h/L)	Cmax (mg/L)	
						単回投与
正常又は軽度	未変化体	18	67.2 (45.5)	30.0 (39.8)	2.45 (47.0)	
		M-2	18	27.8 (80.4)	13.5 (70.0)	1.01 (66.7)
		M-5	18	5.25 (145)	1.17 (116) ^b	0.0877 (125)
	重度	未変化体	6	76.6 (50.3)	28.4 (62.0)	2.00 (69.7)
		M-2	6	19.0 (58.7)	7.93 (72.7)	0.525 (69.6)
		M-5	6	2.34 (79.8)	0.474 (101) ^c	0.0341 (67.0)
正常又は軽度	未変化体	13	133 (55.1)	56.0 (56.4)	3.52 (54.9)	
		M-2	13	136 (64.9)	53.9 (63.1)	3.52 (58.8)
		M-5	13	183 (128)	49.7 (130)	3.25 (133)
	重度	未変化体	4	111 (54.8)	45.2 (45.8)	2.87 (62.2)
		M-2	4	92.3 (280)	35.0 (207)	2.29 (257)
		M-5	4	134 (459)	34.2 (438)	2.23 (659)

a: 投与0時間から最終データ取得時までのAUC、b: N=17、

c: N=5

なお、中等度の腎機能障害(eGFR 30~59mL/min/1.73m²)のある患者の成績は限られている。また、末期腎疾患の患者における薬物動態は検討していない。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤100mg^{注2)}を単回投与した際の臨床成績(外国人)では、軽度及び中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類A、Child-Pugh分類B)のある患者の未変化体、M-2及びM-5のAUC及びCmaxは、肝機能が正常な患者と類似していた。重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者の薬物動態は検討していない。[9.3.1参照]

注2) 本剤の承認用量は160mg/日である。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 相互作用の機序

*In vitro*試験の結果から、本剤160mgを1日1回反復投与した際の定常状態において未変化体はCYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4を、M-2はCYP2C8、CYP2C9、CYP2D6及びCYP3A4を、M-5はCYP2C8を阻害する可能性が示唆された。また、*in vitro*試験の結果から、本剤160mgを1日1回反復投与した際の定常状態において未変化体及びM-2はUGT1A1及びUGT1A9を介するグルクロン酸抱合を阻害し、M-5はUGT1A1を阻害する可能性が示唆された。さらに、*in vitro*試験の結果から、本剤160mgを1日1回反復投与した際の定常状態において未変化体はP-gp及びBCRPを阻害する可能性が示唆された。[10.参照]

16.7.2 その他の薬剤

外国人固形がん患者を対象に本剤併用投与がCYPプロローブ基質の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験において、本剤併用投与によりロシグリタゾン(CYP2C8基質)、ワルファリン(CYP2C9基質)、及びミダゾラム(CYP3A4基質)のAUCはそれぞれ102、125及び112%、Cmaxはそれぞれ99.1、126及び128%となった。また、オメプラゾール(CYP2C19基質)については、本剤併用投与により投与6時間後の血漿中5-OHオメプラゾール/オメプラゾール濃度比は96.1%となった。

外国人固形がん患者を対象に本剤併用投与がジゴキシン(P-gp基質)の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験において、本剤併用投与によりジゴキシンのAUC(0-24)及びCmaxはそれぞれ105及び112%となった。

外国人健康男性を対象にフラジオマイシン(経口剤：国内未発売)が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験において、未変化体、M-2及びM-5のAUCはそれぞれ94.3、23.7及び14.1%、Cmaxはそれぞれ96.2、18.4及び19.6%となった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

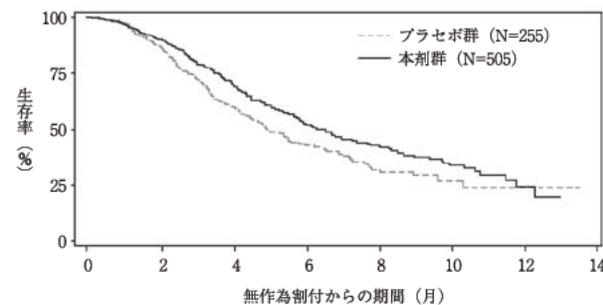
17.1.1 国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験

フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン^{注1)}、イリノテカン及びベバシズマブ、並びに腫瘍組織におけるKRAS遺伝子が野生型の患者の場合はセツキシマブ又はパニツムマブを含む治療後に増悪した、若しくはこれらの治療法が適応とならない遠隔転移を有する結腸・直腸癌の患者760例(Performance Status：全身状態の指標0又は1、日本人100例を含む)を対象に、至適支持療法の併用下で本剤160mg/日1回食事(総熱量に占める脂肪の割合は30%未満)摂取後に3週間投与+1週間休薬(本剤群)とプラセボ投与(プラセボ群)を比較検討した結果、全生存期間の有意な延長が認められた(CORRECT試験)⁴⁾。

注1)術後補助化学療法としてオキサリプラチンを投与中又は投与終了後6ヵ月以内に増悪した患者は、遠隔転移後にオキサリプラチンが投与されていなくても対象とした。

評価項目	本剤群 (N=505)*	プラセボ群 (N=255)*	P値 (片側検定)	ハザード比
全生存期間 中央値(日) (95%信頼区間)	196 (178, 222)	151 (134, 177)	0.005178	0.774 (0.636, 0.942)

※：日本人例数は本剤群67例、プラセボ群33例であった。



プラセボ群	221	150	75	32	9	3
本剤群	452	352	187	93	33	7

副作用(臨床検査値異常を含む)は500例中(日本人65例を含む)465例(93.0%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、手足症候群225例(45.0%)、下痢169例(33.8%)、食欲減退152例(30.4%)、疲労145例(29.0%)、発声障害142例(28.4%)、高血圧139例(27.8%)、発疹113例(22.6%)等であった。

〈がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍〉

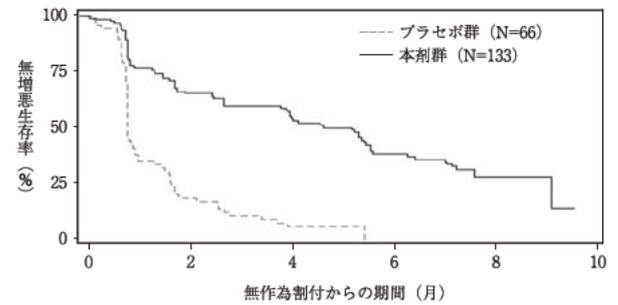
17.1.2 国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験

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転移性の消化管間質腫瘍患者199例(Performance Status：全身状態の指標0又は1、日本人17例を含む)を対象に、至適支持療法の併用下で本剤160mg/日1回食事(総熱量に占める脂肪の割合は30%未満)摂取後に3週間投与+1週間休薬(本剤群)とプラセボ

投与(プラセボ群)を比較検討した結果、無増悪生存期間の有意な延長が認められた(GRID試験)⁵⁾。

評価項目	本剤群 (N=133)*	プラセボ群 (N=66)*	P値 (片側検定)	ハザード比
無増悪生存期間 中央値(日) (95%信頼区間)	147 (122, 173)	28 (28, 32)	<0.000001	0.268 (0.185, 0.388)

※：日本人例数は本剤群12例、プラセボ群5例であった。



プラセボ群	12	5	0	0
本剤群	82	72	27	9

副作用(臨床検査値異常を含む)は132例中(日本人12例を含む)130例(98.5%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、手足症候群87例(65.9%)、高血圧64例(48.5%)、下痢53例(40.2%)、発声障害44例(33.3%)、疲労39例(29.5%)、発疹38例(28.8%)、脱毛31例(23.5%)、口内炎30例(22.7%)、疼痛29例(22.0%)、食欲減退28例(21.2%)等であった。

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

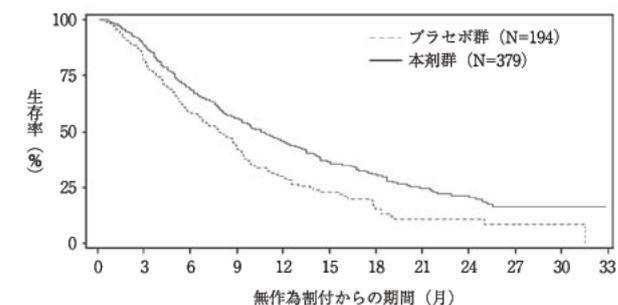
17.1.3 国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験

ソラフェニブによる治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者^{注2)}573例(Performance Status：全身状態の指標0又は1、日本人40例を含む)を対象に、至適支持療法の併用下で本剤160mg/日1回軽食後に3週間投与+1週間休薬(本剤群)とプラセボ投与(プラセボ群)を比較検討した結果、全生存期間の有意な延長が認められた。なお、ソラフェニブに関連する副作用のためソラフェニブによる治療を中止した患者、又はソラフェニブによる治療において1日1回400mg未満の用量でしか忍容できなかった患者は、本試験から除外された(RESORCE試験)⁶⁾。

注2)局所療法の適応とならない患者、及び肝機能の状態がChild-Pugh分類Aの患者が対象とされた。

評価項目	本剤群 (N=379)*	プラセボ群 (N=194)*	P値 (片側検定)	ハザード比
全生存期間 中央値(日) (95%信頼区間)	323 (276, 369)	237 (192, 269)	0.000020	0.627 (0.500, 0.785)

※：日本人例数は本剤群30例、プラセボ群10例であった。



プラセボ群	149	95	62	37	26	16	8	5	3	1
本剤群	316	224	170	122	78	54	34	21	10	4

副作用(臨床検査値異常を含む)は374例中(日本人30例を含む)347例(92.8%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、手足症候群191例(51.1%)、下痢126例(33.7%)、高血圧89例(23.8%)、食欲減退88例(23.5%)、疲労80例(21.4%)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レゴラフェニブは、腫瘍血管新生(VEGFR1~3、TIE2)、腫瘍微小環境(PDGFR、FGFR)及び腫瘍形成(KIT、RET、RAF-1、BRAF)に関わるキナーゼを阻害する(*in vitro*)。また、変異型KIT(V560G、V654A、D816H、D820Y及びN822K変異)の活性を阻害する(*in vitro*)。レゴラフェニブは、腫瘍を移植したマウス又はラットにおいて、腫瘍血管新生を抑制し、腫瘍細胞増殖のシグナル伝達経路を阻害した⁷⁾⁻⁹⁾。

18.2 抗腫瘍効果

レゴラフェニブは、結腸・直腸癌及び消化管間質腫瘍由来腫瘍を移植したマウスにおいて、経口投与で腫瘍増殖を抑制し、また、肝細胞癌由来腫瘍を移植したマウスにおいて、経口投与で生存率を改善した^{7)、10)-12)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レゴラフェニブ水和物(Regorafenib Hydrate)

化学名：4-[4-([4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl)amino]-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate

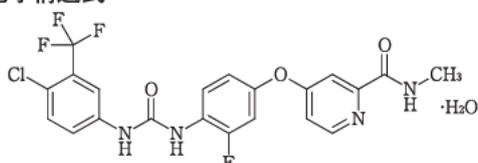
分子式：C₂₁H₁₅ClF₄N₄O₃・H₂O

分子量：500.83

性状：本品は白色～微淡赤色又は微帯褐色の粉末である。

本品はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

28錠[4錠(PTP)×7]

23. 主要文献

- 1)社内資料: ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.6.6.3)
- 2)社内資料: ラットにおける乳汁中分泌に関する試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.4.6.4)
- 3)社内資料: 日本人進行固形がん患者を対象とした国内第I相臨床試験(2013年3月25日承認、CTD2.7.6.6)
- 4)社内資料: 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(2013年3月25日承認、CTD2.7.6.12)
- 5)社内資料: 消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(2013年8月20日承認、CTD2.7.6.1)
- 6)社内資料: 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験(2017年6月26日承認、CTD2.7.6.4)
- 7)Wilhelm SM, et al.: Int J Cancer. 2011; 129: 245-255
- 8)社内資料: キナーゼ阻害に関する試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1.4)
- 9)George S, et al.: J Clin Oncol. 2012; 30: 2401-2407

10)社内資料: ヒト結腸癌異種移植モデルにおけるレゴラフェニブ及び代謝物の作用に関する試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2.6.1)

11)社内資料: 消化管間質腫瘍モデルに対する作用に関する試験(2013年8月20日承認、CTD2.6.2.2.2.1)

12)社内資料: マウス肝細胞癌同所性移植モデルに対する作用に関する試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

貯法：室温保存
有効期間：3年劇薬、処方箋医薬品^注**スーテントカプセル** 12.5mg
SUTENT® Capsule

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号 22000AMX01605
販売開始 2008年6月

1. 警告

- 1.1 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（左室駆出率の変動を含む）を十分に観察すること。[8.5.1、8.5.2、9.1.6、11.1.7参照]
- 1.3 可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがある。RPLSが疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[11.1.12参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

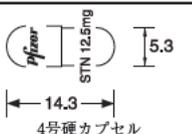
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	スーテントカプセル12.5mg
有効成分	1カプセル中 スニチニブリンゴ酸塩16.7mg（スニチニブとして12.5mg）
添加剤	D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体）ラウリル硫酸ナトリウム、三二酸化鉄、酸化チタン

3.2 製剤の性状

外形（mm）	識別コード	色調等
	Pfizer STN 12.5mg	キャップ濃赤褐色 ボディ濃赤褐色

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

- 5.1 本剤の術前及び術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
〈膵神経内分泌腫瘍〉
- 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.8、17.1.9参照]

6. 用法及び用量

〈イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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

〈膵神経内分泌腫瘍〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。減量して投与を継続する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、12.5mg（1減量レベル）ずつ減量すること。本剤の副作用が発現した場合の休薬減量基準

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

ただし、以下の副作用が発現した場合は、同一用量での投与の継続が可能である。
〈イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
・グレード3～4の血清リパーゼ増加又はアミラーゼ増加で、臨床的又は画像診断上確認された肺炎の徴候がない場合。ただし、臨床症状、臨床検査又は画像上のモニタリングを、回復するまで頻度を上げて行う。
・臨床症状を伴わないグレード4の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症
・グレード3のリンパ球減少
〈膵神経内分泌腫瘍〉
・臨床症状を伴わないグレード4の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症
・対処療法によりコントロール可能なグレード3又は4の悪心、嘔吐又は下痢
・グレード3又は4のリンパ球減少

〈膵神経内分泌腫瘍〉

- 7.3 本剤を一定期間投与しても、重篤な有害事象がなく、十分な効果が見られない場合は、用法・用量に従って本剤を増量することができる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、各投与コース開始前を含め定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.1参照]
- 8.2 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は定期的に血圧を測定し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[9.1.3、11.1.3参照]
- 8.3 腫瘍変性・縮小に伴う出血があらわれることがあるので、十分に観察を行い、定期的検査において血液検査（ヘモグロビン）等を実施すること。[9.1.9、11.1.4、11.1.5参照]
- 8.4 脳転移を有する患者で脳出血があらわれることがあるので、脳転移を疑う症状がなく、本剤の投与が開始された患者においても、患者を慎重に観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。[9.1.10参照]

- 8.5 心不全、左室駆出率低下があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。
- 8.5.1 本剤の投与開始前に心疾患のリスクについて、左室駆出率の測定等により確認すること。心疾患のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、うっ血性心不全の徴候及び症状について綿密な観察を行うこと。[1.2、9.1.6、11.1.7参照]
- 8.5.2 左室駆出率の低下が認められた症例の多くは、第2コースまでに発現が認められていることから、投与初期から経胸壁心エコー図検査等の心機能検査を適宜行うこと。[1.2、9.1.6、11.1.7参照]
- 8.6 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に酵素を含む検査を行うこと。[11.1.13参照]
- 8.7 甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に甲状腺機能の検査を行うこと。[9.1.11、11.1.14参照]
- 8.8 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]
- 8.9 毛髪又は皮膚の色素脱失又は変色があらわれることがあるので、本剤を投与する場合にはその内容を適切に患者に説明すること。また、皮膚の乾燥、肥厚又はひび割れ、手掌及び足底の水疱又は発疹などがあらわれることがあるので、十分に観察を行い異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること。
- 8.10 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。
- 8.11 めまい、傾眠、意識消失等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.12 ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、本剤投与開始前に尿検査を行うことが望ましい。本剤投与中も、尿蛋白等の観察を十分に行うこと。[11.1.19参照]
- 8.13 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.22参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者

慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。本剤に対する忍容性がないおそれがある。

9.1.2 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増悪するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.3 高血圧の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.3参照]

9.1.4 QT間隔延長又はその既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。QT間隔延長が悪化もしくは再発するおそれがある。[11.1.6参照]

9.1.5 不整脈につながる心疾患、徐脈もしくは電解質異常の既往歴のある患者

Torsade de pointesを含む心室性不整脈が起こるおそれがある。[11.1.6参照]

9.1.6 心疾患又はその既往歴のある患者

心疾患が悪化もしくは再発するおそれがある。[1.2、8.5.1、8.5.2、11.1.7参照]

9.1.7 脳血管障害又はその既往歴のある患者

脳血管障害が悪化もしくは再発するおそれがある。[11.1.10参照]

9.1.8 肺塞栓症又はその既往歴のある患者

肺塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある。[11.1.8参照]

9.1.9 肺に腫瘍のある患者

生命を脅かす重症の咯血又は肺出血が起こるおそれがある。[8.3、11.1.4参照]

9.1.10 脳転移を有する患者

脳出血又はてんかん様発作があらわれるおそれがある。[8.4参照]

9.1.11 甲状腺機能障害のある患者

投与開始前に適切な処置を行うこと。症状が悪化するおそれがある。[8.7、11.1.14参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害（Child-Pugh分類C）のある患者

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている¹⁾。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、スニチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている²⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

注意して投与すること。一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤 （イトラコナゾール等） マクロライド系抗生物質 （クラリスロマイシン等） HIVプロテアーゼ阻害剤 （リトナビル等） グレープフルーツジュース [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、これらの薬剤等については可能な限り他の類薬に変更する、又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の用量を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3A4の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 デキサメタゾン フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下する可能性があり、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。これらの薬剤等については可能な限り他の類薬に変更する、又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤等がCYP3A4の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン塩酸塩 ピモジド等	QT間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。
抗不整脈薬 キノジン硫酸塩水和物 プロカインアミド塩酸塩 ジソピラミド ソタロール塩酸塩等	QT間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少（0.1%）、血小板減少（26.4%）、白血球減少（19.6%）、好中球減少（27.3%）、貧血（22.2%）があらわれることがある。[8.1、9.1.2参照]

11.1.2 感染症

好中球減少の有無にかかわらず肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎等の重篤な感染症（頻度不明）があらわれることがあり、死亡例も報告されている。

11.1.3 高血圧（30.0%）

管理できない重症の高血圧が認められた場合は、休薬すること。[8.2、9.1.3参照]

11.1.4 出血

鼻出血(14.4%)、皮下出血(4.0%)、口腔内出血(3.1%)、性器出血(1.3%)、咯血(1.2%)、結膜出血(1.0%)、腫瘍出血(1.1%)、消化管出血(4.5%)、脳出血(0.3%)があらわれることがある。[8.3、9.1.9参照]

11.1.5 消化管穿孔

腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし、消化管穿孔(0.2%)又は消化管瘻(頻度不明)があらわれることがある。また、消化管穿孔については、腫瘍の急激な壊死・縮小を伴わず発現した例も報告されている。[8.3参照]

11.1.6 QT間隔延長(1.1%)、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)(0.3%)

[9.1.4、9.1.5参照]

11.1.7 心不全(1.9%)、左室駆出率低下(11.6%)

心不全の症状が認められた場合は、投与を中止すること。左室駆出率が50%未満でかつベースラインから20%を超えて低下した場合は、休薬又は減量すること。[1.2、8.5.1、8.5.2、9.1.6参照]

11.1.8 肺塞栓症(0.9%)、深部静脈血栓症(0.8%)

[9.1.8参照]

11.1.9 血栓性微小血管症(頻度不明)

破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 一過性脳虚血発作(0.3%)、脳梗塞(0.2%)

[9.1.7参照]

11.1.11 播種性血管内凝固症候群(DIC)(頻度不明)

血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.12 てんかん様発作(0.2%)、可逆性後白質脳症症候群(0.2%)

てんかん様発作及びRPLSに一致する徴候や症状(高血圧(伴わない例もある)、頭痛、覚醒低下、精神機能変化、及び皮質盲を含めた視力消失など)が認められた場合は、本剤の投与を中止し、高血圧管理を含め、適切な処置を行うこと。[1.3参照]

11.1.13 急性膵炎(0.8%)

腹痛等の膵炎を示唆する臨床症状や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行い、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。[8.6参照]

11.1.14 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症(14.4%)、甲状腺機能亢進症(0.3%)があらわれることがある。本剤投与中に甲状腺機能障害を示唆する症状が認められた場合は、甲状腺機能の検査を行うこと。なお、まれに甲状腺機能亢進に引き続き、甲状腺機能低下を認める症例が報告されている。[8.7、9.1.11参照]

11.1.15 肝不全、肝機能障害、黄疸

肝不全(0.1%)、AST、ALT、 γ -GTP上昇を伴う肝機能障害(10.0%)、血中ビリルビンの増加(4.6%)、黄疸(0.9%)があらわれることがある。[8.8参照]

