

## 再審査報告書

平成 29 年 10 月 23 日

医薬品医療機器総合機構

|              |   |
|--------------|---|
| 販 売 名        | スーテントカプセル 12.5 mg   |
| 有効成分名        | スニチニブリンゴ酸塩  |
| 申請者名         | ファイザー株式会社   |
| 承認の<br>効能・効果 | ① <u>イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u><br>② 腓神経内分泌腫瘍  |
| 承認の<br>用法・用量 | ① <u>通常、成人にはスニチニブとして1日1回 50 mg を4週間連日経口投与し、その後2週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</u><br>② 通常、成人にはスニチニブとして1日1回 37.5 mg を経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回 50 mg まで増量できる。 |
| 承認年月日        | ① <u>平成 20 年 4 月 16 日</u><br>② 平成 24 年 8 月 10 日   |
| 再審査期間        | ① 8 年<br>② 10 年   |
| 備 考          |   |

下線部：今回の再審査対象

### 1. 製造販売後調査全般について

スーテントカプセル 12.5 mg（以下、「本剤」）の製造販売後調査として、承認条件に基づき特定使用成績調査 2 件が実施された。また、製造販売後臨床試験 2 件が実施され、使用成績調査は実施されていない。

なお、本剤は、消化管間質腫瘍（以下、「GIST」）及び腎細胞癌（以下、「RCC」）に係る製造販売承認時に承認条件として、「製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」が付され、当該承認条件に基づき、特定使用成績調査が実施された。申請者より、当該調査に関する報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、審査の結果、当該承認条件は満たしたものと判断されている（平成 24 年 3 月 5 日付け事務連絡）。

### 2. 特定使用成績調査

本剤が投与された全症例を対象に、使用実態下における本剤の安全性等を調査することを目的とした特定使用成績調査（以下、「本調査」）が平成 20 年 6 月から平成 27 年 10 月まで実施された。本調査は、GIST 患者を対象とした調査（以下、「GIST 調査」）及び RCC 患者を対象とした調査（以下、「RCC 調査」）から構成され、目標症例数は合計で 1,000 例、観察期間はいずれの調査においても本剤投与開始から 24 週間（本剤が 24 週を超えて継続投与された場合には、本剤投与開始から最長 2 年までの追跡調査を実施）と設定された。

## 2-1. 安全性

### 2-1-1. 安全性全般について

全国 429 施設（GIST 調査：189 施設、RCC 調査：384 施設（重複あり））において登録された 2,184 例（GIST 調査：482 例、RCC 調査：1,702 例）のうち、38 例（医師多忙等により調査票が回収不能となった 34 例、及び重複して登録された 4 例）を除く 2,146 例（GIST 調査：472 例、RCC 調査：1,674 例）で調査票が収集された。当該 2,146 例のうち、安全性評価が判定不能とされた 1 例を除く 2,145 例（GIST 調査：472 例、RCC 調査：1,673 例）が安全性解析対象とされた。

安全性解析対象集団において、本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）の発現率は 95.5%（2,049/2,145 例）であり、うち、発現率が 10%以上の副作用は、血小板数減少 62.1%（1,331/2,145 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 39.4%（846/2,145 例）、白血球数減少 36.6%（785/2,145 例）、高血圧 36.1%（775/2,145 例）、甲状腺機能低下症 35.2%（756/2,145 例）、口内炎 19.2%（411/2,145 例）、下痢 18.5%（396/2,145 例）、好中球数減少 17.6%（378/2,145 例）、食欲減退 15.8%（338/2,145 例）、発熱 14.4%（308/2,145 例）、貧血 13.3%（285/2,145 例）、倦怠感 12.1%（259/2,145 例）、悪心 10.6%（228/2,145 例）、肝機能異常 10.4%（222/2,145 例）及びリパーゼ増加 10.0%（215/2,145 例）であった。

重篤な副作用の発現率は 46.3%（994/2,145 例）であり、うち、発現率が 2%以上の副作用は、血小板数減少 19.7%（423/2,145 例）、白血球数減少 6.3%（134/2,145 例）、好中球数減少 4.1%（87/2,145 例）、貧血 3.2%（69/2,145 例）、発熱 3.2%（68/2,145 例）、高血圧 3.0%（65/2,145 例）、甲状腺機能低下症 2.8%（61/2,145 例）、血小板減少症 2.7%（58/2,145 例）、食欲減退 2.6%（55/2,145 例）及び肝機能異常 2.3%（49/2,145 例）であった。

### 2-1-2. GIST 調査における安全性

GIST 調査において、副作用の発現率は 95.3%（450/472 例）であった。また、発現率が 10%以上の副作用は下表のとおりであり、イマチニブメシル酸塩（以下、「イマチニブ」）による治療歴を有する GIST 患者を対象に、本剤の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照国内第 I / II 相試験（以下、「A6181045 試験」）と比較して、貧血、甲状腺機能低下症、倦怠感及び発熱の発現率が高かった。申請者はこれら事象はすでに添付文書で注意喚起を行っていることから、現時点で新たな安全対策は不要であると説明した。

