

市販直後調査
2012年8月～2013年2月

対象: 腓神経内分泌腫瘍

2013年1月(改訂第9版)

日本標準商品分類番号

874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤

劇薬、処方せん医薬品

スーテント[®]カプセル12.5mg
SUTENT[®] Capsule スニチニプリング酸塩カプセル

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	1カプセル中スニチニプリング酸塩16.7mg(スニチニブとして12.5mg)含有
一般名	和名: スニチニプリング酸塩(JAN) 洋名: Sunitinib Malate(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日: 2008年4月16日 薬価基準収載年月日: 2008年6月13日 発売年月日: 2008年6月13日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売: ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 http://pfizerpro.jp/cs/sv/pfizerpro/di/Page/1259675500452

本IFは2013年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1
I-1. 開発の経緯	1
I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	3
II-1. 販売名	3
II-2. 一般名	3
II-3. 構造式又は示性式	3
II-4. 分子式及び分子量	4
II-5. 化学名（命名法）	4
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
II-7. CAS 登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
III-1. 物理化学的性質	5
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
III-3. 有効成分の確認試験法	6
III-4. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
IV-1. 剤形	7
IV-2. 製剤の組成	7
IV-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
IV-4. 製剤の各種条件下における安定性	8
IV-5. 調製法及び溶解後の安定性	8
IV-6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
IV-7. 溶出性	8
IV-8. 生物学的試験法	8
IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
IV-10. 製剤中の有効成分の定量法	9
IV-11. 力価	9
IV-12. 混入する可能性のある夾雑物	9
IV-13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9
IV-14. その他	9
V. 治療に関する項目	10
V-1. 効能又は効果	10
V-2. 用法及び用量	10
V-3. 臨床成績	12

VI. 薬効薬理に関する項目	29
VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	29
VI-2. 薬理作用	29
VII. 薬物動態に関する項目	43
VII-1. 血中濃度の推移・測定法	43
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	49
VII-3. 吸収	50
VII-4. 分布	51
VII-5. 代謝	53
VII-6. 排泄	55
VII-7. 透析等による除去率	55
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	56
VIII-1. 警告内容とその理由	56
VIII-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	56
VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	57
VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	58
VIII-5. 慎重投与内容とその理由	61
VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	63
VIII-7. 相互作用	67
VIII-8. 副作用	69
VIII-9. 高齢者への投与	109
VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	109
VIII-11. 小児等への投与	110
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	110
VIII-13. 過量投与	110
VIII-14. 適用上の注意	110
VIII-15. その他の注意	111
VIII-16. その他	113
IX. 非臨床試験に関する項目	114
IX-1. 薬理試験	114
IX-2. 毒性試験	116

X. 管理的事項に関する項目	120
X-1. 規制区分	120
X-2. 有効期間又は使用期限	120
X-3. 貯法・保存条件	120
X-4. 薬剤取扱い上の注意点	120
X-5. 承認条件等	120
X-6. 包装	120
X-7. 容器の材質	120
X-8. 同一成分・同効薬	120
X-9. 国際誕生年月日	121
X-10. 製造販売承認年月日及び承認番号	121
X-11. 薬価基準収載年月日	121
X-12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	121
X-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	121
X-14. 再審査期間	121
X-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	121
X-16. 各種コード	121
X-17. 保険給付上の注意	122
XI. 文献	123
XI-1. 引用文献	123
XI-2. その他の参考文献	124
XII. 参考資料	125
XII-1. 主な外国での発売状況	125
XII-2. 海外における臨床支援情報	126
XIII. 備考	128
その他の関連資料	128

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

スーテント（一般名：スニチニブリンゴ酸塩）は Sugen 社で合成され、2000 年以降ファルマシア社（現ファイザー社）で開発された、複数の RTK（受容体チロシンキナーゼ）をターゲットとする新規のキナーゼ阻害剤である。

本剤は、*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）及びグリア細胞株由来神経栄養因子受容体（RET）の RTK 活性を阻害し、また、*in vivo* の腫瘍においても PDGFR- β 、VEGFR-2、KIT 及び FLT3 のリン酸化を阻害することが報告されている。さらに、非臨床薬理試験において、スニチニブは種々の固形癌に対する直接的な抗腫瘍活性と腫瘍血管新生阻害作用の双方を有することが示唆された。

一方、消化管間質腫瘍（GIST）の治療は、今までイマチニブ以外の治療薬がなく、イマチニブに治療抵抗性又は不耐容の GIST 患者にとっては有効な治療法はなかった。腎細胞癌に関しても、現在の標準療法（IFN- α あるいは IL-2 単独投与）による奏効率は約 15% 程度であり、効果的な治療法の確立が望まれていた。

このような背景をもとに、ファイザー社では、米国及び欧州では 2000 年から、消化管間質腫瘍（GIST）、腎細胞癌などに対する臨床試験を開始し、スーテントの有用性が明らかになった。米国及び欧州連合（EU）では 2005 年 8 月に申請し、「イマチニブによる治療で腫瘍増悪したか、又は不耐容の消化管間質腫瘍」及び「進行性腎細胞癌」を適応症として 2006 年に承認され、2011 年 4 月現在、日本を含む 90 カ国以上で承認されている。膵神経内分泌腫瘍に関する臨床開発は 2003 年に開始され、EU では 2010 年 11 月、米国では 2011 年 5 月に、「切除不能な局所進行性又は転移性の進行性高分化型膵神経内分泌腫瘍」を適応症として承認された。2012 年 6 月現在、36 の国と地域で承認されている。

わが国では、2005 年 1 月より臨床試験を実施し「イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍（GIST）」及び「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（RCC）」を適応症として、2008 年 4 月 16 日に製造承認を取得した。そして、2012 年 8 月、「膵神経内分泌腫瘍（Pancreatic Neuro-Endocrine Tumor:pNET）」の適応症が新たに追加された。

スーテントは、膵内分泌腫瘍の治療薬として、2011 年 6 月 10 日、希少疾病用医薬品の指定を受けた。

I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 複数の RTK（受容体チロシンキナーゼ）をターゲットとする新規のキナーゼ阻害剤である。
- 2) 1 日 1 回の経口投与で治療が可能である。
- 3) イマチニブ抵抗性消化管間質腫瘍（GIST）患者に有用性が認められている（国内・海外臨床試験）。
- 4) サイトカイン未治療・既治療の進行性腎細胞癌（RCC）患者に有用性が認められている（国内・海外臨床試験）。
- 5) 膵神経内分泌腫瘍（pNET）患者に有用性が認められている（国内・海外臨床試験）
- 6) 副作用^{注)}

国内臨床試験において、本剤を投与された 93 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 77 例（82.8%）、好中球減少 74 例（79.6%）、白血球減少 73 例（78.5%）、皮膚変色 68 例（73.1%）、手足症候群 64 例（68.8%）、食欲不振 62 例（66.7%）、疲労 59 例（63.4%）、下痢 59 例（63.4%）、貧血 55 例（59.1%）、高血圧 55 例（59.1%）、肝機能異常 [AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加] 55 例（59.1%）等であった。（承認時まで

の調査の集計)

重大な副作用として、骨髄抑制、感染症、高血圧、出血、消化管穿孔、QT 間隔延長、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む)、心不全、左室駆出率低下、肺塞栓症、深部静脈血栓症、血栓性微小血管症、一過性脳虚血発作、脳梗塞、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、てんかん様発作、可逆性後白質脳症候群、急性膵炎、甲状腺機能障害、肝不全、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、急性腎不全、ネフローゼ症候群、横紋筋融解症、ミオパシー、副腎機能不全、腫瘍崩壊症候群、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑がある。

注) 消化管間質腫瘍・腎細胞癌・膵神経内分泌腫瘍併合解析

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名

(1) 和名

スーテント®カプセル 12.5mg

(2) 洋名

SUTENT® Capsule

(3) 名称の由来

SUgen+poTENT

II-2. 一般名

(1) 和名（命名法）

スニチニブリンゴ酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

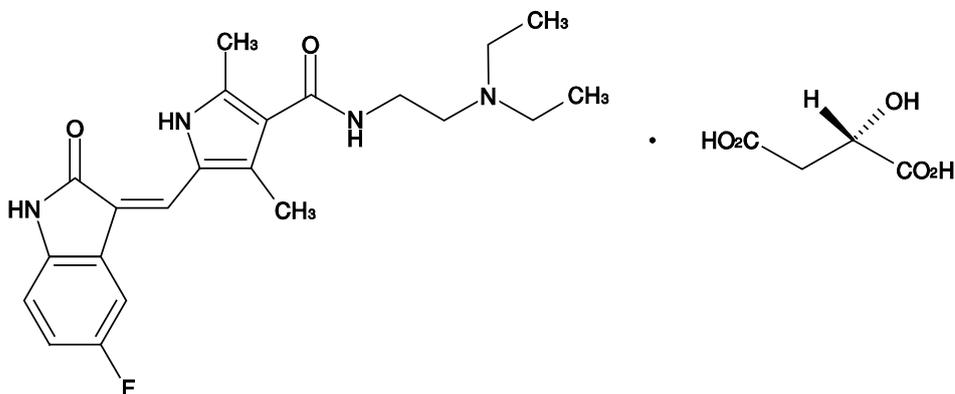
Sunitinib Malate（JAN）

sunitinib（INN）

(3) ステム

チロシンキナーゼインヒビター：-tinib

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{22}H_{27}FN_4O_2 \cdot C_4H_6O_5$

分子量 : 532.56

II-5. 化学名 (命名法)

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] (IUPAC)

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SU11248、SU011248、PNU-290940

II-7. CAS登録番号

341031-54-7

III. 有効成分に関する項目

III-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は黄色～だいたい色の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	溶解性
ジメチルスルホキシド	やや溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	やや溶けにくい
水	溶けにくい
メタノール	溶けにくい
エタノール (99.5)	極めて溶けにくい
0.1mol/L 塩酸試液	溶ける

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：207℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=8.95（第3級アミノ基に由来）

pKa=3.19 及び 4.62（L-リンゴ酸が有する2個のカルボキシル基に由来）

(6) 分配係数

分配係数（log D）：2.7（pH7.4、1-オクタノール／水）

(7) その他の主な示性値

施光度

$[\alpha]_D^{20} = +11.7^\circ$ （測定溶媒：*N,N*-ジメチルホルムアミド）

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

測定項目：性状（外観）、類縁物質、含量、水分

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリエチレン袋	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	ポリエチレン袋	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度 50℃ (成り行き湿度)	ポリエチレン袋	3 ヶ月	変化なし
	湿度 25℃/80%RH	ポリエチレン袋	3 ヶ月	変化なし
	光 白色蛍光灯 ^{a)} 近紫外蛍光ランプ ^{b)}	ガラスシャーレ (開放)		変化なし

a) 総照度：120 万 lux・hr（スペクトル分布は可視領域の 400～650nm）

b) 総近紫外放射エネルギー：258W・hr/m²（スペクトル分布は 320～400nm、放射エネルギーの極大は 350～370nm）

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

リンゴ酸：液体クロマトグラフィー

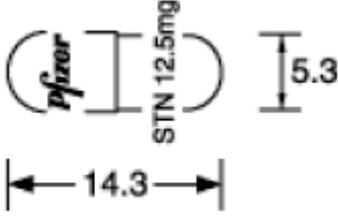
Ⅲ-4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	有効成分	外形 (mm)	色調等
スーテント カプセル 12.5mg	スニチニブリンゴ 酸塩 16.7mg (スニチニブとし て 12.5mg)	 4号硬カプセル	キャップ：濃赤褐色 ボディ：濃赤褐色

