

## 再審査報告書

令和4年10月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

|              |  |
|--------------|--|
| 販売名          | スチバーガ錠 40 mg   |
| 有効成分名        | レゴラフェニブ水和物   |
| 申請者名         | バイエル薬品株式会社   |
| 承認の<br>効能・効果 | ① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌<br>② がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍<br>③ がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌                  |
| 承認の<br>用法・用量 | 通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160 mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 |
| 承認年月日        | ① 平成25年3月25日<br>② 平成25年8月20日<br>③ 平成29年6月26日   |
| 再審査期間        | ① 8年<br>② ①の残余期間（平成25年8月20日～令和3年3月24日）<br>③ ①の残余期間（平成29年6月26日～令和3年3月24日）                   |
| 承認条件         | 医薬品リスク管理計画の策定の上、適切に実施すること。*  |
| 備考           | * 「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」の承認時に承認条件として付された（平成29年6月26日付け）。                                   |

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）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

スチバーガ錠 40 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な特定されたリスクとして、「血小板減少」が新たに設定され (平成 25 年 10 月)、「間質性肺疾患」が重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更されている (平成 26 年 2 月)。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項  |  |         |
|--|--|---------|
| 重要な特定されたリスク  | 重要な潜在的リスク  | 重要な不足情報 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>肝機能障害</li> <li>血栓塞栓症</li> <li>高血圧・高血圧クリーゼ</li> <li>出血</li> <li>手足症候群</li> <li>可逆性後白質脳症症候群</li> <li>消化管穿孔及びび瘻</li> <li>中毒性表皮壊死融解症／スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群)／多形紅斑</li> <li>血小板減少</li> <li>間質性肺疾患</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>創傷治癒障害</li> </ul> | 該当なし    |
| 有効性に関する検討事項  |  |         |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下での治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 (以下、「GIST」) 患者における有効性</li> <li>がん化学療法後に増悪した GIST 患者の製造販売後臨床試験における有効性 (全生存期間 (OS))</li> </ul>  |  |         |

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動  | 有効性に関する調査・試験   | 追加のリスク最小化活動   |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 (以下、「CRC」) 患者及びがん化学療法後に増悪した GIST 患者における使用成績調査</li> <li>治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者における製造販売後臨床試験 (試験 14387)</li> <li>がん化学療法後に増悪した GIST 患者における製造販売後臨床試験 (試験 14874)</li> <li>がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌における製造販売後臨床試験 (試験 15982)</li> <li>バイエル社が治験依頼者として実施した本剤の先行試験 (単剤投与及び併用療法) のうち、主要評価項目若しくは主要データ解析に至った試験、又は早期中止に至った試験で、本剤が投与継続中の被験者を対象とした、単一群、非盲検、多施設共同の製造販売後臨床試験 (試験 20328)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者及びがん化学療法後に増悪した GIST 患者における使用成績調査</li> <li>がん化学療法後に増悪した GIST 患者における製造販売後臨床試験 (試験 14874)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布 (大腸癌・消化管間質腫瘍編、肝細胞癌編)</li> </ul> |

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、表 4～表 7 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

| 治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者及びがん化学療法後に増悪した GIST 患者における使用成績調査 |   |
|--|---|
| 目的   | 使用実態下における安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を確認する。<br>・主に重点調査項目と定めた有害事象の発現状況（休薬、減量の状況を含む）及びそのリスク因子の探索<br>・安全性、有効性等に影響を与えられとされる要因<br>・未知の副作用及び使用実態下における副作用発生状況 |
| 安全性検討事項  | 肝機能障害、血栓塞栓症、高血圧・高血圧クリーゼ、出血、手足症候群、可逆性後白質脳症候群、消化管穿孔及び瘻、中毒性表皮壊死融解症／スティーヴンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）／多形紅斑、血小板減少、間質性肺疾患                                    |
| 有効性に関する検討事項  | 使用実態下での治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者及びがん化学療法後に増悪した GIST 患者における有効性  |
| 調査方法   | 中央登録方式<br>ただし、GIST については、平成 29 年 6 月 1 日以降は連続調査中央登録方式。  |
| 対象患者   | CRC 患者、GIST 患者  |
| 実施期間   | CRC：平成 25 年 5 月～平成 29 年 5 月<br>GIST：平成 25 年 8 月～令和 3 年 3 月  |
| 目標登録症例数  | 1,385 例（CRC：1,250 例、GIST：135 例）   |
| 観察期間   | 本剤投与開始後 6 カ月間。なお、CRC は 1 年後、GIST は 1 年後及び 2 年後に予後調査を実施。   |
| 実施施設数  | CRC：321 施設、GIST：101 施設  |
| 収集症例数  | CRC：1,239 例、GIST：143 例  |
| 安全性解析対象症例数   | CRC：1,227 例、GIST：143 例  |
| 有効性解析対象症例数   | CRC：1,227 例、GIST：142 例  |
| 備考   |   |