11.1.16 急性胆嚢炎(頻度不明)

無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎があらわれることがある。

11.1.17 間質性肺炎(0.2%)

11.1.18 急性腎障害(1.6%)

11.1.19 ネフローゼ症候群(0.5%)

[8.12参照]

11.1.20 横紋筋融解症(頻度不明)、ミオパシー(0.1%)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止すること。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.21 副腎機能不全(0.3%)

11.1.22 腫瘍崩壊症候群(0.2%)

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.13参照]

11.1.23 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上~10%未満	1%未満	頻度不明
感染症		上気道炎、ウイルス感染、真菌感染、毛包炎	尿路感染、蜂巣炎、麦粒腫、爪囲炎、肺炎、耳部感染、気管支炎、菌瘻、感染性腸炎	口腔感染
血液		リンパ球数減少	好酸球数増加、単球数減少、血中エリスロポエチン増加	
内分泌		TSH増加	TSH減少、エストラジオール増加、甲状腺炎、遊離T3減少	
代謝	食欲不振(37.4)	リパーゼ増加、高アマミラーゼ血症、脱水、低アルブミン血症、低リン酸血症、高尿酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、高血糖、高カリウム血症、低血糖症、高カルシウム血症	低マグネシウム血症、高ナトリウム血症、低クロール血症、高コレステロール血症、高脂血症、高リン酸血症、アルカロシス、テタニー、血中トリグリセリド増加、糖尿病悪化、グリコヘモグロビン増加、血中アマミラーゼ減少	
精神系		不眠症、抑うつ気分		不安
神経系	味覚異常(17.1)	めまい、ニューロパシー、味覚消失、しびれ感、記憶障害、振戦	平衡障害、意識消失、回転性めまい、傾眠、認知障害、思考力低下	錯感覚、知覚過敏、嗜眠
眼		流涙増加、結膜炎、霧視、視覚障害	眼乾燥、眼脂、眼炎、光視症、睫毛変色、黄斑浮腫、深径覚の変化、白内障、涙腺刺激症状、眼の異物感	眼球浮腫
耳			耳鳴、耳介腫脹	
心血管系		ほてり	徐脈、動悸、心筋梗塞、心嚢液貯留、頻脈、心筋症、心房細動、上室性不整脈	
呼吸器		呼吸困難、鼻炎、咳嗽、発声障害、胸水、鼻乾燥、鼻痛	しゃっくり、湿性咳嗽、低酸素症、鼻浮腫、一酸化炭素拡散能減少、努力呼吸量減少、肺水腫	
消化器	下痢(55.5)、悪心(46.8)、口内炎(39.5)、嘔吐(29.0)、消化不良(26.9)、腹痛(16.2)、便秘(13.0)、舌炎(11.5)	口内乾燥、逆流性食道炎、肛門直腸障害[肛門炎、肛門潰瘍等]、口唇炎、歯肉炎、腹部膨満、腹部不快感、痔核、嚥下障害、胃炎、腹水、おくび、口唇乾燥、口のしびれ感、歯肉炎	胃腸炎、変色便、胃腸障害、口腔内浮腫、痔瘻、歯痛、唾液分泌低下、歯肉萎縮、胃酸過多、歯菌	鼓腸、消化管潰瘍、食道炎
肝胆道系			脂肪肝	
皮膚	皮膚変色(32.4)、手足症候群(31.2)、発疹(26.5)、毛髪変色(17.2)、皮膚乾燥(15.6)、顔面浮腫(13.8)、紅斑(10.5)、脱毛症(10.4)	皮膚剥脱、そう痒症、水疱、皮膚炎、ざ瘡、爪の異常、過角化、多汗症、湿疹、爪変色、皮膚障害、紫斑、皮膚疼痛、蕁麻疹	皮膚色素脱失、毛髪色素脱失、皮下結節、皮膚びらん、硬結、被角血管腫、爪甲脱落症	皮膚病変、壊疽性膿皮症
筋骨格系	筋骨格痛(19.0)	関節痛、筋痛、筋痙縮、筋力低下、骨痛	関節腫脹、筋硬直、関節炎、単徑部痛、筋緊張	
腎臓		血中クレアチニン増加、着色尿、蛋白尿、血尿、BUN増加、頻尿、排尿困難	腎機能障害、血中クレアチニン増加、血中クレアチニン減少、水腎症、膿尿	
生殖器			性器潰瘍、月経過多、不規則月経、月経遅延	
その他	疲労(54.6)、粘膜炎(19.9)、浮腫(16.3)、無力症(15.5)	体重減少、発熱、LDH増加、悪寒、CK増加、ALP増加、倦怠感、胸痛、疼痛、体重増加、熱感	胸部不快感、CRP増加、創合併症、口渇、創傷治癒遅延、粘膜炎、握力低下、異常感、血管拡張、PO ₂ 低下、血胸、血中二酸化炭素増加	過敏症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 成長板が閉鎖していないサルを用いた反復投与毒性試験において、骨端軟骨の異形成が認められた。本所見の頻度及び程度は用量依存性であった³⁾。

15.2.2 ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、副腎皮質のうっ血・出血（サル）及び壊死（ラット）が認められた³⁾。

15.2.3 反復投与毒性試験（ラット及びサル）において雌雄の生殖器官への影響が認められた³⁾。

15.2.4 6ヵ月がん原性試験（ヘミ接合体rasH2トランスジェニックマウス）において、胃粘膜上皮細胞の過形成（25mg/kg/day以上投与群）、胃・十二指腸の癌（50mg/kg/day投与群）が認められた。また、脾臓及び子宮の血管肉腫の発生頻度の増加が認められた（雌25mg/kg/day以上投与群）⁴⁾。2年間がん原性試験（SD系ラット）において、副腎髄質の褐色細胞腫及び過形成の発生頻度の増加が認められた（雄3mg/kg/day投与群、1年間以上投与後）。また、十二指腸のプルンネル腺癌（雌1mg/kg/day以上投与群と雄3mg/kg/day投与群）及び腺胃の粘液細胞の過形成（雄3mg/kg/day投与群）が認められた⁵⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性12例に本剤50mgを単回経口投与した時、スニチニブは緩徐に吸収され、最高血漿中濃度（ C_{max} ）到達時間（ t_{max} ）は7.5時間（中央値）であった。スニチニブ及び活性代謝物（N-脱エチル体）の C_{max} （平均値）はそれぞれ33.4ng/mL及び7.32ng/mLであり、血漿中濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）はそれぞれ1396ng·h/mL及び692ng·h/mLであった。また、スニチニブ及びN-脱エチル体の消失半減期（平均値）はそれぞれ49.5時間及び75.3時間であった⁶⁾。

16.1.2 反復投与

〈イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍〉

消化管間質腫瘍患者9例に本剤25mg³⁾又は50mgを1日1回反復経口投与したとき、投与1日目及び28日目におけるスニチニブ及びN-脱エチル体の C_{max} 及び AUC_{0-24} のいずれも用量にほぼ比例して増加した。スニチニブ及びN-脱エチル体の血漿中濃度はそれぞれ投与7~14日目及び14~21日目までに定常状態に達し、28日目における AUC_{0-24} はそれぞれ初回投与の約4倍及び11倍であった⁷⁾。

表1.日本人消化管間質腫瘍患者9例に反復投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与日	投与量 (mg)	スニチニブ			N-脱エチル体		
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	t_{max}^a (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	t_{max}^a (h)
1日目	25(3例)	12.1±4.9	199±89	6(4,8)	1.96±1.27	30.9±20.6	6(4,8)
	50(6例)	22.8±6.4	374±69	7(6,24)	4.13±0.93	70.0±14.4	9(6,24)
28日目	25(3例)	39.5±25.0	858±600	10(6,10)	15.2±10.2	324±223	4(2,8)
	50(6例)	69.3±18.9	1406±364	6(1,24)	38.8±16.0	772±358	2.5(0,48)

a) 中央値（範囲）

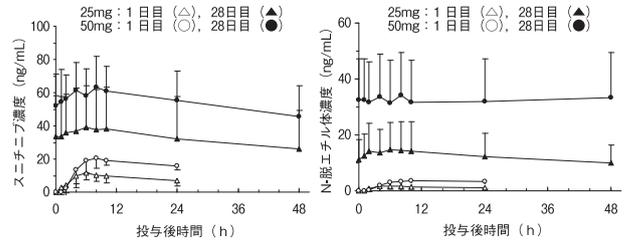


図1.日本人消化管間質腫瘍患者に本剤25mg³⁾（3例）及び50mg（6例）を反復投与したときの1日目及び28日目におけるスニチニブ及びN-脱エチル体の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

〈隣神経内分泌腫瘍〉

隣神経内分泌腫瘍患者に本剤37.5mgを1日1回反復経口投与したとき、投与13~16日目におけるスニチニブ及びN-脱エチル体の血漿中トラフ濃度（10例、平均値±標準偏差）はそれぞれ53.9±17.6ng/mL及び23.7±7.0ng/mLであった⁸⁾。

16.2 吸収

健康成人16例に空腹時あるいは食後に本剤50mgを単回経口投与したとき、スニチニブの薬物動態に対する食事の影響はみられなかった⁹⁾（外国人データ）。

16.3 分布

*In vitro*におけるスニチニブ及びN-脱エチル体（100~4000ng/mL）のヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ約95%及び90%であった。

16.4 代謝

*In vitro*の試験において、本剤は主にCYP3A4によってN-脱エチル体に代謝され、N-脱エチル体も主にCYP3A4により代謝されることが示唆されている。日本人消化管間質腫瘍患者に本剤25mg³⁾及び50mgを反復投与したとき、N-脱エチル体の AUC_{0-24} 値はスニチニブの48.5%であった^{7,10)}。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性6例に [¹⁴C]-標識スニチニブ50mgを単回経口投与したとき、投与後21日目までに投与放射能の61%が糞中、16%が尿中に排泄された。また、血漿、尿及び糞中にスニチニブ及びN-脱エチル体が主な成分として検出された¹¹⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害を有する被験者における薬物動態

本剤50mgを重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス<30mL/min）あるいは血液透析を要する末期腎不全被験者（各8例）に単回投与したとき、重度腎機能障害被験者では、スニチニブ及びN-脱エチル体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康被験者（8例、クレアチニンクリアランス>80mL/min）とほぼ同様であった。末期腎不全被験者では、血液透析によりスニチニブ及びN-脱エチル体が除去されることはほとんどなかったが、健康被験者と比べ、スニチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ38%及び47%低下、N-脱エチル体はそれぞれ30%及び31%低下した¹²⁾（外国人データ）。

表2.健康被験者及び腎機能障害を有する被験者に本剤50mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与群	スニチニブ			N-脱エチル体		
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max}^b (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max}^b (h)
健康被験者 (8例)	26.1±6.5	1917±535	7(6,12)	5.7±1.3	770±106	6(6,12)
重度腎機能障害 (8例)	24.6±9.7	1815±1093	8(6,12)	4.7±1.7	629±262	6(4,12)
末期腎不全 (8例)	16.1±3.1	1012±288	7(6,12)	4.1±1.2	535±117	6(4,36)

b) 中央値（範囲）

16.6.2 肝機能障害を有する被験者における薬物動態

本剤50mgを軽度及び中等度（Child-Pugh分類A及びB）の肝機能障害を有する被験者（各8例）に単回投与したとき、スニチニブ及びN-脱エチル体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康被験者（7例）とほぼ同様であった¹³⁾（外国人データ）。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人男性26例に、本剤10mg³⁾をケトコナゾール（錠剤及び注射剤は国内未承認）（400mg、1日1回7日間投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、スニチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ59%及び74%増加したが、N-脱エチル体はそれぞれ29%及び12%減少した。スニチニブとN-脱エチル体の両者を合わせた C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ49%及び51%増加した¹⁴⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

日本人及び外国人健康成人男性25例に本剤50mgをリファンピシン（600mg、1日1回17日間投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、スニチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ56%及び78%低下したが、N-脱エチル体はそ

それぞれ137%及び27%上昇した。スニチニブとN-脱エチル体の両者を合わせたC_{max}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ23%及び46%低下した⁶⁾。[10.2参照]

注) 本剤の承認された用量は、消化管間質腫瘍及び腎細胞癌では1回50mg、隣神経内分秘腫瘍では1回37.5mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍)

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

イマチニブメシル酸塩の治療歴を有する消化管間質腫瘍患者 (30例) を対象として、本剤50mg/日を4週間連日投与と2週間休薬スケジュール (4/2スケジュール) で投与した結果、4例 (13.3%) が部分奏効、8例 (26.7%) が4コース (22週) 以上持続する病状安定化であり、これを合わせたクリニカルベネフィット率は40.0%であった⁷⁾。

投与量	50mg (30例)
奏効率 ^{注1)} (95%信頼区間)	13.3% (4例) (3.8-30.7)
クリニカルベネフィット率 ^{注2)} (95%信頼区間)	40.0% (12例) (22.7-59.4)
完全奏効 (CR)	0%
部分奏効 (PR)	13.3% (4例)
病状安定化 (SD) ≥4コース (22週)	26.7% (8例)

注1) RECISTによるCR+PRの症例の占める割合

注2) RECISTによるCR+PR+4コース (22週) 以上持続するSDの症例の占める割合

本剤を投与された30例全例において副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、血小板減少27例 (90.0%)、好中球減少27例 (90.0%)、白血球減少26例 (86.7%)、手足症候群26例 (86.7%)、皮膚変色21例 (70.0%)、疲労20例 (66.7%)、食欲不振20例 (66.7%)、下痢19例 (63.3%)、ヘモグロビン減少18例 (60.0%)、口内炎18例 (60.0%) 等であった。

17.1.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

イマチニブメシル酸塩の治療に抵抗性又は不可容の消化管間質腫瘍患者を対象として、本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与された55例中5例 (9.1%) が部分奏効、28例 (50.9%) が22週以上持続する病状安定化であり、クリニカルベネフィット率は60.0%であった。

無増悪期間中央値は34.0週 (95%信頼区間:22.0-46.0) であった¹⁵⁾。

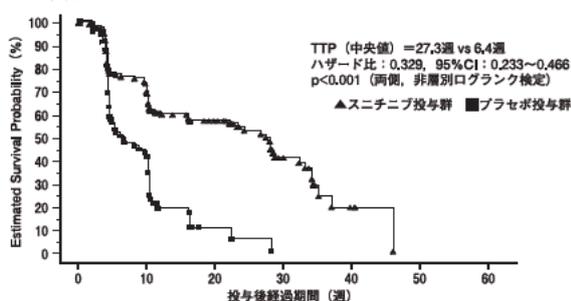
本剤を投与された55例のうち、54例 (98%) に副作用が認められた。主な副作用は、疲労37例 (67%)、下痢31例 (56%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群27例 (49%)、口内炎23例 (42%)、高血圧21例 (38%)、悪心20例 (36%)、皮膚変色15例 (27%)、嘔吐15例 (27%)、CK増加13例 (24%)、味覚障害12例 (22%) 等であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

イマチニブメシル酸塩の治療に抵抗性又は不可容の消化管間質腫瘍患者を対象として、本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、第Ⅲ相試験 (スニチニブ群207例、プラセボ群105例) における無増悪期間中央値はスニチニブ群で27.3週、プラセボ群で6.4週であった。奏効率は、それぞれ6.8% (14/207) (95%信頼区間:3.7-11.1)、0% (0/105) であった¹⁶⁾。(2005年1月時点の中間解析結果)

	スニチニブ群 (207例)	プラセボ群 (105例)	p-値 ^{注)}	ハザード比
無増悪期間中央値 (週) (95%信頼区間)	27.3 (16.0-32.1)	6.4 (4.4-10.0)	<0.001	0.329 (0.233-0.466)

注) ログランク検定



リスク集合 (at risk)

	0	10	20	30	40	50	60
スニチニブ投与	178	95	50	18	3	0	0
プラセボ投与	93	28	2	0	0	0	0

図1. 独立効果判定機関の評価に基づく無増悪期間 (TTP) のKaplan-Meier曲線

本剤投与群で安全性評価対象202例のうち、168例 (83%) に副作用が認められた。主な副作用は、疲労68例 (34%)、下痢59例 (29%)、皮膚変色50例 (25%)、悪心48例 (24%)、食欲不振38例 (19%)、味覚異常36例 (18%)、口内炎31例 (15%)、嘔吐31例 (15%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群28例 (14%)、発疹26例 (13%) 等であった。

(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

腎細胞癌患者 (未治療患者群25例、既治療患者群26例) を対象として、本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、未治療患者群の奏効率は12例 (48.0%)、既治療患者群の奏効率は12例 (46.2%) であった。組織分類では淡明細胞癌が96.1% (49/51) であった¹⁷⁾。

	未治療患者群 (25例)	既治療患者群 (26例)
奏効率 ^{注)} (95%信頼区間)	48.0% (12例) (27.8-68.7)	46.2% (12例) (26.6-66.6)
完全奏効 (CR)	4.0% (1例)	0%
部分奏効 (PR)	44.0% (11例)	46.2% (12例)

注) RECISTによるCR+PRの症例の占める割合

本剤を投与された51例全例において副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、血小板減少47例 (92.2%)、白血球減少43例 (84.3%)、好中球減少40例 (78.4%)、皮膚変色37例 (72.5%)、LDH増加36例 (70.6%)、リンパ球数減少35例 (68.6%)、リパーゼ増加32例 (62.7%)、食欲不振31例 (60.8%)、AST増加31例 (60.8%)、疲労30例 (58.8%) 等であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相試験

腎細胞癌患者 (既治療患者群106例) を対象として、本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、奏効率は25.5% (27/106) であり、無増悪期間中央値は34.0週 (95%信頼区間:24.1-36.0) であった。組織分類では淡明細胞癌が91.5% (97/106) であった¹⁸⁾。(2005年1月時点の中間解析結果) 本剤を投与された106例のうち、105例 (99%) に副作用が認められた。主な副作用は、疲労53例 (50%)、味覚異常50例 (47%)、下痢49例 (46%)、悪心47例 (44%)、口内炎41例 (39%)、消化不良39例 (37%)、食欲不振33例 (31%)、皮膚変色31例 (29%)、嘔吐28例 (26%)、発疹25例 (24%) 等であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

腎細胞癌患者 (既治療患者群63例) を対象として、本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、奏効率は36.5% (23/63) であり、無増悪期間中央値は37.7週 (95%信頼区間:24.0-46.4) であった。組織分類では淡明細胞癌が87.3% (55/63) であった¹⁹⁾。

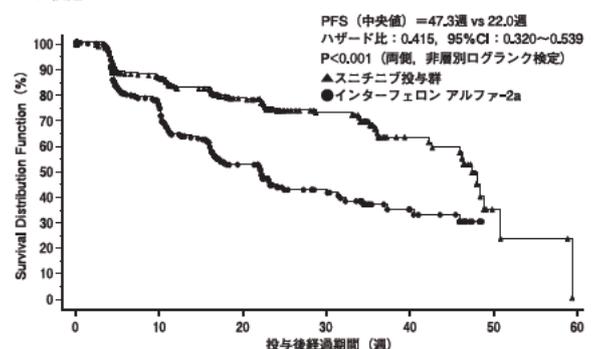
本剤を投与された63例のうち、61例 (97%) に副作用が認められた。主な副作用は、疲労45例 (71%)、悪心37例 (59%)、下痢34例 (54%)、口内炎29例 (46%)、消化不良29例 (46%)、嘔吐24例 (38%)、皮膚変色23例 (37%)、味覚障害21例 (33%)、便秘18例 (29%)、駆出率異常16例 (25%) であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験

腎細胞癌患者 (未治療患者群) を対象として、本剤 (50mg/日、4/2スケジュール) 又はインターフェロン アルファ-2a (6週間を1サイクルとして週3回間歇皮下投与、1週目3MU、2週目6MU、3週目以降9MU) を投与した第Ⅲ相無作為比較試験の結果、無増悪生存期間中央値はスニチニブ群で47.3週 (95%信頼区間:42.6-50.7)、インターフェロン アルファ-2a群で22.0週 (95%信頼区間:16.4-24.0) であった。奏効率はそれぞれ27.5% (103/375) 及び5.3% (20/375) であった。組織分類では淡明細胞癌がそれぞれ89.1% (334/375) 及び90.4% (339/375) であった²⁰⁾。(2005年11月時点の中間解析結果)

	スニチニブ群 (375例)	インターフェロン アルファ-2a群 (375例)	p-値 ^{注)}	ハザード比
無増悪生存期間中央値 (週) (95%信頼区間)	47.3 (42.6-50.7)	22.0 (16.4-24.0)	<0.001	0.415 (0.320-0.539)

注) ログランク検定



リスク集合 (at risk)

	0	10	20	30	40	50	60
スニチニブ投与	375	274	173	84	31	3	0
IFN-α投与	375	207	84	38	16	0	0

図2. 独立効果判定機関の評価に基づく無増悪生存期間 (PFS) のKaplan-Meier曲線

本剤を投与された375例のうち、357例 (95.2%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢199例 (53.1%)、疲労191例 (50.9%)、悪心166例 (44.3%)、