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

スーテントカプセル 12.5mg : Pfizer STN 12.5mg

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 カプセル中にスニチニブリンゴ酸塩 16.7mg（スニチニブとして 12.5mg）を含有する。

(2) 添加物

D-マンニトール、クロスカルメローソナトリウム、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) その他

該当しない

IV-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-4. 製剤の各種条件下における安定性

測定項目：性状（外観）、分解生成物、水分、溶出性、含量

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP 包装	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40°C/75%RH	PTP 包装	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50°C (成り行き湿度)	PTP 包装	3 ヶ月	変化なし
	湿度	25°C/80%RH	PTP 包装	3 ヶ月	変化なし
	光	白色蛍光灯 ^{a)} 近紫外蛍光灯 ^{b)}	ガラスシャーレ (開放)		変化なし

a) 総照度：120 万 lux・hr (スペクトル分布は可視領域の 400~650nm)

b) 総近紫外放射エネルギー：258W・hr/m² (スペクトル分布は 320~400nm、放射エネルギーの極大は 350~370nm)

IV-5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

IV-7. 溶出性

日局一般試験法溶出試験法（パドル法）

IV-8. 生物学的試験法

該当しない

IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

IV-10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV-11. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

IV-12. 混入する可能性のある夾雑物

安定性において、製剤品質に影響を与える分解物は認められていない。

IV-13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

IV-14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

V-1. 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

[効能・効果に関連する使用上の注意]

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

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。
2. イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者に本剤を使用する際には慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。[「慎重投与」の項参照]

膵神経内分泌腫瘍

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、「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。

V-2. 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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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。
2. 本剤は CYP3A4 によって代謝されるため、併用する CYP3A4 阻害剤あるいは誘導剤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、CYP3A4 に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]
3. CYP3A4 阻害剤との併用において、本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されている。やむを得ず CYP3A4 阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、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。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]
4. CYP3A4 誘導剤との併用において、本剤の血漿中濃度が低下することが報告されているため、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。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]
5. 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。なお、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項も参照すること。

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レベル下げて投与を再開する。
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レベル下げて投与を再開する。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膵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

6. 膵神経内分泌腫瘍については、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。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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

国内及び外国での消化管間質腫瘍（GIST）並びに腎細胞癌（RCC）の病態及び治療実態には大きな差がないこと、健康成人並びに GIST 患者、RCC 患者の薬物動態は、日本人及び外国人で大きく異なること、国内及び外国臨床試験の試験デザインは同様であり、患者背景も類似していることから、国内第 I 相試験及び第 II 相試験成績に外国第 I ～III 相試験成績を本剤の主たる評価資料とした。

日本における臨床データ・パッケージ（主な臨床試験）		
	日本人	外国人
第 I 相試験	<p>イマチニブの治療歴を有する GIST 患者を対象とした第 I / II 相、単群、非盲検、多施設共同、用量漸増試験（A6181045 試験）</p> <p>未治療又はサイトカインの治療歴を有する RCC 患者を対象とした第 II 相、非無作為化、非盲検試験（A6181072 試験）</p>	<p>イマチニブに治療抵抗性又は不応性の GIST 患者を対象とした第 I / II 相、単群、非盲検、多施設共同、用量漸増試験（RTKC-0511-013 試験）</p>
第 II 相試験		<p>サイトカイン治療で無効となった RCC 患者を対象とした第 II 相、単群、非盲検、非無作為化、多施設共同試験（RTKC-0511-014 試験）</p> <p>サイトカイン治療で無効となった RCC 患者を対象とした第 II 相、単群、非盲検、非無作為化、多施設共同試験（A6181006 試験） －中間報告－</p>
第 III 相試験		<p>イマチニブに治療抵抗性又は不応性の GIST 患者を対象とした第 III 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、国際多施設共同試験（A6181004 試験）－中間報告－</p> <p>未治療の RCC 患者を対象とした第 III 相、無作為化、実薬対照、国際多施設共同試験（A6181034 試験）</p>

②膵神経内分泌腫瘍

国内及び外国での膵神経内分泌腫瘍（pNET）患者を対象とした3試験のうち、37.5mg/日連日継続投与で実施した国内第Ⅱ相試験及び外国第Ⅲ相試験を本剤の主たる評価資料とした。また、50mg/日の4/2スケジュールで実施した外国第Ⅱ相試験を参考資料とした。

日本における臨床データ・パッケージ（主な臨床試験）		
	日本人	外国人
第Ⅱ相試験	pNET患者を対象とした第Ⅱ相、単群、非盲検、多施設共同試験（A6181193試験）	神経内分泌腫瘍を有する患者を対象とした第Ⅱ相、単群、非盲検、多施設共同試験（RTKC-0511-015試験）
第Ⅲ相試験		pNET患者を対象とした第Ⅲ相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、国際多施設共同試験（A6181111試験）

(2) 臨床効果

1) 国内臨床試験

①消化管間質腫瘍¹⁾

承認申請時までの国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、メシル酸イマチニブ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。

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） \geq 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

1) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（消化管間質腫瘍）[L20080218005]

②腎細胞癌²⁾

第Ⅱ相試験において、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例は 12 例（48.0%）、既治療患者群の奏効例は 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。

	未治療患者群（25 例）	既治療患者群（26 例）
奏効率 ^{注1)} (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

2) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（腎細胞癌）[L20080218014]

③腭神経内分泌腫瘍³⁾

承認申請時までの国内第Ⅱ相試験において、根治切除不能な進行再発・転移高分化型腭神経内分泌腫瘍（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。

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） \geq 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

3) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（腭神経内分泌腫瘍）[L20120217025]

2) 外国臨床試験（外国人データ）

①消化管間質腫瘍^{4)、5)}

①-1 メシル酸イマチニブの治療に抵抗性又は不耐容の消化管間質腫瘍患者における第Ⅰ/Ⅱ相試験

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(TTP)中央値は34週(95%信頼区間:22.0-46.0)であった。

①-2 メシル酸イマチニブの治療に抵抗性又は不耐容の消化管間質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

スニチニブ(n=207)又はプラセボ(n=105)に無作為割付された患者に、スニチニブ50mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、無増悪期間(TTP)中央値はスニチニブ群27.3週(95%信頼区間:16.0-32.1週)、プラセボ群6.4週(95%信頼区間:4.4-10.0週)、ハザード比0.33であり、スニチニブ群はプラセボ群に比し有意($p<0.0001$ 、ログランク検定)に良好であった。また、奏効率は、スニチニブ群7%(14/207例)、プラセボ群0%(0/105例)であり、スニチニブ群はプラセボ群に比し有意($p=0.006$ 、 χ^2 検定)に良好であった。

4) 社内資料：外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（消化管間質腫瘍）[L20080218015]

5) Demetri, G. D. et al. : Lancet 368 (9544) : 1329, 2006 [L20061017001]

②腎細胞癌^{6~8)}

②-1 腎細胞癌患者（既治療患者群）における第Ⅱ相試験（2試験）

スニチニブ50mg/日を4/2スケジュールで投与した腎細胞癌患者を対象とした2試験（それぞれの試験対象症例数106例及び63例）において奏効率はそれぞれ、34%(36/106例)、40%(25/63例)であり、106例を対象とした試験の無増悪生存期間(PFS)中央値は8.3ヵ月(95%CI:7.8-14.5ヵ月)、63例を対象とした試験の無増悪生存期間(PFS)中央値は8.7ヵ月(95%CI:5.5-10.7ヵ月)であった。

②-2 腎細胞癌患者（未治療患者群）を対象にインターフェロン α アルファ-2aを対照薬とした第Ⅲ相無作為化比較試験

スニチニブ(n=375)又はインターフェロン α (n=375)に無作為割付された患者に、スニチニブは50mg/日を4/2スケジュールで投与し、インターフェロン α は週3回の間歇投与で、1週目3MU、2週目6MU、3週目以降は9MUを皮下投与した。主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)中央値はスニチニブ群11ヵ月(95%CI:10-12ヵ月)、インターフェロン α 群5ヵ月(95%CI:4-6ヵ月)、ハザード比0.42であり、スニチニブ群はインターフェロン α 群に比し有意($p<0.001$ 、ログランク検定)に良好であった。また、奏効率はスニチニブ群31%、インターフェロン α 群6%であり、スニチニブ群はインターフェロン α 群に比し有意($p<0.001$ 、Pearson χ^2 検定)に良好であった。

6) Motzer, R. J. et al. : J Clin Oncol 24 (1) : 16, 2006 [L20060112002]

7) Motzer, R. J. et al. : JAMA 295 (21) : 2516, 2006 [L20060615008]

8) Motzer, R. J. et al. : N Engl J Med 356 (2) : 115, 2007 [L20070115003]

③膵神経内分泌腫瘍⁹⁾

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(PFS)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。

9) Raymond, E. et al.: N Engl J Med 364(6):501, 2011 [L20110221093]

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

国内第 I / II 相試験¹⁾

メシル酸イマチニブの治療歴を有する消化管間質腫瘍患者を対象とした第 I / II 相試験の第 I 相部分において、スニチニブ（1日1回25、50、75mgのいずれか）を反復経口投与した時の第1コース（4週投与後に2週休薬、計6週を1コースとする）における安全性及び忍容性を検討した。25mgを28日間投与された3例及び50mgを投与された6例において用量制限毒性（DLT）は認められず、75mgを投与された3例中2例にDLTが認められた。なお、75mgを投与されDLTが認められなかった1例は、他の2例にDLTが認められたため、7日目に投与を中止した。DLTの内訳は、1例に発現したグレード3の疲労、食欲不振、低リン酸血症及び皮膚反応、ならびに他の1例に発現したグレード3の血小板減少（血小板輸血を必要とする）及びAST（GOT）増加であった。スニチニブとの因果関係を問わない有害事象の主な内訳は、好中球減少（10例）、血小板減少（10例）、白血球減少（9例）、発疹（7例）、リンパ球数減少（6例）、皮膚変色（6例）、下痢（5例）、悪心（5例）、LDH増加（5例）及びリパーゼ増加（5例）であった。これらのうち下痢（3例）及びLDH増加（1例）を除き、いずれの有害事象もスニチニブとの因果関係を否定できないと判断された。

1) 社内資料：国内第 I / II 相試験（消化管間質腫瘍）[L20080218005]