表 4 製造販売後臨床試験 I の概要

| 治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者における製造販売後臨床試験（試験 14387） |  |
|---|--|
| 目的  | 標準化学療法施行後に病勢進行が認められた転移性 CRC 患者を対象に本剤の安全性を検討する。 |
| 試験デザイン                                      | 単一群、非盲検、多施設共同試験                                |
| 対象患者  | 標準化学療法施行後に病勢進行が認められた転移性 CRC 患者                 |
| 実施期間  | 平成 25 年 3 月（本適応症の承認日）～平成 26 年 1 月              |
| 用法・用量                                       | 承認された用法及び用量で投与する。                              |
| 観察期間  | 平成 25 年 3 月（本適応症の承認日）～平成 26 年 1 月              |
| 予定症例数                                       | 4 例  |
| 評価項目  | <安全性><br>有害事象、バイタルサイン、臨床検査、ECG 等               |
| 投与症例数                                       | 4 例  |
| 安全性解析対象症例数                                  | 4 例  |
| 有効性解析対象症例数                                  | 該当なし   |
| 備考  |  |

表 5 製造販売後臨床試験 II\*の概要

| がん化学療法後に増悪した GIST 患者における製造販売後臨床試験（試験 14874） |   |
|---|---|
| 目的  | 標準化学療法施行後に病勢進行が認められた切除不能又は転移性の GIST 患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討する。 |

|              |   |
|--------------|---|
| 有効性に関する検討事項  | 約 160 の全生存期間 (OS) イベントを確認するまで、有効性に関する情報を収集し、全生存期間 (OS) に関する検討を実施する。   |
| 試験デザイン       | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相臨床試験<br>本適応症承認日以降は、単一群、非盲検、多施設共同試験  |
| 対象患者         | 標準化学療法施行後に病勢進行が認められた切除不能又は転移性の GIST 患者  |
| 実施期間         | 平成 23 年 1 月～平成 27 年 6 月 (第Ⅲ相臨床試験の期間を含む)<br>本適応症承認日 (平成 25 年 8 月 20 日) の時点で製造販売後臨床試験に読み替え、日本人患者 6 例について継続試験を実施した。  |
| 用法・用量        | 本剤群又はプラセボ群に 2 : 1 の割合で無作為化し、盲検にて投与。<br>1. 本剤群: 本剤 160 mg を 1 日 1 回、3 週間経口投与後 1 週間休薬 (1 サイクル+支持療法)<br>2. プラセボ群: プラセボを 1 日 1 回、3 週間経口投与後 1 週間休薬 (1 サイクル+支持療法)<br>4 週間を 1 サイクルとして、病態進行、死亡、許容できない毒性、妊娠、患者からの中止意向等を認めるまで投与を継続。プラセボ群で病態進行を認めた場合、本剤群へクロスオーバーを可能とした (非盲検)。<br>3. 本適応症承認日以降: 承認された用法及び用量で投与する。 |
| 観察期間         | 試験薬投与終了後 30 日までを観察期間とし、死亡までの生存を追跡した (生存状況評価を 3 カ月ごとに実施)   |
| 予定症例数        | 170 例   |
| 評価項目         | <有効性><br>主要評価項目: 無増悪生存期間 (PFS)<br>副次的評価項目: 全生存期間 (OS) 等<br><安全性><br>有害事象、妊娠、臨床検査等   |
| 投与症例数        | 198 例 (本剤群 132 例、プラセボ群 66 例)<br>6 例 (製造販売後臨床試験に移行した日本人)   |
| 安全性解析対象症例数   | 198 例 (本剤群 132 例、プラセボ群 66 例) : 日本人 17 例を含む (本剤群 12 例、プラセボ群 5 例)<br>6 例 (製造販売後臨床試験に移行した日本人)  |
| 有効性解析対象症例数** | 199 例 (本剤群 133 例、プラセボ群 66 例)  |
| 備考           | *第Ⅲ相臨床試験として実施した試験 14874 における有効性評価を再審査期間中に行った。<br>**ITT (Intention-To-Treat) 集団  |