味覚異常158例 (42.1%)、消化不良96例 (25.6%)、食欲不振96例 (25.6%)、口内炎94例 (25.1%)、嘔吐90例 (24%)、高血圧89例 (23.7%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群76例 (20.3%) 等であった。

〈膵神経内分泌腫瘍〉

17.1.8 国内第Ⅱ相試験

根治切除不能な進行再発・転移高分化型膵神経内分泌腫瘍 (12例) を対象として、本剤37.5mg/日を連日投与した結果、5例 (41.7%) が部分奏効、4例 (33.3%) が24週以上持続する病状安定化であり、これを合わせたクリニカルベネフィット率は75.0%であった⁸⁾。[5.2参照]

投与量	37.5mg (12例)
奏効率 ^{注1)} (95%信頼区間)	41.7% (5例) (15.2-72.3)
クリニカルベネフィット率 ^{注2)} (95%信頼区間)	75.0% (9例) (42.8-94.5)
完全奏効 (CR)	0%
部分奏効 (PR)	41.7% (5例)
病状安定化 (SD) ≥24週	33.3% (4例)

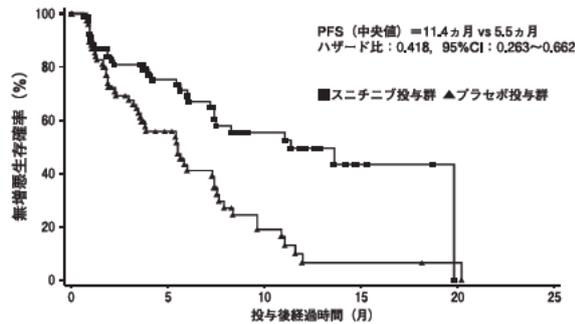
注1) RECISTによるCR+PRの症例の占める割合

注2) RECISTによるCR+PR+24週以上持続するSDの症例の占める割合

本剤を投与された12例全例において副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、下痢9例 (75.0%)、高血圧8例 (66.7%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群8例 (66.7%)、頭痛6例 (50.0%)、味覚異常5例 (41.7%)、発熱5例 (41.7%)、悪心4例 (33.3%)、疲労4例 (33.3%)、好中球数減少4例 (33.3%) 等であった。

17.1.9 海外第Ⅲ相試験

根治切除不能な進行再発・転移高分化型膵神経内分泌腫瘍患者における第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ比較試験において、本剤37.5mg/日を連日投与した。本試験 (スニチニブ群86例、プラセボ群85例) は、事前に計画された中間解析に必要なイベント数に到達する前に早期中止され、試験中止時における無増悪生存期間中央値はスニチニブ群で11.4ヵ月 (95%信頼区間:7.4-19.8)、プラセボ群で5.5ヵ月 (95%信頼区間:3.6-7.4)、ハザード比は0.418 (95%信頼区間:0.263-0.662) であった²¹⁾。[5.2参照]



リスク集合 (at risk数)	0	5	10	15	20
スニチニブ投与	86	39	19	4	0
プラセボ投与	85	28	7	2	1

図3. 治験責任 (分担) 医師の評価に基づく無増悪生存期間 (PFS) のKaplan-Meier曲線

本剤を投与された83例において発現した主な副作用は、下痢44例 (53.0%)、悪心32例 (38.6%)、無力症26例 (31.3%)、疲労24例 (28.9%)、毛髪変色24例 (28.9%)、好中球減少症24例 (28.9%)、嘔吐21例 (25.3%)、高血圧19例 (22.9%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群19例 (22.9%)、口内炎18例 (21.7%) 等であった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

進行固形癌患者24例の評価可能例を対象にQT間隔延長の検討を行った。薬物血漿中濃度が治療域の場合、QTcF平均値のベースラインからの最大変化は、9.6msec (90%信頼区間の上限15.1msec) であった。薬物血漿中濃度が治療域の約2倍の場合、QTcF平均値のベースラインからの最大変化は、15.4msec (90%信頼区間の上限22.4msec) であった。陽性対照として投与したモキシフロキサシン (400mg) のQTcF平均値のベースラインからの最大変化は5.6msecであった。グレード2 (CTCAE version 3.0) を超えるQTc間隔の延長は認められず、不整脈が認められた患者はなかった²²⁾ (外国人データ)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

In vitro の試験において、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR- α 及びPDGFR- β)、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR-1、VEGFR-2及びVEGFR-3)、幹細胞因子受容体 (KIT)、fms様チロシンキナーゼ3 (FLT3)、コロニー刺激因子-1受容体 (CSF-1R) 及びグリア細胞由来神経栄養因子受容体 (RET) の受容体チロシンキナーゼ活性を阻害した。また、*in vivo*

の腫瘍においてもPDGFR- β 、VEGFR-2、KIT及びFLT3のリン酸化を阻害した²³⁾。

18.2 抗腫瘍効果

ヒト腫瘍異種移植、マウス同系白血病、トランスジェニックマウス、及び化学発癌の各げっ歯類腫瘍モデルにおいて腫瘍増殖阻害、腫瘍の退縮の効果を示した²³⁾。

18.3 血管新生阻害効果

In vitro において、VEGFによる血管内皮細胞の増殖及び内皮細胞による血管発芽を阻害した。また、ヒト腫瘍異種移植ヌードマウス及びヒト新生児包皮を移植したSCIDマウスにおいて、移植部位における血管新生を阻害した²³⁾。

18.4 代謝物の薬理作用

In vitro の試験において、無細胞系又は細胞系におけるVEGFR-2、PDGFR- β 及びKITのリン酸化に対する本剤及び主要代謝物 (N-脱エチル体) のKi値又はIC₅₀値はそれぞれ3~13nmol/L及び2~20nmol/L、VEGFR-2、PDGFR- α 又はPDGFR- β を発現した細胞の増殖に対するIC₅₀値はそれぞれ4~69nmol/L及び20~100nmol/Lであった²³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: スニチニブリンゴ酸塩 (Sunitinib Malate)

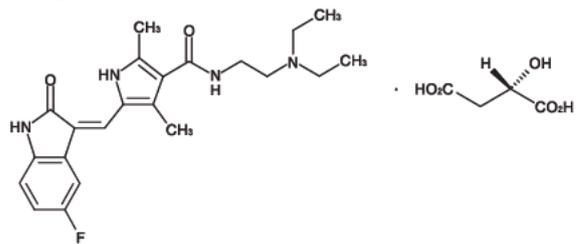
化学名: *N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[(*Z*)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide mono [(2*S*)-2-hydroxysuccinate]

分子式: C₂₂H₂₇N₅O₄ · C₄H₆O₅

分子量: 532.56

性状: スニチニブリンゴ酸塩は黄色~だいたい色の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

化学構造式:



分配係数 (logD): 2.7 (pH7.4、1-オクタノール/水)

22. 包装

56カプセル [14カプセル (PTP) × 4]

23. 主要文献

- 社内資料: 胚・胎児発生に関する試験 (承認年月日: 2008.4.16、CTD2.6.6.6) [L20080218001]
- 社内資料: 排便の検討 (ラット) (承認年月日: 2008.4.16、CTD2.6.4.6) [L20080218002]
- 社内資料: 反復投与毒性試験 (承認年月日: 2008.4.16、CTD2.6.6.3) [L20080218003]
- 社内資料: 6ヵ月がん原性試験 (マウス) (承認年月日: 2012.8.10、CTD2.6.6.5) [L20100521002]
- 社内資料: 2年間がん原性試験 (ラット) (承認年月日: 2012.8.10、CTD2.6.6.5) [L20110614040]
- 社内資料: 健康成人における薬物動態 (単回投与) (承認年月日: 2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.1) [L20080218004]
- 社内資料: 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (消化管間質腫瘍) (承認年月日: 2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.4、2.7.6) [L20080218005]
- 社内資料: 国内第Ⅱ相試験 (膵神経内分泌腫瘍) (承認年月日: 2012.8.10、CTD2.7.2.2.1、2.7.6) [L20120217025]
- 社内資料: 健康成人における薬物動態 (食事の影響) (承認年月日: 2008.4.16、CTD2.7.3A、2.7.1.2) [L20080218006]
- 社内資料: 代謝物の検討 (承認年月日: 2008.4.16、CTD2.6.4.5) [L20080218007]
- 社内資料: 健康成人における薬物動態 (承認年月日: 2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.1.2) [L20080218009]
- Khosravan, R. et al.: J Clin Pharmacol. 2010; 50 (4): 472-481 [L20090930096]
- 社内資料: 肝機能障害者における薬物動態 (承認年月日: 2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.6) [L20080218011]

- 14) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.7） [L20080218010]
- 15) 社内資料：外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（消化管間質腫瘍）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.3A.2、2.7.6） [L20080218015]
- 16) 社内資料：外国第Ⅲ相試験（消化管間質腫瘍）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.6） [L20080218016]
- 17) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（腎細胞癌）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.6） [L20080218014]
- 18) 社内資料：外国第Ⅱ相試験（腎細胞癌）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.6） [L20080218018]
- 19) 社内資料：外国第Ⅱ相試験（腎細胞癌）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.6） [L20080218017]
- 20) 社内資料：外国第Ⅲ相試験（腎細胞癌）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.6） [L20080218019]
- 21) Raymond, E. et al.:New Engl J Med. 2011; 364 (6) :501-513 [L20110221093]
- 22) 社内資料：固形がん患者におけるQT間隔に対する影響（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.4.4.2.2.4） [L20080218013]
- 23) 社内資料：薬効薬理試験（承認年月日：2008.4.16、CTD2.6.2.2） [L20080218020]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

貯法：室温保存

有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤
(チロシンキナーゼインヒビター)
イマチニブメシル酸塩錠

承認番号	21700AMY00089000
販売開始	2005年7月

グリベック[®]錠100mg

Glivec[®] Tablets 100mg

劇薬、処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

NOVARTIS

1. 警告

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
- 2.3 ロミタピドを投与中の患者 [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	グリベック錠100mg
有効成分	1錠中イマチニブメシル酸塩119.5mg（イマチニブとして100mg）
添加剤	無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ヒプロメロース、三酸化鉄、マクロゴール、タルク

3.2 製剤の性状

販売名	グリベック錠100mg		
性状	くすんだ黄赤色～濃い黄赤色の片面割線入りのフィルムコート錠		
外形			
識別コード	NVR SA		
大きさ（約）	直径：9.2mm 厚さ：3.1mm 質量：0.1965g		

4. 効能又は効果

- 慢性骨髄性白血病
- KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍
- フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
- FIP1L1-PDGFRα陽性の下記疾患
好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性骨髄性白血病〉

5.1 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用する。

〈KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍〉

5.2 免疫組織学的検査によりKIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍と診断された患者に使用する。なお、KIT（CD117）陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

5.3 染色体検査又は遺伝子検査によりフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用する。

〈FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

5.4 染色体検査又は遺伝子検査によりFIP1L1-PDGFRα陽性であることが確認された患者に使用する。

6. 用法及び用量

〈慢性骨髄性白血病〉

慢性期：通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。

移行期又は急性期：通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg（400mgを1日2回）まで増量できる。

〈KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。

〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。

〈FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

通常、成人にはイマチニブとして1日1回100mgを食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回400mgまで増量できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 消化管刺激作用を最低限に抑えるため、本剤は食後に多めの水で服用すること。

7.2 肝機能検査と用量調節

肝機能検査値（ビリルビン、AST、ALT）の上昇が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。[8.2、9.3、11.1.5参照]

	ビリルビン値/AST、ALT値	投与量調節
慢性骨髄性白血病（CML）、消化管間質腫瘍（GIST）、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（Ph+ALL）、好酸球増多症候群（HES）又は慢性好酸球性白血病（CEL）	ビリルビン値>施設正常値上限の3倍 又は AST、ALT値>施設正常値上限の5倍	1. ビリルビン値が1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休薬する。 2. 本剤を減量して治療を再開する。

7.3 血液検査と用量調節

好中球減少、血小板減少が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。[8.4、11.1.1参照]

	好中球数/血小板数	投与量調節
HES又はCEL（初回用量100mg/日）	好中球数<1,000/mm ³ 又は 血小板数<50,000/mm ³	1. 好中球数1,500/mm ³ 以上及び血小板数75,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 2. 休薬前（重度の副作用の発現前）と同用量で治療を再開する。

	好中球数/血小板数	投与量調節
慢性期CML、GIST (初回用量400mg/日)、HES又はCEL (用量400mg/日)	好中球数<1,000/mm ³ 又は 血小板数<50,000/mm ³	1.好中球数1,500/mm ³ 以上及び血小板数75,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。 2.400mg/日で治療を再開する。 3.再び好中球数が1,000/mm ³ を下回るか、又は血小板数が50,000/mm ³ を下回った場合は、1へ戻り、300mg/日で治療を再開する。
移行期CML、急性期CML又はPh+ALL (初回用量600mg/日)	注1)好中球数<500/mm ³ 又は 血小板数<10,000/mm ³	1.血球減少が白血病に関連しているか否かを確認(骨髓穿刺)する。 2.白血病に関連しない場合は400mg/日に減量する。 3.血球減少が2週間続く場合は更に300mg/日に減量する。 4.白血病に関連しない血球減少が4週間続く場合は好中球数が1,000/mm ³ 以上、及び血小板数が20,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬し、その後300mg/日で治療を再開する。
注1) 原則として、少なくとも1ヵ月治療を継続後(患者の全身状態に十分注意すること)		

〈慢性骨髄性白血病〉

- 7.4 重篤な有害事象がなく、白血病に関連がない重篤な好中球減少や血小板減少が認められず、下記に該当する場合は、「6.用法及び用量」に従って本剤を増量することができる。
- ・病状が進行した場合(この場合はいつでも)
 - ・本剤を少なくとも3ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合
 - ・これまで認められていた血液学的効果がみられなくなった場合

*8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 重篤な体液貯留があらわれることがあるので、体重を定期的に測定するなど観察を十分に行うこと。[11.1.6参照]
- 8.2 重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前と投与後は1ヵ月毎、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査(ビリルビン、AST、ALT及びALP等)を行うこと。[7.2、9.3、11.1.5参照]
- 8.3 Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.7参照]
- 8.4 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を行うこと。血液検査は投与開始前と投与後の1ヵ月間は毎週、2ヵ月目は隔週、また、その後は2~3ヵ月毎に行うこと。これらの血球減少は疾患の病期にも依存し、慢性期慢性骨髄性白血病に比べて移行期慢性骨髄性白血病や急性期慢性骨髄性白血病患者での頻度が高い。[7.3、11.1.1参照]
- 8.5 脳出血、硬膜下出血、消化管出血、胃前庭部毛細血管拡張症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.2、11.1.3参照]
- 8.6 感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]
- 8.7 重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査(血清クレアチニン、BUN等)を実施すること。[11.1.8参照]
- 8.8 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.17参照]

8.9 めまい、眠気、霧視等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

〈慢性骨髄性白血病、KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍、FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

8.10 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与における安全性は確立されていない。

〈KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍〉

8.11 腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし腫瘍出血、消化管穿孔等があらわれることがあるので、定期的に血液検査等を実施し、初期症状としての下血、吐血、貧血、腹痛、腹部膨満感等の観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

〈フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病〉

8.12 本剤と高用量抗悪性腫瘍剤の併用によりトランスアミンアーゼ上昇及び高ビリルビン血症を示す一過性の肝毒性があらわれることがあり、また急性肝不全の報告もあることから、肝機能障害を起こすおそれのある抗悪性腫瘍剤と併用する場合は観察を十分に行うこと。

〈FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病〉

8.13 関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: イマチニブメシル酸塩(FIP1L1-PDGFRα融合遺伝子陽性の慢性好酸球性白血病及び特発性好酸球増多症候群)」等)を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。また、心合併症を有する好酸球増多症候群患者において、心原性ショック及び左室機能不全が発現したことが報告されている。

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、11.1.7参照]

9.3 肝機能障害患者

代謝機能が低下しているため、本剤の体内濃度が上昇する可能性がある。また、肝障害が悪化するおそれがある。[7.2、8.2、11.1.5参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与終了後一定期間は避妊するよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。外国においてヒトでの流産や奇形を有する児の出産が報告されている。また動物実験(妊娠ラット)では、ヒトでの最高臨床用量800mg/日にほぼ相当する(体表面積換算)100mg/kg/日を妊娠6~15日に投与することにより、着床後死亡率の増加及び胎児体重の低下等の初期胚発生への影響がみられ、更に外脳、脳瘤及び頭蓋骨欠損等が発現し催奇形性が認められたことが報告されている。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでイマチニブ及びその活性代謝物が乳汁中に移行するとの報告がある。

9.7 小児等

小児等を対象にした臨床試験は実施していない。小児に投与した場合、成長遅延が報告されている。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。外国臨床試験では、軽度、中等度の表在性浮腫の発現頻度は65歳以上の高齢者で若年者より高いとの成績が

報告されている。

10. 相互作用

本剤は主に薬物代謝酵素チトクロームP450 (CYP3A4) で代謝される。一方、本剤はCYP3A4/5、CYP2D6及びCYP2C9の競合的阻害剤であることが*in vitro*試験で示されている。

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロミタピド (ジャクスタピッド) [2.3参照]	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある。 ^(注1)	本剤のCYP3A4阻害作用により、ロミタピドの代謝が阻害されると考えられる。

注1) ロミタピドの添付文書参照

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
L-アスパラギナーゼ	本剤との併用により肝障害の発現率が上昇したとの報告がある。	機序は不明であるが、共に肝障害の副作用を有する。
アゾール系抗真菌剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とアゾール系抗真菌剤 (ケトコナゾール) の併用により、本剤のCmax及びAUCはそれぞれ26%及び40%増加した。	これらの薬剤はCYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
フェニトイン デキサメタゾン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。フェニトインを長期投与中の患者に本剤を投与した場合、フェニトインを服用していない患者と比べ本剤のAUCは約5分の1であった。リファンピシン投与中に本剤を併用投与した場合、単独投与時に比べ、本剤のCmax、AUCがそれぞれ54%及び74%低下した。	これらの薬剤等はCYP3A4を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある。
シンバスタチン シクロスポリン ピモジド トリアゾラム ジヒドロピリジン系 カルシウム拮抗剤	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とシンバスタチンの併用により、シンバスタチンのCmax及びAUCは平均でそれぞれ2及び3倍の増加を示した。また、この相互作用には大きな個体差がみられ、Cmax及びAUCにおける比 (併用/単独) の個別値はそれぞれ0.54~17.6及び0.75~15.7 (最小値~最大値) の範囲であった。	本剤のCYP3A4阻害作用によりCYP3A4基質薬物の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
ニロチニブ	本剤及びニロチニブの血中濃度が上昇することがある。本剤とニロチニブの併用により、本剤のAUCは18~39%、ニロチニブのAUCは18~40%上昇したとの報告がある。	ニロチニブがCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害して本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤がCYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害してニロチニブの血中濃度を上昇させる可能性もある。
ワルファリン	本剤との併用によりプロトロンビン比が顕著に上昇したとの報告がある。抗凝固剤の投与が必要とされる場合は、ヘパリンの投与が望ましい。	本剤のCYP2C9阻害作用によりワルファリンの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
アセトアミノフェン	本剤と高用量のアセトアミノフェン (3~3.5g/日) との併用により重篤な肝障害が発現したとの報告がある。	機序は不明であるが、両薬剤による肝毒性が増強される可能性がある。
グレープフルーツ ジュース	本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤服用中は飲食を避けること。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分がCYP3A4を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少 (1%未満)、白血球減少 (35%未満)、好中球減少 (25%未満)、血小板減少、貧血 (各30%未満) があらわれることがある。[7.3、8.4参照]

11.1.2 出血 (脳出血、硬膜下出血) (いずれも頻度不明)

[8.5参照]

11.1.3 消化管出血 (1%未満)、胃前庭部毛細血管拡張症 (Gastric antral vascular ectasia : GAVE) (頻度不明)

胃前庭部毛細血管拡張症による消化管出血では、明らかな下血や吐血等を認めずに、貧血が進行する場合もあるため留意すること。[8.5参照]

11.1.4 消化管穿孔、腫瘍出血 (各1%未満)

特に、消化管間質腫瘍の患者では、腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし腫瘍出血、消化管穿孔、腹膜炎等があらわれることがある。下血、吐血、貧血、腹痛、腹部膨満感、嘔気、嘔吐等の初期症状に注意するなど観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、直ちに腹部CT検査等を実施して出血部位、穿孔所見の有無の確認を行うこと。[8.11参照]

11.1.5 肝機能障害 (10%未満)、黄疸 (1%未満)、肝不全 (頻度不明)

AST、ALT、ALP、ビリルビン上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがある。[7.2、8.2、9.3参照]

11.1.6 重篤な体液貯留 (胸水、腹水 : 各5%未満、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全 : 各1%未満、心タンポナーデ : 頻度不明)

急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、利尿剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.7 感染症

肺炎 (5%未満)、敗血症 (1%未満) 等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.3、8.6、9.1.2参照]

11.1.8 重篤な腎障害 (5%未満)

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.9 間質性肺炎 (5%未満)、肺線維症 (頻度不明)

11.1.10 重篤な皮膚症状

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (いずれも頻度不明)、多形紅斑、剥脱性皮膚炎 (各1%未満) 等の重篤な皮膚症状があらわれることがある。