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 消化管間質腫瘍及び腎細胞癌

外国第 I / II 相試験（外国人データ）⁴⁾

進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験及び消化管間質腫瘍患者を対象とした第 I / II 相試験の第 I 相部分に発現した用量制限毒性（DLT）を評価し、スニチニブの最大耐容量（MTD）及び臨床推奨用法・用量を検討した。

これら3試験において、MTD評価可能例126例中23例（男性11例、女性12例）にDLTが発現し、主なDLTは疲労・無力症であり、23例中11例（47.8%）に発現した。DLT発現症例の年齢の中央値（範囲）は57歳（36～84歳）であり、体重の中央値（範囲）は73kg（50～115kg）であった。また、DLT発現時の開始用量は50～100mg、第1コースにおけるDLT発現までの期間の中央値は16日（最も早い発現日は2日目、最も遅い発現日は35日目）であった。

1日1回50mg未満の用量ではいずれの患者においてもDLTは発現しなかった。1日1回50mgでは87例中7例（8.0%）に、1日1回75mgでは21例中10例（47.6%）にDLTが発現した。また、1日1回75mgを超える用量の忍容性は悪く、これらの投与では3例全例にDLTが発現した。

1日1回50mgにおいて、2/2スケジュールでは38例中2例（5.26%）に、4/2スケジュールでは42例中5例（11.9%）にDLTが発現した。1日1回75mgでのDLT発現頻度は、2/2スケジュールでは9例中5例（55.6%）、4/2スケジュールでは12例中5例（41.7%）であった。2/1スケジュールでは、他のスケジュールでの安全性結果をもとに50mgを超える用量増量は実施しなかった。全スケジュールで検討したDLT発現頻度の成績に基づき、1日1回50mgはいずれのスケジュールにおいても安全であり、忍容性が良好であると判断した。

外国及び国内で実施された用法・用量設定試験におけるDLT発現頻度の結果から、いずれの試

験・投与スケジュールにおいても、スニチニブ 50mg が MTD であることが確認された。また、投与スケジュール間で安全性プロファイルの差はなく、最も投与期間の長い 4/2 スケジュールにおける有効性も確認されたことから、4/2 スケジュールでの 50mg/日 1 回投与を推奨投与スケジュール及び推奨用量として選択した。

4) 社内資料：外国第 I / II 相試験（消化管間質腫瘍）[L20080218015]

2) 膵神経内分泌腫瘍

膵神経内分泌腫瘍（カルチノイド及び膵神経内分泌腫瘍）患者を対象に本剤 50mg/日の 4/2 スケジュールで投与した外国第 II 相試験（RTKC-0511-015 試験）において、本剤の膵神経内分泌腫瘍に対する抗腫瘍効果が認められた。さらに、GIST 及び腎細胞癌患者を対象に本剤 37.5mg/日の連日継続投与における有効性及び安全性を検討し、本剤 37.5mg/日の連日継続投与が 50mg/日の 4/2 スケジュールと比較して有効性及び有害事象の種類に大きな差がないことを確認した。国内においては、膵神経内分泌腫瘍患者を対象に本剤 37.5mg/日 1 日 1 回投与での第 II 相試験（A6181193 試験）を実施し、本剤が有効性を示すこと、並びに忍容性に大きな問題がないことを確認した。

①国内第 II 相臨床試験（A6181193 試験）³⁾

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の日本人患者を対象として、スニチニブ単剤（37.5mg/日 1 日 1 回連日継続投与）の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。2011 年 7 月時点までの集計において、主要評価項目であるクリニカルベネフィット率は 75.0%（95%信頼区間：42.8～94.5%）、奏効率は 41.7%（95%信頼区間：15.2～72.3%）と優れた抗腫瘍効果が認められた。

試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験
対象	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（12 例）
主な選択基準	1. 組織学的又は細胞学的に高分化型膵神経内分泌腫瘍と診断された患者（WHO 分類 2004 年による） 2. 米国東海岸がん臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）のパフォーマンス・ステータス（Performance status: PS）が 0 もしくは 1 の患者 3. 年齢 20 歳以上の日本人患者
主な除外基準	1. 低分化型膵神経内分泌腫瘍と診断された患者（WHO 分類 2004 年による） 2. 化学療法、化学塞栓術、免疫療法又はソマトスタチンアナログ以外の治療中の抗癌剤による治療を現在受けている患者 3. チロシンキナーゼ阻害薬又は血管内皮増殖因子（Vascular-endothelial growth factor: VEGF）阻害薬による治療歴を有する患者
試験方法	スニチニブを第 1 日目から 37.5mg/日の連日継続投与で、4 週間を 1 サイクルとして経口投与した（食事の有無に関係なく朝 1 日 1 回投与）。 用量調節： 個々の患者の忍容性に応じて 25mg/日まで減量可能とした。 投与開始から 8 週以上にわたって、RECIST 規準に基づく奏効が認められず、治験薬との因果関係が否定できない非血液毒性がグレード 1 以下、血液毒性がグレード 2 以下の患者では、治験責任（分担）医師の判断により、投与開始 9 週目以降は最大 50mg/日まで増量可能とした。

<p>評価項目</p>	<p>有効性評価 主要評価項目：クリニカルベネフィット率^{注)} 注) 最良総合効果における完全奏効 (Complete response : CR)、部分奏効 (Partial response : PR) が確定、又は症状安定 (Stable disease : SD) が 24 週以上継続した症例の解析対象集団に占める割合 副次的評価項目：奏効率 (Objective response rate : ORR)、腫瘍径の変化率、無増悪生存期間 (Progression-free survival : PFS)、全生存期間 (Overall survival : OS) 安全性評価 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction : LVEF)、身体的検査、ECOG PS</p>
<p>結果* 1) 有効性</p>	<p>有効性解析集団 12 例における結果を以下に示す。 (1) クリニカルベネフィット率 (最良総合効果) クリニカルベネフィット率は 75.0% (95%信頼区間 : 42.8%~94.5%) であった (確定した PR : 5 例、24 週 (168 日) 以上継続した SD : 4 例)。 (2) 奏効率 (ORR) (最良総合効果) ORR は 41.7% (95%信頼区間 : 15.2%~72.3%) であった。 (3) 腫瘍径の変化率 PD の 1 例を除き、治験期間中に腫瘍縮小が認められた。 (4) 無増悪生存期間 (PFS) 治験期間中 PD が認められたのは 12 例中 2 例 (16.7%) であり、かつ治験期間中に死亡した被験者はいなかったため、PFS の中央値は推定できなかった。 (5) 全生存期間 (OS) 集計時点 (2011 年 7 月) では十分なイベント数 (原疾患の悪化による死亡 1 例) が得られていないため OS の中央値は算出できなかった。</p>
<p>結果* 2) 安全性</p>	<p>(1) 発現頻度の高い有害事象 30% (4 例) 以上に認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (全グレード) は、下痢 75.0% (9 例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧 66.7% (各 8 例)、頭痛 50.0% (6 例)、味覚異常 41.7% (5 例)、悪心、疲労、発熱及び好中球数減少 33.3% (各 4 例) であった。 (2) グレード 3 以上の有害事象 12 例中 10 例 (83.3%) の患者に本剤との因果関係を否定できないグレード 3/4 の有害事象が発現した。グレード 4 の有害事象は、リバーゼ増加 16.7% (2 例)、ヘルペス脳炎、痙攣及び意識消失 8.3% (各 1 例) であった。グレード 3 の有害事象は、好中球数減少 33.3% (4 例)、好中球減少症及び白血球数減少 16.7% (各 2 例) 等であった。グレード 5 の有害事象は認められなかった。 (3) 因果関係が否定できない有害事象による死亡 本治験期間中、死亡例は認められなかった。</p>

* : 2011 年 7 月時点までの集計における結果を示す。

3) 社内資料 : 国内第 II 相試験 (腓神経内分泌腫瘍) [L20120217025]

②第Ⅱ相臨床試験 (RTCK-0511-015 試験) ¹⁰⁾

進行性の根治切除不能な神経内分泌腫瘍を有する患者を対象に本剤 50mg を 1 日 1 回、4 週間連日経口投与後 2 週間休薬する、6 週間サイクル (4/2 スケジュール) で投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討した。膵神経内分泌腫瘍コホートでは、11 例 (16.7%) に確定された奏効 (PR) が認められ、膵神経内分泌腫瘍に対して本剤の抗腫瘍効果が示された。

試験デザイン	非盲検、2 コホート、2 段階、多施設共同試験
対象	神経内分泌腫瘍患者 (107 例：カルチノイドコホート 41 例、膵神経内分泌腫瘍コホート 66 例)
主な選択基準	1. 組織学的又は細胞学的にカルチノイド又は膵神経内分泌腫瘍と診断された患者 2. 米国東海岸がん臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group : ECOG) パフォーマンス・ステータス (Performance status : PS) が 0 又は 1 の患者 3. 18 歳以上の男性又は女性
主な除外基準	1. 過去 5 年以内に小細胞癌、褐色細胞腫/傍神経節腫、メルケル細胞癌又はその他の続発性悪性腫瘍の診断がなされた患者 (ただし、適切に治療が施された基底細胞癌又は皮膚扁平上皮癌あるいは子宮頸部上皮内癌は除く) 2. チロシンキナーゼ阻害薬又は血管内皮増殖因子 (Vascular-endothelial growth factor : VEGF) 阻害薬による治療歴を有する患者 (ただし、VEGF を標的としていない血管新生阻害薬による治療歴を有する患者は治験参加可能) 3. 脳疾患又は軟髄膜疾患を有する患者 (臨床的に中枢神経系への転移の疑いがある場合のみ、ベースライン時に CT 又は MRI を実施)
試験方法	スニチニブ 50mg を 4 週間連日経口投与後に 2 週間休薬する計 6 週間で 1 サイクル (4/2 スケジュール) として、投与を繰り返した。 <u>用量調節</u> 毒性が発現した場合は、37.5mg/日又は 25mg/日まで減量可能とした。治験薬に忍容性が認められた被験者では、62.5mg/日への増量を可能とし、さらにその後 75mg/日まで増量可能とした。
評価項目	有効性評価 主要評価項目：奏効率 (Objective response rate : ORR) 副次的評価項目：奏効までの期間、奏効期間、無増悪期間 (Time to progression : TTP)、全生存期間 (Overall survival : OS) 等 安全性評価 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction : LVEF)、ECOG PS
結果 1) 有効性	<膵神経内分泌腫瘍コホート：解析対象集団 66 例> (1) 奏効率 (ORR) (最良総合効果) ORR は 16.7% (計 66 例中 11 例に奏効、95%信頼区間：8.6~27.9%) であった。 (2) 無増悪期間 (TTP) TTP の中央値は 33.4 週 (95%信頼区間：28.1~54.1 週) であった。 (3) 全生存期間 (OS) イベント数が限られていたため、OS の中央値は推定できなかったが、中央値の 95%信頼区間の下限値は 97.0 週 (1.9 年) であった。 (4) 奏効までの期間 奏効までの期間は 17.4 週 (95%信頼区間：11.3~28.9) であった。