表 6 製造販売後臨床試験Ⅲの概要

|   |   |
|---|---|
| がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌における製造販売後臨床試験 (試験 15982) |   |
| 目的  | ソラフェニブの治療後に病勢進行が認められた肝細胞癌患者を対象に本剤の安全性を評価する。 |
| 試験デザイン  | 単一群、非盲検、多施設共同試験                             |
| 対象患者  | 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                |
| 実施期間  | 平成 29 年 6 月 (本適応症の承認日) ~ 令和元年 7 月           |
| 用法・用量   | 承認された用法・用量で投与する。                            |
| 観察期間  | 平成 29 年 6 月 (本適応症の承認日) ~ 令和元年 7 月           |
| 予定症例数   | 2 例   |
| 評価項目  | <安全性><br>有害事象、バイタルサイン、臨床検査、ECG 等            |
| 投与症例数   | 2 例   |
| 安全性解析対象症例数                                    | 2 例   |
| 有効性解析対象症例数                                    | 該当なし  |
| 備考  |   |

表 7 製造販売後臨床試験Ⅳの概要

|   |
|---|
| バイエル社が治験依頼者として実施した本剤の先行試験 (単剤投与及び併用療法) のうち、主要評価項目若しくは主要データ解析に至った試験、又は中止に至った試験で、本剤の投与が継続中の被験者を対象とした、単一群、非盲検、多施設共同の製造販売後臨床試験 (試験 20328) |
|---|

|            |  |
|------------|--|
| 目的         | バイエル社が治験依頼者として実施した臨床試験において本剤を現在投与中の被験者のうち、治験責任医師によって治療効果が得られていると判断された被験者に対して、当該試験が主要評価項目若しくは主要データ解析に至ったか、又は中止に至った後においても、本剤の継続投与を可能にすること。 |
| 試験デザイン     | 単一群、非盲検、多施設共同試験  |
| 対象患者       | バイエル社が治験依頼者として実施中の臨床試験において、データ解析のための主要評価項目のデータ収集が終了に至った被験者のうち、本剤の治療効果がまだ得られていると治験担当医師が判断した被験者  |
| 実施期間       | 平成 31 年 4 月～継続中  |
| 用法・用量      | 承認された用法・用量で投与する。   |
| 観察期間       | 治療効果が得られなくなったと担当医師が判断するまで、投与を継続できる。なお、投与終了後安全性追跡調査として 30～35 日まで観察する。   |
| 予定症例数      | 試験全体で 10 例、日本においては試験 15982 からの 1 例   |
| 評価項目       | 重篤な有害事象及び治験実施計画書で定義した有害事象の頻度及び重症度  |
| 投与症例数      | 1 例  |
| 安全性解析対象症例数 | 1 例  |
| 有効性解析対象症例数 | 該当なし   |
| 備考         |  |