GIST 調査における発現率が 10%以上の副作用

| 器官別大分類（以下、「SOC」）<br>基本語（以下、「PT」）<br>（MedDRA ver.18.0） | 例数（%）            |                      |
|---|------------------|----------------------|
|   | GIST 調査<br>472 例 | A6181045 試験<br>30 例* |
| 血液及びリンパ系障害  |                  |                      |
| 貧血  | 80 (16.9)        | 1 (3.3)              |
| 内分泌障害   |                  |                      |
| 甲状腺機能低下症  | 120 (25.4)       | 5 (16.7)             |
| 代謝及び栄養障害  |                  |                      |
| 食欲減退  | 110 (23.3)       | 22 (73.3)            |
| 神経系障害   |                  |                      |
| 味覚異常  | 48 (10.2)        | 13 (43.3)            |
| 血管障害  |                  |                      |
| 高血圧   | 172 (36.4)       | 14 (46.7)            |
| 胃腸障害  |                  |                      |
| 悪心  | 67 (14.2)        | 14 (46.7)            |
| 下痢  | 98 (20.8)        | 20 (66.7)            |
| 口内炎   | 116 (24.6)       | 19 (63.3)            |
| 皮膚及び皮下組織障害  |                  |                      |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群  | 221 (46.8)       | 26 (86.7)            |

| 器官別大分類（以下、「SOC」）<br>基本語（以下、「PT」）<br>（MedDRA ver.18.0） | 例数（%）            |                      |
|---|------------------|----------------------|
|   | GIST 調査<br>472 例 | A6181045 試験<br>30 例* |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                                      |                  |                      |
| 倦怠感   | 58 (12.3)        | 1 (3.3)              |
| 発熱  | 74 (15.7)        | 2 (6.7)              |
| 疲労  | 59 (12.5)        | 22 (73.3)            |
| 臨床検査  |                  |                      |
| ヘモグロビン減少  | 68 (14.4)        | 20 (66.7)            |
| 血小板数減少  | 304 (64.4)       | 27 (90.0)            |
| 好中球数減少  | 148 (31.4)       | 28 (93.3)            |
| 白血球数減少  | 228 (48.3)       | 27 (90.0)            |

\*：本剤 50 mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与後、2 週間休薬するスケジュールで投与された。

重篤な副作用発現率は 42.6% (201/472 例) であり、うち、発現率が 2%以上の副作用は、血小板数減少 19.1% (90/472 例)、白血球数減少 8.5% (40/472 例)、好中球数減少 7.0% (33/472 例)、貧血 4.4% (21/472 例)、発熱 3.6% (17/472 例)、食欲減退 3.0% (14/472 例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 2.8% (13/472 例)、血小板減少症 2.3% (11/472 例)、高血圧及び播種性血管内凝固各 2.1% (10/472 例) であった。

本剤との因果関係が否定できない死亡は 15 例に認められ、死因の内訳は、播種性血管内凝固 4 件、疾患進行、腫瘍出血及び敗血症性ショック各 2 件、胃腸出血、肝機能異常、肝不全、血栓性微小血管症、好中球減少性感染、好中球数減少、死亡、心肺停止、腎不全、多臓器不全、敗血症、腹水及び破裂性脳動脈瘤各 1 件であった。

安全性に影響を及ぼす因子として、性別、年齢、妊娠の有無、適正使用基準への適合、本剤使用歴の有無、体表面積、イマチニブ抵抗性の GIST であるか否か、転移の有無、幹細胞因子受容体（以下、「KIT」）発現の有無、*c-kit* 遺伝子変異の有無、血小板由来増殖因子受容体  $\alpha$  遺伝子変異（以下、「*PDGFR $\alpha$* 」）の有無、罹病期間、入院・外来、前治療（手術歴（原発巣、転移巣）、放射線治療歴、イマチニブ使用歴、薬物療法歴）の有無、既往歴の有無、合併症の有無、肝機能障害の有無、肝機能障害の程度、腎機能障害の有無、腎機能障害の程度、創傷合併の有無、併用薬の有無、シトクロム P450（以下、「CYP」）3A4 阻害剤併用の有無、非薬物療法併用の有無、本剤投与開始前の performance status 及び本剤の開始用量が検討された（有意水準：5%、検定方法： $\chi^2$  検定（名義尺度データ）、Cochran-Armitage 検定（以下、「CA 検定」）（順序尺度データ））。

その結果、副作用発現率に統計学的な有意差が認められた因子は、体表面積（1.2 m<sup>2</sup> 未満/1.2 以上 1.4 m<sup>2</sup> 未満/1.4 以上 1.6 m<sup>2</sup> 未満/1.6 以上 1.8 m<sup>2</sup> 未満/1.8 m<sup>2</sup> 以上）、KIT 発現の有無、入院・外来、前治療歴の有無（イマチニブ使用歴）、合併症の有無、腎機能障害の程度（軽度/中等度/重度）、併用薬の有無及び本剤の開始用量（12.5 mg/25 mg/37.5 mg/50 mg）であった。

体表面積、KIT 発現の有無、前治療歴の有無、腎機能障害の程度、併用薬の有無、本剤の開始用量においては、症例数が少なかったことが結果に影響していること、その他の症例数が多かった因子では、全体の副作用発現率 95.3% と大きな違いは認められていないことから、申請者はこれらの背景因子による影響は少ないと説明した。

GIST 調査の重点調査項目は、間質性肺炎等の肺障害、血小板減少・白血球減少・貧血等の骨髄抑制、出血（腫瘍変性・縮小による出血も含む）、QT 間隔延長・左室駆出率低下等の心機能障害、副腎機能障害、リパーゼ増加等の膵機能障害、甲状腺機能低下、皮膚症状（手足症候群）、重篤な感染症、横紋筋融解症・ミオパチー及び可逆性後白質脳症症候群とされた。当該項目について、GIST 調査における副作用発現率は下表のとおりであり、A6181045 試験と比較して間質性肺炎等の肺障害、副腎機能障害、甲状腺機能低下、重篤