<p>結果</p> <p>2) 安全性</p>	<p>膵神経内分泌腫瘍コホート（解析対象集団 66 例）の結果を示す。</p> <p>(1) 発現頻度の高い有害事象 膵神経内分泌腫瘍コホートで 30%以上に認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象（全グレード）は、疲労 89.4% (59 例)、下痢 65.2% (43 例)、悪心 50.0% (33 例)、味覚異常 50.0% (33 例)、皮膚変色 37.9% (25 例)、口内炎 36.4% (24 例)、舌痛 34.8% (23 例)、筋肉痛 33.3% (22 例)、食欲不振 31.8% (21 例)であった。</p> <p>(2) グレード 3 以上の有害事象 膵神経内分泌腫瘍コホート 66 例中 43 例（65.2%）に本剤との因果関係を否定できないグレード 3/4 の有害事象が発現した。 膵神経内分泌腫瘍コホートの主なグレード 3/4 の有害事象（10%以上に発現）は、好中球減少症 21.2%（14 例）、疲労 18.2%（12 例）、血小板減少症 13.6%（9 例）及び高血圧 12.1%（8/66 例）であった。</p> <p>(3) 因果関係が否定できない有害事象による死亡 因果関係を否定できない有害事象により死亡した患者は、1 例（胃腸出血）であった。</p>
-------------------------	--

注)：本剤の承認されている用法・用量（膵神経内分泌腫瘍）は、「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。」である。

10) Matthew, HK. et al.: J Clin Oncol. 26(20): 3403, 2008 [L20080714072]

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

①消化管間質腫瘍（外国人データ）^{5) 11)}

メシル酸イマチニブの治療に抵抗性又は不耐容の消化管間質腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相無作為化二重盲検国際多施設共同プラセボ比較試験（A6181004 試験）。

本試験における無増悪期間（TTP）中央値はスニチニブ群 27.3 週（95%信頼区間：16.0-32.1 週）、プラセボ群 6.4 週（95%信頼区間：4.4-10.0 週）、ハザード比 0.33 であった。また、奏効率は、スニチニブ群 7%（14/207 例）、プラセボ群 0%（0/105 例）であった。

試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	メシル酸イマチニブの治療に抵抗性又は不耐容であった消化管間質腫瘍患者（スニチニブ群 207 例、プラセボ群 105 例）
主な選択基準	1. 外科的手術、放射線治療又は治療目的の併用療法が無効又は不耐容の組織学的に転移性又は切除不能な悪性 GIST と診断された患者 2. メシル酸イマチニブを用いた前治療で RECIST 又は WHO 基準による腫瘍の増悪が認められた患者（メシル酸イマチニブ治療に不耐容の患者） 3. 年齢が 18 歳以上の男女
主な除外基準	1. メシル酸イマチニブの最終投与後、化学療法、化学塞栓療法、免疫療法又は抗がん作用を有する治験薬を処方された患者 2. メシル酸イマチニブ治療で増悪した測定可能な病変に影響するような、外科的手術、放射線治療及び（又は）寒冷療法をメシル酸イマチニブ治療と併用した患者 3. 5 年以内に 2 次がんが診断された患者（適切に治療されている基底細胞がん又は皮膚有棘細胞癌又は子宮頸部上皮内癌を除く）
試験方法	スニチニブ 50mg 又はプラセボを 4 週間投与後に 2 週間休薬、計 6 週を 1 サイクル（4/2 スケジュール）で 1 日 1 回経口投与した。両群の被験者に対して、治験薬投与に加えて支持療法を実施した。 <u>用量調節</u> 毒性が発現した場合は、1 日量を 37.5mg 又は 25mg まで減量可能とした。
評価項目	有効性評価 主要評価項目：無増悪期間（Time to Tumor Progression：TTP） 副次的評価項目：全生存期間（Overall survival：OS）、無増悪生存期間（Progression-free survival：PFS）、奏効率、奏効までの期間、奏効期間、パフォーマンス・ステータス（Performance status：PS）の持続期間（DPSM） 安全性評価 有害事象、臨床検査、ECOG PS、バイタルサイン、心電図、左室駆出率（left ventricular ejection fraction：LVEF）

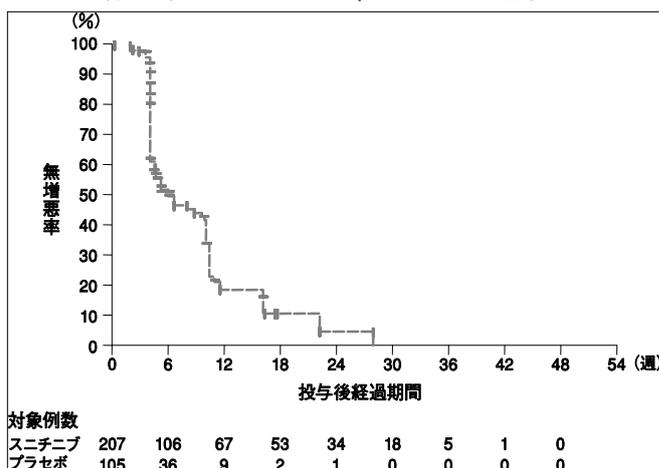
結果*
1) 有効性

ITT (Intent-to-Treat) 集団 (スニチニブ群 207 例、プラセボ群 105 例) における結果は以下に示す。

(1) 無増悪期間 (TTP)

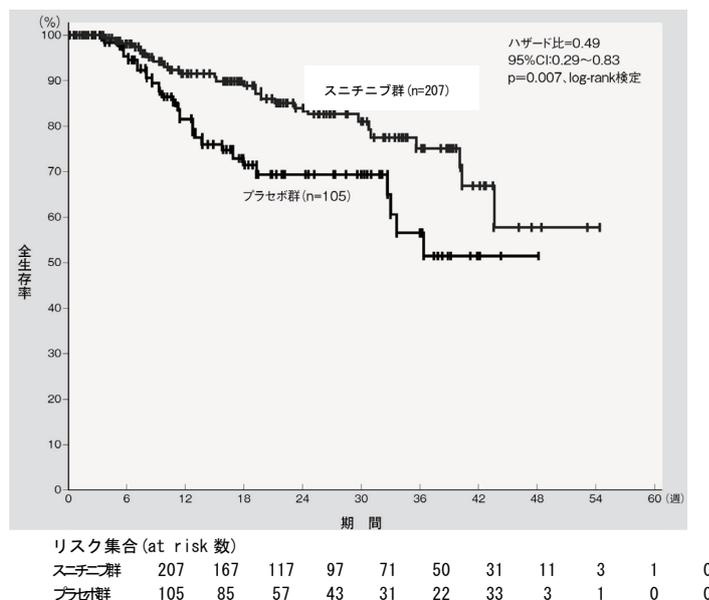
TTP の中央値は、スニチニブ群 27.3 週 (95%信頼区間: 16.0~32.1 週)、プラセボ群 6.4 週 (95%信頼区間: 4.4~10.0 週)、ハザード比 0.33 (95%信頼区間: 0.23~0.47) であり、スニチニブ投与群はプラセボ群に比し有意 ($p < 0.0001$ 、ログランク検定) に良好であった。

無増悪期間 (TTP) の Kaplan-Meier 曲線



(2) 全生存期間 (OS)

スニチニブ群及びプラセボ群 (腫瘍増悪後にスニチニブを投与した非盲検部分も含む) の両群間の全生存期間 (OS) に、統計学的な有意差が認められた ($p = 0.007$ 、log-rank検定)。



	<p>(3) 無増悪生存期間 (PFS) PFS はスニチニブ群 24.6 週 (95%信頼区間: 12.1~28.3 週)、プラセボ群 6.4 週 (95%信頼区間: 4.4~10.0 週)、ハザード比 0.33 (95%信頼区間: 0.238~0.467、$p < 0.0001$) であった。</p> <p>(4) 奏効率 スニチニブ群では、部分奏効 (PR) が 7% (14 例)、安定 (SD) が 58% (120 例)、増悪・進行 (PD) が 19% (39 例) であった。スニチニブ群及びプラセボ群の奏効率 (ORR、RECIST により CR 又は PR と評価された割合) はそれぞれ 7% 及び 0% で、両群間に統計学的な有意差が認められた ($p = 0.006$、χ^2 検定)。</p>
<p>結果 2) 安全性</p>	<p>スニチニブ群では、副作用が 168 例/202 例 (83%) に認められ、このうち重篤な副作用は 40 例/202 例 (20%) に認められた。主な副作用は、貧血 124 例 (61%)、白血球減少 111 例 (55%)、好中球減少 106 例 (52%)、リンパ球数減少 99 例 (49%) などであった。</p> <p>グレード 3 以上で主なものは、好中球減少 20 例 (10%)、リンパ球数減少 19 例 (9%)、疲労 10 例 (5%)、血小板減少 9 例 (4%)、手足症候群 9 例 (4%) などであった。</p>

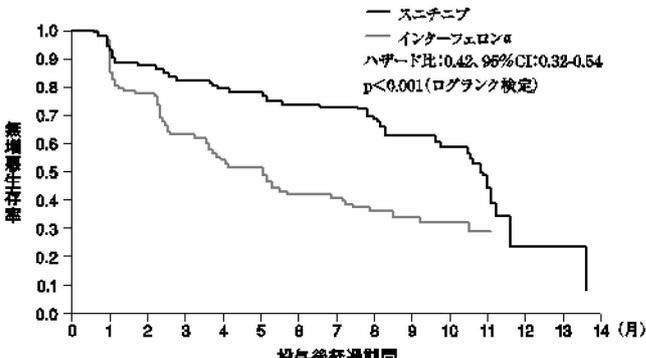
- 5) Demetri, G. D. et al. : Lancet 368 (9544) : 1329, 2006 [L20061017001]
11) 社内資料: 外国第Ⅲ相試験 (消化管間質腫瘍) [L20080218016]

②腎細胞癌データ（外国人データ）^{8) 12)}

腎細胞癌患者（未治療患者群）を対象にインターフェロン アルファ-2a を対照薬とした第Ⅲ相無作為化比較試験（A6181034 試験）

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）を投与した結果、腎細胞癌患者における無増悪生存期間（PFS）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。