11.1.11 ショック、アナフィラキシー (1%未満)

11.1.12 心膜炎 (頻度不明)

胸痛等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.13 脳浮腫、頭蓋内圧上昇 (いずれも頻度不明)

11.1.14 麻痺性イレウス (頻度不明)

嘔気、嘔吐、腹痛、便秘等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.15 血栓症、塞栓症 (いずれも頻度不明)

深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがある。息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.16 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.1.17 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明)

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

[8.8参照]

11.1.18 肺高血圧症（頻度不明）

呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

注）発現頻度は使用成績調査を含む

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹	紅斑、脱毛、湿疹、そう痒	角化症、頭皮痛、疣贅、口唇炎、口唇ヘルペス、蕁麻疹、帯状疱疹、爪の障害、色素沈着障害、皮膚乾燥、紫斑、皮膚色素脱失、光線過敏性反応	挫創、乾癬悪化、水疱性皮膚疹、血管浮腫、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet病）、苔癬様角化症、扁平苔癬、点状出血、斑状出血、手足症候群、偽性ポルフィリン症
精神神経系	—	頭痛	感覚減退、錯感覚、めまい、回転性めまい、末梢神経障害、うつ病、不安、片頭痛、記憶障害、不眠、頭重感、傾眠	リビドー減退、錯乱、痙攣発作、失神
眼	—	流涙増加	眼のそう痒感、結膜炎、結膜下出血、霧視、眼充血	網膜出血、眼刺激、眼乾燥、黄斑浮腫、乳頭浮腫、緑内障、硝子体出血
筋・骨格系	筋痙攣	関節痛、筋肉痛	骨痛、関節筋のこわばり、筋痙攣、腰痛、関節腫脹、筋力低下	坐骨神経痛、関節炎、投与中止に伴う筋骨格系疼痛
消化器	嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振	心窩部痛、腹部膨満、腹部不快感、腹痛、鼓腸放屁、味覚異常、口内炎	口渇、肺炎、消化管潰瘍、口腔アフタ、歯周炎、胃炎、血便、便秘、消化不良、胸やけ	逆流性食道炎、大腸炎、おくび、胃腸炎、食欲亢進、憩室炎、嚥下障害
肝臓	LDH、AST、ALT、ALP上昇	総ビリルビン上昇	—	LDH低下
呼吸器	—	—	咳嗽、急性上気道炎、鼻・咽頭炎、呼吸困難、咽喉頭痛、鼻出血	—
血液	リンパ球減少症、好酸球増多症	白血球増多	血小板増多	—
血管障害	—	—	血腫、舌血腫、潮紅、血圧上昇、血圧低下	末梢冷感
腎臓	—	BUN上昇、血清クレアチニン上昇	尿潜血、尿蛋白	腎臓痛、頻尿、尿沈異常、尿ウロビリノーゲン増加

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
浮腫	表在性浮腫（眼窩周囲浮腫、顔面浮腫、眼瞼浮腫等）、下肢浮腫	全身浮腫	男性性器浮腫	—
生殖器	—	—	女性化乳房、月経過多	乳房腫大、乳頭痛、性的不能
臨床検査	血清カリウム低下、血清リン酸低下、血清アルブミン低下	血清カリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カルシウム低下、尿酸値上昇又は低下、血糖値上昇、CK上昇	フィブリノーゲン減少、CRP上昇、プロトロンビン時間の延長、血糖値低下、血清総蛋白低下、血中アミラーゼ上昇	ACTH上昇、TSH上昇、血清リン酸上昇、血清総蛋白上昇、プロトロンビン時間の短縮、APTTの延長、フィブリノーゲン増加、FDP上昇、低マグネシウム血症
その他	けん怠感	発熱、疲労感、体重増加	発汗、体重減少、脱水、耳鳴、疼痛、脱力（感）、難聴、胸痛、動悸	頻脈、痛風、悪寒、寝汗

注）発現頻度は使用成績調査を含む

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤との関連性は明確ではないが、海外からの報告で本剤投与中に骨壊死が発現したとの報告がある。

15.1.2 海外からの報告で、レボチロキシン補充療法を受けている甲状腺摘出患者において、本剤投与中に甲状腺機能低下症があらわれたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 過量投与に関して、ラットを用いた2週間反復経口投与試験では、臨床用量800mgの約2.5倍（体表面積換算）に相当する1,200mg/m²/日（200mg/kg/日）の14日間投与により、死亡は認められていない。約7.5倍の用量である3,600mg/m²/日（600mg/kg/日）では、投与7~10日に一般状態の悪化及び死亡が認められ、病理組織学的検査において広範な組織に変性病変が観察されている。

15.2.2 ラットを用いた2週間反復経口投与試験の200mg/kg/日以上群及びイヌを用いた2週間反復経口投与試験の30mg/kg/日以上群で、胸腺・リンパ節等のリンパ系組織において萎縮、リンパ球崩壊もしくはリンパ球枯渇がみられ、サルを用いた39週間反復経口投与試験の15mg/kg/日以上群でマラリア感染の悪化が認められたとの報告がある。

15.2.3 イヌを用いた13週間反復経口投与試験の30mg/kg/日以上群で精子形成の低下がみられ、ラットを用いた受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験では、交配前70日間の投与により60mg/kg/日群において、精巣重量、精巣上体重量及び運動精子率の低下が認められたとの報告がある。

15.2.4 ラットを用いた2年間のがん原性試験で、腎臓の腺腫/腺癌・尿路（腎盂、膀胱及び尿道）の乳頭腫・小腸の腺癌・上皮小体の腺腫・副腎の良性及び悪性の髓質腫瘍・前胃の乳頭腫/扁平上皮癌・陰核腺の乳頭腫・包皮腺の扁平上皮癌（60mg/kg/日投与）、包

皮腺の乳頭腫（30及び60mg/kg/日投与）の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。また、非腫瘍性病変として、心臓の肥大及び拡張の発現頻度の増加がみられたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

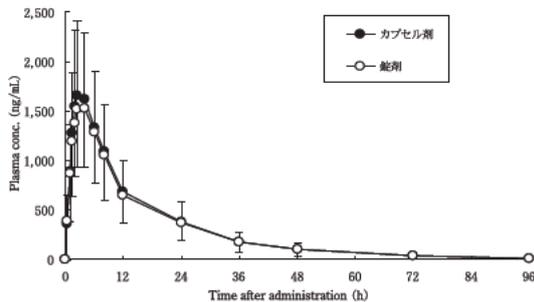
16.1.1 単回投与

外国健康成人にイマチニブとして400mgをカプセル剤（100mgカプセル×4）又は錠剤（100mg錠×4）として単回経口投与した結果、両製剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

外国健康成人にイマチニブとして400mgをカプセル剤又は錠剤（各製剤100mg×4）として単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₉₆ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	T _{1/2} (h)
カプセル剤 400mg [*] (30例)	1.75±0.70	2.98±1.09	27.4±12.9	15.8±2.9
錠剤400mg ^{**} (30例)	1.64±0.60	3.10±1.04	26.4±11.7	15.9±3.1

※：100mgカプセル×4、※※：100mg錠×4 [平均値±標準偏差]



外国健康成人にイマチニブとして400mgをカプセル剤（100mgカプセル×4）又は錠剤（100mg錠×4）として単回経口投与したときの血漿中イマチニブ濃度推移

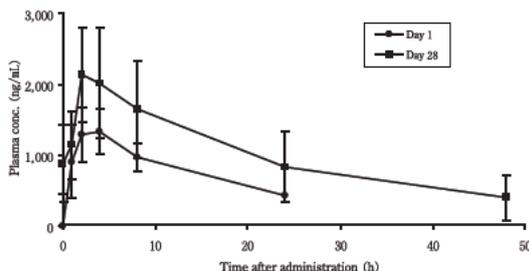
16.1.2 反復投与

(1) カプセル剤200、400及び600mgを日本人の慢性骨髄性白血病患者（慢性期）に1日1回28日間反復経口投与したとき、投与7日目には定常状態に達し、C_{max}及びAUC₀₋₂₄は初回投与の1.1~2.7倍となった。投与1日目及び28日目（定常状態）のいずれにおいてもC_{max}及びAUC₀₋₂₄は投与量に比例し、体内動態は線形であった²⁾。

日本人の慢性骨髄性白血病患者（慢性期）に1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	投与日	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	T _{1/2} (h)
200mg (3例)	1日目	0.735±0.149	3.33±1.15	7.78±1.53	10.5±0.4
	28日目	1.12±0.16	3.33±1.15	16.7±0.6	17.0±2.1
400mg (3例)	1日目	1.41±0.41	2.67±1.15	19.4±7.1	12.4±1.9
	28日目	2.14±0.67	2.67±1.15	33.2±14.9	18.0±4.9
600mg (6例) [*]	1日目	2.05±0.65	5.33±2.07	31.1±11.1	14.3±3.1
	28日目	3.94±2.52	3.88±0.26	66.1±40.8	18.2±3.4

※：定常状態データは5例 [平均値±標準偏差]



カプセル剤400mgを日本人の慢性期慢性骨髄性白血病患者3例に1日1回、28日間にわたり反復経口投与したときの血漿中イマチニブ濃度推移

またカプセル剤400、600及び800mgを日本人の慢性骨髄性白血病患者（移行期・急性期）に14日間反復経口投与（400、600mgは1日1回投与、800mgは400mgを1日2回投与）した場合、C_{max}及びAUCは初回投与に比べ反復投与後で0.8~2.9倍であった。

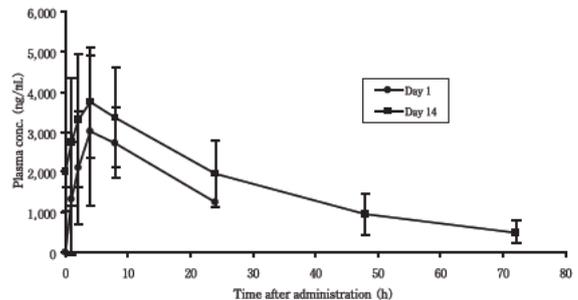
日本人の慢性骨髄性白血病患者（移行期・急性期）に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（400及び600mgは1日1回投与、800mgは400mgを1日2回投与）

投与量	投与日	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	T _{1/2} (h)
400mg (6例)	1日目	2.39±1.12	5.33±2.07	35.4±21.5	12.8±2.5
	14日目 [*]	3.73±0.55	3.21±1.12	61.3±15.5	19.7±5.8
600mg (9例)	1日目	3.24±1.62	5.03±2.45	49.1±31.1	13.4±2.5
	14日目	3.83±1.38	3.75±1.87	68.0±26.7	23.0±5.1
800mg (400mg×2) (4例)	1日目	3.15±1.11	5.00±2.00	[26.0±6.4]	7.40±1.45
	14日目	4.73±0.80	2.49±1.91	[47.3±8.1]	18.6±2.4

※：n=5

[平均値±標準偏差]

[] のデータはAUC₀₋₁₂



カプセル剤600mgを日本人の移行期・急性期慢性骨髄性白血病患者9例に1日1回、14日間にわたり反復経口投与したときの血漿中イマチニブ濃度推移

(2) 外国人の慢性骨髄性白血病患者にカプセル剤25~1,000mgを1日1回あるいは1日2回に分けて反復経口投与したとき、血中イマチニブ濃度は投与7日目には定常状態に達し、初回投与及び定常状態でのAUCはいずれも投与量に比例し、体内動態は線形であった。

200、400及び600mgの1日1回反復経口投与において、薬物動態パラメータ値は日本人での成績と同等であった（慢性骨髄性白血病に対する承認最大用量は慢性期で1日600mg、移行期又は急性期で1日800mgである³⁾）。

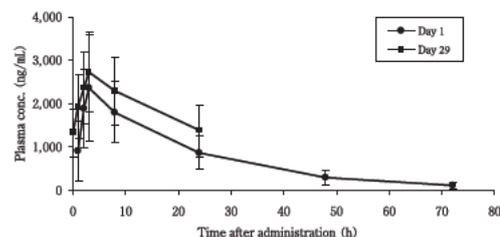
(3) カプセル剤400mgを日本人の切除不能又は転移性のKIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍患者に1日1回29日間反復経口投与した（初回投与後2日目及び3日目は休薬）。C_{max}及びAUC₀₋₂₄は初回投与に比べ反復投与後で0.7~2.6倍であった⁴⁾。

日本人の消化管間質腫瘍患者に1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（初回投与後2日目及び3日目は休薬、Day29は8例）

投与量	投与日	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	T _{1/2} (h)
400mg (9例)	1日目	2.51±1.00	3.23±1.91	34.7±13.6	15.5±1.9
	29日目 [*]	2.86±0.87	3.24±2.05	47.6±17.0	20.0±4.9

※：n=8

[平均値±標準偏差]



カプセル剤400mgを日本人の消化管間質腫瘍患者9例に1日1回、29日間にわたり反復経口投与したときの血漿中イマチニブ濃度推移

16.2 吸収

16.2.1 単回投与

カプセル剤400mgを健康成人に単回経口投与したときの生物学的利用率は、空腹時投与で98.3%であった⁵⁾。

16.2.2 反復投与

外国人の慢性骨髄性白血病患者に400mgを1日1回反復経口投与し、定常状態において高脂肪食と同時に服用した場合、空腹時服用と比較してC_{max}及びAUC₀₋₂₄は減少したが、それぞれ11%及び7%の低下であり、臨床的に問題にならないと考えられた⁶⁾。

16.3 分布

イマチニブのヒト血漿蛋白への結合率は*in vitro*試験で約95%であり、主にアルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白と結合し、リポ蛋白への結合はほとんどみられなかった^{7,8)}。

16.4 代謝

日本人の慢性骨髄性白血病患者にカプセル剤200、400及び600mgを1日1回反復経口投与したとき、主代謝物であるN-脱メチル体のAUC₀₋₂₄値は未変化体の15~23%であった²⁾。

16.5 排泄

16.5.1 単回投与

外国人健康成人に¹⁴C-標識イマチニブ(200mg)を単回経口投与したとき、投与した放射能の80%が7日以内に排泄され、67%が糞中、13%が尿中に認められた。このうち未変化体は投与量の25%(20%は糞、5%は尿)であった⁹⁾。

16.5.2 反復投与

日本人の慢性骨髄性白血病患者にカプセル剤200、400及び600mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態における未変化体の尿中排泄率(投与後24時間)は4.3~7.9%であった²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<慢性骨髄性白血病>

17.1.1 外国第Ⅱ相試験(慢性期慢性骨髄性白血病)

インターフェロンアルファ(以下、IFN)不応及び不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者532例に400mg/日より投与開始し、600mg/日まで増量を可能とする非盲検試験が実施され、血液学的完全寛解(CHR)が94.5%(503/532)に認められた。また、細胞遺伝学的効果(Major CyR)は64.5%(343/532)に認められ、そのうち完全寛解(Complete CyR)は48.3%(257/532)であった。投与期間の中央値は、883.5日(範囲:16~959日)であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない¹⁰⁾。

細胞遺伝学的効果Major Cytogenetic Response(Major CyR):骨髄中のPhiladelphia染色体(Ph)が0%となる完全寛解Complete Cytogenetic Response(Complete CyR)と骨髄中のPhiladelphia染色体が1~35%以下に減少するPartial Cytogenetic Response(Partial CyR)を含む。

臨床検査値異常を除く副作用発現率は94.4%(502/532例)であった。主な副作用は、悪心51.3%(273/532例)、筋痙直38.7%(206/532例)、眼窩周囲浮腫27.6%(147/532例)、嘔吐22.2%(118/532例)、下痢20.3%(108/532例)であった。

17.1.2 外国第Ⅱ相試験(移行期慢性骨髄性白血病)

移行期慢性骨髄性白血病患者235例に400mg/日、あるいは600mg/日より投与を開始する非盲検試験が実施され、血液学的効果は71.5%(168/235)に認められ、そのうち血液学的完全寛解(CHR)は42.1%(99/235)であった。また、細胞遺伝学的効果(Major CyR)は、27.2%(64/235)に認められ、そのうち完全寛解(Complete CyR)は20.4%(48/235)であった。投与期間の中央値は、553日(範囲:6~1,056日)であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない¹⁰⁾。

臨床検査値異常を除く主な副作用は、悪心62.1%(146/235例)、嘔吐47.7%(112/235例)、眼窩周囲浮腫37.4%(88/235例)、下痢33.6%(79/235例)、筋痙直29.4%(69/235例)、四肢浮腫23.0%(54/235例)であった。

17.1.3 外国第Ⅱ相試験(急性期慢性骨髄性白血病)

急性期慢性骨髄性白血病患者260例に400mg/日、あるいは600mg/日より投与を開始する非盲検試験が実施され、血液学的効果は30.8%(80/260)に認められた。また、細胞遺伝学的効果(Major CyR)は、15.4%(40/260)に認められた。投与期間の中央値は、121日(範囲:3~1,071日)であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない¹⁰⁾。

臨床検査値異常を除く副作用発現率は92.3%(240/260例)であった。主な副作用は、悪心61.2%(159/260例)、嘔吐41.2%(107/260例)、眼窩周囲浮腫26.5%(69/260例)、筋痙直23.5%(61/260例)、四肢浮腫22.7%(59/260例)、下痢21.9%(57/260例)であった。

表 外国臨床試験における慢性骨髄性白血病患者に対する効果

	慢性期慢性骨髄性白血病 (n=532) 400mg	移行期慢性骨髄性白血病 (n=235) 600mg n=158 400mg n=77	急性期慢性骨髄性白血病 (n=260) 600mg n=223 400mg n=37
血液学的効果 ^{注1)} (95%信頼区間)	94.5% (92.3~96.3)	71.5% (65.3~77.2)	30.8% (25.2~36.8)
血液学的完全寛解(CHR)	94.5%	42.1%	8.1%
白血病の証拠なし(NEL)	—	12.3%	4.6%
慢性期への回復(RTC)	—	17.0%	18.1%
細胞遺伝学的効果 ^{注2)} (95%信頼区間)	64.5% (60.2~68.5)	27.2% (21.7~33.4)	15.4% (11.2~20.4)
完全寛解	48.3%	20.4%	7.3%

注1) 血液学的効果判定基準(全ての効果は4週間以上の継続を確認している)

CHR(Complete hematologic response):

慢性期[白血球 $<10 \times 10^9/L$ 、血小板 $<450 \times 10^9/L$ 、血中の骨髄球+後骨髄球 $<5\%$ 、血中の芽球0及び前骨髄球0、好塩基球 $<20\%$ 、髄外所見なし]

移行期及び急性期[好中球 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、血中の芽球0、骨髄中の芽球 $<5\%$ 、髄外所見なし]

NEL(No evidence of leukemia):

CHRと基準は同じであるが異なる点は、好中球 $\geq 1 \times 10^9/L$

と血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ (移行期及び急性期)

RTC(Return to chronic phase):

骨髄中及び末梢血中の芽球 $<15\%$ 、骨髄中及び末梢血中の芽球+前骨髄球 $<30\%$ 、末梢血中の好塩基球 $<20\%$ 、脾臓及び肝臓以外の髄外所見なし(移行期及び急性期)

注2) 細胞遺伝学的効果(Major CyR): Complete CyRとPartial CyR両方を含む。Complete CyR(Ph+分裂中期細胞が0%)、Partial CyR(Ph+分裂中期細胞が1%から35%)

17.1.4 国内第Ⅰ相試験(慢性期慢性骨髄性白血病)

IFN不応及び不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者12例(200mg/日投与群及び400mg/日投与群各3例、600mg/日投与群6例)に対する非盲検試験が実施され、血液学的完全寛解率は91.7%(11/12)であった。また、細胞遺伝学的効果(Major CyR)は66.7%(8/12)であり、そのうち完全寛解(Complete CyR)は58.3%(7/12)であった。投与期間の中央値は、338日(範囲:189~502日)であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない¹¹⁾。

副作用発現率^{注3)}は100%(12/12例)であった。主な副作用は、リンパ球数減少83.3%(10/12例)、血中リン減少75.0%(9/12例)、悪心66.7%(8/12例)、好中球数減少58.3%(7/12例)、白血球減少症50.0%(6/12例)、血中ブドウ糖増加50.0%(6/12例)、好中球減少症41.7%(5/12例)、血中アルカリホスファターゼ増加41.7%(5/12例)、血小板数減少41.7%(5/12例)、貧血33.3%(4/12例)、血小板減少症33.3%(4/12例)、眼瞼浮腫33.3%(4/12例)、血中カルシウム減少33.3%(4/12例)、血中カリウム減少33.3%(4/12例)、ヘモグロビン減少33.3%(4/12例)であった。

注3) 承認用量外の200mg/日投与群を含む

17.1.5 国内第Ⅱ相試験(慢性期慢性骨髄性白血病)

IFN不応と不耐容の慢性期慢性骨髄性白血病患者32例及びIFN未治療例7例の計39例に初回投与量として400mg/日を投与する非盲検試験が実施され、血液学的完全寛解率は92.3%(36/39)であった。また、細胞遺伝学的効果(Major CyR)は64.1%(25/39)であり、そのうち完全寛解(Complete CyR)は43.6%(17/39)であった。投与期間の中央値は、237日(範囲:11~292日)であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない¹²⁾。