な感染症、横紋筋融解症・ミオパチー及び可逆性後白質脳症症候群の発現率が高かった。申請者はこれら事象はすでに添付文書で注意喚起を行っていることから、現時点で新たな安全対策は不要であると説明した。

GIST 調査における重点調査項目の副作用

| 重点調査項目                               | 例数 (%)                |                          |                                   |                          |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
|                                      | GIST 調査<br>472 例      |                          | A6181045 試験<br>30 例 <sup>*1</sup> |                          |
|                                      | 全 Grade <sup>*2</sup> | Grade 3 以上 <sup>*2</sup> | 全 Grade <sup>*3</sup>             | Grade 3 以上 <sup>*3</sup> |
| 間質性肺炎等の肺障害 <sup>*4</sup>             | 1 (0.2)               | 1 (0.2)                  | 0                                 | 0                        |
| 血小板減少・白血球減少・貧血等の骨髄抑制 <sup>*5</sup>   | 386 (81.8)            | 258 (54.7)               | 30 (100.0)                        | 25 (83.3)                |
| 出血（腫瘍変性・縮小による出血を含む） <sup>*6</sup>    | 106 (22.5)            | 28 (5.9)                 | 12 (40.0)                         | 2 (6.7)                  |
| QT 間隔延長・左室駆出率低下等の心機能障害 <sup>*7</sup> | 29 (6.1)              | 7 (1.5)                  | 8 (26.7)                          | 1 (3.3)                  |
| 副腎機能障害 <sup>*8</sup>                 | 1 (0.2)               | 0                        | 0                                 | 0                        |
| リパーゼ増加等の膵機能障害 <sup>*9</sup>          | 53 (11.2)             | 21 (4.4)                 | 11 (36.7)                         | 6 (20.0)                 |
| 甲状腺機能低下 <sup>*10</sup>               | 142 (30.1)            | 6 (1.3)                  | 6 (20.0)                          | 0                        |
| 皮膚症状（手足症候群） <sup>*11</sup>           | 223 (47.2)            | 46 (9.7)                 | 26 (86.7)                         | 9 (30.0)                 |
| 重篤な感染症 <sup>*12</sup>                | 20 (4.2)              | 17 (3.6)                 | 0                                 | 0                        |
| 横紋筋融解症・ミオパチー <sup>*13</sup>          | 17 (3.6)              | 3 (0.6)                  | 0                                 | 0                        |
| 可逆性後白質脳症症候群 <sup>*14</sup>           | 4 (0.8)               | 2 (0.4)                  | 0                                 | 0                        |

\*1：本剤 50 mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与後、2 週間休薬するスケジュールで投与された。

\*2：Common Terminology Criteria for Adverse Events version（以下、「CTCAE ver.」）3.0 による分類。

\*3：CTCAE ver.2.0 による分類。

\*4：MedDRA 標準検索式（以下、「SMQ」）の「間質性肺疾患（広域）」及び「間質性肺疾患（狭域）」に該当する事象。

\*5：MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（広域）」及び「造血障害による血球減少症（狭域）」に該当する事象。

\*6：MedDRA SMQ の「出血関連臨床検査用語（狭域）」及び「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に該当する事象。

\*7：MedDRA SMQ の「トルサードポアント/QT 延長（狭域）」、「トルサードポアント/QT 延長（広域）」、「トルサードポアント、ショック関連状態（狭域）」、「心不全（狭域）」、「心不全（広域）」及び「心筋症（狭域）」、並びに MedDRA PT の「心障害」及び「心機能検査異常」に該当する事象。ただし、心検査異常を伴わない非特異的な事象は除外した。

\*8：MedDRA 高位グループ用語（以下、「HLGT」）の「副腎障害」に該当する事象。

\*9：MedDRA SMQ の「急性膵炎（狭域）」及び「急性膵炎（広域）」に該当する事象。ただし、膵機能検査値異常を伴わない非特異的な事象は除外した。

\*10：MedDRA SMQ の「甲状腺機能低下症（広域）」及び「甲状腺機能低下症（狭域）」に該当する事象。

\*11：MedDRA PT の「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「手掌紅斑」、「手皮膚炎」及び「足底紅斑」に該当する事象。

\*12：MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」及び MedDRA PT の「急性胆管炎」に該当する事象。

\*13：MedDRA SMQ の「横紋筋融解症/ミオパチー（狭域）」、並びに MedDRA PT の「筋炎」、「血中クレアチンホスホキナーゼ異常」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」及び「筋酵素上昇」に該当する事象。

\*14：MedDRA PT の「白質脳症」及び「可逆性後白質脳症症候群」に該当する事象。

イマチニブに忍容性がない症例 63 例における副作用発現率は 95.2% (60/63 例) であり、発現率が 30%以上の副作用は、血小板数減少、白血球数減少、高血圧、手掌・足底発赤知覚不全症候群、好中球数減少であった。また、CTCAE Grade3 以上の副作用発現率は 74.6% (47/63 例) であり、発現率が 10%以上の副作用は血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少、高血圧であった。

イマチニブに忍容性がない症例における全副作用及び CTCAE Grade3 以上の副作用の発現状況は、イマチニブに忍容性がある症例と比較して血球系及びその他の副作用発現率に顕著な相違は認められていないことから、申請者はイマチニブに忍容性がない症例における副作用発現状況に特記すべき事項はないと説明した。

安全性解析対象症例472例のうち、CYP3A4 阻害薬を併用した症例の副作用発現率は投与開始時に併用した場合100% (12/12例)、投与途中で併用した場合100% (12/12例) であった。併用投与がなかった場合では副作用発現率は95.1% (426/448例) であった。投与