試験デザイン	国際共同、多施設、無作為化、非盲検、実薬対照試験
対象	転移性腎細胞癌患者
主な選択基準	1. 組織学的に淡明細胞癌の組織像を示す腎細胞癌と診断された患者 2. 米国東海岸がん臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）パフォーマンス・ステータス（PS）が 0 又は 1、年齢が 18 歳以上の男女
主な除外基準	1. 淡明細胞癌の組織像を示さない腎細胞癌患者 2. 腎細胞癌に対する前治療として免疫療法、化学療法、ホルモン療法又は他の治験を含む全身治療（アジュバント及びネオアジュバント療法を含む）を受けた患者 3. 治験薬投与前 4 週間以内に外科的手術又は放射線治療を受けた患者
試験方法	<スニチニブ群> 開始用量を 50mg/日とし、4 週間の連日投与後に 2 週間の休薬期間を置く、6 週間を 1 サイクルとするスケジュール（4/2 スケジュール）で反復経口投与した。 <インターフェロン α（IFN-α）群> 6 週間を 1 サイクルとして週 3 回間歇皮下投与（1 回投与量；第 1 週 3MU、第 2 週 6MU、第 3 週以降 9MU） 用量調節 両投与群とも、毒性が発現した場合は定められた基準に従って休薬・減量を行った。
評価項目	有効性評価 主要評価項目：無増悪生存期間（Progression-Free Survival: PFS） 副次的評価項目：奏効率、全生存期間（OS）、無増悪期間（Time to Tumor Progression: TTP）、奏効期間、Patient-Reported Outcome（PRO） 安全性評価 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、左室駆出率（Left ventricular ejection fraction: LVEF）

<p>結果 1) 有効性</p>	<p>ITT (Intent-to-Treat) 集団 (スニチニブ群 375 例、IFN-α 群 375 例) における結果を以下に示す。</p> <p>(1) 無増悪生存期間 (PFS) PFS の中央値は、スニチニブ群 11 カ月 (95%CI : 10-12 カ月)、IFN-α 群 5 カ月 (95%CI : 4-6 カ月)、ハザード比 0.42 であり、スニチニブ群は IFN-α 群に比し有意 ($p < 0.001$、ログランク検定) に良好であった。</p> <p>無増悪生存期間 (PFS) の Kaplan-Meier 曲線</p>  <table border="1" data-bbox="550 873 981 940"> <tr> <td>対象例数</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>スニチニブ</td> <td>375</td> <td>235</td> <td>90</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>インターフェロンα</td> <td>375</td> <td>162</td> <td>42</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0</td> </tr> </table> <p>Motzer RJ, et al. N Engl J Med 2007; 356: 115-24. Copyright©2007 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.</p> <p>(2) 奏効率 奏効率 (ORR) はスニチニブ群が 31% (103 例/335 例)、IFN-α 群が 6% (20 例/327 例) で、両群間に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.001$、χ^2 検定)。</p>	対象例数					スニチニブ	375	235	90	32	インターフェロン α	375	162	42	18					2					0
対象例数																										
スニチニブ	375	235	90	32																						
インターフェロン α	375	162	42	18																						
				2																						
				0																						
<p>結果 2) 安全性</p>	<p>スニチニブ群におけるグレード 3 の主な副作用は、リパーゼ増加 13%、リンパ球数減少 12%、好中球減少 11%、血小板減少 8%、高血圧 8%などであり、グレード 4 で主なものは尿酸増加 12%、リパーゼ増加 3%などであった。</p> <p>IFN-α 群においてグレード 3 の主な副作用は、リンパ球数減少 22%、疲労 11%、好中球減少 7%、低リン酸血症 6%、リパーゼ増加 5%などであり、グレード 4 で主なものは尿酸増加 8%などであった。</p>																									

8) Motzer, R. J. et al. : N Engl J Med 356 (2) : 115, 2007 [L20070115003]

12) 社内資料 : 外国第 III 相試験 (腎細胞癌) [L20080218019]

③膵神経内分泌腫瘍（外国人データ）⁹⁾

進行・転移高分化型膵神経内分泌腫瘍を有し、腫瘍の増悪が認められた患者を対象として、スニチニブ 37.5mg の 1 日 1 回投与時の有効性をプラセボと比較した第Ⅲ相臨床試験（A6181111 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 37.5 mg/日を連日投与した。本試験（スニチニブ投与群 86 例、プラセボ投与群 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（PFS）中央値は、スニチニブ投与群で 11.4 ヶ月（95%信頼区間：7.4-19.8）、プラセボ投与群で 5.5 ヶ月（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。

試験デザイン	国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	進行・転移高分化型膵神経内分泌腫瘍患者
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 組織学的又は細胞学的に高分化型膵神経内分泌腫瘍と診断された患者（WHO 分類 2000 年による） 2. ベースライン時の評価の 12 ヶ月以内に実施された画像診断（コンピュータ断層撮影又は磁気共鳴診断法又は Octeoscan[®]）にて、過去のいずれかの時点で実施された画像診断と比較して、腫瘍の増悪（RECIST 規準に基づく）が確認された局所性、局所進行性又は転移性疾患を有する患者 3. 米国東海岸がん臨床試験グループ（Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG）のパフォーマンス・ステータス（Performancestatus: PS）が 0 もしくは 1 の患者 4. 20 歳以上の患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 低分化型膵神経内分泌腫瘍と診断された患者（WHO 分類 2000 年による） 2. 化学療法、化学塞栓術、免疫療法又はソマトスタチンアナログ以外の治療中の抗癌剤による治療を現在受けている患者 3. チロシンキナーゼ阻害薬又は血管内皮増殖因子（Vascular-endothelial growth factor: VEGF）阻害薬による治療歴を有する患者（ただし、VEGF を標的としていない血管新生阻害薬による治療歴を有する患者は治療への参加は可能）
試験方法	<p>スニチニブ 37.5mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。</p> <p><u>用量調節</u></p> <p>個々の患者の忍容性に応じて 25mg/日まで減量を可能とした。</p> <p>投与開始から 8 週以上にわたって RECIST 基準に基づく奏効が認められず、治療薬との因果関係が否定できない非血液毒性がグレード 1 以下、血液毒性がグレード 2 以下の患者では、治療責任（分担）医師の判断により、投与開始 9 週目以降は最大 50mg/日まで増量を可能とした。</p>
項目	<p>有効性評価</p> <p>主要評価項目：無増悪生存期間（Progression-free survival: PFS）</p> <p>副次的評価項目：全生存期間（Overall survival: OS）、奏効率（Objective response rate: ORR）、奏効までの期間及び奏効期間</p> <p>安全性評価</p> <p>有害事象、臨床検査、身体的検査、ECOG PS、バイタルサイン、心電図、左室駆出率（Left ventricular ejection fraction: LVEF）</p>

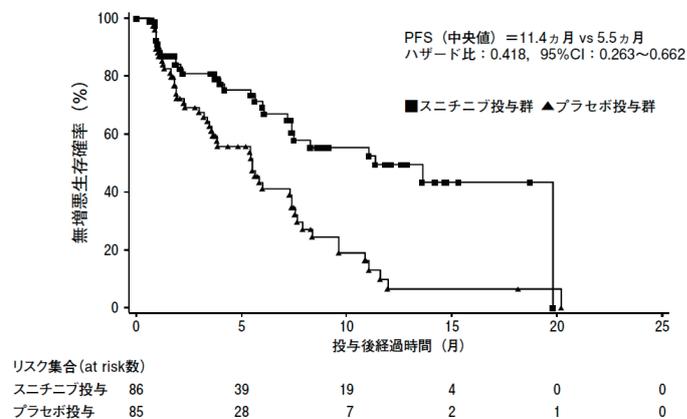
結果*
1) 有効性

ITT (Intent-to-Treat) 集団 (スニチニブ投与群 86 例、プラセボ投与群 85 例) における結果を以下に示す。

(1) 無増悪生存期間 (PFS)

PFS の中央値は、スニチニブ投与群で 11.4 カ月 (95%信頼区間: 7.4-19.8 カ月)、プラセボ投与群で 5.5 カ月 (95%信頼区間: 3.6~7.4 カ月) であり、合計 81 件のイベントに基づくハザード比は 0.418 (95%信頼区間: 0.263~0.662, $p=0.0001$) であった。なお、PFS の p 値 (0.000118) は、事前に規定した有意水準** (p 値=0.000119) を下回ったが、独立データモニタリング委員会 (DMC) により試験の途中に行われた、予め計画されていないデータ評価を中間解析とみなした場合の有意水準 (p 値=0.000104) は下回らず、統計的な有意差は示されなかった。

無増悪生存期間 (PFS) の Kaplan-Meier 曲線



(2) 全生存期間 (OS)

最終 30 件のイベントに基づく OS は、スニチニブ投与群 (中央値 30.5 カ月) で良好な結果が得られており、ハザード比は 0.737 (95%信頼区間: 0.465~1.168, $p=0.1926$) であった。

(3) 奏効率 (ORR)

治験責任医師の評価に基づく ORR はプラセボ投与群に比べ、スニチニブ投与群で統計的に高い値を示した (スニチニブ投与群 9.3%、プラセボ投与群 0%、95%信頼区間: 3.2~15.4, $p=0.0066$)。

(4) 奏効までの期間及び奏効期間

奏効が認められた被験者 (スニチニブ投与群の 8 例) を対象とした奏効までの期間の中央値は 3.1 カ月 (範囲: 0.8~11.1 カ月) であった。本データカットオフ時点で奏効期間の中央値を推定することはできなかった。

<p>結果*</p> <p>2) 安全性</p>	<p>安全性解析集団（スニチニブ投与群 83 例、プラセボ投与群 82 例）における結果を以下に示す。</p> <p>(1) 発現頻度の高い有害事象</p> <p>30%以上に認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象（全グレード）は、スニチニブ投与群では下痢 53.0%（44 例）、悪心 38.6%（32 例）、無力症 31.3%（26 例）であり、プラセボ投与群では下痢 30.5%（25 例）であった。</p> <p>(2) グレード 3/4 の有害事象</p> <p>因果関係を否定できないグレード 3/4 の有害事象の発現頻度は、スニチニブ投与群 44.6%（37 例）、プラセボ投与群 19.5%（16 例）であった。スニチニブ投与群の主なグレード 3/4 の有害事象（5 例以上に発現）は、好中球減少症 12.0%（10 例）、高血圧 9.6%（8 例）、白血球減少症 6.0%（5 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 6.0%（5 例）であった。</p> <p>(3) 因果関係が否定できない有害事象による死亡</p> <p>因果関係を否定できない有害事象により死亡した患者は、2 例（スニチニブ投与群での心不全、プラセボ投与群での脱水）であった。</p>
--------------------------	---

*：2009 年 4 月 15 日までの集計における結果を示す。ただし、全生存期間（OS）は 2009 年 4 月 15 日以降に行われた追加解析の結果である。

**：Lan-DeMets の α 消費関数 に基づく 0' Brien-Fleming 型の有意水準

9) Raymond, E. et al.: N Engl J Med 364(6):501, 2011 [L20110221093]

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チロシンキナーゼ阻害剤：イマチニブメシル酸塩、ソラフェニブトシル酸塩

