

再審査報告書

令和5年7月11日

独立行政法人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 効 能 ・ 効 果	① 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 ② <u>腓神経内分泌腫瘍</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	① 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。 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 平成20年4月16日 ② <u>平成24年8月10日</u>
再 審 査 期 間	① 8年 ② <u>10年</u>
承 認 条 件	なし
備 考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の用法・用量について、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

スーテントカプセル 12.5 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	膵神経内分泌腫瘍患者を対象に製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認する。
調査方法	消化管間質腫瘍及び腎細胞癌を治療目的とした症例を除き、膵神経内分泌腫瘍を治療目的として本剤が投与された症例を登録する（ただし、レトロスペクティブな症例を含む）。 膵神経内分泌腫瘍の専門医が在籍し、治療の中心となる可能性が高い 20 施設程度を特定施設とし、これらの特定施設において効能追加承認日以降、膵神経内分泌腫瘍に対し本剤が投与されたすべての症例を登録する。
対象患者	膵神経内分泌腫瘍患者
実施期間	平成 24 年 8 月（膵神経内分泌腫瘍に対する承認日）～平成 29 年 7 月
目標症例数	60 例
観察期間	本剤投与開始日から 24 週間 （投与終了又は中止の症例：投与終了・中止日まで）
実施施設数	17 施設
収集症例数	62 例
安全性解析対象症例数	62 例
有効性解析対象症例数	51 例
備考	

表 2 製造販売後臨床試験 I（A6181193 試験）の概要

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を対象とした本剤の国内第 II 相試験の継続試験（A6181193 試験）	
目的	長期使用における安全性並びに副次的有効性評価項目である無増悪生存期間（以下、「PFS」）及び全生存期間（以下、「OS」）を把握する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象患者	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
実施期間	平成 24 年 8 月（膵神経内分泌腫瘍に対する承認日）～平成 25 年 11 月
用法・用量	本剤 37.5 mg/日連日連続投与で開始し、忍容性にに基づき 50 mg/日に増量又は 25 mg/日へ減量することを可能とした。
観察期間	腫瘍評価：PFS が中央値に達するまで、又は被験者登録完了の 2 年後までのどちらか長い期間まで 安全性評価：PFS が中央値に達するまで、又は被験者登録完了の 2 年後までのどちらか長い期間まで、安全性追跡調査は治験薬最終投与 28 日後まで 生存調査：OS が中央値に達するまで、又は被験者登録完了の 3 年後までのどちらか短い期間まで、原則 6 カ月ごと
予定症例数	製造販売後臨床試験に移行した 4 例
評価項目	長期使用における安全性及び有効性（PFS 及び OS）
投与症例数	4 例（製造販売後臨床試験に移行した症例数）
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のみを対象とした安全性解析は予定されておらず、安全性の評価は実施されていない。なお、本試験で報告された副作用については、当該試験計画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のみを対象とした有効性解析は予定されておらず、有効性の評価は実施されていない。
--	---

表3 製造販売後臨床試験Ⅱ（A6181202試験）の概要

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を対象とした本剤の有効性及び安全性を検討する単群、非盲検、国際多施設共同試験（A6181202試験）	
目的	根治切除不能な膵神経内分泌腫瘍患者を対象として検討された、本剤の主要な海外第Ⅲ相試験（A6181111試験）で得られた安全性及び有効性の所見を確認する。主要目的：進行・転移高分化型の根治切除不能な膵神経内分泌腫瘍を有する患者において、固形がんの治療効果のための新ガイドライン（以下、「RECIST」）の効果判定基準に基づき試験責任医師が評価した PFS に及ぼす本剤の影響を確認する。
試験デザイン	単群、国際多施設共同、非盲検、第Ⅳ相試験
対象患者	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
実施期間	平成24年8月（膵神経内分泌腫瘍に対する承認日）～平成29年3月
用法・用量	連日連続投与にて本剤37.5 mg/日の経口投与を行う。最初の8週間にRECISTに基づく奏効〔完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）〕が認められず、グレード1以下の非血液学的毒性もしくはグレード2以下の本剤との因果関係が否定できない有害事象（血液学的毒性）のみが認められる被験者は、以降は随時50 mg/日に増量することを可能とした。
観察期間	本剤投与中の情報：死亡、許容できない毒性、同意の撤回、中止基準を満たした、あるいは試験における最終解析を実施した場合のいずれかに該当するまで 追跡調査：試験終了時又は中止時から28日間 生存状況及び抗癌剤の後治療に関する情報の追跡調査：投与終了・中止後からOSの中央値を確実に推定することができる日又は患者全例を登録してから5年後のいずれか早い日まで、約8週間ごと
予定症例数	80例 〔化学療法の治療経験のない被験者群（以下、「第1選択薬群」）：40例、治療経験を有する被験者群（以下、「第2選択薬群」）：40例〕
評価項目	主要評価項目： ・RECIST ver.1.0に基づく試験責任（担当）医師によるPFS評価 副次評価項目： ・RECISTに基づく独立画像評価機関によるPFS評価等
投与症例数	106例（第1選択薬群：61例、第2選択薬群：45例）
安全性解析対象症例数	106例（日本人の症例数は4例*）
有効性解析対象症例数	106例（日本人の症例数は4例**）
備考	*日本人の症例のみ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の日本人としての安全性は評価されていない。なお、本試験で報告された日本人における副作用については、当該試験計画とは別に集計された。 **日本人の症例のみを対象とした有効性解析が予定されておらず、製造販売後臨床試験の日本人としての有効性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

