

再審査報告書

令和3年5月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	インライタ錠 1 mg インライタ錠 5 mg
有 効 成 分 名	アキシチニブ
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアキシチニブとして1回5 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回10 mg1日2回まで増量できる。
承 認 年 月 日	平成24年6月29日
再 審 査 期 間	8年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

インライタ錠 1 mg 及び同錠 5 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 及び表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討するとともに、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する。
重点調査事項	動脈血栓塞栓症、ヘモグロビン上昇・ヘマトクリット上昇、消化管穿孔・瘻孔、出血、高血圧・高血圧クリーゼ、蛋白尿、可逆性後白質脳症症候群、甲状腺機能障害、静脈血栓塞栓症、手掌・足底発赤知覚不全、肝障害、創傷治癒不全による合併症
調査方法	中央登録方式
対象患者	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者
実施期間	平成 24 年 9 月～平成 28 年 4 月
目標症例数	300 例
観察期間	本剤投与開始日から 24 週間
実施施設数	73 施設
収集症例数	355 例
安全性解析対象症例数	354 例
有効性解析対象症例数	268 例*
備考	*有効性解析対象除外例 (86 例) : 有効性情報がない症例 (56 例)、有効性判定条件を満たしていない症例 (30 例; 効果判定日が服薬中止日より後の症例 (22 例) 等)

表 2 製造販売後臨床試験 I の概要

転移性腎細胞癌に対する二次治療としての国際共同第Ⅲ相試験 (A4061032 試験) の継続試験	
目的	転移性腎細胞癌に対する二次治療としての国際共同第Ⅲ相試験 (A4061032 試験) における本剤投与を終了し、治験責任医師により継続投与が必要かつ可能と判断された被験者に対し、本剤を継続投与する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象患者	一次治療 (全身療法) に治療抵抗性を示した転移性腎細胞癌患者
実施期間	平成 24 年 6 月 (国内承認日) ～平成 28 年 2 月
用法・用量	本剤 : 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与 (開始時用量) ソラフェニブ : 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与 (開始時用量)
観察期間	投与開始より最大 3 年間
予定症例数	5 例
評価項目	該当なし
投与症例数	治験から製造販売後臨床試験に移行した日本人症例数 : 本剤投与群 5 例、ソラフェニブ投与群 2 例
安全性解析対象症例数	該当なし*
有効性解析対象症例数	該当なし**
備考	*製造販売後臨床試験に移行した患者を対象とした安全性解析は予定されておらず、製造販売後臨床試験としての安全性の評価は実施されていない。なお、当該試験で報告された日本人における副作用については A4061032 試験で計画された解析とは別に集計された。 **製造販売後臨床試験に移行した患者を対象とした有効性解析は予定されておらず、製造販売後臨床試験としての有効性評価は実施されていない。