開始時にCYP3A4 阻害薬との併用があった症例において多く認められた副作用の器官別大分類は、胃腸障害83.3% (10/12例)、臨床検査値異常83.3% (10/12例)、皮膚および皮下組織障害75.0 (9/12例) であり、投与途中に併用した症例では、皮膚および皮下組織障害75.0% (9/12例)、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、臨床検査各66.7% (8/12例) であった。併用投与がなかった症例では臨床検査78.8% (353/448例)、皮膚および皮下組織障害57.4% (257/448例)、胃腸障害51.3% (230/448例) であった。以上より、申請者は投与開始時にCYP3A4阻害薬を併用、途中併用あり、及び併用なしの症例における副作用の器官別大分類に大きな違いは認められなかったことから、特記すべきことはないと説明した。

### 2-1-3. RCC 調査における安全性

RCC 調査において、副作用の発現率は 95.6% (1,599/1,673 例) で認められた。また、発現率が 10%以上の副作用は下表のとおりであり、腎摘除の既往及び測定可能な転移病変を有し、病理組織学的診断により淡明細胞癌の組織像を示す RCC 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照国内第Ⅱ相試験（以下、「A6181072 試験」と比較して、肝機能異常の発現率が高かった。申請者は肝機能異常はすでに添付文書で注意喚起を行っていることから、現時点で新たな安全対策は不要であると説明した。

RCC 調査における発現率が 10%以上の副作用

| SOC<br>PT<br>(MedDRA ver.18.0) | 例数 (%)            |                      |
|--------------------------------|-------------------|----------------------|
|                                | RCC 調査<br>1,673 例 | A6181072 試験<br>51 例* |
| 血液及びリンパ系障害                     |                   |                      |
| 貧血                             | 205 (12.3)        | 13 (25.5)            |
| 内分泌障害                          |                   |                      |
| 甲状腺機能低下症                       | 636 (38.0)        | 23 (45.1)            |
| 代謝及び栄養障害                       |                   |                      |
| 食欲減退                           | 228 (13.6)        | 37 (72.5)            |
| 血管障害                           |                   |                      |
| 高血圧                            | 603 (36.0)        | 31 (60.8)            |
| 胃腸障害                           |                   |                      |
| 下痢                             | 298 (17.8)        | 30 (58.8)            |
| 口内炎                            | 295 (17.6)        | 25 (49.0)            |
| 肝胆道系障害                         |                   |                      |
| 肝機能異常                          | 198 (11.8)        | 2 (3.9)              |
| 皮膚及び皮下組織障害                     |                   |                      |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群                 | 625 (37.4)        | 27 (52.9)            |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態               |                   |                      |
| 倦怠感                            | 201 (12.0)        | 19 (37.3)            |
| 発熱                             | 234 (14.0)        | 26 (51.0)            |
| 臨床検査                           |                   |                      |
| リパーゼ増加                         | 196 (11.7)        | 36 (70.6)            |
| 血小板数減少                         | 1,027 (61.4)      | 47 (92.2)            |
| 好中球数減少                         | 230 (13.7)        | 41 (80.4)            |
| 白血球数減少                         | 557 (33.3)        | 44 (86.3)            |

\*: 本剤 50 mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与後、2 週間休薬するスケジュールで投与された。

重篤な副作用の発現率は 47.4% (793/1,673 例) 認められ、うち、発現率が 2%以上の副作用の発現率は、血小板数減少 19.9% (333/1,673 例)、白血球数減少 5.6% (94/1,673 例)、高血圧 3.3% (55/1,673 例)、好中球数減少 3.2% (54/1,673 例)、甲状腺機能低下症 3.1% (52/1,673 例)、発熱 3.1% (51/1,673 例)、貧血 2.9% (48/1,673 例)、血小板減少症 2.8%

(47/1,673 例)、肝機能異常 2.6% (44/1,673 例)、食欲減退 2.5% (41/1,673 例) 及び倦怠感 2.0% (34/1,673 例) であった。

本剤との因果関係が否定できない死亡は 39 例に認められ、死因の内訳は、疾患進行及び死亡各 4 件、間質性肺疾患、血小板数減少及び播種性血管内凝固各 3 件、胸水、腫瘍出血、脳出血、脳浮腫及び肺炎各 2 件、胃腸出血、嚥下障害、肝機能異常、肝酵素上昇、肝不全、呼吸不全、自殺既遂、腫瘍崩壊症候群、心筋梗塞、心室細動、膵酵素増加、多臓器不全、中枢神経系転移、動脈瘤破裂、突然死、脳梗塞及び肺塞栓症各 1 件であった。

安全性に影響を及ぼす因子として、性別、年齢、妊娠の有無、適正使用基準への適合、本剤使用歴の有無、体表面積、根治切除不能又は転移性の RCC であるか否か、転移の有無、病期、罹病期間、入院・外来、前治療の有無 (手術歴 (原発巣、転移巣)、放射線治療歴、薬物療法歴)、前治療で使用した薬剤、既往歴の有無、合併症の有無、肝機能障害の有無、肝機能障害の程度、腎機能障害の有無、腎機能障害の程度、創傷合併の有無、併用薬の有無、CYP3A4 阻害剤併用の有無、非薬物療法併用の有無、本剤投与開始前の PS 及び本剤の開始用量が検討された (有意水準: 5%、検定方法:  $\chi^2$  検定 (名義尺度データ)、CA 検定 (順序尺度データ))。