本調査における副作用発現割合は95.2%（59/62例）であった（承認時までの国内第Ⅱ相試験：A6181193試験における副作用発現割合は100%（12/12例））。

発現した主な副作用（発現割合15%以上）は、血小板数減少33.9%（21/62例）、下痢29.0%（18/62例）、好中球数減少27.4%（17/62例）、高血圧及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各24.2%（15/62例）

例)、白血球数減少 19.4% (12/62 例)、食欲減退、悪心、口内炎及び肝機能異常各 17.7% (11/62 例)で、臨床試験 (国内第Ⅱ相試験 : A6181193 試験、海外第Ⅲ相試験 : A6181111 試験、国際共同試験 : A6181202 試験) と同様の傾向であり、本調査で特徴的な副作用は認められなかった。また、本剤の初回承認の癌腫 (消化管間質腫瘍、腎細胞癌) で認められている副作用と同様であった。

重篤な副作用は 13 例に 22 件認められた。2 例以上に発現した重篤な副作用は下痢 2 例のみであり、転帰はいずれも消失・回復であった。

発現した全副作用 (300 件) の転帰は、消失・回復 171 件、軽快 93 件、未回復 34 件及び不明 2 件であり、88.0% (264/300 件) が消失・回復又は軽快に至っていた。

また、本調査において、50 mg/日に増量された症例は 1 例であった。本症例は 25 mg/日で投与を開始、その後 37.5 mg/日、さらに 50 mg/日に増量されている症例で、副作用として、倦怠感、悪心、肝機能異常及び腹痛 (各 1 件) が認められたが、いずれの副作用も非重篤であり、転帰は消失・回復又は軽快であった。なお、発現日不明の倦怠感以外のいずれの副作用も 50 mg/日に増量される以前に発現しており、本剤 50 mg/日増量による安全性上の問題は認められなかった。

4.2. 製造販売後臨床試験Ⅰ (A6181193 試験)

4 例中 3 例に 5 件の副作用 (下痢、口内炎、疲労、好中球数減少、白血球数減少) が認められたが、重篤な副作用は報告されなかった。

4.3. 製造販売後臨床試験Ⅱ (A6181202 試験)

国内症例 4 例いずれにも副作用が認められた。副作用の内訳は、味覚異常、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び疲労が 4 例に、上咽頭炎、血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、高血圧及び下痢が 3 例に、悪心、胃食道逆流性疾患、倦怠感及び浮腫が 2 例に、せつ、感染性小腸結腸炎、歯肉炎、帯状疱疹、リンパ球減少症、貧血、甲状腺機能低下症、低アルブミン血症、低血糖、鼓腸、口内炎、歯周病、腹痛、腹部不快感、嘔吐、高ビリルビン血症、胆管炎、過角化、水疱、脱毛症、皮膚色素減少、腎機能障害、発熱、血小板数減少、好中球数減少、白血球数減少、くも膜下出血及び凍瘡が 1 例に認められ、これらのうち、低血糖及びくも膜下出血 (同一症例) が重篤な副作用として報告された。なお、これらの重篤な事象の転帰は、低血糖が未回復、くも膜下出血が回復であった。

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、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 2,274 例 3,360 件、予測できない重篤な副作用は 396 例 501 件、予測できない非重篤な副作用は 338 例 379 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 10 件以上収集された主な副作用は表 4 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、原疾患等の患者素因の影響が考えられること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係が不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後同様の副作用の情報収集に努めることとした。

表4 「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	712	880	396	501	338	379
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	30	46	28	44	2	2
第2原発性悪性疾患	16	16	16	16	0	0
血液およびリンパ系障害	40	42	14	15	27	27
血液毒性	21	21	4	4	17	17
代謝および栄養障害	40	42	17	18	23	24
栄養補給障害	12	12	3	3	9	9
神経系障害	66	71	54	58	13	13
意識レベル低下	11	11	11	11	0	0
意識変容状態	12	12	12	12	0	0
血管障害	59	62	45	46	15	16
大動脈解離	22	22	22	22	0	0
胃腸障害	81	83	61	61	20	22
腸壁気腫症	20	20	20	20	0	0
筋骨格系および結合組織障害	39	39	27	27	12	12
顎骨壊死	20	20	20	20	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	112	117	59	60	53	57
死亡	32	32	32	32	0	0
全身健康状態悪化	11	11	2	2	9	9
薬物相互作用	10	10	6	6	4	4
臨床検査	109	118	23	26	86	92
血圧低下	14	14	5	5	9	9
傷害、中毒および処置合併症	39	43	20	21	20	22
転倒	13	13	8	8	5	5