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 8 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 8 医療従事者向け資料の作成、配布の概要

|  |  |
|--|--|
| 医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成、配布（大腸癌・消化管間質腫瘍編、肝細胞癌編） |  |
| 目的   | 本剤の有効性及び安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報、患者選択における注意点等提供する。  |
| 安全性検討事項                                      | 肝機能障害、血栓塞栓症、高血圧・高血圧クリーゼ、出血、手足症候群、可逆性後白質脳症症候群、消化管穿孔及び瘻、中毒性表皮壊死融解症／スティーヴンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）／多形紅斑、血小板減少、間質性肺炎患、創傷治癒障害 |
| 具体的な方法                                       | ・ 納入時に医療情報担当者が提供、説明し、資料の活用を依頼する。<br>・ 企業ホームページに掲載する。   |
| 実施期間   | 承認時～実施中  |
| 備考   |  |

## 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

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクについて、使用成績調査における発現状況は、CRC 及び GIST で、それぞれ表 9 及び表 11 のとおりであった（リスクの定義は表 10 参照）。重要な特定されたリスクのうち、本剤の減量・休薬の頻度が高い肝機能障害、手足症候群及び高血圧・高血圧クリーゼを重点調査項目として設定し、発現状況について検討した。また、その他の検討事項として、薬物動態学的相互作用の可能性のある薬剤<sup>1)</sup>と併用した場合の安全性について検討した。なお、重要な潜在的リスクに設定した創傷治癒障害の発現は認められなかった。

<sup>1)</sup> CYP3A4 誘導剤（リファンピシン等）、CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール等）、イリノテカン、乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質となる薬剤（ロスバスタチン等）

【CRC】

表 9 副作用発現状況 (CRC)

| 安全性解析対象症例数                                   | 1,227        |         |              |         |
|--|--------------|---------|--------------|---------|
|  | 重篤           |         | 非重篤          |         |
| 安全性検討事項                                      | 発現症例数 (発現割合) |         | 発現症例数 (発現割合) |         |
| 重要な特定されたリスク                                  |              |         |              |         |
| 肝機能障害  | 136          | (11.1%) | 275          | (22.4%) |
| 血栓塞栓症  | 15           | (1.2%)  | 2            | (0.2%)  |
| 高血圧・高血圧クリーゼ                                  | 33           | (2.7%)  | 322          | (26.2%) |
| 出血   | 20           | (1.6%)  | 26           | (2.1%)  |
| 手足症候群  | 127          | (10.4%) | 617          | (50.3%) |
| 可逆性後白質脳症症候群                                  | 0            |         | 0            |         |
| 消化管穿孔及びび瘻                                    | 6            | (0.5%)  | 1            | (0.1%)  |
| 中毒性表皮壊死融解症/スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群) /多形紅斑 | 26           | (2.1%)  | 19           | (1.5%)  |
| 血小板減少  | 58           | (4.7%)  | 127          | (10.4%) |
| 間質性肺疾患                                       | 8            | (0.7%)  | 1            | (0.1%)  |

MedDRA/J version (23.0)

注：同一症例で重篤及び非重篤の副作用が複数発現している場合はそれぞれカウントした。

表 10 リスクの定義

| 安全性検討事項                                      | MedDRA PT   |
|--|---|
| 肝機能障害  | MedDRA SMQ 薬剤に関連する肝障害 (広域) に包含される PT  |
| 血栓塞栓症  | MedDRA SMQ 虚血性心疾患、動脈の塞栓および血栓 (狭域)、静脈の塞栓および血栓 (狭域)、血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓 (狭域) に包含される PT<br>(「片麻痺」は続発症のため定義には含めない) |
| 高血圧・高血圧クリーゼ                                  | 以下に該当する MedDRA PT<br>外来血圧上昇、拡張期血圧上昇、血圧上昇、収縮期血圧上昇、拡張期高血圧、本態性高血圧症、高血圧、不安定高血圧、平均動脈圧上昇、収縮期高血圧、断薬性高血圧、二次性高血圧及び高血圧クリーゼ  |
| 出血   | “出血”が含まれる PT、出血を示唆する PT (「肺胞出血」は間質性肺疾患として定義)  |
| 手足症候群  | 手掌・足底発赤知覚不全症候群、過角化、手掌紅斑、足底紅斑  |
| 可逆性後白質脳症症候群                                  | 可逆性後白質脳症症候群   |
| 消化管穿孔及びび瘻                                    | MedDRA SMQ 消化管の穿孔 (狭域) に包含される PT  |
| 中毒性表皮壊死融解症/スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群) /多形紅斑 | 中毒性表皮壊死融解症、水疱性皮膚炎、中毒性皮疹、多形紅斑、紅斑、紅斑性皮疹、剥脱性皮膚炎、剥脱性発疹、全身性剥脱性皮膚炎、スティーヴンス・ジョンソン症候群、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応                   |
| 血小板減少  | 血小板数減少、血小板減少症   |
| 間質性肺疾患                                       | MedDRA SMQ 間質性肺疾患 (狭域) に包含される PT (「急性呼吸窮迫症候群」、「肺胞出血」、「肺障害」を含む)  |