その結果、副作用発現率に統計学的な有意差が認められた因子は、性別、年齢 (45 歳未満/45 以上 55 歳未満/55 以上 65 歳未満/65 以上 75 歳未満/75 歳以上)、適正使用基準への適合、罹病期間 (0 以上 12 カ月以下/13 以上 24 カ月以下/25 以上 48 カ月以下/49 以上 72 カ月以下/73 以上 96 カ月以下/97 カ月以上)、既往歴の有無、合併症の有無、肝機能障害の程度 (軽度/中等度/重度)、腎機能障害の程度 (軽度/中等度/重度)、併用薬の有無、CYP3A4 阻害剤併用の有無、本剤投与開始前の PS (0/1/2/3/4) 及び本剤の開始用量 (12.5 mg/25 mg/37.5 mg/50 mg) であった。

年齢で有意差が認められたのは、一般に高齢になるにともない生理機能が低下するためであること、肝機能障害の程度、腎機能障害の程度、併用薬の有無、CYP3A4 阻害剤併用の有無で有意差が認められたのは、症例数が少ないあるいは偏りがあったことが結果に影響していること、その他の因子では全体の副作用発現率と比べて大きな差はないことから、申請者はこれらの背景因子による影響は少ないと説明した。

RCC 調査の重点調査項目は、GIST 調査と同一とされた。当該項目について、RCC 調査における副作用発現率は下表のとおりであり、A6181072 試験と比較して副腎機能障害、重篤な感染症及び可逆性後白質脳症症候群の発現率が高かった。これら事象はすでに添付文書で注意喚起を行っていることから、申請者は現時点で新たな安全対策は不要であると説明した。

RCC 調査における重点調査項目の副作用

| 重点調査項目                   | 例数 (%)            |              |                       |              |
|--------------------------|-------------------|--------------|-----------------------|--------------|
|                          | RCC 調査<br>1,673 例 |              | A6181072 試験<br>51 例*1 |              |
|                          | 全 Grade*2         | Grade 3 以上*2 | 全 Grade*2             | Grade 3 以上*2 |
| 間質性肺炎等の肺障害*3             | 19 (1.1)          | 9 (0.5)      | 2 (3.9)               | 1 (2.0)      |
| 血小板減少・白血球減少・貧血等の骨髄抑制*4   | 1,294 (77.3)      | 854 (51.0)   | 50 (98.0)             | 42 (82.4)    |
| 出血 (腫瘍変性・縮小による出血を含む) *5  | 287 (17.2)        | 76 (4.5)     | 29 (56.9)             | 3 (5.9)      |
| QT 間隔延長・左室駆出率低下等の心機能障害*6 | 61 (3.6)          | 21 (1.3)     | 6 (11.8)              | 1 (2.0)      |
| 副腎機能障害*7                 | 6 (0.4)           | 3 (0.2)      | 0                     | 0            |
| リパーゼ増加等の膵機能障害*8          | 313 (18.7)        | 118 (7.1)    | 41 (80.4)             | 27 (52.9)    |
| 甲状腺機能低下*9                | 700 (41.8)        | 56 (3.3)     | 27 (52.9)             | 2 (3.9)      |
| 皮膚症状 (手足症候群) *10         | 629 (37.6)        | 96 (5.7)     | 27 (52.9)             | 9 (17.6)     |
| 重篤な感染症*11                | 63 (3.8)          | 53 (3.2)     | 0                     | 0            |

| 重点調査項目                      | 例数 (%)                |                          |                                   |                          |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
|                             | RCC 調査<br>1,673 例     |                          | A6181072 試験<br>51 例 <sup>*1</sup> |                          |
|                             | 全 Grade <sup>*2</sup> | Grade 3 以上 <sup>*2</sup> | 全 Grade <sup>*2</sup>             | Grade 3 以上 <sup>*2</sup> |
| 横紋筋融解症・ミオパチー <sup>*12</sup> | 24 (1.4)              | 7 (0.4)                  | 3 (5.9)                           | 1 (2.0)                  |
| 可逆性後白質脳症症候群 <sup>*13</sup>  | 3 (0.2)               | 2 (0.1)                  | 0                                 | 0                        |

\*1：本剤 50 mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与後、2 週間休薬するスケジュールで投与された。

\*2：CTCAE ver.3.0 による分類。

\*3：MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（広域）」及び「間質性肺疾患（狭域）」に該当する事象。

\*4：MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（広域）」及び「造血障害による血球減少症（狭域）」に該当する事象。

\*5：MedDRA SMQ の「出血関連臨床検査用語（狭域）」及び「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に該当する事象。

\*6：MedDRA SMQ の「トルサードポアント/QT 延長（狭域）」、「トルサードポアント/QT 延長（広域）」、「トルサードポアント、ショック関連状態（狭域）」、「心不全（狭域）」、「心不全（広域）」及び「心筋症（狭域）」、並びに MedDRA PT の「心障害」及び「心機能検査異常」に該当する事象。ただし、心検査異常を伴わない非特異的な事象は除外した。

\*7：MedDRA HLGT の「副腎障害」に該当する事象。

\*8：MedDRA SMQ の「急性膵炎（狭域）」及び「急性膵炎（広域）」に該当する事象。ただし、膵機能検査値異常を伴わない非特異的な事象は除外した。

\*9：MedDRA SMQ の「甲状腺機能低下症（広域）」及び「甲状腺機能低下症（狭域）」に該当する事象。

\*10：MedDRA PT の「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「手掌紅斑」、「手皮膚炎」及び「足底紅斑」に該当する事象