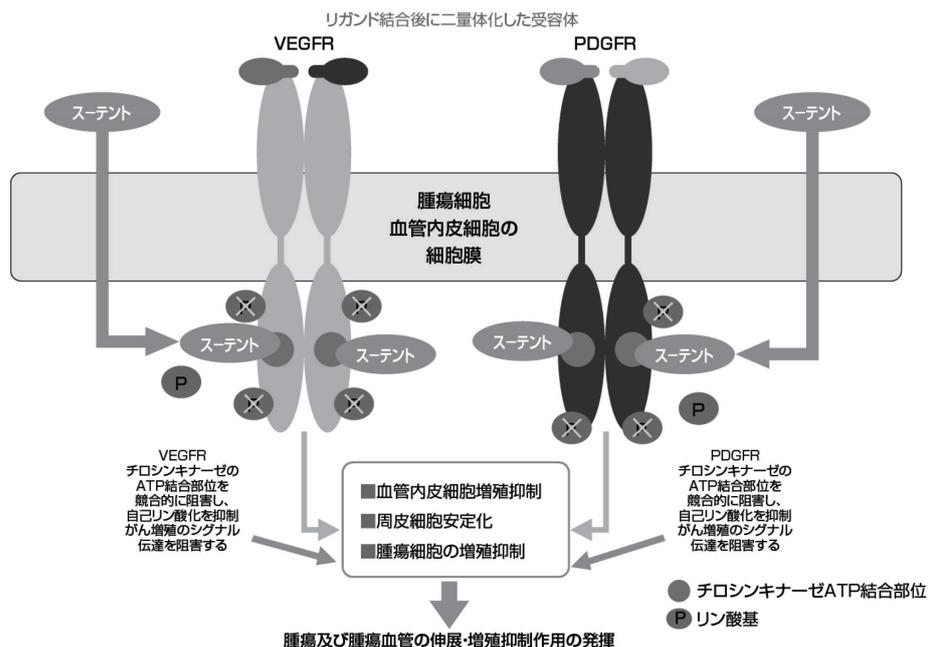
VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹³⁾

スニチニブは、特定の受容体チロシンキナーゼ (RTK) のシグナル伝達経路を標的として遮断する、経口投与可能なマルチターゲット型 RTK 阻害剤である。

RTK は、多岐にわたる悪性腫瘍において、腫瘍細胞の悪性形質転換、細胞の増殖及び生存並びに浸潤などの種々の過程に関連していることが示されている。さらに、いくつかの RTK は、血管新生に主要な役割を担うことによって間接的に腫瘍の維持に寄与しており、リンパ管新生による転移にも同様に寄与する可能性が考えられている。

スニチニブは、ATP 結合部位を競合的に阻害することにより、腫瘍の増殖、生存、転移並びに血管新生に関与する特定の受容体型チロシンキナーゼ〔血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3)、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR- α 、PDGFR- β)、幹細胞因子受容体 (KIT)、マクローファージコロニー刺激因子受容体 (CSF-1R)、Fms 様チロシンキナーゼ 3 受容体 (FLT-3) 及び ret 前癌遺伝子 (RET)〕のチロシンキナーゼ活性を選択的に阻害し、腫瘍血管新生と腫瘍細胞の増殖抑制によって抗腫瘍効果を発揮する。



<参考> VEGFRとPDGFR

● VEGF受容体 (VEGFR-1、-2、-3)

ほぼ全ての固形癌の血管新生に関与します。ただし、VEGFRシグナル伝達経路一つのみを阻害しても、血管新生を完全に阻害することはできません。

● PDGF受容体 (PDGFR- α 、PDGFR- β)

PDGFシグナル伝達は固形癌の発生と増殖に関与しており、PDGFR阻害により腫瘍増殖に不可欠な血管新生、腫瘍脈管構造の成熟・維持、腫瘍増殖などが阻害されます。

監修：九州大学大学院医学研究院 泌尿器科学分野 教授 内藤 誠二先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 各種キナーゼ活性に対する阻害作用 (*in vitro*)¹⁴⁾

スニチニブの各種キナーゼ活性に対する作用を検討したところ、VEGFR-1 (Ki 値: 0.002 $\mu\text{mol/L}$)、VEGFR-2 (Ki 値: 0.009 $\mu\text{mol/L}$)、VEGFR-3 (Ki 値: 0.017 $\mu\text{mol/L}$) 及び PDGFR- β (Ki 値: 0.008 $\mu\text{mol/L}$) の各受容体チロシンキナーゼ (RTK) に対し、阻害作用を示した。

スニチニブの受容体チロシンキナーゼ活性阻害作用

受容体	酵素レベル (K_i 値、 $\mu\text{mol/L}$)	細胞レベル (IC_{50} 値、 $\mu\text{mol/L}$)	
		RTK リン酸化	細胞増殖
VEGFR-1 (FLT1)	0.002	ND	ND
VEGFR-2 (FLK1/KDR)	0.009 (FLK1)	0.01 (FLK1)、0.004 (KDR)	0.004 (KDR)
VEGFR-3 (FLT4)	0.017	ND	ND
PDGFR- β	0.008	0.01、0.003	0.039
PDGFR- α	ND	ND	0.069
KIT	ND	0.001-0.01、0.013	0.002、0.007
FLT3	ND	0.25	0.01
FLT3-ITD	ND	0.05	0.001-0.01
CSF-1R	ND	0.05-0.1	ND
RET (C634W)	0.083	0.05	0.05
FGFR-1	0.83	ND	0.88
IR	0.34 (IC_{50})	>3.0	ND

ND：測定せず

[試験方法] 各種キナーゼに対するスニチニブの阻害作用を酵素レベル及び細胞レベルで検討した。

VEGFR：血管内皮増殖因子受容体

PDGFR：血小板由来増殖因子受容体

KIT：幹細胞因子受容体

FLT3：fms 様チロシンキナーゼ 3

FLT3-ITD：FLT3 に認められる変異（遺伝子塩基配列の一部が重複する変異 [ITD]）

CSF-1R：コロニー刺激因子-1 受容体

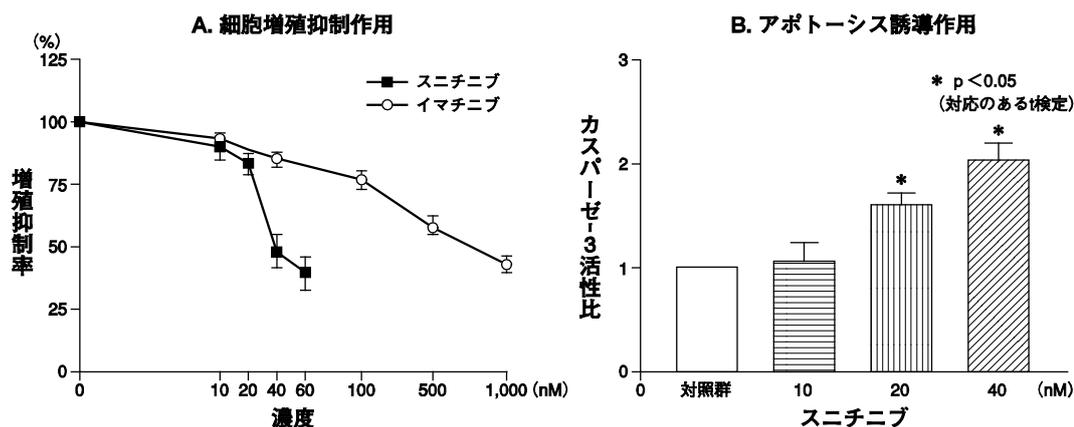
RET：グリア細胞株由来神経栄養因子受容体

FGFR-1：線維芽細胞増殖因子受容体-1

IR：インスリン受容体

2) ヒト GIST 細胞に対する作用 (*in vitro*)¹⁵⁾

GIST-T1 細胞をスニチニブで 48 時間処理したところ、20 及び 40nmol/L で c-KIT のリン酸化をそれぞれ 40 及び 70%阻害した。また、スニチニブは GIST-T1 細胞の増殖を 40nmol/L の IC₅₀ で阻害した。さらに、スニチニブは GIST-T1 細胞のコロニー形成も阻害し、IC₅₀ は 1nmol/L であった。GIST-T1 細胞に対するアポトーシス誘導能をカスパーゼ-3 活性を指標に評価したところ、スニチニブは 20nmol/L 以上の濃度でカスパーゼ-3 活性を有意に増加させ、GIST-T1 細胞のアポトーシスを誘導することが示された。



[試験方法]

- A. 96 穴プレートに GIST-T1 細胞 (2×10^5 /mL) を注入し、スニチニブ (10~60nM) あるいはイマチニブ (10~1000nM) とともに培養した。4 日後に MTT 液を添加し、4 時間処理を行い、吸光度を測定した (平均値 ± 標準誤差)。
- B. GIST-T1 細胞をスニチニブ (10~40nM) とともに培養し、48 時間後に蛋白を抽出した。DEVE (Asp-Glu-Val-Asp) を基質としてカスパーゼ-3 活性を評価した (平均値 ± 標準誤差)。

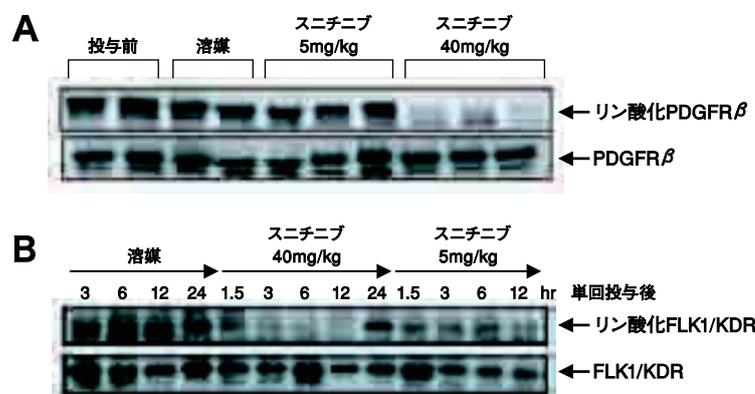
3) 標的 RTK 及びその下流機能に対する *in vivo* 阻害作用

① VEGFR-2 及び PDGFR- β リン酸化阻害作用 (マウス)¹⁶⁾

SF767T 又は A375 ヒト腫瘍を異種移植したマウスにスニチニブ単回経口投与後の各時点における阻害の程度を溶媒投与群と比較したところ、スニチニブは VEGFR-2 及び PDGFR- β のリン酸化を用量及び時間に依存して阻害した。

スニチニブは 80mg/kg では VEGFR-2 及び PDGFR- β のリン酸化を投与後 24 時間まで強く阻害したが、40mg/kg では投与後 12 時間まで、20mg/kg では 8 時間まで阻害し、5mg/kg では軽度のリン酸化阻害が投与後 4 時間に認められたのみであった。

PDGFR-β 及び VEGFR-2/KDR リン酸化の *in vivo* 阻害作用の用量依存性及び持続時間



[試験方法] 活性化 PDGFR-β 又は VEGFR-2 をそれぞれ発現する SF767T 又は A375 腫瘍 (300~500mm³) を移植したマウスにスニチニブ又は溶媒を単回経口投与した。図中の各レーンはそれぞれ別個の動物の結果を示す。