表 3 製造販売後臨床試験 II の概要

転移性腎細胞癌に対する二次治療としての国内第Ⅱ相試験 (A4061035 試験) の継続試験	
--	--

目的	転移性腎細胞癌に対する二次治療としての国内第Ⅱ相試験（A4061035 試験）における本剤投与を終了し、治験責任医師により継続投与が必要かつ可能と判断された被験者に対し、本剤を継続投与する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象患者	サイトカイン治療抵抗性転移性腎細胞癌患者
実施期間	平成 24 年 6 月（国内承認日）～平成 25 年 8 月
用法・用量	本剤 1 回 5 mg 1 日 2 回から投与を開始し、1 サイクルを 28 日間として連続経口投与した。忍容性に応じて 1 回 2～10 mg 1 日 2 回投与の範囲で増量、減量・休薬を可能とした。腫瘍の進行、忍容できない毒性の発現又は患者の同意撤回まで投与を継続した。 増量基準（1 回 7、10 mg 1 日 2 回投与に増量可） 減量・休薬基準（1 回 2、3 mg 1 日 2 回投与まで減量又は休薬）
観察期間	最後の患者の投与開始より少なくとも 3 年間、生存確認の追跡調査を行う。
予定症例数	5 例
評価項目	該当なし
投与症例数	治験から製造販売後臨床試験に移行した 5 例
安全性解析対象症例数	該当なし*
有効性解析対象症例数	該当なし**
備考	*製造販売後臨床試験に移行した患者を対象とした安全性解析は予定されておらず、製造販売後臨床試験としての安全性の評価は実施されていない。なお、当該試験で報告された副作用については A4061035 試験で計画された解析とは別に集計された。 **製造販売後臨床試験に移行した患者を対象とした有効性解析は予定されておらず、製造販売後臨床試験としての有効性の評価は実施されていない。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査において 298 例に 746 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 84.2%（298/354 例）であり、国際共同第Ⅲ相試験（A4061032 試験）における承認時までの副作用発現割合 90.4%（322/356 例）と比較して高くはなかった。本調査における主な副作用（発現例数 20 例以上）の発現状況を表 4 に示す。高血圧の発現割合は、国際共同第Ⅲ相試験（A4061032 試験）における承認時までの 39.3%（140/356 例）と比較して若干高かったが、高血圧の発現に影響を及ぼす背景因子は認められず、添付文書の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項において注意喚起を行っていることから、新たな安全対策は不要と考える。なお、本調査において高血圧を発現した 166 例のうち、重篤とされた症例は 6 例で、転帰は 6 例のうち 5 例が軽快又は回復、1 例が不明であった。その他の副作用については、国際共同第Ⅲ相試験（A4061032 試験）の承認時までの副作用発現状況と同様な傾向であった。

表 4 主な副作用の発現状況

副作用の種類	発現例数（発現割合）
高血圧	166 (46.9)
下痢	78 (22.0)
甲状腺機能低下症	74 (20.9)
発声障害	59 (16.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	44 (12.4)

蛋白尿	36 (10.2)
倦怠感	28 (7.9)
尿中蛋白陽性	24 (6.8)
食欲減退	21 (5.9)
口内炎	20 (5.6)

MedDRA/J version (18.1)

4.1.2 重点調査事項

重点調査事項の発現状況を表5に示す。これらの重点調査事項については、本調査において新たなリスク因子は認められず、現時点で新たな安全対策は不要と考える。

表5 重点調査事項の発現状況

安全性解析対象症例数	354 例	
重点調査事項	重篤症例数 (発現割合%)	非重篤症例数 (発現割合%)
動脈血栓塞症*1	2 (0.6)	0
ヘモグロビン上昇・ヘマトクリット上昇*2	0	0
消化管穿孔・瘻孔*3	1 (0.3)	0
出血*4	5 (1.4)	6 (1.7)
高血圧・高血圧クリーゼ*5	6 (1.7)	160 (45.2)
蛋白尿*6	2 (0.6)	57 (16.1)
可逆性後白質脳症症候群*7	0	0
甲状腺機能障害*8	0	87 (24.6)
静脈血栓塞症*9	2 (0.6)	0
手掌・足底発赤知覚不全*10	3 (0.8)	41 (11.6)
肝障害*11	0	8 (2.3)
創傷治癒遅延による合併症*12	0	2 (0.6)

MedDRA/J version (18.1)

- *1 : SMQ 「動脈の塞栓および血栓」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」に該当する事象
- *2 : PT 「平均赤血球ヘモグロビン」、「平均赤血球ヘモグロビン増加」、「平均赤血球ヘモグロビン濃度」、「平均赤血球ヘモグロビン濃度異常」、「平均赤血球ヘモグロビン濃度増加」、「ヘモグロビン」、「ヘモグロビン異常」、「ヘモグロビン増加」、「ヘモグロビン分布幅増加」、「先天性メトヘモグロビン血症」、「ヘモグロビン血症」、「メトヘモグロビン血症」、「ヘマトクリット」、「ヘマトクリット異常」、「ヘマトクリット増加」、「真性多血症」に該当する事象
- *3 : SMQ 「消化管の穿孔」に該当する事象
- *4 : SMQ 「出血関連臨床検査用語」、「出血関連用語 (臨床検査用語を除く)」に該当する事象
- *5 : SMQ 「高血圧」に該当する事象
- *6 : SMQ 「蛋白尿」に該当する事象
- *7 : PT 「可逆性後白質脳症症候群」に該当する事象
- *8 : SMQ 「甲状腺機能亢進症」、「甲状腺機能低下症」に該当する事象
- *9 : SMQ 「静脈の塞栓および血栓」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」に該当する事象
- *10 : PT 「手掌・足底発赤知覚不全症候群」に該当する事象
- *11 : SMQ 「肝臓の先天性、家族性、新生児および遺伝性障害」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」、「悪性肝臓腫瘍」、「詳細不明の肝臓腫瘍」、「肝臓に関連する凝固および出血障害」、「明確にアルコール関連と報告された肝障害」、「肝感染」、「妊娠関連の肝障害」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「良性肝新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」に該当する事象
- *12 : PT 「治療不良」、「創合併症」、「創離開」に該当する事象