副作用発現率は100%(39/39例)であった。主な副作用は、血中リン減少76.9%(30/39例)、リンパ球数減少71.8%(28/39例)、ヘモグロビン減少56.4%(22/39例)、血中ブドウ糖増加53.9%(21/39例)、好中球数減少51.3%(20/39)

例)、血小板数減少46.2% (18/39例)、悪心43.6% (17/39例)、血小板減少症38.5% (15/39例)、血中カリウム減少38.5% (15/39例)、好中球減少症35.9% (14/39例)、血中アルカリホスファターゼ増加35.9% (14/39例)、白血球減少症33.3% (13/39例)、眼瞼浮腫33.3% (13/39例)、白血球数減少33.3% (13/39例)であった。

17.1.6 国内第Ⅰ相試験 (移行期及び急性期慢性骨髄性白血病)

移行期慢性骨髄性白血病患者9例及び急性期慢性骨髄性白血病患者10例、計19例 (400mg投与群6例、600mg投与群9例、800mg投与群4例) に対する非盲検試験が実施され、血液学的寛解率は36.8% (7/19; 400mg投与群16.7%、600mg投与群44.4%、800mg投与群50.0%)であった。また、細胞遺伝学的効果 (Major CyR) は31.6% (6/19; 400mg投与群16.7%、600mg投与群33.3%、800mg投与群50.0%)で、いずれも完全寛解 (Complete CyR) であった。投与期間の中央値は、100日 (範囲:8~286日)であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない¹³⁾。副作用発現率は100% (19/19例)であった。主な副作用は、血中リン減少63.2% (12/19例)、好中球減少症57.9% (11/19例)、リンパ球減少症52.6% (10/19例)、血中ブドウ糖増加52.6% (10/19例)、貧血47.4% (9/19例)、白血球減少症47.4% (9/19例)、血小板減少症47.4% (9/19例)、嘔吐47.4% (9/19例)、血中カリウム減少47.4% (9/19例)、悪心36.8% (7/19例)、血中ナトリウム減少36.8% (7/19例)、浮腫31.6% (6/19例)、血中アルブミン減少31.6% (6/19例)であった。

(KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍)

17.1.7 外国第Ⅱ相試験 (切除不能・転移性消化管間質腫瘍)

切除不能又は転移性のKIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍患者に400mg/日を投与した非盲検試験で、奏効率 (Complete ResponseとPartial Responseの計) は67.1% (49/73)であった。また、400mg/日を投与したときの病勢コントロール率 (Complete Response、Partial ResponseとStable Diseaseの計) は80.8% (59/73)であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない。副作用発現率は98.6% (72/73例)であった。主な副作用は、嘔気57.5% (42/73例)、眼窩周囲浮腫53.4% (39/73例)、下痢49.3% (36/73例)、筋痙攣45.2% (33/73例)、疲労42.5% (31/73例)、下肢浮腫34.2% (25/73例)、発疹32.9% (24/73例)、鼓腸放屁28.8% (21/73例)、頭痛21.9% (16/73例)、腹痛20.5% (15/73例)であった¹⁴⁾。

表 外国臨床試験における消化管間質腫瘍患者に対する抗腫瘍効果

投与量	400mg (n=73)
奏効率 ^{注4)} (95%信頼区間)	67.1% (55.1~77.7)
病勢コントロール率 ^{注5)} (95%信頼区間)	80.8% (69.9~89.1)
Complete Response	0%
Partial Response	67.1%
Stable Disease	13.7%
Progressive Disease	16.4%
Could not be evaluated	2.7%

注4) Southwest Oncology Groupの基準によるComplete ResponseとPartial Responseの計

注5) Southwest Oncology Groupの基準によるComplete Response、Partial ResponseとStable Diseaseの計

17.1.8 外国第Ⅲ相試験 (完全切除消化管間質腫瘍、術後補助療法)

最大腫瘍径が3cm以上の腫瘍の完全切除を受けたKIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍患者を対象に、本剤の術後補助療法 (400mg/日を1年間投与) の検討を目的とした、プラセボ対照、二重盲検比較試験が実施された。2007年4月時点での集計 (観察期間の中央値:14ヵ月) において、主要評価項目である無再発生存期間は本剤投与群で有意に延長し、75%の患者が無再発で生存している期間は、本剤投与群 (359例) が38ヵ月であったのに対し、プラセボ投与群 (354例) は20ヵ月、ハザード比は0.398 (p<0.0001)

であった。

副作用発現率は95.8% (323/337例)であった。主な副作用は、疲労49.9% (168/337例)、下痢49.6% (167/337例)、嘔気47.8% (161/337例)、眼窩周囲浮腫46.3% (156/337例)、ヘモグロビン減少37.4% (126/337例)、末梢性浮腫23.4% (79/337例)、剥脱性発疹22.8% (77/337例)であった¹⁵⁾。

17.1.9 国内第Ⅱ相試験

2003年3月時点での集計において、切除不能又は転移性のKIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍患者に400mg/日を投与したときの奏効率 (Complete ResponseとPartial Responseの計) は46.4% (13/28)であり、病勢コントロール率 (Complete Response、Partial ResponseとStable Diseaseの計) は100% (28/28)であった。なお、200mg/日投与以下での有効性は確認されていない¹⁶⁾。

副作用発現率は100% (28/28例)であった。主な副作用は、血中リン減少92.9% (26/28例)、リンパ球数減少75.0% (21/28例)、好中球数減少71.4% (20/28例)、白血球数減少64.3% (18/28例)、下痢57.1% (16/28例)、悪心50.0% (14/28例)、ヘモグロビン減少50.0% (14/28例)、眼瞼浮腫42.9% (12/28例)、顔面浮腫42.9% (12/28例)、血中アルブミン減少42.9% (12/28例)、末梢性浮腫32.1% (9/28例)、血中カリウム減少32.1% (9/28例)、AST増加28.6% (8/28例)、ALT増加28.6% (8/28例)、けん怠感25.0% (7/28例)、筋痙攣21.4% (6/28例)、血中クレアチニン増加21.4% (6/28例)、血中ナトリウム減少21.4% (6/28例)であった。

表 国内臨床試験における消化管間質腫瘍患者に対する抗腫瘍効果

投与量	400mg (n=28)
奏効率 ^{注6)} (95%信頼区間)	46.4% (27.5~66.1)
病勢コントロール率 ^{注7)} (95%信頼区間)	100% (87.7~100)
Complete Response	0%
Partial Response	46.4%
Stable Disease	53.6%
Progressive Disease	0%

注6) Southwest Oncology Groupの基準によるComplete ResponseとPartial Responseの計

注7) Southwest Oncology Groupの基準によるComplete Response、Partial ResponseとStable Diseaseの計

(フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病)

17.1.10 外国第Ⅱ相試験

再発/治療抵抗性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者56例^{注8)}に本剤400mg/日、あるいは本剤600mg/日より単独投与を開始する臨床試験が実施された。600mg/日投与での血液学的効果は26.1% (12/46)に認められた。また、細胞遺伝学的効果 (Major CyR) は、34.8% (16/46)に認められた。投与期間の中央値は、62日 (範囲:14~1,356日)であった。

600mg/日投与での臨床検査値異常を除く副作用発現率は100% (46/46例)であった。主な副作用は、悪心80.4% (37/46例)、嘔吐60.9% (28/46例)、末梢性浮腫37.0% (17/46例)、眼窩周囲浮腫28.3% (13/46例)、筋痙攣21.7% (10/46例)であった¹⁷⁾。

表 外国臨床試験におけるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する効果

	400mg (n=10)	600mg (n=46)
血液学的効果 ^{注9)} (95%信頼区間)	0%	26.1% (14.3~41.1)
血液学的完全寛解 (CHR)	0%	8.7%
白血病の証拠なし (NEL)	0%	2.2%
慢性期への回復 (RTC)	0%	15.2%
細胞遺伝学的効果 ^{注10)} (95%信頼区間)	10.0% (0.3~44.5)	34.8% (21.4~50.2)

- 注8) 病態学的に同じリンパ芽球性急性慢性骨髄性白血病患者8例を含む
- 注9) 血液学的効果判定基準（全ての効果は4週間以上の継続を確認している）
 CHR（Complete hematologic response）：
 好中球 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、骨髄中の芽球 $< 5\%$ 、末梢血中の芽球、髄外所見なし
 NEL（No evidence of leukemia）：
 CHRと基準は同じであるが異なる点は、好中球 $\geq 1 \times 10^9/L$ と血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ （移行期及び急性期）
 RTC（Return to chronic phase）：
 骨髄中及び末梢血中の芽球 $< 15\%$ 、骨髄中及び末梢血中の芽球+前骨髄球 $< 30\%$ 、末梢血中の好塩基球 $< 20\%$ 、脾臓及び肝臓以外の髄外所見なし
- 注10) 細胞遺伝学的効果（Major CyR）：効果の持続期間を問わない細胞遺伝学的効果で、Complete CyRとPartial CyR両方を含む。
 Complete CyR（Ph+分裂中期細胞が0%）、Partial CyR（Ph+分裂中期細胞が1%から35%）

17.1.11 国内第Ⅱ相試験

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者（再発/治療抵抗性又は初回寛解導入療法不適応例）8例に本剤600mg/日を単独で投与したときの血液学的効果（最低1回は末梢血中の芽球消失かつ骨髄中芽球5%未満）は8例全例に認められ、4週間以上の効果持続を認めた症例は62.5%（5/8）であった。2例は治療後に造血幹細胞移植を施行した。また、細胞遺伝学的効果（Major CyR）は87.5%（7/8）で、うち5例は完全寛解（Complete CyR）であった¹⁸⁾。副作用発現率は100%（8/8例）であった。主な副作用は、白血球数減少100%（8/8例）、リンパ球数減少100%（8/8例）、悪心87.5%（7/8例）、ヘモグロビン減少87.5%（7/8例）、好中球数減少75.0%（6/8例）、血中カリウム低下75.0%（6/8例）、血中リン低下75.0%（6/8例）、嘔吐62.5%（5/8例）、発疹62.5%（5/8例）、ALP上昇62.5%（5/8例）、AST上昇62.5%（5/8例）、補正カルシウム低下62.5%（5/8例）、けん怠感50.0%（4/8例）、浮腫50.0%（4/8例）、顔面浮腫50.0%（4/8例）、好中球減少症50.0%（4/8例）、血小板減少症50.0%（4/8例）、血中アルカリホスファターゼ増加50.0%（4/8例）、アルブミン低下50.0%（4/8例）、ALT上昇50.0%（4/8例）、上腹部痛37.5%（3/8例）、発熱37.5%（3/8例）、貧血37.5%（3/8例）、白血球減少症37.5%（3/8例）、血中ビリルビン増加37.5%（3/8例）、食欲不振37.5%（3/8例）、血小板数減少37.5%（3/8例）、血中クレアチニン上昇37.5%（3/8例）であった。

表 国内臨床試験におけるフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する効果

	コアフェーズ ^{注11)}		コア+エクステンションフェーズ ^{注11)}	
	All response	Sustained response	All response	Sustained response
血液学的効果 ^{注12)} (95%信頼区間)	100% (8/8) (63.1~100.0)	62.5% (5/8) (24.5~91.5)	100% (8/8) (63.1~100.0)	62.5% (5/8) (24.5~91.5)
血液学的完全寛解 (CHR)	37.5% (3/8)	0% (0/8)	37.5% (3/8)	37.5% (3/8)
骨髄内完全寛解 (Marrow-CR)	62.5% (5/8)	62.5% (5/8)	62.5% (5/8)	25.0% (2/8)
細胞遺伝学的効果 ^{注13)} (95%信頼区間)	—	—	87.5% (47.3~99.7)	—

- 注11) コアフェーズ：本剤単剤での寛解導入を目的とした投与期エクステンションフェーズ：コアフェーズに続く地固め・維持療法を目的とし、他の抗悪性腫瘍剤との併用（本剤との同時投与は避ける）を許容した継続投与期（8例中6例がエクステンションフェーズに移行し、うち4例が他の抗悪性腫瘍剤を使用）
- 注12) 血液学的効果判定基準（All response:持続期間を問わない、Sustained response:4週間以上の持続を確認している）
 CHR（Complete hematologic response）：
 好中球 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、血中の芽球0、骨髄中の芽球 $< 5\%$
 Marrow-CR（Complete marrow response）：
 血中の芽球0、骨髄中の芽球 $< 5\%$
- 注13) 細胞遺伝学的効果（Major CyR）：効果の持続期間を問わない細胞遺伝学的効果で、Complete CyRとPartial CyR両方を含む。
 Complete CyR（Ph+分裂中期細胞が0%）、Partial CyR（Ph+分裂中期細胞が1%から35%）

17.1.12 国内における併用療法による臨床研究

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者（初発）を対象に実施された本剤を組入れた併用療法^{注14)}における血液学的完全寛解率^{注15)}は96.2%（77/80）で、1年時予測無イベント生存率は60.0 \pm 6.1%、1年時予測生存率は76.1 \pm 5.5%であった。49例は治療後に造血幹細胞移植を施行した¹⁹⁾。

- 注14) 併用レジメン（*60歳以上の症例に対する減量事項）
 寛解導入療法：シクロホスファミド1,200mg/m²（*800mg/m²）をday1に3時間かけて点滴静注する。ダウノルビシン60mg/m²（*30mg/m²）をday1、2、3に1時間かけて点滴静注する。ビンクリスチン（VCR）1.3mg/m²（最大2mg）をday1、8、15、22に静注する。ブレドニゾロン（PSL）60mg/m²をday1からday21（*day7）まで経口投与する。本剤600mgをday8からday63まで経口投与する。day29にメトトレキサート（MTX）15mg、シタラビン（Ara-C）40mg、デキサメタゾン（DEX）4mgを髄注する。
 地固め療法：C1：MTX1g/m²の24時間持続静注をday1に実施する。Ara-C2g/m²（*1g/m²）を12時間ごとに4回、day2、3に静注する。メチルプレドニゾロン50mgを1日2回、day1、2、3に静注する。day1にMTX15mg、Ara-C40mg、DEX4mgを髄注する。C2：本剤600mgをday1からday28まで経口投与する。day1にMTX15mg、Ara-C40mg、DEX4mgを髄注する。（C1/C2を1サイクルとして4サイクル繰り返す。）
 維持療法：1) 本剤600mgをday1からday28まで経口投与する。2) VCR 1.3mg/m²（最大2mg）をday1に静注する。3) PSL60mg/m²をday1からday5まで経口投与する。1)、2)、3)を1セットとして寛解到達後2年間継続する。
- 注15) 血液学的完全寛解 Complete hematologic response (CHR)：効果の持続期間を問わない。
 好中球 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、血中の芽球0、骨髄中の芽球 $< 5\%$ 、髄外所見なし

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 イマチニブはチロシンキナーゼ活性阻害剤であり、*in vitro*試験において、Bcr-Abl、v-Abl、c-Ablチロシンキナーゼ活性を阻害する。更に、血小板由来成長因子（PDGF）受容体及びSCF受容体であるKITのチロシンキナーゼ活性を阻害し、PDGFやSCFが介する細胞内シグナル伝達を阻害する²⁰⁻²²⁾。N-脱メチル体代謝物は、*in vitro*試験において、c-Abl、PDGF受容体及びKITチロシンキナーゼ活性を、未変化体とほぼ同程度に阻害する²³⁾。

18.1.2 イマチニブはSCF刺激によるKITチロシンキナーゼの活性化及びGIST患者由来細胞において亢進されたKITチロシンキナーゼ活性をそれぞれ阻害した^{24,25)}。

18.2 bcr-abl遺伝子陽性細胞又はGIST細胞に対する、増殖抑制作用又は抗腫瘍作用

18.2.1 イマチニブは、bcr-abl遺伝子導入細胞及びbcr-abl遺伝子発現がみられる慢性骨髄性白血病（CML）又は急性リンパ性白血病（ALL）由来細胞の増殖を抑制した。また、*in vitro*試験においてbcr-abl遺伝子陽性細胞に対しアポトーシス誘導作用を示し、CML及びALL患者の末梢血及び骨髄サンプルを用いたコロニー形成試験では、bcr-abl遺伝子発現コロニーの形成を選択的に阻害した^{20,21,26-33)}。

18.2.2 イマチニブは、bcr-abl遺伝子陽性細胞を移植した担癌マウスにおいて、腫瘍の形成又は増大を抑制した²¹⁾。

18.2.3 イマチニブは、KITチロシンキナーゼが介する細胞増殖を抑制し、消化管間質腫瘍（GIST）患者由来細胞の細胞増殖を抑制した。また、イマチニブにより幹細胞因子（SCF）依存性抗アポトーシス作用は阻害され、GIST細胞におけるアポトーシス細胞数は増加した^{24,25)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

イマチニブメシル酸塩（Imatinib Mesilate）

化学名

4-(4-Methylpiperazin-1-ylmethyl)-N-[4-methyl-3-(4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-ylamino)phenyl]benzamide monomethanesulfonate

分子式

C₂₉H₃₁N₇O · CH₄O₃S

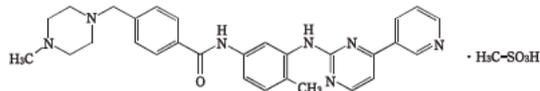
分子量
589.71
性状

白色～淡黄色又はうすい褐色の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、その他の低極性溶媒にはほとんど溶けない。また、溶解度にpH依存性があり、酸性側では溶けやすいが、pHが5.5より大きくなると溶けにくくなる。

分配係数

<0.01 (1-オクタノール/0.1mol/L塩酸)
>100 (1-オクタノール/pH6.8のリン酸緩衝液)

化学構造式



22. 包装

20錠 [10錠 (PTP) × 2]
120錠 [10錠 (PTP) × 12]

23. 主要文献

- 社内資料：ヒトにおける生物学的同等性試験 [20051889]
- 社内資料：日本人における薬物動態成績 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ3) [20032380]
- 社内資料：外国人における薬物動態成績 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ3) [20016180]
- 社内資料：日本人消化管間質腫瘍患者における薬物動態成績 (2003年7月17日承認、申請資料概要へ1. (1)) [20032854]
- 社内資料：生物学的利用率 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ3. (1)1)) [20016181]
- 社内資料：食事の影響 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ3. (1)2)) [20016182]
- 社内資料：血漿蛋白質との結合 (蛋白結合率) (2001年11月21日承認、申請資料概要へ2. (2)4)) [20016183]
- 社内資料：血漿蛋白質との結合 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ2. (2)4)) [20016184]
- 社内資料：外国人における尿及び糞中累積排泄率 (2001年11月21日承認、申請資料概要へ3. (5)) [20016185]
- 社内資料：海外における臨床試験結果-CML患者に対する第Ⅱ相臨床試験 (2001年11月21日承認、申請資料概要ト1. (1)) [20016186]
- 社内資料：国内におけるPhiladelphia染色体陽性慢性期CML患者に対する第Ⅰ相臨床試験 (2001年11月21日承認、申請資料概要ト1. (2)1)) [20032381]
- 社内資料：国内におけるPhiladelphia染色体陽性慢性期CML患者に対する第Ⅱ相臨床試験 (2001年11月21日承認、申請資料概要ト1. (2)1)) [20032382]
- 社内資料：国内におけるPhiladelphia染色体陽性移行期・急性期CML患者に対する第Ⅰ相臨床試験 (2001年11月21日承認、申請資料概要ト1. (2)2)) [20032383]
- 社内資料：海外における切除不能・転移性GIST患者に対する第Ⅱ相臨床試験 (2003年7月17日承認、申請資料概要ト1. (1)1)) [20032855]
- 社内資料：海外における完全切除GIST患者に対する術後補助療法の検討を目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 [20091899]
- 社内資料：国内における切除不能・転移性GIST患者に対する第Ⅱ相臨床試験 (2003年7月17日承認、申請資料概要ト1. (2)1)) [20041492]
- 社内資料：海外におけるPhiladelphia染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する第Ⅱ相臨床試験 [20070449]
- 社内資料：国内におけるPhiladelphia染色体陽性急性リンパ性白血病患者に対する第Ⅱ相臨床試験 [20070448]

- Yanada, M. et al. : J. Clin. Oncol. 2006 ; 24 (3) : 460-466 [20065089]
- 社内資料：チロシンキナーゼ活性、チロシンキナーゼ依存性細胞増殖及び細胞内シグナル伝達に対する作用 (2001年11月21日承認、申請資料概要ホ2) [20016190]
- Druker, B. J. et al. : Nat. Med. 1996 ; 2 (5) : 561-566 [20016379]
- 社内資料：PDGF受容体及びc-Kitチロシンキナーゼを介した細胞内シグナル伝達に対する作用 (2001年11月21日承認、申請資料概要ホ2) [20016191]
- 社内資料：主代謝物のチロシンキナーゼ活性に対する作用 (2001年11月21日承認、申請資料概要ホ3. (2)) [20016192]
- Heinrich, M. C. et al. : Blood. 2000 ; 96 (3) : 925-932 [20032749]
- Tuveson, D. A. et al. : Oncogene. 2001 ; 20 (36) : 5054-5058 [20027368]
- Carroll, M. et al. : Blood. 1997 ; 90 (12) : 4947-4952 [20016380]
- Deininger, M. W. N. et al. : Blood. 1997 ; 90 (9) : 3691-3698 [20016381]
- le Coutre, P. et al. : J. Natl. Cancer Inst. 1999 ; 91 (2) : 163-168 [20016382]
- Fang, G. et al. : Blood. 2000 ; 96 (6) : 2246-2253 [20016383]
- Oetzel, C. et al. : Clin. Cancer Res. 2000 ; 6 (5) : 1958-1968 [20016384]
- Kasper, B. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 1999 ; 44 (5) : 433-438 [20016385]
- Verstovsek, S. et al. : Cancer. 2005 ; 104 (6) : 1230-1236 [20066564]
- Kawaguchi, Y. et al. : Leukemia. 2001 ; 15 (4) : 590-594 [20066565]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