\*11：MedDRA SOC の「感染症及び寄生虫症」及び MedDRA PT の「急性胆管炎」に該当する事象。

\*12：MedDRA SMQ の「横紋筋融解症/ミオパチー（狭域）」、並びに MedDRA PT の「筋炎」、「血中クレアチンホスホキナーゼ異常」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」及び「筋酵素上昇」に該当する事象。

\*13：MedDRA PT の「白質脳症」及び「可逆性後白質脳症症候群」に該当する事象。

## 2-2. 有効性

### 2-2-1. 有効性全般について

安全性解析対象集団 2,145 例（GIST 調査：472 例、RCC 調査：1,673 例）のうち、326 例（有効性が判定不能とされた 316 例、及び有効性評価対象疾患でない 10 例）を除外した 1,819 例（GIST 調査：389 例、RCC 調査：1,430 例）が有効性解析対象とされた。

臨床効果判定は、固形がんにおける評価基準 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.0（以下、「RECIST ver.1.0」）に従い、腫瘍縮小効果を判定した。なお、RCC 調査では、RECIST に準拠できない効果判定について、腎癌取扱い規約（第 3 版）を参考に判定した。

有効性については評価項目として奏効率を用いた。奏効率は、医師により「完全奏効（CR）」、「部分奏効（PR）」と判定された症例数を有効性解析対象例数で除して算出した。

本調査では、観察期間に応じて調査票を記入することとしており、本剤の有効性については、それぞれの観察期間において医師が判定可能と判断したものについて記載を求めているもので、観察期間ごとに判定が行われた。

### 2-2-2. GIST 調査における有効性

奏効（完全奏効及び部分奏効）率は 20.1%（78/389 例）であり、A6181045 試験における RECIST ver.1.0 に基づく治験責任医師判定による奏効率 16.7%（5/30<sup>\*</sup>例）（平成 20 年 8 月 7 日データカットオフ）と比較して明らかな差は認められなかった。

\*：本剤 50 mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与後、2 週間休薬するスケジュールで投与された。

有効性解析対象症例 389 例中の免疫組織化学検査における KIT 陽性 339 例の奏効率は 21.2%（72/339 例）、KIT 陰性 8 例では 12.5%（1/8 例）、不明 42 例では 11.9%（5/42 例）であった。*c-kit* 遺伝子変異あり 77 例の奏効率は 22.1%（17/77 例）、*c-kit* 遺伝子変異なし 15 例では 20.0%（3/15 例）、不明 297 例では 19.5%（58/297 例）であった。*PDGFRα* 遺伝子の変異あり 5 例の奏効率は 20.0%（1/5 例）、*PDGFRα* 遺伝子の変異なし 36 例では 27.8%（10/36 例）、

不明348例では19.3% (67/348例) であった。

有効性に影響を及ぼす患者背景因子として、性別、年齢、妊娠、適正使用基準の適合、本剤使用経験、体表面積、転移の有無、免疫組織化学検査 (KIT)、遺伝子変異 (*c-kit*)、遺伝子変異 (*PDGFRα*)、罹病期間、入院・外来、前治療歴、既往歴、合併症、肝機能障害、肝機能障害程度、腎機能障害、腎機能障害程、創傷合併の有無、併用薬、非薬物療法、Performance Status (開始前)、開始時投与量が検討された。有効性に統計的な有意差の認められた患者背景因子は、併用薬、Performance Status (開始前) であった。申請者は、各背景因子別の奏効率は、有効性解析対象症例全体の奏効率との差が大きくなかったことから、特に問題はないものと説明した。

### 2-2-3. RCC 調査における有効性

奏効率は 21.9% (313/1,430 例) であり、A6181072 試験における RECIST ver.1.0 に基づく治験責任医師判定による奏効率 52.9% (27/51\*例) (平成 21 年 2 月 25 日データカットオフ) と比較して低かった。申請者は奏効率の結果に認められた差異は、当該調査と臨床試験における組み入れ基準や判定基準等の規定の違いが影響した可能性があるとして説明した。  
\*: 本剤 50 mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与後、2 週間休薬するスケジュールで投与された。

有効性に影響を及ぼす患者背景因子として、性別、年齢、妊娠、適正使用基準の適合、本剤使用経験、体表面積、転移の有無、組織病理学診断、病期、罹病期間、入院・外来、前治療歴、既往歴、合併症、肝機能障害、肝機能障害の程度、腎機能障害、腎機能障害の程度、創傷合併の有無、併用薬、非薬物療法、Performance Status (開始前)、開始時投与量が検討された。有効性に統計的な有意差の認められた患者背景因子は、年齢 (45歳未満/45歳以上55歳未満/55歳以上65歳未満/65歳以上75歳未満/75歳以上)、適正使用基準の適合、体表面積 (1.2m<sup>2</sup>未満/1.2以上1.4 m<sup>2</sup>未満/1.4以上1.6 m<sup>2</sup>未満/1.6以上1.8 m<sup>2</sup>未満/1.8 m<sup>2</sup>以上)、前治療歴 (放射線治療歴)、肝機能障害、創傷合併の有無、Performance Status (開始前) であった。申請者は、各背景因子別の奏効率は、有効性解析対象症例全体の奏効率との差が大きくなかったことから、特に問題はないものと説明した。

### 2-3. 特別な背景を有する患者

安全性解析対象集団 2,145 例について、特別な背景を有する患者として、小児 (15 歳未満)、高齢者 (65 歳以上)、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者に関する検討が行われた ( $\chi^2$  検定、有意水準両側 5%)。なお、GIST 調査及び RCC 調査に妊産婦は登録されず、また、GIST 調査に小児 (15 歳未満) は登録されなかった。