SMQ : 標準検索式、PT : 基本語

4.2 製造販売後臨床試験 I

本試験に移行した本剤投与群の5例のうち3例に13件の副作用が認められた。発現した副作用は、体重減少(2件)、気管支炎、リンパ球減少症、食欲減退、口腔咽頭痛、発声障害、下痢、口の感覚鈍麻、関節周囲炎、筋肉痛、尿蛋白及び血中トリグリセリド増加(各1件)であり、い

れも重篤ではなかった。

4.3 製造販売後臨床試験Ⅱ

本試験に移行した5例のうち3例に7件の副作用が認められた。発現した副作用は、高血圧（2件）、食欲減退、下痢、胸部不快感、倦怠感及び疲労（各1件）であり、いずれも重篤ではなかった。

4.4 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の「使用上の注意」から予測できない副作用は588例778件（重篤：326例410件、非重篤：290例368件）であった。なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用（基本語で総数10件以上）は表6のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患、併用薬等の他の影響が考えられる症例、詳細情報が不十分であり、本剤との因果関係が特定できない症例等であることから、現時点において、「使用上の注意」への追記等の新たな対応は不要と判断した。

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	588	778	326	410	290	368
血液およびリンパ系障害	22	22	16	16	6	6
骨髄機能不全	10	10	9	9	1	1
神経系障害	56	62	40	45	17	17
意識消失	9	11	9	11	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54	57	30	33	24	24
胸水	13	13	4	4	9	9
胃腸障害	85	93	46	50	40	43
胃腸障害	11	11	0	0	11	11
腹水	11	11	11	11	0	0
腎および尿路障害	33	34	29	30	4	4
ネフローゼ症候群	23	23	23	23	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	74	76	38	38	36	38
死亡	23	23	23	23	0	0
臨床検査	79	120	10	11	72	109
C-反応性蛋白増加	16	16	1	1	15	15

MedDRA/J version (23.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本調査における有効性は、調査担当医師が「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST 改訂版 Version 1.1）に基づき、「完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定、進行、判定不能」の4段階5区分で腫瘍縮小効果を判定し、「CR」及び「PR」の症例割合を奏効率として算出した。その結果、本調査における奏効率[95%信頼区間、以下同様]は20.5%（55/268例）[15.9, 25.9]であった。直接の比較は困難であるが、承認時までの国際共同第Ⅲ相試験（A4061032試験）

における本剤投与群での奏効率 19.6% (70/358 例) [15.6, 24.0]と同程度であった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は 8 件で研究報告はなかった。措置報告の概要を表 7 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 7 措置報告の概要

措置報告	① 企業中核データシートの改訂情報（2 件） ② 臨床試験の被験者の除外基準の変更に関する Dear Investigator Letter が出されたとの情報（平成 28 年 12 月） ③ 臨床試験の中間解析において、本剤群の有効性が認められなかったことから、試験の中止が勧告されたとの情報（平成 30 年 4 月） ④ 米国添付文書の改訂情報（2 件） ⑤ 欧州製品概要の改訂情報（令和 2 年 2 月） ⑥ Health Canada のホームページに、本剤を含む血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）チロシンキナーゼ阻害剤のリスクが掲載されたとの情報（令和 2 年 7 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上