(19)

7419067-Z00000

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

ジェセリ錠, 40 mg

（ピミテスピブ）

**第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報
及び添付文書に関する情報**

1.8 添付文書（案）

大鵬薬品工業株式会社

目次

目次.....	2
1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠	8
1.8.2.1 申請する効能又は効果（案）	8
1.8.2.2 申請する効能又は効果（案）の設定根拠	8
1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠	8
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠	8
1.8.3.1 申請する用法及び用量（案）	8
1.8.3.2 申請する用法及び用量（案）の設定根拠	8
1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠	9
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠	13

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

ジェセリ錠 40 mg の添付文書（案）を 4～7 ページに示した。

20XX年XX月作成（第1版）

日本標準商品分類番号 874291

貯法：室温保存
有効期間：30箇月抗悪性腫瘍剤/HSP^{注1}90阻害剤
ピミテスピブ錠
処方箋医薬品^{注2}

承認番号	
販売開始	



注1) HSP: Heat Shock Protein (ヒートショックプロテイン)

注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	ジェセリ錠 40mg
有効成分	1錠中 ピミテスピブ 40mg
添加剤	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、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	ジェセリ錠 40mg		
剤形	フィルムコーティング錠		
色調	白色		
外形	表面	裏面	側面
大きさ・質量	直径 (mm)	厚み (mm)	質量 (mg)
	7.7	3.4	154.5
識別コード	P116		

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。[16.2.1参照]

7.3 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	用量
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 ^{注)}	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。
----------	---------	---

注)グレードはNCI-CTCAE Ver. 4.03に準じる

MATE1 及び MATE2-K の基質となる薬剤 メトホルミン、ピルシカイニド、プロカインアミド等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が MATE1 及び MATE2-K を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
--	--	---

8. 重要な基本的注意

8.1 重度の下痢があらわれることがあるので、定期的に症状を確認するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1 参照]

8.2 眼障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に眼の異常の有無を確認し、必要に応じて検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度（総ビリルビンが基準値上限1.5倍より高い）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な患者に投与する必要がある場合には、生殖機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物実験（ラット）で膈上皮のアポトーシス小体増加、卵巢の多巣性嚢胞、白斑、黄体減少及び間質腺増生が報告されている。動物実験（ラット及びイヌ）で精細管変性及び副生殖腺の萎縮性変化、精巣上体での精子減少を伴う胚上皮の変性/壊死が報告されている¹⁾。

9.4.2 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[15.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットの胚・胎児発生試験において、臨床曝露量（AUC）以下の曝露量で胚・胎児に対して発育抑制、催奇形性及び胎性致死が認められている²⁾。[9.4.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、CYP3A、MATE1 及び MATE2-K の阻害作用を示す。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、アルプラゾラム、アトルバスタチン等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢

重度の下痢（16.0%）により脱水をきたし、重篤な腎障害があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.2 眼障害

夜盲（12.0%）、霧視（5.3%）、視力障害（5.3%）、網膜静脈閉塞（1.3%）、網膜症（1.3%）、後天性色覚異常（1.3%）等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.3 出血

腹腔内出血（1.3%）、出血性十二指腸潰瘍（1.3%）等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5~10%未満	5%未満
精神神経系			発声障害
血液		貧血	血小板数減少
感覚器	味覚障害		
肝臓		ALT 上昇, AST 上昇, 肝障害	血中ビリルビン増加, ALP 増加
呼吸器			肺炎
腎臓・泌尿器	腎機能障害, 血中クレアチニン増加 (28.0%)		膀胱炎, 排尿困難, 蛋白尿
消化器	下痢 (72.0%), 食欲減退 (29.3%), 悪心 (25.3%)	嘔吐	腹部不快感, 腹痛, 口内乾燥, 消化不良, 腸炎, 口内炎
皮膚		発疹	脱毛症, ざ瘡様皮膚炎, 湿疹, そう痒症, 斑状丘疹状皮膚疹
その他	倦怠感 (26.7%)		甲状腺機能低下症, 浮腫, 発熱, LDH 増加, 体重減少, 脱水, 低カリウム血症, 血中リン減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

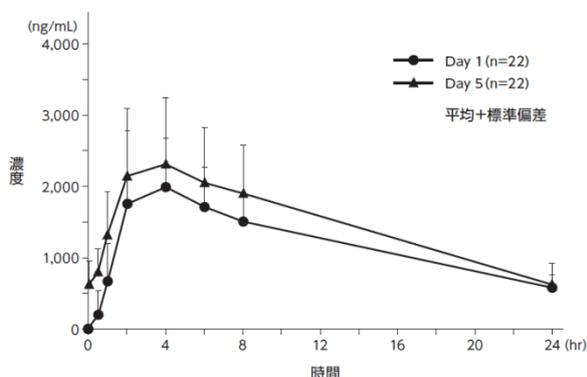
遺伝毒性試験成績から、染色体構造異常誘発作用が認められた³⁾。[9.4.3参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

日本人進行固形癌患者 22 例に、本剤 160 mg を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与したときのピミテスビブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁾。



本剤 160 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差，n=22）

本剤 160 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

PK parameter (unit)	Day 1 (n=22)	Day 5 (n=22)
T _{max} (hr)	3.87 (1.00~8.00)	2.98 (1.00~7.98)
C _{max} (ng/mL)	2263±758	2600±942
AUC _{last} (ng·hr/mL)	28394±7351	35277±12003
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	38570±9686 ^{a)}	NC
T _{1/2} (hr)	11.22±3.48 ^{a)}	10.40±2.32 ^{a)}

平均値±標準偏差，T_{max}のみ中央値（最小値～最大値），NC：算出せず，a) n=18

本剤 160 mg を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 5 日目におけるピミテスビブの蓄積率は 1.27 であった。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

日本人進行固形癌患者 16 例に本剤 160 mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるピミテスビブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.92 及び 1.64 であった⁵⁾。[7.2参照]

16.3 分布

ピミテスビブのヒト血漿蛋白結合率は 93.1~93.6% であり、主にヒト血清アルブミンと結合していた (*in vitro*)。ピミテスビブのヒト血液/血漿中濃度比は 0.525~0.630 であった⁶⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

ピミテスビブは主に CES1 によって代謝される (*in vitro*)。進行固形癌患者 3 例に本剤 150.5 mg/m² (注 2) を反復経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中に主に未変化体及びアミド加水分解体が検出された⁷⁾。

16.5 排泄

日本人進行固形癌患者 6 例に本剤 107.5mg/m² (注 2) を経口投与したとき、投与 24 時間後までに投与量の 2.2% が尿中に未変化体として排泄された⁸⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ミダゾラム及びメトホルミン

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、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) 単独投与時と比較して本剤併用時にミダゾラム及びメトホルミンの曝露量が上昇する可能性が示唆された。[10.2参照]

16.7.2 その他

(1) ピミテスビブは P-gp 及び BCRP の基質である (*in vitro*)。 (2) ピミテスビブは P-gp, BCRP 及び OATP1B1 を阻害する (*in vitro*)。

注) 本剤の承認された用法・用量は下記のとおりである。

通常、成人にはピミテスビブとして 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相試験 (10058030 試験)

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^{注 1)}切除不能又は遠隔転移を有する消化管間質腫瘍患者 86 例を対象に、本剤 160 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間連続経口投与したのち 2 日間休薬するスケジュールで繰り返し投与した結果、本剤はプラセボと比較して主要評価項目である改変 RECIST ver. 1.1^{注 2)} に基づく無増悪生存期間を有意に延長した (2020 年 6 月 23 日データカットオフ)¹⁰⁾。

注 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。

注 2) 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。

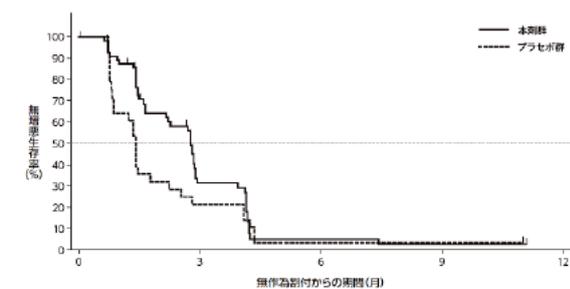
- ① リンパ節病変を標的病変として選択しない。
- ② 既存の腫瘍内に新たに出現した腫瘍結節を新規病変と判定する基準について、(i) 最長径が 2 cm 以上で、ダイナミック CT で造影される病変であること、かつ (ii) 21 日以上撮像間隔かつ 2 回以上連続した腫瘍評価で認められることと定義する。

無増悪生存期間の結果

投与群	症例数	無増悪生存期間 中央値 (月) (95%信頼区間)	p 値 (片側) ^{注 3)}	ハザード比 ^{注 4)} (95%信頼区間)
本剤	58	2.8 (1.6, 2.9)	0.006	0.51 (0.30, 0.87)
プラセボ	28	1.4 (0.9, 1.8)		

注 3) 層別 log-rank 検定。

注 4) 層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボとの比較。



無増悪生存期間のKaplan-Meier 曲線

副作用は本剤が投与された注5) 75例中70例(93.3%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、下痢54例(72%)、食欲減退22例(29.3%)、血中クレアチニン増加21例(28%)、倦怠感20例(26.7%)、悪心19例(25.3%)、腎機能障害10例(13.3%)、夜盲9例(12%)であった。

注5) 本剤群58例及びプラセボから本剤への切替え例17例

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ピミテスピブは、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、腫瘍の増殖に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¹¹⁻¹³⁾。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 ピミテスピブは、ヒト消化管間質腫瘍由来GIST-T1細胞株に対して増殖抑制作用を示した¹²⁾ (*in vitro*)。

18.2.2 ピミテスピブは、GIST-T1細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹²⁾ (*in vivo*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ピミテスピブ (Pimitepsib)

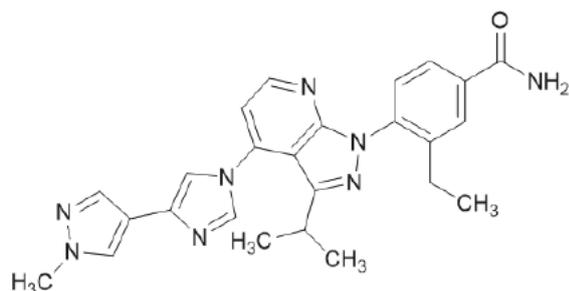
化学名：3-Ethyl-4-{4-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl]-3-(propan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamide

分子式：C₂₆H₂₆N₆O

分子量：454.53

性状：白色の結晶性の粉末である。N-メチル-2-ピロリドンに溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



22. 包装

PTP包装：40錠(10錠×4)

23. 主要文献

- 1) 反復投与毒性試験(トキシコキネティクス評価を含む)(YYYY年MM月DD日承認,CTD2.6.6.3)
- 2) 胚・胎児発生に関する試験(YYYY年MM月DD日承認,CTD2.6.6.6.1)
- 3) 遺伝毒性試験(YYYY年MM月DD日承認,CTD2.6.6.4)
- 4) 臨床薬理試験(YYYY年MM月DD日承認,CTD2.7.2.2)
- 5) 臨床薬理試験(YYYY年MM月DD日承認,CTD2.7.1.2)
- 6) 薬物動態試験(YYYY年MM月DD日承認,CTD2.6.4.4)
- 7) 薬物動態試験(YYYY年MM月DD日承認,CTD2.6.4.5)
- 8) 臨床薬理試験(YYYY年MM月DD日承認,CTD2.7.2.2)
- 9) 薬物動態試験(YYYY年MM月DD日承認,CTD2.6.4.7)
- 10) 10058030試験(YYYY年MM月DD日承認,CTD2.7.6.5)
- 11) Yoshimura C, et al.: J Med Chem. 2021; 64 (5) : 2669-2677
- 12) 薬効薬理試験(YYYY年MM月DD日承認,CTD2.6.2.2)
- 13) Saito Y, et al.: Br J Cancer. 2020;122 (5) :658-667

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL 0120-20-4527

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 申請する効能又は効果（案）

がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

1.8.2.2 申請する効能又は効果（案）の設定根拠

がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍（GIST）に対するピミテスピブ（TAS-116、以下、本剤）の臨床的有用性は、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性/切除不能 GIST を有する患者を対象として、本剤+ベストサポーターケア（BSC）（以下、TAS-116 群）とプラセボ+BSC（以下、プラセボ群）の有効性及び安全性を比較評価する、二重盲検、並行群間、ランダム化、多施設共同第 3 相試験（10058030 試験）において示された。

本試験の主要評価項目である盲検化中央画像判定による無増悪生存期間（PFS）中央値は、TAS-116 群で 2.8 ヶ月 [95%信頼区間（以下、CI）：1.6–2.9 ヶ月]、プラセボ群で 1.4 ヶ月（95% CI：0.9–1.8 ヶ月）で、前治療数及び年齢を層別因子とした層別 log-rank 検定で片側 $p = 0.006$ 、プラセボ群に対する TAS-116 群のハザード比（HR）は 0.51（95% CI：0.30–0.87）であり、プラセボ群と比較して TAS-116 群で統計的に有意に PFS を延長した。

副次評価項目である全生存期間（OS）中央値は、TAS-116 群で 13.8 ヶ月 [（95% CI：9.2 ヶ月–算出不能（以下、NC）]、プラセボ群で 9.6 ヶ月（95% CI：5.5 ヶ月–NC）で、log-rank 検定により片側 $p = 0.081$ 、HR = 0.63（95% CI：0.32–1.21）であり、本剤のクロスオーバーを許容した試験デザインではあったが、TAS-116 群はプラセボ群に対して OS の延長傾向を示した。

本剤の PFS 及び OS の延長効果を踏まえると、本剤は標準治療が確立していない、イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性/切除不能 GIST を有する患者に対して臨床的有用性を示したことから、本効能又は効果（案）とした。

1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.3.1 効能又は効果に関連する注意（案）

- ・ 5.1 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。
- ・ 5.2 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。

1.8.2.3.2 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

- ・ 5.1 10058030 試験ではイマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブによる治療歴のある患者を対象にしていることから設定した。
- ・ 5.2 本剤の補助療法としての有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していないため、設定した。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 申請する用法及び用量（案）

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。

1.8.3.2 申請する用法及び用量（案）の設定根拠

固形癌患者を対象とした第 1 相試験（10058010 試験）において、本剤の忍容性の評価、推奨用量の検討等を実施した。その結果、本剤 160 mg/day を 5 日間連日投与 2 日間休薬で服用する

用法及び用量を、推奨用法用量の一つとして決定した。本推奨用法用量では、減量や対症療法に加え、経口剤である利点を活かして、適切な休薬及び速やかな投与再開判断に基づき、副作用に応じた投与が可能であった。

イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性/切除不能 GIST を有する患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価する、非盲検、単群の第 2 相試験（10058020 試験）を実施した。目標患者数を 40 名とし、本剤を推奨用法用量の 160 mg/day を 5 日間連日投与 2 日間休薬で投与した。主要評価項目の中央画像判定に基づく PFS は主解析の結果、4.4 ヶ月（95% CI 2.8–6.0 ヶ月）であり、臨床的有効性が示され、主な副作用は、下痢、食欲減退、血清クレアチニン上昇及び悪心で、休薬や減量で管理可能な安全性プロファイルが確認された。

10058020 試験の結果を受け、同じ用法用量で、同一の患者集団（イマチニブ、スニチニブ及びレゴラフェニブに不応又は不耐の転移性/切除不能 GIST を有する患者）を対象とし、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化第 3 相試験（10058030 試験）を実施した。その結果、TAS-116 群はプラセボ群と比較して有意に PFS を延長した（第 1.8.2.2 項）。安全性について、盲検投与期間及び又は非盲検投与期間で本剤を投与した患者において認められた主な副作用は、下痢（72.0%）、食欲減退（29.3%）、血中クレアチニン増加（28.0%）、倦怠感（26.7%）、悪心（25.3%）、腎機能障害（13.3%）、夜盲（12.0%）であった。発現割合が 5%以上のグレード 3 以上の副作用は、下痢（16.0%）、貧血（5.3%）であり、重篤な副作用の発現割合は 10.7%であった。休薬に至った副作用の発現割合は 54.7%、減量に至った副作用の発現割合は 34.7%であったが、中止に至った副作用の発現割合は 4%であり、死亡に至った副作用は認めなかった。

したがって、160 mg/day を開始用量として 5 日間連日投与 2 日間休薬で服用する用法及び用量は、臨床的有効性が確認され、更に許容可能な安全性プロファイルで、多くの副作用が適切な処置により管理可能であったことから、本用法及び用量を申請する用法及び用量（案）とした。

1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.3.1 用法及び用量に関連する注意（案）

- ・ 7.1 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。
- ・ 7.2 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。
- ・ 7.3 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	用量
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 ^{注)}	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。

注) グレードはNCI-CTCAE Ver. 4.03に準じる

1.8.3.3.2 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

用法及び用量に関連する注意（案）	設定根拠
7.1 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。	7.1 申請する効能又は効果（案）の対象疾患において、他の抗悪性腫瘍剤との併用としての有効性及び安全性を評価する臨床試験は本申請時点で実施していないため、設定した。
7.2 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。[16.2.1 参照]	7.2 本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討した10058040試験の結果から、空腹時投与と比較して、摂食下投与で C_{max} は約1.9倍、 AUC_{inf} は約1.6倍上昇し、 T_{max} は有意に遅延を認めた。そのため、本剤は空腹時に投与し、少なくとも投与前2時間及び投与後1時間は食物の摂取を避ける必要があると考えた。
7.3 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。	7.3 10058030試験において当該基準とほぼ同様の休薬・減量基準を設定した。その結果、盲検投与期間及び/又は非

	<p>盲検投与期間において、本剤が投与された患者で休薬に至った主な副作用は、下痢（26.7%）、血中クレアチニン増加（9.3%）、悪心、倦怠感、AST 増加及び食欲減退（各 5.3%）であり、減量に至った主な副作用は、下痢（12.0%）であった。投与中止に至った主な副作用は網膜静脈閉塞、肝障害及び薬疹（各 1.3%）であった。10058030 試験で最も発現頻度が高く、本剤の重要な特定されたリスクである重度の下痢については、投与中止に至った患者を認めなかったが、グレード 3 以上の副作用は 16.0%であり、入院治療を要した患者 1 名を認め、休薬や減量に至った副作用の発現状況も踏まえて、より慎重に適切な処置が必要と考えた。グレード 2 でも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、またグレード 3 以上に至って本剤を休薬した場合、グレード 1 以下に回復するまで休薬し、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ことを推奨することとした。</p> <p>眼障害については、グレード 3 以上の副作用は発現しなかったが、眼障害により投与中止に至った TAS-116 群の副作用は網膜静脈閉塞（1.3%）であり、眼障害により休薬に至った副作用は 5.3%で、網膜静脈閉塞、網膜症、霧視、視力障害各 1 名、眼障害により減量に至った副作用は 4.0%で、網膜症、霧視、視力障害各 1 名であった。重要な特定されたリスクである眼障害は患者の日常生活に影響を与える可能性があり、より慎重に適切な処置を行う必要があると考え、グレード 2 以上に至って本剤を休薬した場合、グレード 1 以下に回</p>
--	---

	復するまで休薬し，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ことを明記した。
--	---

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1. 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。</p>	<p>1. 患者の安全確保及び適正使用の推進のために、抗悪性腫瘍剤の一般的な記載に準じて設定した。</p>
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>2. 過敏症が発現する可能性があること、医薬品の一般的な注意事項に準じて設定した。</p>
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 重度の下痢があらわれることがあるので、定期的に症状を確認するなど、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.1 参照]</p> <p>8.2 眼障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に眼の異常の有無を確認し、必要に応じて検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.2 参照]</p>	<p>8.1 10058030 試験及び安全性併合解析において、グレード3以上の下痢が発現しており、重度の下痢により脱水をきたし、重篤な腎障害を発現し入院に至った患者が2名報告された。重症化する可能性があることを注意喚起し、定期的に症状を確認するなど患者の状態を十分に観察することを促すために設定した。</p> <p>8.2 臨床試験では、夜盲、霧視、視力障害等の眼障害が高頻度に発現しており、患者の日常生活への影響を踏まえリスクベネフィットに影響を与える可能性があるため、定期的に眼の異常の有無を確認するなど、患者の状態を十分に観察することを促すために設定した。</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>.</p> <p>9.3. 肝機能障害患者 本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、中等度（総ビリルビン</p>	<p>9.3 肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上</p>