SMQ：標準検索式、PT：基本語

<重点調査項目>

**肝機能障害**：31.3% (384/1,227 例) 報告された。Grade 3 以上の副作用は 11.3% (139/1,227 例) であり、Grade 3 以上の主な副作用は、肝機能異常が 5.9% (72/1,227 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 2.3% (28/1,227 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2.0% (25/1,227 例)、肝障害が 1.1% (14/1,227 例)、血中ビリルビン増加が 1.1% (13/1,227 例) 等であった。

**手足症候群**：58.3% (715/1,227 例) 報告された。Grade 3 以上の副作用は 19.2% (236/1,227 例)

で、いずれも手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。

**高血圧・高血圧クリーゼ**：28.8% (353/1,227 例) 報告された。Grade 3 以上の副作用は 15.8% (194/1,227 例) であり、高血圧 15.7% (193/1,227 例)、血圧上昇 0.1% (1/1,227 例) であった。なお、高血圧クリーゼの報告はなかった。

<その他の検討事項>

**薬物相互作用**：薬物相互作用に注意を要する薬剤の併用ありの症例は 2.1% (26/1,227 例)、併用なしの症例は 97.3% (1,194/1,227 例) であった (不明 7 例)。副作用発現割合は、併用ありの症例で 84.6% (22/26 例)、併用なしの症例で 89.6% (1,070/1,194 例) であった。

【GIST】

表 11 副作用発現状況 (GIST)

| 安全性解析対象症例数                                   | 143          |        |              |         |
|--|--------------|--------|--------------|---------|
|  | 重篤           |        | 非重篤          |         |
| 安全性検討事項                                      | 発現症例数 (発現割合) |        | 発現症例数 (発現割合) |         |
| 重要な特定されたリスク                                  |              |        |              |         |
| 肝機能障害  | 7            | (4.9%) | 33           | (23.1%) |
| 血栓塞栓症  | 4            | (2.8%) | 0            |         |
| 高血圧・高血圧クリーゼ                                  | 3            | (2.1%) | 43           | (30.1%) |
| 出血   | 1            | (0.7%) | 3            | (2.1%)  |
| 手足症候群  | 6            | (4.2%) | 86           | (60.1%) |
| 可逆性後白質脳症症候群                                  | 0            |        | 0            |         |
| 消化管穿孔及び瘻                                     | 0            |        | 1            | (0.7%)  |
| 中毒性表皮壊死融解症/スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群) /多形紅斑 | 0            |        | 2            | (1.4%)  |
| 血小板減少  | 3            | (2.1%) | 10           | (7.0%)  |
| 間質性肺疾患                                       | 1            | (0.7%) | 2            | (1.4%)  |

MedDRA/J version (24.0)

注：同一症例で重篤及び非重篤の副作用が複数発現している場合はそれぞれカウントした。

<重点調査項目>

**肝機能障害**：26.6% (38/143 例) 報告された。Grade 3 以上の副作用は 7.7% (11/143 例) であり、肝機能異常が 3.5% (5/143 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1.4% (2/143 例)、肝障害、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝性脳症、肝不全、高ビリルビン血症及び黄疸が各 0.7% (1/143 例) であった。

**手足症候群**：63.6% (91/143 例) 報告され、いずれも手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。Grade 3 以上の副作用は 15.4% (22/143 例) であった。