小児 (15 歳未満) について、RCC 調査では 1 例が登録され、副作用として悪心、甲状腺機能低下症、骨髄機能不全、手掌・足底発赤知覚不全症候群、背部痛、発熱及び発疹各 1 件が認められたが、いずれも非重篤であった。

高齢者 (65 歳以上) について、GIST 調査では、高齢者 (65 歳以上) 及び非高齢者 (65 歳未満) での副作用発現率は、それぞれ 96.9% (220/227 例) 及び 95.0% (226/238 例) であり、また、RCC 調査において、高齢者 (65 歳以上) 及び非高齢者 (65 歳未満) での副作用発現率は、それぞれ 96.6% (688/712 例) 及び 95.0% (894/941 例) であり、いずれも統計学的な有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者について、GIST 調査では、腎機能障害合併例及び非合併例での副作用発現率は、それぞれ 90.4% (47/52 例) 及び 96.2% (400/416 例) であり、また、

RCC 調査における合併例及び非合併例での副作用発現率は、それぞれ 96.8% (336/347 例) 及び 95.3% (1,260/1,322 例) であり、いずれも統計学的な有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者について、GIST 調査では、肝機能障害合併例及び非合併例での副作用発現率は、それぞれ 94.6% (52/55 例) 及び 95.6% (394/412 例) であり、また、RCC 調査における肝機能障害合併例及び非合併例での副作用発現率は、それぞれ 95.1% (154/162 例) 及び 95.7% (1,441/1,506 例) であり、いずれも統計学的な有意差は認められなかった。

申請者は、本調査の結果について、以下のように説明している。

安全性について、国内臨床試験と比較して本調査において発現率が高い副作用が認められたものの、いずれの事象についても、Grade 3 以上の副作用の発現状況は承認時の国内外臨床試験における発現状況を大きく上回るものではなく、また添付文書で注意喚起済みであること等から、現時点での新たな安全対策は不要と考える。

また、有効性について、RCC 調査における奏効率は A6181072 試験と比較して低かったものの、組み入れ基準や判定基準等の違いが影響した可能性が考えられること等から、RCC に対する本薬の有効性を否定するものではないと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、申請者の説明を了承した。

### 3. 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験 2 件は、承認前に実施されていた国内臨床試験を、製造販売承認後に切り替えた試験である。

GIST 患者を対象に A6181045 試験が国内 4 施設で実施された。第 I 相部分（目標症例数：21～30 例）においては、本剤 25、37.5、50、75 又は 100 mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与後、2 週間休薬するスケジュールで投与された。第 II 相部分（目標症例数：30 例）における本剤の用法・用量は、承認用法・用量のとおりであった。

また、RCC 患者を対象に A6181072 試験が国内 12 施設で実施された（目標症例数：化学療法歴のない患者 25 例、化学療法歴を有する患者 26 例）。本剤の用法・用量は、承認用法・用量のとおりであった。

#### 3-1. 製造販売後臨床試験（A6181045 試験＜平成 17 年 1 月～平成 20 年 8 月＞）

##### 3-1-1. 安全性

A6181045 試験に登録された 36 例全例に本剤が投与され、安全性解析対象とされた。副作用は、36 例全例に認められ、主な内訳は、好中球数減少 94.4% (34/36 例)、白血球数減少 91.7% (33/36 例)、血小板数減少 88.9% (32/36 例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 86.1% (31/36 例)、疲労 72.2% (26/36 例)、ヘモグロビン減少及び食欲不振各 69.4% (25/36 例)、下痢 66.7% (24/36 例)、口内炎及び皮膚変色各 63.9% (23/36 例)、血中アルブミン減少及びリンパ球数減少各 52.8% (19/36 例)、悪心及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 50.0% (18/36 例)、味覚異常及び高血圧各 44.4% (16/36 例) 並びに発疹 41.7% (15/36 例) であった。また、重篤な副作用は、30.6% (11/36 例) に認められた。

##### 3-1-2. 有効性

安全性解析対象集団の 36 例全例が有効性解析対象とされた。RECIST ver.1.0 に基づく治験責任医師判定による奏効率は、16.7% (6/36 例) (平成 20 年 8 月 7 日データカットオフ) であった。

## 3-2. 製造販売後臨床試験（A6181072 試験＜平成 17 年 12 月～平成 21 年 2 月＞）

### 3-2-1. 安全性

A6181072 試験に登録された 51 例全例に本剤が投与され、安全性解析対象とされた。副作用は、51 例全例に認められ、主な内訳は、血小板数減少 92.2% (47/51 例)、白血球数減少 86.3% (44/51 例)、好中球数減少 80.4% (41/51 例)、皮膚変色 72.5% (37/51 例)、血中乳酸脱水素酵素増加、リパーゼ増加及びリンパ球数減少各 70.6% (36/51 例)、食欲不振 68.6% (35/51 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 66.7% (34/51 例)、疲労 64.7% (33/51 例)、高血圧 60.8% (31/51 例) 並びに下痢 58.8% (30/51 例) であった。また、重篤な副作用は、51.0% (26/51 例) に認められた。

### 3-2-2. 有効性

安全性解析対象集団の 51 例全例が有効性解析対象とされた。RECIST ver.1.0 に基づく治験責任医師判定による奏効率は、52.9% (27/51 例) (平成 21 年 2 月 25 日データカットオフ) であった。