A : SF767T 腫瘍を移植したマウスにスニチニブを 5 又は 40mg/kg の用量で単回経口投与し、2 時間後に屠殺した。腫瘍破砕液より PDGFR-β について免疫沈降を行い、ウェスタンブロット法によりリン酸化 PDGFR-β と総 PDGFR-β を検出した。

B : A375 腫瘍を移植したマウスにスニチニブを 5 又は 40mg/kg の用量で単回経口投与し、図中に示した時間後に屠殺した。腫瘍破砕液よりリン酸化チロシンを含む総蛋白について免疫沈降を行い、ウェスタンブロット法により FLK1/KDR を検出した。また、同じ腫瘍破砕液より総 FLK1/KDR を検出した。

②VEGF 刺激による皮膚血管透過性に対する阻害作用 (マウス)¹⁶⁾

血管内皮増殖因子 (VEGF) -A による血管透過性に対するスニチニブの阻害作用の程度と持続時間をヌードマウスの皮膚を用いて検討したところ、溶媒投与マウスと比較して、80、40 及び 20mg/kg の用量ではそれぞれ 24、12 及び 8 時間にわたって VEGF 誘発性の血管透過性をほぼ完全に阻害したが、5mg/kg では阻害作用は認められなかった。

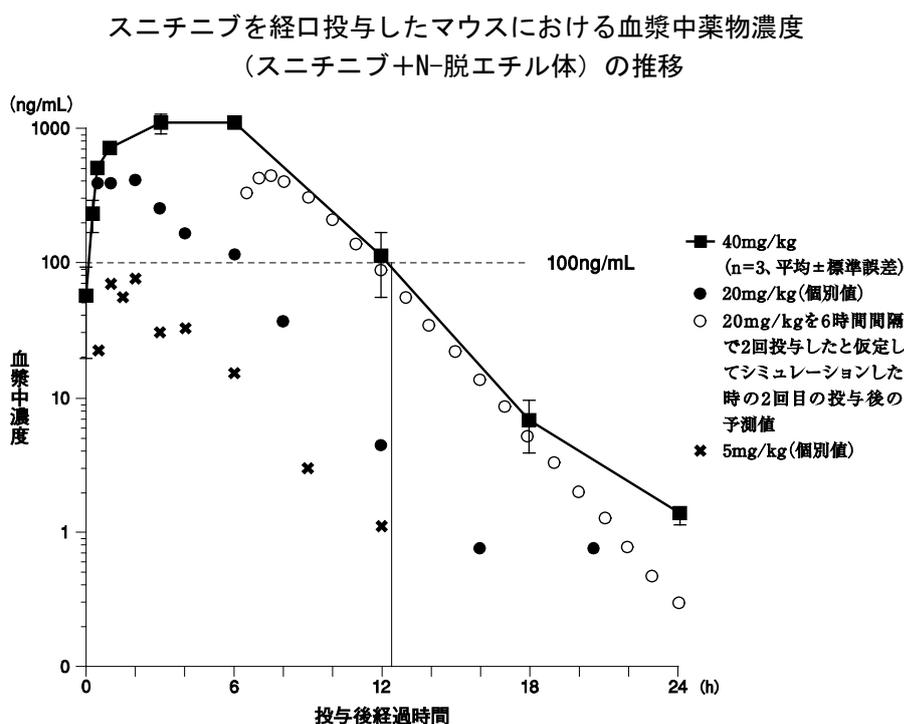
標的 RTK リン酸化及び VEGF 誘発血管透過性の *in vivo* 阻害作用の用量依存性及び持続時間

用量 (mg/kg)	作用の持続時間							
	RTK (VEGFR-2、PDGFR-β) リン酸化阻害				血管透過性阻害 (%)			
	投与後の時間				投与後の時間			
	8 時間	12 時間	16 時間	24 時間	8 時間	12 時間	16 時間	24 時間
80	あり	あり	ND	あり	95	85	94	98
40	あり	あり	ND	なし	97	96	0	0
20	あり	軽度	ND	なし	93	0	0	4
5	なし ^a	なし	ND	なし	ND	ND	ND	ND

^a 投与後 4 時間においてのみリン酸化阻害が認められた。ND : 測定せず

③標的 RTK の阻害に必要なスニチニブ及び N-脱エチル体の最低血漿中濃度の検討 (マウス)¹⁶⁾

「①VEGFR-2 及び PDGFR- β リン酸化阻害作用」の項の標的 RTK 阻害試験で用いたマウスから採取した血漿検体中のスニチニブ及び N-脱エチル体を測定し、血漿中薬物濃度と標的 RTK 阻害のデータを集積したところ、血漿中薬物濃度 (スニチニブ+N-脱エチル体) が 50ng/mL 以上になる用量及び時点において VEGFR-2 及び PDGFR- β のリン酸化に十分な阻害が生じることが示唆された。



[試験方法] ノードマウスにスニチニブを単回経口投与後、図中に示した時点で末梢血から血漿検体を採取し、LC/MS/MS 法によって薬物濃度を測定した。

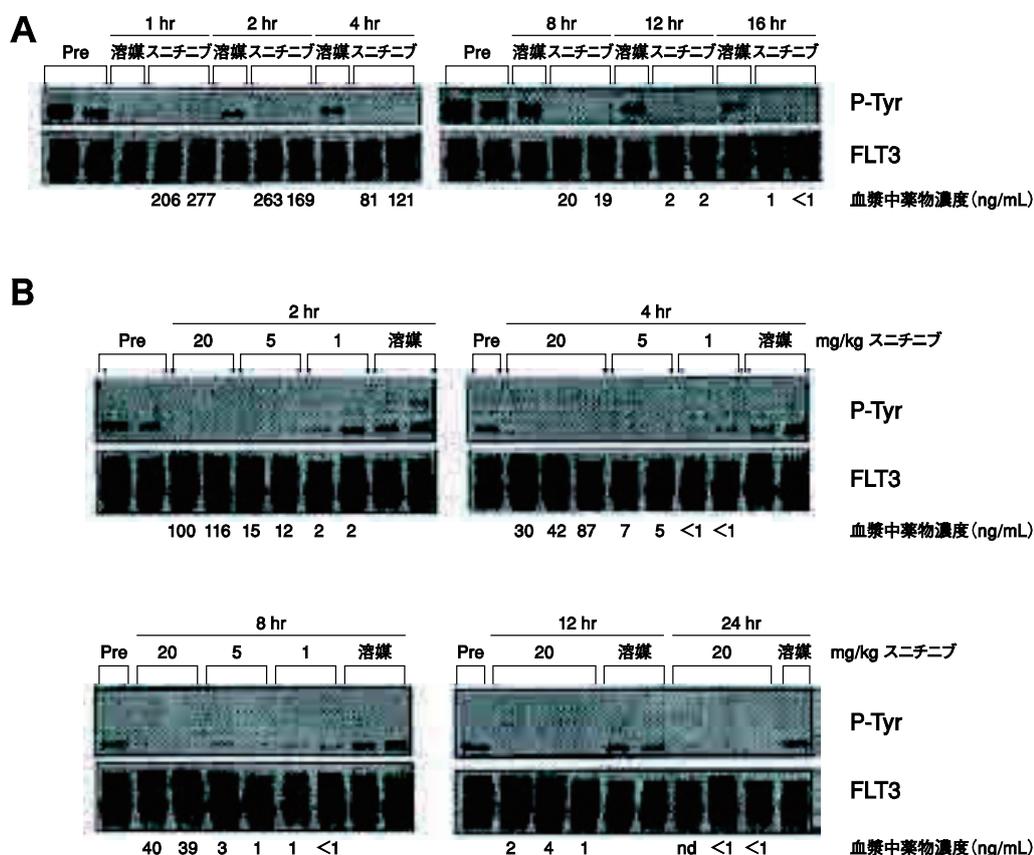
④KIT リン酸化阻害作用 (マウス)¹⁷⁾

NCI-H526 小細胞肺癌を異種移植したノードマウスにスニチニブを単回経口投与して、スニチニブの KIT リン酸化に対する阻害作用を検討したところ、40mg/kg 及び 80mg/kg では投与後 4 時間に KIT のリン酸化が完全に阻害された。

⑤FLT3 リン酸化阻害作用（マウス）¹⁸⁾

活性化された変異 FLT3 (FLT3-ITD) を恒常的に発現している MV4 ; 11 急性骨髄性白血病 (AML) 細胞を異種移植したヌードマウスにスニチニブを単回経口投与して、FLT3 リン酸化に対する阻害作用を検討したところ、20mg/kg では、投与後 2 時間以内に FLT3 のリン酸化が完全に阻害された。完全な阻害は投与後 16 時間持続し、部分的な阻害は投与後 24~48 時間にも観察された。また、5mg/kg では投与後 2 時間に FLT3 のリン酸化阻害が観察され、投与後 4 及び 8 時間にもより弱い阻害がみられたが、20mg/kg 投与時に比べて阻害の程度が小さく、持続時間も短かった。一方、1mg/kg では FLT3 のリン酸化阻害はごく軽度であった。

FLT3-ITD リン酸化阻害作用の用量依存性及び持続時間



[試験方法] MV4 ; 11 腫瘍異種移植片が定着したヌードマウスにスニチニブ (A : 20mg/kg、B : 1、5 及び 20mg/kg) 又は溶媒を単回経口投与した。図中に示した時間に腫瘍を摘出し、免疫沈降を行い、ウェスタンブロット法によりリン酸化 FLT3 及び総 FLT3 を検出した。各レーンは別個の動物を示し、それぞれの血漿中薬物濃度を下に示した (nd : 検出不能)。

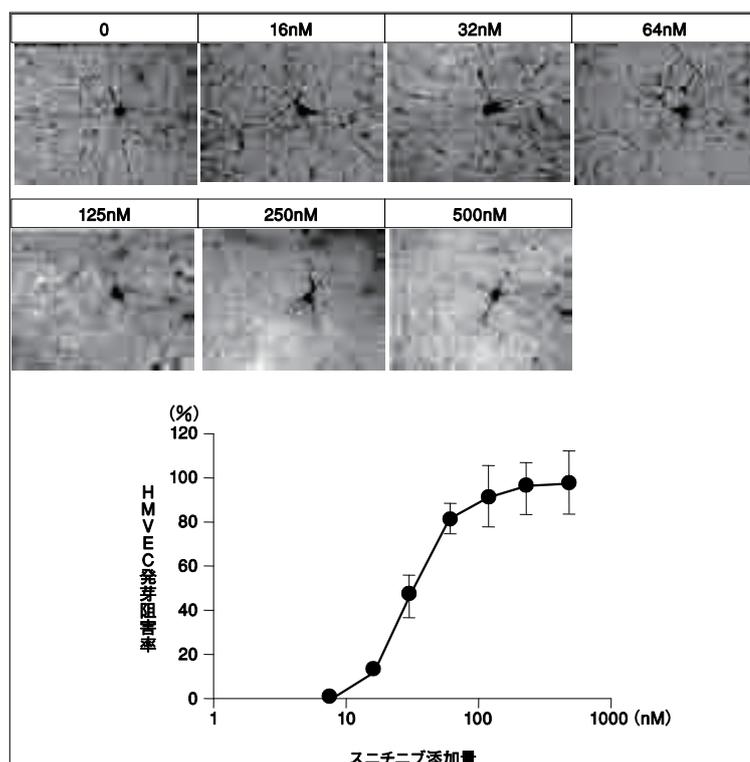
P-Tyr : チロシン残基がリン酸化された FLT3 FLT3 : fms 様チロシンキナーゼ 3