**高血圧・高血圧クリーゼ**：32.2% (46/143 例) 報告されたが、高血圧クリーゼの報告はなかった。Grade 3 以上の副作用は 16.1% (23/143 例) で、いずれも高血圧であった。

<その他の検討事項>

**薬物相互作用**：薬物相互作用に注意を要する薬剤の併用ありの症例は 0.7% (1/143 例)、併用なしの症例は 98.6% (141/143 例) であった (不明 1 例)。併用ありの 1 例は、CYP3A4 誘導剤に該当する薬剤 (デキサメタゾン) が併用され、発現した副作用は高血圧 (非重篤) であった。

これら重要な特定されたリスク等については、初回 1 日投与量別の副作用発現状況において、投与量が多いと副作用発現割合が高くなる傾向は認められたものの、大きな差はなかったこと、

発現時期は投与開始初期に多く、投与開始後 182 日以降は発現割合の増加は認められず、発現割合も承認時の臨床試験と比較して増加傾向ではないこと、また、現行の添付文書に記載し注意喚起していること等から、現時点で新たな安全対策の措置は不要と考える。

#### 4.2 製造販売後臨床試験 I (試験 14387)

本試験に移行した日本人患者 4 例において、本試験に組み入れられた後に新たな副作用の発現は認められなかった。

#### 4.3 製造販売後臨床試験 II (試験 14874)

本試験に移行した日本人患者 6 例において、2 例 8 件の副作用が認められた。発現した副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び筋肉痛 (各 2 件)、下痢、歯肉痛、肝出血及び末梢性浮腫 (各 1 件) であり、いずれも「使用上の注意」から予測できる副作用であった。

#### 4.4 製造販売後臨床試験 III (試験 15982)

本試験に移行した日本人患者 2 例のうち 1 例に副作用として甲状腺機能低下症 (「使用上の注意」から予測できる副作用) が認められた。

#### 4.5 製造販売後臨床試験 IV (試験 20328)

製造販売後臨床試験 III (試験 15982) から本試験に移行した日本人患者 1 例において、組み入れられた日 (令和元年 5 月 25 日) からデータカットオフ日 (令和 2 年 11 月 21 日) までに副作用は認められなかった。

#### 4.6 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、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は、945 例 1,464 件、予測できない非重篤な副作用は、372 例 443 件、予測できる重篤な副作用は 1,428 例 1,817 件であった。感染症症例報告に該当する情報の収集はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用 (基本語で総数 10 件以上) は表 12 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、原疾患の進行や合併症が関与している可能性があること、情報が不十分であり、評価困難であること等、本剤投与との因果関係は明確ではないことから、現時点では「使用上の注意」への追記等の新たな対応は不要と考える。

なお、重要な潜在的リスクとして設定している創傷治癒障害 (定義:「治癒不良」(PT)) については、再審査期間中に 2 例 2 件の報告があり、うち 1 例 1 件が重篤であったが、本剤の医療従事者向け資料に関連情報を記載していること、重篤な症例は本剤以外の要因が考えられることから、現時点では創傷治癒障害は重要な特定されたリスクには該当しないと考え、新たな対応は不要と考える。