<p>ンが基準値上限の 1.5 倍より高い) の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.4. 生殖能を有する者</p> <p>9.4.1 生殖可能な患者に投与する必要がある場合には、生殖機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。動物実験（ラット）で膈上皮のアポトーシス小体増加、卵巣の多巣性嚢胞、白斑、黄体減少及び間質腺増生が報告されている。動物実験（ラット及びイヌ）で精細管変性及び副生殖腺の萎縮性変化、精巣上体での精子減少を伴う胚上皮の変性/壊死が報告されている¹⁾。</p> <p>9.4.2 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]</p> <p>9.4.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[15.2 参照]</p>	<p>昇する可能性がある。GIST 患者の安全性併合解析において登録時の肝機能別（正常，軽度）の有害事象及び副作用発現割合を比較検討した結果，グレード 3 以上の有害事象及び副作用の発現割合は，登録時の肝機能障害の重症度に比例して高くなった。臨床試験の登録基準より中等度及び重度の肝機能障害を有する患者の安全性情報が得られていないことから肝障害患者の安全性プロファイルが確立されていないことを踏まえ設定した。</p> <p>9.4.1 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験の結果，雄性及び雌性生殖器への影響が認められたことから設定した。</p> <p>9.4.2 ラットを用いた生殖発生毒性試験の結果，胚・胎児に対して発育抑制作用，催奇形性及び胎生致死が認められたことから設定した。遺伝毒性試験成績から，染色体構造異常誘発作用が認められた。また，ラットを用いた反復投与毒性試験の結果，雌性生殖器への影響が認められ，雌性受胎能へ影響を与える可能性があると考えられたことから設定した。</p> <p>9.4.3 遺伝毒性試験成績から，染色体構造異常誘発作用が認められた。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験の結果，雄性生殖器への影響が認められ，雄性受胎能へ影響を与える可能</p>
--	---

<p>9.5. 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。ラットの胚・胎児発生試験において、臨床曝露量（AUC）以下の曝露量で胚・胎児に対して発育抑制、催奇形性及び胎性致死が認められている²⁾。[9.4.2 参照]</p> <p>9.6. 授乳婦 授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。</p> <p>9.7. 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>	<p>性があると考えられたことから設定した。</p> <p>9.5 本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への臨床使用経験はないが、ラットを用いた生殖発生毒性試験の結果、胚・胎児に対して発育抑制作用、催奇形性及び胎性致死が認められ、本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与した場合には、胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。がん化学療法後に増悪した GIST は予後不良な疾患であり、更に他の治療選択肢が極めて限られていることを踏まえ設定した。</p> <p>9.6 非臨床試験又はヒトで乳汁移行に関するデータはないが、本剤は脂溶性が比較的高い低分子化合物であること、また BCRP の基質でもあることから乳汁に移行する可能性があり、本剤の薬理作用からヒトで哺乳中の児における影響が懸念されるため、本剤の投与中は授乳しないことが望ましいと考え設定した。</p> <p>9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。</p>									
<p>10. 相互作用</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="204 1585 790 2098"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、アルプラゾラム、アトルバスタチン等 [16.7.1 参照]</td> <td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td> <td>本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>MATE1 及び MATE2-K の基質となる薬剤 メトホルミン、ビルシカイニド、プロカインアミド等 [16.7.1 参照]</td> <td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td> <td>本剤が MATE1 及び MATE2-K を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、アルプラゾラム、アトルバスタチン等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	MATE1 及び MATE2-K の基質となる薬剤 メトホルミン、ビルシカイニド、プロカインアミド等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が MATE1 及び MATE2-K を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	<p>10.2. 薬物相互作用に関する臨床薬理試験は実施されていないが、非臨床試験データ及び生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づき、本剤の使用に際しては注意する必要があるため設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
CYP3A の基質となる薬剤 ミダゾラム、アルプラゾラム、アトルバスタチン等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が CYP3A を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。								
MATE1 及び MATE2-K の基質となる薬剤 メトホルミン、ビルシカイニド、プロカインアミド等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤が MATE1 及び MATE2-K を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。								

<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 重度の下痢 重度の下痢（16.0%）より脱水をきたし、重篤な腎障害があらわれることがある。[7.3, 8.1 参照]</p> <p>11.1.2 眼障害 夜盲（12.0%）、霧視（5.3%）、視力障害（5.3%）、網膜静脈閉塞（1.3%）、網膜症（1.3%）、後天性色覚異常（1.3%）等があらわれることがある。 [7.3, 8.2 参照]</p> <p>11.1.3 出血 腹腔内出血（1.3%）、出血性十二指腸潰瘍（1.3%）等があらわれることがある。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="204 1713 831 2087"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>5～10%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td></td> <td>発声障害</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>貧血</td> <td>血小板数減少</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td>味覚障害</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALT 上昇, AST 上昇, 肝障害</td> <td>血中ビリルビン増加, ALP 増加</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>肺炎</td> </tr> <tr> <td>腎臓・泌尿器</td> <td>腎機能障害, 血中クレアチニン増加</td> <td></td> <td>膀胱炎, 排尿困難, 蛋白尿</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	5～10%未満	5%未満	精神神経系			発声障害	血液		貧血	血小板数減少	感覚器	味覚障害			肝臓		ALT 上昇, AST 上昇, 肝障害	血中ビリルビン増加, ALP 増加	呼吸器			肺炎	腎臓・泌尿器	腎機能障害, 血中クレアチニン増加		膀胱炎, 排尿困難, 蛋白尿	<p>11.1 頻度は国内第3相臨床試験の盲検投与期間及び又は非盲検投与期間75名に発現した副作用に基づき記載した。</p> <p>11.1.1 臨床試験では、グレード3以上の下痢が発現しており、重度の下痢より脱水をきたし、重篤な腎障害を発現し入院に至った2例が報告された。重症化する可能性があることを注意喚起し、定期的に症状を確認するなど十分な観察を促すために設定した。</p> <p>11.1.2 臨床試験では、夜盲、霧視、視力障害等の眼障害が高頻度に発現しており、患者の日常生活への影響を踏まえリスクベネフィットに影響を与える可能性があるため、定期的に症状を確認するなど十分な観察を促すために設定した。</p> <p>11.1.3 臨床試験では、有害事象の発現割合がプラセボ群に比べ本剤投与群において高い割合で認められたこと、本剤との因果関係が否定できない重篤な腹腔内出血、出血性十二指腸潰瘍が発現していることから、注意喚起し、定期的に症状を確認するなど十分な観察を促すために設定した。</p> <p>11.2 10058030 試験の盲検投与期間及び又は非盲検投与期間で本剤を投与した患者75例に発現した副作用に基づき記載した。基本的に2例以上に発現した副作用を記載した。1例のみに発現した副作用は安全性併合解析で類似事象を検討した。検討した類似事象は以下のとおりである。その他の</p>
	10%以上	5～10%未満	5%未満																										
精神神経系			発声障害																										
血液		貧血	血小板数減少																										
感覚器	味覚障害																												
肝臓		ALT 上昇, AST 上昇, 肝障害	血中ビリルビン増加, ALP 増加																										
呼吸器			肺炎																										
腎臓・泌尿器	腎機能障害, 血中クレアチニン増加		膀胱炎, 排尿困難, 蛋白尿																										

	(28.0%)			副作用に記載の事象名及び括弧内に類似事象を示した。 腹痛（腹痛，上腹部痛，下腹部痛），浮腫（浮腫，末梢性浮腫），肝障害（肝障害，肝機能異常，肝酵素上昇），血中リン減少（血中リン減少，低リン血症），味覚障害（味覚障害，味覚不全），発疹（発疹，薬疹）
消化器	下痢 (72.0%)， 食欲減退 (29.3%)， 悪心 (25.3%)	嘔吐	腹部不快感，腹痛，口内乾燥，消化不良，腸炎，口内炎	
皮膚		発疹	脱毛症，ざ瘡様皮膚炎，湿疹，そう痒症，斑状丘疹状皮疹	
その他	倦怠感 (26.7%)		甲状腺機能低下症，浮腫，発熱，LDH増加，体重減少，脱水，低カリウム血症，血中リン減少	
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。				14.1 日本製薬団体連合会の申し合わせ事項に基づき設定した。

ジェセリ錠, 40 mg

(ピミテスピブ)

第 1 部 (モジュール 1) : 申請書等行政情報

及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

大鵬薬品工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

令和2年11月9日付薬生薬審発1109第7号により通知された。

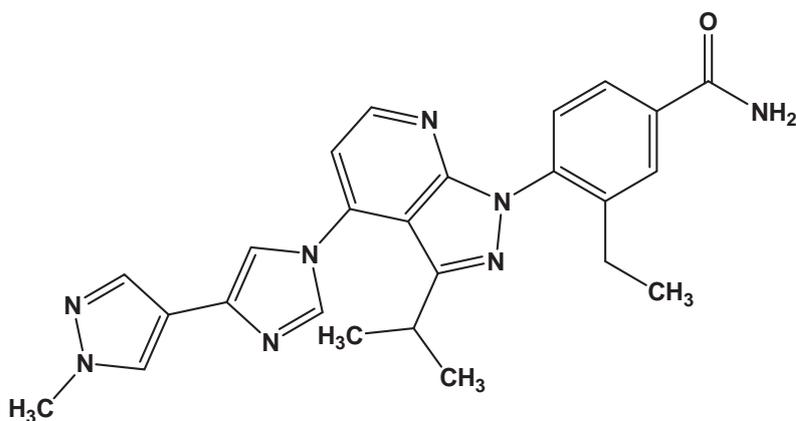
JAN (日本名) : ピミテスピブ

JAN (英名) : Pimitespib

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

化学名 (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

構造式 :



1.9.2 INN

pimitespib

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

[RECOMMENDED INN: List 83, WHO Drug Information, Vol.34, No.1, p93, 2020]

ジェセリ錠, 40 mg

(ピミテスピブ)

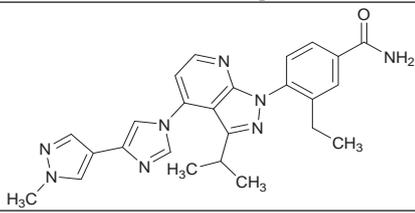
第 1 部 (モジュール 1) : 申請書等行政情報

及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大鵬薬品工業株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	日本名：3-エチル-4-{4-[4-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-1-イル]-3-(プロパン-2-イル)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-1-イル}ベンズアミド（別名ピミテスピブ） 英名：3-Ethyl-4-{4-[4-(1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)-1 <i>H</i> -imidazol-1-yl]-3-(propan-2-yl)-1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-1-yl}benzamide（別名 Pimitespib）						
構造式							
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．						
劇薬等の指定							
市販名及び有効成分・分量	原体：ピミテスピブ 製剤：ジェセリ錠 40 mg（1錠中にピミテスピブ 40 mg 含有）						
毒性	急性	動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)			
		ラット (♂♀)	経口	12			
		イヌ (♂)	経口	15			
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量* (mg/kg/day)	主な所見
		ラット	14日間	経口	0, 6, 9, 12, 15	6	軟便，血小板数減少，AST・ALTの増加，肝臓の胆管上皮腫脹，肝細胞の変性/壊死，骨端軟骨板の肥厚，骨梁の減少，胸腺のアポトーシス小体増加，脾臓の髄外造血減少，精細管変性など
			28日間	経口	0, 4, 8, 12	4	便性状異常，血小板数減少，AST・ALT・ALP・γ-GTPの増加，胆管上皮腫脹，肝細胞の変性/壊死，骨端軟骨板の肥厚，骨梁の減少，骨髄造血細胞の減少，胸腺・脾臓の萎縮性変化，膈上皮のアポトーシス小体増加など
			91日間	経口	0, 2, 4, 8	<2	血小板数減少，AST・ALT・ALP・γ-GTP・総ビリルビンの増加，胆管上皮腫脹，小葉中間帯性肝細胞空胞化，副腎のうっ血/出血・変性/壊死，骨髄造血細胞の減少，胸腺・パイエル板の萎縮性変化，脾臓の髄外造血減少，卵巣の多巣性嚢胞・黄体減少など
	*ピミテスピブに起因した所見が認められなかった用量を無毒性量として記載した。						

毒性 (続き)	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量* (mg/kg/day)	主な所見
		イヌ	22 日間	経口	0, 9, 12, 15, 20	<9	リンパ造血系の萎縮性変化, 胃幽門部及び毛包のアポトーシス小体増加, 十二指腸の変性/壊死巣, 消化管固有層のうっ血, 精巢胚上皮の変性/壊死など
			28 日間	経口	0, 3, 6, 12	3	便性状異常, 赤血球・リンパ球減少, 骨髓造血細胞の増加, 胸腺・バリエル板の萎縮, 十二指腸乳頭・空腸・回腸粘膜固有層の炎症細胞浸潤・出血・変性/壊死, 胆嚢粘膜の粘液貯留・アポトーシス小体増加, 腎皮質の多巣性好塩基性尿細管など
			91 日間	経口	0, 1, 3, 6	6	特記すべき変化なし
			91 日間	経口	0, 9, 12	<9	赤血球減少, 白血球系増加, 胸腺の萎縮, 骨髓造血細胞の増加, 脾臓・バリエル板の萎縮性変化, 消化管・胆嚢粘膜の単細胞壊死増加, ALP・ γ -GTP 増加, 十二指腸部総胆管の炎症・壊死・単細胞壊死, 精巢胚上皮の変性/壊死, 脱毛・紅斑・痂皮などの皮膚障害など
	*ピミテスピブに起因した所見が認められなかった用量を無毒性量として記載した。						
副作用	消化管間質腫瘍患者を対象とした第3相試験 (10058030 試験) において, 臨床検査値異常を含む副作用の発現率は 93.3% (70/75 名) であった。						
			副作用		件数 (%)		
			下痢		54 (72.0%)		
			食欲減退		22 (29.3%)		
			血中クレアチニン増加		21 (28.0%)		
			倦怠感		20 (26.7%)		
			悪心		19 (25.3%)		
			腎機能障害		10 (13.3%)		
会社	大鵬薬品工業株式会社						

ジェセリ錠, 40 mg

(ピミテスピブ)

第 1 部 (モジュール 1) : 申請書等行政情報

及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

大鵬薬品工業株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

CTD No.- 資料番号	表題	実施場所 (国内/海外)	評価/参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.S.1	一般情報			
3.2.S.1.1	名称	—	評価	無
3.2.S.1.2	構造	—	評価	無
3.2.S.1.3	一般特性	大鵬薬品工業株式会社 合成技術研究所 株式会社 [REDACTED] [REDACTED]	評価	無
3.2.S.2	製造			
3.2.S.2.1	製造業者	—	評価	無
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	—	評価	無
3.2.S.2.3.1	出発物質の管理	大鵬薬品工業株式会社 合成技術研究所 [REDACTED] 株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.S.2.3.2	その他の原材料の管理	—	評価	無
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	大鵬薬品工業株式会社 合成技術研究所 [REDACTED] 株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	—	評価	無

CTD No.- 資料番号	表題	実施場所 (国内/海外)	評価/参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	大鵬薬品工業株式会社 合成技術研究所 株式会社 株式会社 株式会社 株式会社	評価	無
3.2.S.3	特性			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	大鵬薬品工業株式会社 合成技術研究所 株式会社 株式会社 株式会社	評価	無
3.2.S.3.2	不純物	大鵬薬品工業株式会社 合成技術研究所 株式会社 株式会社 Co., LTD	評価	無
3.2.S.4	原薬の管理			
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	大鵬薬品工業株式会社 合成技術研究所	評価	無
3.2.S.4.2	試験方法 (分析方法)	大鵬薬品工業株式会社 合成技術研究所	評価	無

CTD No.- 資料番号	表題	実施場所 (国内/海外)	評価/参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.S.4.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション	大鵬薬品工業株式会社 合成技術研究所 株式会社 [REDACTED] [REDACTED]	評価	無
3.2.S.4.4	ロット分析	大鵬薬品工業株式会社 合成技術研究所 株式会社 [REDACTED] [REDACTED]	評価	無
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	大鵬薬品工業株式会社 合成技術研究所 株式会社 [REDACTED] [REDACTED]	評価	無
3.2.S.5	標準品又は標準物質	大鵬薬品工業株式会社 合成技術研究所 株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.S.6	容器及び施栓系	株式会社 [REDACTED] 株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.S.7	安定性			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	大鵬薬品工業株式会社 合成技術研究所 株式会社 [REDACTED] [REDACTED]	評価	無

CTD No.- 資料番号	表題	実施場所 (国内/海外)	評価/参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	評価	無
3.2.S.7.3.1	長期保存試験	株式会社 ████████████████████	評価	無
3.2.S.7.3.2	加速試験	株式会社 ████████████████████	評価	無
3.2.S.7.3.3	苛酷試験	株式会社 ████████████████████ ████████████████████	評価	無

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	表題	実施場所 (国内/海外)	評価/参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.P.1	製剤及び処方	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.2	製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1	製剤成分			
3.2.P.2.1.1	原薬	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.2.1.2	添加剤	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.2.2	製剤			
3.2.P.2.2.1	製剤設計	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.2.2.2	過量仕込み	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.2.2.3	物理的・化学的及び生物学的性質	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	大鵬薬品工業株式会社 株式会社	評価	無
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.3	製造			
3.2.P.3.1	製造者	株式会社	評価	無
3.2.P.3.2	製造処方	株式会社	評価	無
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	株式会社	評価	無
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	株式会社	評価	無
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所 株式会社	評価	無

CTD No.- 資料番号	表題	実施場所 (国内/海外)	評価/参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.P.4	添加剤の管理	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.5	製剤の管理			
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.5.2	試験方法 (分析方法)	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.5.3.1	確認試験の分析法バリデーション	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所 株式会社	評価	無
3.2.P.5.3.2	純度試験 類縁物質の分析法バリデーション	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所 株式会社	評価	無
3.2.P.5.3.3	純度試験 元素不純物の分析法バリデーション	株式会社	評価	無
3.2.P.5.3.4	水分の分析法バリデーション	株式会社	評価	無
3.2.P.5.3.5	含量均一性試験の分析法バリデーション	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所 株式会社	評価	無
3.2.P.5.3.6	微生物限度試験の分析法バリデーション	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所 株式会社	評価	無
3.2.P.5.3.7	溶出性の分析法バリデーション	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無

CTD No.- 資料番号	表題	実施場所 (国内/海外)	評価/参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.P.5.3.8	定量法の分析法バリデーション	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所 株式会社	評価	無
3.2.P.5.4.1	ロット分析 (臨床試験用)	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所 大鵬薬品工業株式会社 CTM 部 株式会社	評価	無
3.2.P.5.4.2	ロット分析 (規格設定及び安定性試験用)	株式会社	評価	無
3.2.P.5.5	不純物の特性	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所 株式会社 株式会社	評価	無
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所 株式会社 株式会社	評価	無
3.2.P.6	標準品又は標準物質	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.7	容器及び施栓系	大鵬薬品工業株式会社 製剤研究所	評価	無
3.2.P.8	安定性			

CTD No.- 資料番号	表題	実施場所 (国内/海外)	評価/参考の別	申請電子データ 提出有無
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	大鵬薬品工業株式会社 CTM 部 株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	大鵬薬品工業株式会社 CTM 部	評価	無
3.2.P.8.3.1	安定性試験に用いた規格及び試験方法	大鵬薬品工業株式会社 CTM 部 株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.8.3.2	長期保存試験	株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.8.3.3	加速試験	株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.8.3.4	苛酷試験 (熱)	株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.8.3.5	苛酷試験 (熱及び湿度)	株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.8.3.6	苛酷試験 (光)	株式会社 [REDACTED]	評価	無
3.2.P.8.3.7	温度サイクル試験	株式会社 [REDACTED]	評価	無

3.2.A その他

該当なし

3.3 参考文献

該当なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.1.1	効力を裏付ける試験					
4.2.1.1.1	TE2-14-19-001	Binding study of TAS-116 to human heat shock protein 90 (HSP90) family proteins, HSP90 α and HSP90 β	2019/9/18～ 2020/4/17	大鵬薬品工業株 式会社	評価	無
4.2.1.1.2	25-19-002	Evaluation of the effects of TAS-116 on the expression of HSP90 client proteins in human cancer cell lines	2019/2/8～ 2019/6/3	大鵬薬品工業株 式会社	評価	無
4.2.1.1.3	25-19-001	Evaluation of growth inhibitory activity of TAS-116 in human cancer cell lines	2019/2/4～ 2019/5/20	大鵬薬品工業株 式会社	評価	無
4.2.1.1.4	19TA01	Antitumor effect of TAS-116 in a nude mouse xenograft model of human gastrointestinal stromal tumor GIST-T1	2019/2/7～ 2019/8/30	大鵬薬品工業株 式会社	評価	無
4.2.1.1.5	19TA02	Antitumor effect of TAS-116 in a nude mouse xenograft model of HER2-positive human gastric cancer NCI-N87	2019/2/21～ 2019/9/27	大鵬薬品工業株 式会社	評価	無
4.2.1.3	安全性薬理試験					
4.2.1.3.1	8067	Safety pharmacology study of TAS-116 - Effects on the central nervous system in rats	2012/11/6～ 2013/3/13	NISSEI BILIS (国内)	評価	無
4.2.1.3.2	8070	Safety pharmacology study of TAS-116 - Effects on hERG channels in HEK293 cells	2012/11/6～ 2013/3/13	NISSEI BILIS (国内)	評価	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.1.3.3	8069	Safety pharmacology study of TAS-116 - Effects on the cardiovascular system in conscious dogs	2012/11/1～ 2013/3/13	NISSEI BILIS (国内)	評価	無
4.2.1.3.4	8068	Safety pharmacology study of TAS-116 - Effects on the respiratory system in rats	2012/11/6～ 2013/3/13	NISSEI BILIS (国内)	評価	無