MedDRA/J version (25.0)

- ・各副作用等の種類の「総数」、「重篤」、「非重篤」については、それぞれを計算した。よって、「重篤」と「非重篤」の和が「総数」と一致しない場合がある。
- ・同一症例において同一の副作用・感染症が複数回発現した場合の件数は、発現回数にて計算した。なお、大動脈解離について、同一症例に発現した2件については一連の事象と考え、1件とした。

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。なお、製造販売後臨床試験 I (A6181193 試験) については、先行試験である国内第 II 相試験の成績を含む。

5.1. 使用成績調査

本調査の有効性は、RECIST 改訂版 version 1.1 に従い腫瘍縮小効果を調査担当医師が判定した。本剤投与開始後 (24 週後、又は投与終了時) に最良総合効果として、「CR」、「PR」、「安定 (SD)」、「進行 (PD)」、「判定不能」で判定し、「CR」又は「PR」の症例割合を奏効率、「CR」、「PR」及び「SD」の症例割合を臨床的有用率として算出した。その結果、本調査における奏効率は 13.7% (7/51 例)、臨床的有用率は 70.6% (36/51 例) であった (表 5 参照)。

腭神経内分泌腫瘍患者を対象とした臨床試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、国内第 II 相試験 (A6181193 試験)、海外第 III 相試験 (A6181111 試験) 及び国際共同試験 (A6181202 試験) における奏効率は、それぞれ 41.7% (5/12 例)、9.3% (8/86 例) 及び 24.5% (26/106 例)、また、国内第 II 相試験 (A6181193 試験) におけるクリニカルベネフィット率¹⁾は 75.0% (9/12

¹⁾ 「CR」+「PR」+「24 週以上持続する SD」の症例割合

例)、海外第Ⅲ相試験（A6181111 試験）における臨床的有用率は 72.1%（62/86 例）であり、本調査と臨床試験との間に大きな違いはなかった。

表 5 最良総合評価

最良総合評価					合計	奏効率*	臨床的有用率**
CR	PR	SD	PD	判定不能			
0 例	7 例	29 例	14 例	1 例	51 例	13.7%	70.6%

*奏効率=CR+PR / (CR+PR+SD+PD+判定不能) ×100

**臨床的有用率=CR+PR+SD / (CR+PR+SD+PD+判定不能) ×100

5.2. 製造販売後臨床試験 I（A6181193 試験）

本剤投与後、6 カ月、12 カ月及び 24 カ月の無増悪生存率は、それぞれ 91.7%、71.3%及び 35.6%であり、PFS の中央値は 16.8 カ月と推定された。なお、十分なイベント数ではないため、OS の中央値は推定できなかった。

5.3. 製造販売後臨床試験 II（A6181202 試験）

本試験の主要評価項目である PFS の中央値（95%信頼区間、以下同様）は、本剤が投与された患者（106 例）で 13.2 カ月（10.9～16.7 カ月）であった。臨床試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、海外第Ⅲ相試験（A6181111 試験）における本剤投与群（86 例）の PFS の中央値は 11.4 カ月（7.4～19.8 カ月）であり、本試験における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。なお、本試験における一次治療患者（61 例）及び二次治療患者（45 例）における PFS は、それぞれ 13.2 カ月（7.4～16.8 カ月）及び 13.0 カ月（9.2～20.4 カ月）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（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は 19 件、研究報告は 4 件であった。それらの概要は表 6 のとおりであり、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 6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 企業中核データシートの改訂情報（8 件*） ② 英国添付文書の改訂情報（7 件*） ③ カナダにおいて、スティーブンス・ジョンソン症候群（以下、「SJS」）及び中毒性表皮壊死融解症に関する Dear Health Care Professional Letter 及び Public communication が発出されたとの情報（平成 25 年 9 月） ④ 米国において、SJS に関する Dear Investigator Letter が発行されたとの情報（平成 25 年 12 月） ⑤ 米国添付文書の改訂情報（5 件*） ⑥ 国際共同第Ⅲ相試験の除外基準の変更について、Dear Investigator Letter が発行されたとの情報（平成 28 年 12 月） ⑦ カナダにおける製品モノグラフの更新情報（令和 2 年 7 月） ⑧ 英国当局により、動脈瘤及び動脈解離のリスクに関する勧告が出されたとの情報（令和 2 年 8 月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 局所リンパ節への転移に関する研究報告（平成 25 年 9 月）

	② 顎骨壊死に関する研究報告（平成 25 年 11 月） ③ 高齢者における心血管系のリスクに関する研究報告（平成 27 年 10 月） ④ 腎細胞癌患者における内皮細胞機能不全、代謝変化及び心血管リスク因子に関する研究報告（令和 3 年 5 月）
備考	*重複あり

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