表 12 「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                                 | 1,237 | 1,907 | 945 | 1,464 | 372 | 443 |
| 感染症および寄生虫症                         | 105   | 114   | 101 | 109   | 4   | 5   |
| 腹膜炎                                | 13    | 13    | 13  | 13    | 0   | 0   |
| 肺炎                                 | 30    | 30    | 30  | 30    | 0   | 0   |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物<br>(嚢胞およびポリープを含む) | 228   | 314   | 223 | 307   | 7   | 7   |
| 結腸癌                                | 26    | 26    | 26  | 26    | 0   | 0   |
| 肝転移                                | 16    | 17    | 16  | 17    | 0   | 0   |
| 肺転移                                | 29    | 29    | 28  | 28    | 1   | 1   |
| 結腸直腸癌                              | 18    | 18    | 18  | 18    | 0   | 0   |
| 肝細胞癌                               | 97    | 118   | 97  | 118   | 0   | 0   |
| 血液およびリンパ系障害                        | 94    | 98    | 87  | 90    | 8   | 8   |
| 貧血                                 | 16    | 16    | 16  | 16    | 0   | 0   |
| 播種性血管内凝固                           | 43    | 43    | 43  | 43    | 0   | 0   |
| 代謝および栄養障害                          | 119   | 137   | 103 | 118   | 18  | 19  |
| 脱水                                 | 17    | 17    | 17  | 17    | 0   | 0   |
| 高アンモニア血症                           | 11    | 12    | 7   | 7     | 5   | 5   |
| 高カリウム血症                            | 10    | 10    | 5   | 5     | 5   | 5   |
| 食欲減退                               | 54    | 56    | 54  | 56    | 0   | 0   |
| 神経系障害                              | 94    | 105   | 85  | 92    | 12  | 13  |
| 意識レベル低下                            | 12    | 12    | 12  | 12    | 0   | 0   |
| 肝性脳症                               | 32    | 34    | 31  | 33    | 1   | 1   |
| 心臓障害                               | 32    | 40    | 32  | 40    | 0   | 0   |
| 心不全                                | 11    | 11    | 11  | 11    | 0   | 0   |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                      | 51    | 57    | 40  | 45    | 11  | 12  |
| 間質性肺炎患                             | 11    | 11    | 11  | 11    | 0   | 0   |
| 胃腸障害                               | 145   | 169   | 123 | 146   | 22  | 23  |
| 腹痛                                 | 11    | 11    | 11  | 11    | 0   | 0   |
| 腹水                                 | 16    | 16    | 16  | 16    | 0   | 0   |
| 下痢                                 | 40    | 41    | 40  | 41    | 0   | 0   |
| 嘔吐                                 | 11    | 11    | 11  | 11    | 0   | 0   |
| 腎および尿路障害                           | 128   | 135   | 110 | 116   | 19  | 19  |
| ネフローゼ症候群                           | 14    | 14    | 14  | 14    | 0   | 0   |
| 蛋白尿                                | 19    | 19    | 19  | 19    | 0   | 0   |
| 腎障害                                | 12    | 12    | 6   | 6     | 6   | 6   |
| 腎機能障害                              | 47    | 47    | 47  | 47    | 0   | 0   |
| 急性腎障害                              | 12    | 12    | 12  | 12    | 0   | 0   |
| 一般・全身障害および投与部位の状態                  | 206   | 223   | 180 | 194   | 26  | 29  |
| 死亡                                 | 21    | 21    | 21  | 21    | 0   | 0   |
| 倦怠感                                | 43    | 43    | 43  | 43    | 0   | 0   |
| 発熱                                 | 87    | 88    | 87  | 88    | 0   | 0   |
| 疾患進行                               | 9     | 10    | 3   | 3     | 6   | 7   |
| 臨床検査                               | 234   | 286   | 71  | 93    | 169 | 193 |
| α1 フェトプロテイン増加                      | 10    | 10    | 0   | 0     | 10  | 10  |
| アンモニア増加                            | 10    | 11    | 3   | 3     | 8   | 8   |
| C-反応性蛋白増加                          | 94    | 94    | 12  | 12    | 82  | 82  |
| 好中球数減少                             | 11    | 11    | 11  | 11    | 0   | 0   |
| 白血球数増加                             | 28    | 28    | 2   | 2     | 26  | 26  |

MedDRA/J version (23.1)

## 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

有効性については、調査担当医師が、固形がんの治療効果判定基準である RECIST 基準又は臨

床評価に基づく最良総合評価を完全奏効（以下、「CR」）、部分奏効（以下、「PR」）、安定（以下、「SD」）、進行（以下、「PD」）、判定不能の5段階で評価した。

### 【CRC】

**最良総合効果判定（RECIST 基準）：**RECIST 基準により抗腫瘍効果を判定した 772 例の最良総合効果は表 13 のとおりで、奏効率（PR 以上）は 2.5%（19/772 例）、病態コントロール率（SD 以上）は 35.0%（270/772 例）であった。本調査結果は、承認時の国際共同第Ⅲ相試験（以下、「CORRECT 試験」）における日本人・本剤投与群の最良総合評価の奏効率 1.5%（1/67 例）、病態コントロール率 40.3%（27/67 例）と同程度であった。