申請者は、上記 2 件の製造販売後臨床試験の結果について、本剤の安全性及び有効性に関する新たな懸念は認められなかった旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は、2,231 例 4,428 件（自発報告 1,174 例 1,895 件、本調査 1,035 例 2,495 件、腓神経内分泌腫瘍患者を対象とした使用成績調査 13 例 25 件、本剤以外の薬剤の特定使用成績調査 4 例 5 件、RCC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（A6181072 試験）2 例 4 件、腓神経内分泌腫瘍患者を対象とした製造販売後臨床試験（A6181202 試験）1 例 1 件、本剤以外の薬剤の治験 1 例 1 件、試験名不明の治験 1 例 2 件）であり、うち、使用上の注意から予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は、764 例 1,173 件（自発報告 371 例 555 件、本調査 385 例 604 件、RCC 患者を対象とした製造販売後臨床試験（A6181072 試験）2 例 4 件、腓神経内分泌腫瘍患者を対象とした使用成績調査 5 例 9 件、本剤以外の薬剤の特定使用成績調査 1 例 1 件）であった。また、未知の重篤な副作用のうち、15 件以上集積された事象は、発熱 103 件、食欲減退 83 件、倦怠感 62 件、下痢 52 件、胸水 40 件、悪心 30 件、低ナトリウム血症 26 件、口内炎 23 件、疾患進行 20 件、疲労 19 件、腹水及び嘔吐各 17 件並びに脱水 16 件であった。

死亡に至った副作用は、141 例 195 件であり、うち、未知の副作用は、133 例 174 件であった。また、死亡に至った未知の副作用のうち、5 件以上集積された事象は、疾患進行 17 件、死亡 13 件、脳出血及び播種性血管内凝固各 11 件、血小板数減少 9 件、間質性肺疾患及び肺炎各 6 件並びに多臓器機能不全症候群 5 件であった。

なお、再審査期間中に、感染症に関する報告はなかった。

申請者は、上記の副作用報告について、以下のように説明している。

再審査期間中に 15 件以上報告された未知の重篤な副作用について、①胸水、疾患進行及び腹水については死亡例が認められているものの原疾患等の影響が否定できないことから本剤との因果関係は明確でないこと、並びに②胸水、疾患進行及び腹水以外の事象については概ね回復又は軽快しており死亡例も認められていないこと、及び添付文書の「その他の副作用」の項において既に注意喚起を行っていることから、現時点で新たな安全対策は不要と考える。

また、5件上報告された死亡に至った未知の副作用について、①疾患進行及び多臓器機能不全症候群については原疾患等の影響が否定できず本剤との因果関係は明確でないこと、②死亡については死因等の情報が不足していること、並びに③疾患進行、多臓器機能不全症候群及び死亡以外の事象については添付文書で注意喚起を行っており、また死亡例の発現状況の急激な変化等も認められていないことから、現時点で新たな安全対策は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 5. 薬物動態学的相互作用

再審査期間中に機構に報告された薬物動態学的相互作用（以下、「相互作用」）が疑われる患者は8例であり、うち、5例がCYP3A4を介した相互作用により本剤又は併用薬の血中濃度が上昇した可能性が考えられる患者、3例が本剤とワルファリンカリウム（以下、「ワルファリン」）の併用投与により出血傾向となった可能性が考えられる患者であった。

申請者は、①本剤とCYP3A4阻害剤との相互作用については添付文書で注意喚起を行っていること、及び②本剤とワルファリンの併用投与による出血については本剤とワルファリンとの関連性は明確でないことから、現時点で新たな安全対策は不要と考える旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中に機構に報告された外国措置報告は29件であり、このうち27件が本剤の安全性に関する措置報告であり、2件が有効性に関する措置報告であった。

なお、本邦において実施された重大な措置はなかった。

安全性に関する報告について、血栓性微小血管症に関する報告が5件、皮膚障害に関する報告が3件、肝毒性、腫瘍崩壊症候群、心障害及び肺出血に関する報告が各2件、壊疽性膿皮症、横紋筋融解症・ミオパチー、可逆性後白質脳症候群・発作、過敏症、感染症、急性腎不全、顎骨壊死、甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、死亡、食道炎、腎機能障害を有する患者における本剤の開始用量、膵炎、創傷治癒遅延、胆嚢炎、蛋白尿・ネフローゼ症候群、低血糖症、発生毒性、味覚障害及び瘻形成に関する報告が各1件であり、いずれの事象についても企業中核データシートや海外添付文書に関連するものであった。

有効性に関する報告は、進行性肝細胞癌患者を対象にした第Ⅲ相臨床試験（A6181170）の中止に関するもの1件、転移性結腸直腸癌患者を対象にした臨床試験（A6181104）の中止に関するもの1件であった。両試験とも計画された中止基準に至ったことが理由で中止しているが、本剤の承認を有する適応症（GIST及びRCC）におけるリスク・ベネフィットに影響を与えるものではないことから、更なる対応は不要と考える旨を説明している。

申請者は、外国措置報告がなされた内容について、概ね添付文書で注意喚起を行っており、本剤の安全性及び有効性に関する新たな懸念は認められなかった旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は 6 件であり、いずれも本剤の安全性に関する報告であった。当該 6 件の報告うち、がん原性試験の結果に関する報告が 2 件、顎骨壊死、局所リンパ節への転移、高齢者（66 歳以上）における心血管系事象及び出血に関する報告が各 1 件であった。

申請者は、①がん原性、顎骨壊死、高齢者（66 歳以上）における心血管系事象及び出血に関する報告については、添付文書で注意喚起を行っていること、並びに②局所リンパ節への転移に関する報告については、当該報告以外に関連する報告はないことから、現時点で新たな安全対策は不要と考える旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上