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	評価/参 考の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1.1	12CB08	HPLC を用いたラット血漿中 TAS-116 濃度定量法バリデーション	2012/3/8～ 2012/6/29	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.2.1.2	12CB10	ラット血漿中及び標準溶液中 TAS-116 の長期保存安定性	2012/3/8～ 2012/8/31	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.2.1.3	■13051221	Validation of High-performance Liquid Chromatography (HPLC) Method for the Determination of TAS-116 in Rat Plasma	2013/7/22～ 2013/8/23	■ ■ (国内)	評価	無
4.2.2.1.4	12CB09	HPLC を用いたイヌ血漿中 TAS-116 濃度定量法バリデーション	2012/3/8～ 2012/6/29	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.2.1.5	12CB11	イヌ血漿中 TAS-116 の長期保存安定性	2012/3/8～ 2012/8/31	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.2.3	分布					
4.2.2.3.1	■-361	Quantitative Whole-Body Autoradiography after Single Oral Administration of [¹⁴ C]TAS-116 to Male Rats	2012/10/18～ 2013/1/18	■ Co., Ltd (国内)	評価	無
4.2.2.3.2	■-8313-■	Quantitative Whole-body Autoradiography after Single Oral Administration of [¹⁴ C]TAS-116 to Male Pigmented Rats	2019/5/22～ 2019/9/24	■ Co., Ltd (国内)	評価	無
4.2.2.3.3	19DB20	In vitro investigation of blood distribution and plasma protein binding of TAS-116	2019/12/16～ 2020/5/13	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.2.4	代謝					

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	評価/参 考の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.2.4.1	19DB14	In vivo metabolite profiling of TAS-116 in rat and dog	2019/10/17～ 2020/6/12	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.2.4.2	19DB15	In vitro metabolite profiling of TAS-116 in rat, dog, and human	2019/10/16～ 2020/6/2	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.2.4.3	20DB06	Identification of hepatic enzymes involved in TAS-116 metabolism in human	2020/3/27～ 2020/10/16	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.5.1	■■-8314-■■	Excretion Study of [¹⁴ C]TAS-116 after Single Oral administration to Male Rats	2019/5/22～ 2019/9/24	■■■■ Co., Ltd (国内)	評価	無
4.2.2.5.2	■■-428	Excretion Study of [¹⁴ C]TAS-116 after Single Oral Administration to Male Dogs	2019/7/5～ 2019/11/13	■■■■ Co., Ltd (国内)	評価	無
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)						
4.2.2.6.1	19DB22	In vitro evaluation of TAS-116 as an inhibitor of cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes	2019/9/26～ 2020/5/1	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.2.6.2	19DB02	Investigation of the CYP induction potential of TAS-116 using cryopreserved human hepatocytes	2019/2/22～ 2019/10/2	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.2.6.3	18DB25	In vitro investigation of inhibition of P-gp and BCRP by TAS-116	2019/3/8～ 2019/10/1	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.2.6.4	■■-1766-■■	In vitro investigation of the potential for TAS-116 to inhibit SLC transporters and to act as a substrate for hepatic uptake transporters	2019/11/6～ 2020/4/20	■■■■ Co., Ltd (国内)	評価	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	評価/参 考の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.2.6.5	19DB18	In Vitro Evaluation of Cell Membrane Permeability and Transcellular Transport via P-gp/BCRP of TAS-116	2019/9/25～ 2020/9/2	大鵬薬品工業株式会社	評価	無

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.3.2	反復投与毒性試験					
4.2.3.2.1	12CB04	A 2-Week Oral Repeated Dose Toxicity Preliminary Study of TAS-116 in Rats	2012/1/7～ 2012/6/29	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.3.2.2	12CA04	A 4-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of TAS-116 in Rats with a 4-Week Recovery Period	2012/5/16～ 2013/3/29	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.3.2.3	13CA30	A 13-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of TAS-116 in Rats	2013/8/29～ 2014/7/18	大鵬薬品工業株式会 社, JCL Bioassay Corporation (国内)	評価	無
4.2.3.2.4	12CB06	A 2-Week Oral Repeated Dose Toxicity Preliminary Study of TAS-116 in Dogs	2012/2/16～ 2012/9/20	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.3.2.5	12CA03	A 4-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of TAS-116 in Dogs with a 4-Week Recovery Period	2012/5/14～ 2013/3/27	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.3.2.6	16CA02	A 13-Week Oral Repeated Dose Toxicity Study of TAS-116 in Dogs	2016/2/2～ 2017/1/25	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.3.2.7	19CA01	A 13-Week Oral Repeated High Dose Toxicity Study of TAS-116 in Dogs	2019/1/10～ 2020/1/31	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.3.3	遺伝毒性試験					
4.2.3.3.1	In Vitro 試験					
4.2.3.3.1.1	12CA10	Reverse Mutation Test of TAS-116 in Bacteria	2012/11/29～ 2013/4/12	大鵬薬品工業株式会社	評価	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
4.2.3.3.1.2	12CA11	Chromosomal Aberration Test of TAS-116 in CHL/IU Cells	2012/11/29～ 2013/4/12	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.3.3.2 In Vivo 試験						
4.2.3.3.2.1	14CA07	Micronucleus Test of TAS-116 in Rats	2014/4/4～ 2014/8/28	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1	16CB03	Reproductive and Developmental Toxicity Study of TAS-116 - A Preliminary Study for Effects on Embryo-Fetal Development by Oral Administration in Rats-	2016/4/26～ 2016/10/31	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.3.5.2.2	17CA01	Reproductive and Developmental Toxicity Study of TAS-116 - A Study for Effects on Embryo-Fetal Development by Oral Administration in Rats-	2017/2/1～ 2017/12/27	大鵬薬品工業株式会社	評価	無
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.7 その他の試験						
4.2.3.7.1	B120980	In vitro 3T3 NRU phototoxicity test of TAS-116	2012/11/27～ 2013/3/8	Mitsubishi Chemical Medience Corporation (国内)	評価	無

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者/表題/掲載誌・その他
4.3.1	Burrows F, Zhang H, Kamal A. HSP90 activation and cell cycle regulation. <i>Cell Cycle</i> . 2004;3:1530-1536.
4.3.2	Glaze ER, Lambert AL, Smith AC, Page JG, Johnson WD, McCormick DL. Preclinical toxicity of a geldanamycin analog, 17-(dimethylaminoethylamino)-17-demethoxygeldanamycin (17-DMAG), in rats and dogs: potential clinical relevance. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> . 2005;56:637-647.
4.3.3	Jhaveri K, Taldone T, Modi S, Chiosis G. Advances in the clinical development of heat shock protein 90 (Hsp90) inhibitors in cancers. <i>Biochim Biophys Acta</i> . 2012;1823:742-755.
4.3.4	Neckers L, Workman P. Hsp90 molecular chaperone inhibitors: are we there yet? <i>Clin Cancer Res</i> . 2012;18:64-76.
4.3.5	Saito Y, Takahashi T, Obata Y, Nishida T, Ohkubo S, Nakagawa F, et al. TAS-116 inhibits oncogenic KIT signalling on the Golgi in both imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours. <i>Br J Cancer</i> . 2020;122:658-667.
4.3.6	Scaltriti M, Dawood S, Cortes J. Molecular pathways: targeting hsp90--who benefits and who does not. <i>Clin Cancer Res</i> . 2012;18:4508-4513.
4.3.7	Serrano C, Fletcher JA. Overcoming heterogeneity in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. <i>Oncotarget</i> . 2019;10:6286-6287.
4.3.8	Supko JG, Hickman RL, Grever MR, Malspeis L. Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumor agent. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> . 1995;36:305-315.
4.3.9	Welch WJ, Feramisco JR. Purification of the major mammalian heat shock proteins. <i>J Biol Chem</i> . 1982;257:14949-14959.
4.3.10	Matsui Y, Inomata M, Tojigamori M, Sonoda K, Shiraishi N, Kitano S. Suppression of tumor growth in human gastric cancer with HER2 overexpression by an anti-HER2 antibody in a murine model. <i>Int J Oncol</i> . 2005;27:681-685.
4.3.11	Mühlhberg T, Ketzler J, Heinrich MC, Grunewald S, Marino-Enriquez A, Trautmann M, et al. KIT-dependent and KIT-independent genomic heterogeneity of resistance in gastrointestinal stromal tumors — TORC1/2 inhibition as salvage strategy. <i>Mol Cancer Ther</i> . 2019;18 :1985-1996.
4.3.12	Yoshimura C, Nagatoishi S, Kuroda D, Kodama Y, Uno T, Kitade M, et al. Thermodynamic dissection of potency and selectivity of cytosolic Hsp90 inhibitors. <i>J Med Chem</i> . 2021;64:2669-2677.
4.3.13	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	評価／参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	—	—	—	—

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	評価／参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書						
5.3.1.1.1	10058040	進行固形がん患者を対象とする TAS-116 の製剤比較及び 食事の影響を評価する非盲検、クロスオーバー試験	2019/1/1/1 ~ 2020/1/1/1 (データ カットオフ日)	国内	評価	有
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書						
5.3.1.2.1	10058040	進行固形がん患者を対象とする TAS-116 の製剤比較及び 食事の影響を評価する非盲検、クロスオーバー試験	2019/1/1/1 ~ 2020/1/1/1 (データ カットオフ日)	国内	評価	有

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書						
5.3.1.3.1	B17B017	開発用及び申請用製剤の溶出挙動比較試験 試験報告書	2018/8/10～ 2019/1/21	国内	評価	無
5.3.1.3.2	A21A004	申請用製剤間の製法変更における溶出挙動比較試験 試験報告書	2021/3/31～ 2021/6/22	国内	評価	無
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1	CC171783	開発用及び申請用製剤の溶出挙動比較試験の分析法バリデーション	2018/7/18～ 2018/12/3	国内	評価	無
5.3.1.4.2	A21A004	申請用製剤間の溶出挙動比較試験の分析法バリデーション	2021/3/30～ 2021/8/4	国内	評価	無
5.3.1.4.3	■ 13053184	Validation for the Determination of TAS-116 Concentration in Human Plasma by High-performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC/MS/MS)	2013/7/4～ 2013/11/21	国内	評価	無
5.3.1.4.4	■ 13053186	Long-term Stability of TAS-116 in Human Plasma	2013/7/4～ 2014/8/21	国内	評価	無
5.3.1.4.5	■ 13053185	Validation for the Determination of TAS-116 Concentration in Human Urine by High-performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC/MS/MS)	2013/7/4～ 2013/12/5	国内	評価	無
5.3.1.4.6	■ 13053187	Long-term Stability of TAS-116 in Human Urine	2013/7/4～ 2014/9/9	国内	評価	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.1.4.7	■ 14043181	Partial and Cross Validation for the Determination of TAS-116 Concentration in Human Plasma and Urine by High-performance Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry (LC/MS/MS)	2014/4/17～ 2014/5/9	国内	評価	無
5.3.1.4.8	■ 150144	Partial and Cross Validation for the Determination of TAS-116 Concentration in Human Plasma by High-performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	2015/11/30～ 2016/1/7	国内	評価	無
5.3.1.4.9	■ 150146	Partial Validation for the Determination of TAS-116 Concentration in Human Urine by High-performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	2016/1/4～ 2016/1/29	国内	評価	無
5.3.1.4.10	■ 180757	Partial validation of analytical method for determination of TAS-116 in human plasma	2018/6/25～ 2018/9/10	国内	評価	無
5.3.1.4.11	17DA01	Partial validation for determination of TAS-116 in human plasma	2017/1/24～ 2017/10/13	国内	評価	無

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書						
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2.1	10058010 (Dose Escalation Phase, Expansion Phase)	A Phase I Study Evaluating TAS-116 in Patients with Advanced Solid Tumors	2014/3/■ ~ 20■/■/■	Dose Escalation Phase 国内, Expansion Phase 国内・海外	評価	有
5.3.3.2.2	10058010 (Indication Extension Phase)	A Phase 1A/1B Study Evaluating TAS-116 In Patients with Advanced Solid Tumors, Part C	2014/3/■ ~ 2019/5/■	海外	参考	無
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書						
5.3.3.5.1	20DC13	Population Pharmacokinetic Analysis for TAS-116 in Patients with Solid Tumor Cancers	20■/■/■ ~ 20■/■/■	国内	-	有
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書						
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						
5.3.4.2.1	10058050	進行固形がん患者を対象とした TAS-116 の心血管系安全性パラメータへの作用の検討	20■/■/■ ~ 20■/■/■ (データ カットオフ日)	国内	評価	有

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1	10058030	進行性の消化管間質腫瘍患者を対象とする TAS-116 のランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 多施設共同試験	2018/10/██ ~ 2020/6/23 (データ カットオフ日)	国内	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2.1	10058020	A Phase 2, Open Label, Single-Arm Study to Assess the Safety and Efficacy of TAS-116 in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) After Disease Progression on, or Intolerance to Imatinib, Sunitinib and Regorafenib	2016/5/██ ~ 20██/██/██ (データ カットオフ日)	国内	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	-	TAS-116 安全性併合解析	Report: 20██/██/██	国内	-	有
5.3.5.3.2	21DC04	Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Using Simcyp to Evaluate Drug-Drug Interaction Potential of TAS-116	20██/██/██ ~ 20██/██/██	国内	-	有
5.3.5.3.3	-	進行性の消化管間質腫瘍患者を対象とする TAS-116 の曝露一反応解析報告書	Report: 20██/██/██	国内	-	有

CTD No.- 資料番号	試験番号	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	評価/参考 の別	申請電子 データ 提出有無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	-	10058040 患者データ一覧表	-	国内	-	-
5.3.7.2	-	10058010 患者データ一覧表	-	国内・海外	-	-
5.3.7.3	-	10058050 患者データ一覧表	-	国内	-	-
5.3.7.4	-	10058030 患者データ一覧表	-	国内	-	-
5.3.7.5	-	10058020 患者データ一覧表	-	国内	-	-

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者/表題/掲載誌・その他
5.4.1	一般社団法人日本癌治療学会・日本胃癌学会・GIST研究会編. 病理診断, 内科治療: GIST 診療ガイドライン 2014 年 4 月改訂 第 3 版. 東京: 金原出版株式会社; 2014.
5.4.2	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 2. 2018.
5.4.3	Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Biellack S, Bonvalot S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2018;0 (Suppl 0):iv1-iv11.
5.4.4	Özer-Stillman I, Strand L, Chang J, Mohamed AF, Tranbarger-Freier KE. Meta-analysis for the association between overall survival and progression-free survival in gastrointestinal stromal tumor. <i>Clin Cancer Res.</i> 2015;21:295-302.
5.4.5	Belkacemi MC, Castelli C, Remita MR, Fournel P, Daurès JP. Modelling of overall survival by an association between progression-free and post-progression survival using a conditional distribution. <i>Statistical Modelling.</i> 2014;14:77-98.
5.4.6	Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen MF, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). <i>Qual Life Res.</i> 2011; 20: 1727-1736.
5.4.7	EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Third edition, 2001. https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf . Accessed 1 June 2021.
5.4.8	Korhonen P, Zuber E, Branson M, Hollaender N, Yateman N, Katskalahti T, et al. Correcting overall survival for the impact of crossover via a rank-preserving structural failure time (RPSFT) model in the RECORD-1 trial of everolimus in metastatic renal-cell carcinoma. <i>J Biopharm Stat.</i> 2012;22:1258-1271.
5.4.9	Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet.</i> 2013;381:295-302.
5.4.10	Kang YK, Ryu MH, Yoo C, Ryoo BY, Kim HJ, Lee JJ, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2013;14:1175-1182.
5.4.11	Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. <i>J Clin Oncol.</i> 1998;16:139-144.
5.4.12	U. S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function. Study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. March 2010. <i>Clinical Pharmacology, Revision 1.</i>
5.4.13	Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumor. <i>Lancet.</i> 2007;369:1731-1741.
5.4.14	Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26:5352-5359.
5.4.15	Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CDM, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26:5360-5367.
5.4.16	Nishida T, Doi T, Naito Y. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2014;15:1979-1989.

CTD No.- 資料番号	著者/表題/掲載誌・その他
5.4.17	Grunewald S, Klug LR, Mühlhberg T, Lategahn J, Falkenhorst J, Town A, et al. Resistance to avapritinib in PDGFRA-driven GIST is caused by secondary mutations in the PDGFRA kinase domain. <i>Cancer Discov.</i> 2021;11:108-125.
5.4.18	Nishida T. Therapeutic strategies for wild-type gastrointestinal stromal tumor: is it different from KIT or PDGFRA-mutated GISTs? <i>Transl Gastroenterol Hepatol.</i> 2017;2:92.
5.4.19	Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcberg J, Bauer S, Gelderblom H, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2020;21:923-934
5.4.20	Yoshimura C, Nagatoishi S, Kuroda D, Kodama Y, Uno T, Kitade M, et al. Thermodynamic dissection of potency and selectivity of cytosolic Hsp90 inhibitors. <i>J Med Chem.</i> 2021;64:2669-2677.
5.4.21	Neckers L, Workman P. Hsp90 molecular chaperone inhibitors: are we there yet? <i>Clin Cancer Res.</i> 2012;18:64-76.
5.4.22	Scaltriti M, Dawood S, Cortes J. Molecular pathways: targeting hsp90--who benefits and who does not. <i>Clin Cancer Res.</i> 2012;18:4508-4513.
5.4.23	Saito Y, Takahashi T, Obata Y, Nishida T, Ohkubo S, Nakagawa F, et al. TAS-116 inhibits oncogenic KIT signalling on the golgi in both imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours. <i>Br J Cancer.</i> 2020;122:658-667.
5.4.24	Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. <i>Lancet.</i> 2013;382:973-983.
5.4.25	Yi JH, Park BB, Kang JH, Hwang IG, Shin DB, Sym SJ, et al. Retrospective analysis of extra-gastrointestinal stromal tumors. <i>World J Gastroenterol.</i> 2015;21:1845-1850.
5.4.26	Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. <i>Gastric Cancer.</i> 2016;19:3-14.
5.4.27	Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. <i>Hum Pathol.</i> 2002;33:466-477.
5.4.28	Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. <i>N Engl J Med.</i> 2002;347:472-480.
5.4.29	Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. <i>Clin Cancer Res.</i> 2003;9:327-337.
5.4.30	Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schütz G, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. <i>Int J Cancer.</i> 2011;129:245-255.
5.4.31	Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. <i>J Am Soc Hypertens.</i> 2018;12:409-425.
5.4.32	Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. <i>EJC Suppl.</i> 2013;11:172-191.
5.4.33	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology, Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 1.2021- Oct 30, 2020. National Comprehensive Cancer Network Web site. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx . Updated 30 Oct 2020. Accessed 26 Mar 2021
5.4.34	Namløs HM, Boye K, Mishkin SJ, Barøy T, Lorenz S, Bjerkehaugen B, et al. Noninvasive Detection of ctDNA Reveals Intratumor Heterogeneity and Is Associated with Tumor Burden in Gastrointestinal Stromal Tumor. <i>Mol Cancer Ther.</i> 2018;17:2473-2480.

CTD No.- 資料番号	著者/表題/掲載誌・その他
5.4.35	Serrano C, Leal A, Kuang Y, Morgan JA, Barysaukas CM, Phallen J, et al. Phase I Study of Rapid Alternation of Sunitinib and Regorafenib for the Treatment of Tyrosine Kinase Inhibitor Refractory Gastrointestinal Stromal Tumors. <i>Clin Cancer Res.</i> 2019;25:7287-7293.
5.4.36	Ohkubo S, Kodama Y, Muraoka H, Hitotsumachi H, Yoshimura C, Kitade M, et al. TAS-116, a highly selective inhibitor of heat shock protein 90 α and β , demonstrates potent antitumor activity and minimal ocular toxicity in preclinical models. <i>Mol Cancer Ther.</i> 2015;14:14-22.
5.4.37	Hong DS, Banerji U, Tavana B, George GC, Aaron J, Kurzrock R. Targeting the molecular chaperone heat shock protein 90 (HSP90): lessons learned and future directions. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2013;39:375-387.
5.4.38	Kamal A, Boehm MF, Burrows FJ. Therapeutic and diagnostic implications of Hsp90 activation. <i>Trends Mol Med.</i> 2004;10:283-290.
5.4.39	Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2006; 368:1329-1338.
5.4.40	Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. <i>Cancer Epidemiol.</i> 2016; 40: 39-46.
5.4.41	DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. <i>Ann Surg.</i> 2000;231:51-58.
5.4.42	Krishnamoorthy SK, Relias V, Sebastian S, Jayaraman V, Saif MW. Management of regorafenib-related toxicities: a review. <i>Therap Adv Gastroenterol.</i> 2015;8:285-297.