表 13 RECIST 基準による最良総合評価

| 評価症例 | CR | PR | SD  | PD  | 判定不能 |
|------|----|----|-----|-----|------|
| 772  | 0  | 19 | 251 | 481 | 21   |

**臨床評価による効果判定：**臨床評価により効果判定した 161 例の最良総合評価は表 14 のとおりで、奏効率は 9.3%（15/161 例）、病態コントロール率は 36.6%（59/161 例）であった。

表 14 臨床評価による最良総合評価

| 評価症例 | CR | PR | SD | PD | 判定不能 |
|------|----|----|----|----|------|
| 161  | 0  | 15 | 44 | 86 | 16   |

また、本調査における有効性解析対象症例 1,227 例の全生存期間（OS）の中央値（95%信頼区間）は、210（193 - 224）日であり、承認時の CORRECT 試験における本剤投与群の全生存期間（OS）の中央値 196（178 - 222）日と同程度であった。

### 【GIST】

**最良総合効果判定（RECIST 基準）：**RECIST 基準により抗腫瘍効果を判定した 115 例の最良総合効果は表 15 のとおりで、奏効率（PR 以上）は 11.3%（13/115 例）、病態コントロール率（SD 以上）は 56.5%（65/115 例）であった。本調査結果は、承認時の国際共同第Ⅲ相試験（以下、「GRID 試験」）における本剤投与群の最良総合評価の奏効率 4.5%（6/133 例）、病態コントロール率 52.6%（70/133 例）と同程度であった。

表 15 RECIST 基準による最良総合評価

| 評価症例 | CR | PR | SD | PD | 判定不能 |
|------|----|----|----|----|------|
| 115  | 0  | 13 | 52 | 47 | 3    |

**臨床評価による効果判定：**臨床評価により効果判定した 10 例の最良総合評価は表 16 のとおりで、奏効率は 70.0%（7/10 例）、病態コントロール率は 100%（10/10 例）であった。

表 16 臨床評価による最良総合評価

| 評価症例 | CR | PR | SD | PD | 判定不能 |
|------|----|----|----|----|------|
| 10   | 1  | 6  | 3  | 0  | 0    |

また、本調査における有効性解析対象症例 142 例の全生存期間 (OS) の中央値 (95%信頼区間) は、529 (433 - 720) 日であった (承認時の GRID 試験における本剤投与群の全生存期間 (OS) の中央値は NE (判定不能))。

以上、本調査において、CRC 及び GIST に対する本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

## 5.2 製造販売後臨床試験 II (試験 14874)

**無増悪生存期間 (PFS)** : 画像判定に基づく無増悪生存期間を Kaplan-Meier 法を用いて検討した結果、無増悪生存期間 (PFS) の中央値は、本剤群で 4.8 カ月、プラセボ群で 0.9 カ月であった。

**全生存期間 (OS)** : 全生存期間 (OS) の中央値は両群で 529 日であったが、プラセボ群の患者 58 例 (87.9%) が本剤群にクロスオーバーされていた。この影響を補正するために実施した、rank preserving structural failure time (RPSFT) model 及び interactive parameter estimation (IPE) method を用いた解析では、全生存期間 (OS) の中央値は、本剤群で 529 日、プラセボ群で 338 日 (IPE) 及び 361 日 (RPSFT) であった。

## 6. 重大な措置及び研究報告

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に報告した外国措置報告は 3 件であった (研究報告なし)。それらの概要を表 17 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂の可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 17 措置報告の概要

|      |   |
|------|---|
| 措置報告 | ① カナダ規制当局の Health Canada が、血管内皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (VEGFR TKIs) の使用と動脈解離/動脈瘤の発現に関連の可能性があると結論付けたとの情報 (平成 30 年 12 月)<br>② 動脈解離及び動脈瘤に関する外国添付文書の改訂情報 (2 件) |
| 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。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上