4) 血管新生阻害作用¹⁴⁾

①ヒト微小血管内皮細胞に対する血管新生阻害作用 (*in vitro*)

フィブリンマトリックス中で生育したヒト微小血管内皮細胞 (HMVEC^{※1}) に、スニチニブ 16~500nM を添加し、発芽及び管腔形成の阻害作用を検討したところ、発芽及び血管形成を 0.055 $\mu\text{mol/L}$ の IC_{50} 値で阻害した。

ヒト微小血管内皮細胞 (HMVEC) の発芽に対する *in vitro* 阻害作用



※1 HMVEC: Human Microvascular Endothelial Cells (ヒト微小血管内皮細胞)

[試験方法] HMVECをフィブリンマトリックス中で生育させ、スニチニブ 16~500nM を添加し、血管の発芽及び管腔形成の阻害作用を観察した。

②異種移植腫瘍モデルに対する血管新生阻害作用 (マウス)¹⁴⁾

各種ヒト腫瘍を皮下移植したヌードマウスを用いて、スニチニブの血管新生阻害作用を CD-31 陽性微小血管免疫組織化学的染色を指標として検討したところ、40mg/kg/日の経口投与で C6 神経膠腫以外の 4 つのモデルで CD-31 陽性の微小血管密度 (MVD: microvessel density) が有意に減少し、血管新生を阻害することが示された。

異種移植腫瘍における血管新生阻害作用

腫瘍モデル	評価時点 (日)	対照群 MVD ^a	スニチニブ投与群 MVD ^a	阻害率 (%)	p 値 ^b
SF763T 神経膠腫	13	39.3	24.2	38	0.04
C6 神経膠腫	12	24.6	31.8	阻害なし	NS
786-0 腎癌	14	106.2	25.3	76	0.027
WM-266-4 黒色腫	29	43.2	13.7	68	0.001
NCI-H226 肺癌	14	74.2	8.4	89	0.012

^aMVD : 100 倍観察像 1 視野あたりの平均微小血管密度

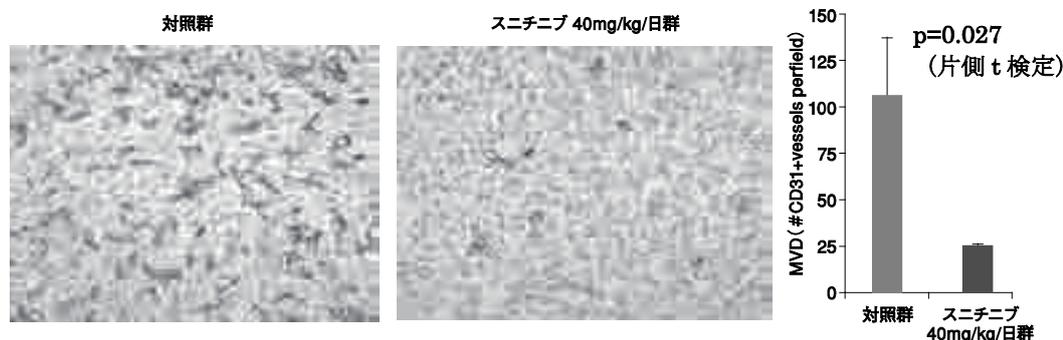
^bStudent の片側 t 検定

[試験方法] 各腫瘍をヌードマウスに皮下移植し、容積が 300~400mm³ になった時点よりスニチニブ 40mg/kg/日の経口投与を開始し、投与は表に示した各評価時点まで継続した。投与終了後、腫瘍を採取し、固定して切片を作製した。CD-31 の免疫組織化学的染色及びヘマトキシリンの対比染色によって微小血管を観察し、各腫瘍について 100 倍で観察した 5 視野の微小血管を盲検的に計数し、視野ごとの平均値を求めた。

③腎癌異種移植モデルに対する血管新生阻害作用 (マウス)¹⁴⁾

786-0 腎癌を異種移植したマウスを用いて、スニチニブ 40mg/kg/日又は溶媒を 4 日間反復経口投与して血管新生阻害作用を検討したところ、スニチニブは CD-31 陽性微小血管に対する阻害作用を示した。

786-0 腎癌の微小血管に対する阻害作用



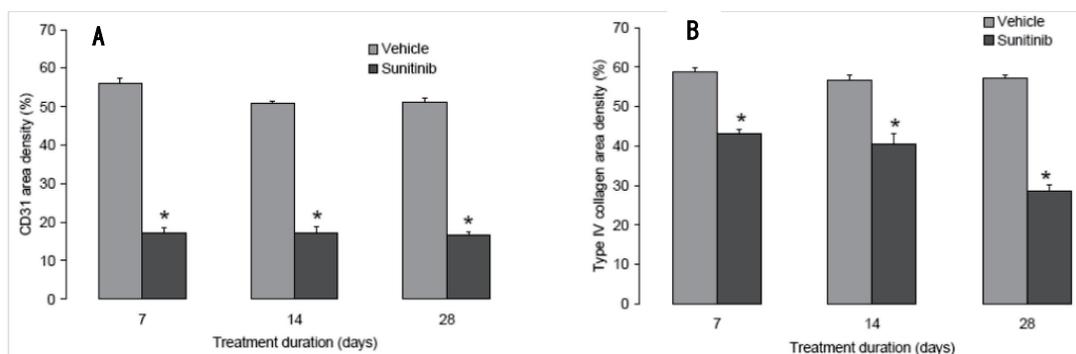
[試験方法] 腫瘍が定着した (腫瘍容積 300mm³) マウスにスニチニブ 40mg/kg/日又は溶媒を経口投与した。投与開始から 14 日後に腫瘍を採取した後、固定してパラフィン包埋切片を作製し、CD-31 で染色の後ヘマトキシリンで対比染色を行った。

MVD : 100 倍観察像 1 視野あたりの平均微小血管密度

④膵島腫瘍微小血管に対する作用 (マウス)¹⁴⁾

膵神経内分泌腫瘍のモデル動物である RIP-Tag2 トランスジェニックマウス (9-10 週齢) を用いて、溶媒又はスニチニブ 40mg/kg/日を 7、14 又は 28 日間経口投与して膵島腫瘍における微小血管に対する作用を検討したところ、スニチニブは腫瘍血管の出血を抑制するとともに、その内皮細胞、基底膜及び周皮細胞を退縮させることが示された。

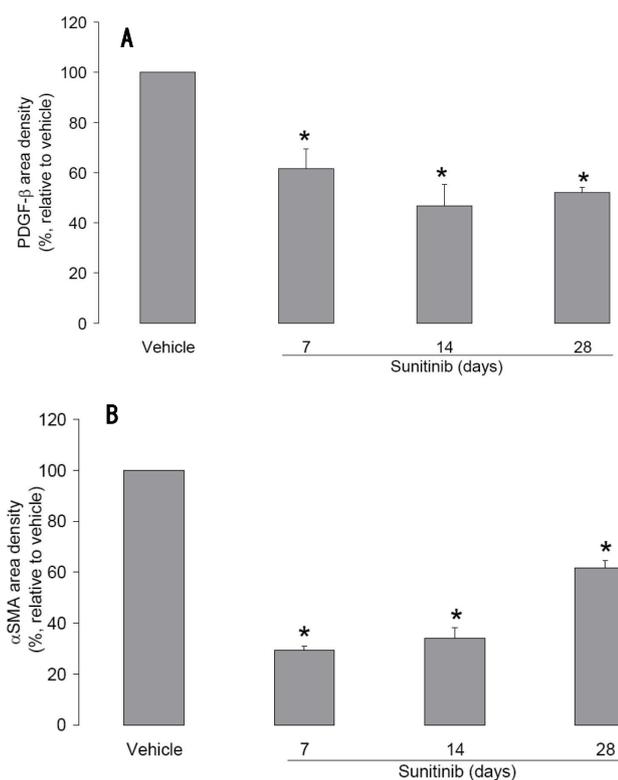
RIP-Tag2 マウスの膵島腫瘍における出血、血管及び基底膜に対するスニチニブの作用



A: CD31 抗体による免疫組織染色で定量した血管内皮細胞の密度 (%), B: TypeIV コラーゲン抗体による免疫組織染色で定量した基底膜の密度 (%). グラフは平均値+標準誤差を示す (n=3~5). *p<0.001 (分散分析の後 Bonferroni 検定).

[試験方法] RIP-Tag2 トランスジェニックマウス (9-10 週齢) に溶媒又はスニチニブ 40mg/kg/日を 7, 14 又は 28 日間経口投与した後、膵臓組織を Ter119, CD31, TypeIV コラーゲンに対する抗体で免疫組織染色して、顕微鏡観察によって微小血管組織の変化を観察するとともに抗体によって染色された領域を定量した。

RIP-Tag2 マウスの膵島腫瘍における周皮細胞に対するスニチニブの作用



A 及び B: それぞれ PDGFR-β 抗体および α-SMA 抗体による免疫組織染色で定量した周皮細胞の密度 (溶媒対照に対する %). グラフは平均値+標準誤差を示す (n=3~5). *p<0.03 (分散分析の後 Bonferroni 検定).

[試験方法] RIP-Tag2 トランスジェニックマウス (9-10 週齢) に溶媒又はスニチニブ 40mg/kg/日を 7, 14 又は 28 日間経口投与した後、膵臓組織を CD31, PDGFR-β 及び α 平滑筋アクチン (α-SMA) に対する抗体で免疫組織染色して、顕微鏡観察によって微小血管組織の変化を観察した。

5) げっ歯類腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果 (*in vivo*)¹⁴⁾

①異種移植腫瘍マウスモデルに対する抗腫瘍効果 (マウス)

各種固形癌の細胞株に由来するヒト及びラット腫瘍を皮下移植したヌードマウスを用いて、スニチニブ 20~80mg/kg/日を経口投与して腫瘍容積を計測し、抗腫瘍効果を検討したところ、増殖を阻害した。

異種移植腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果

腫瘍の種類	投与開始時の腫瘍容積 (mm ³)	用量 (mg/kg/日)	抗腫瘍効果		p 値 ^c
			増殖阻害 (%) ^a	退縮 (%) ^b	
A431 扁平上皮癌	400	80	退縮	32 (40 日)	0.001
	400	40	93 (36 日)	退縮なし	0.0028
	400	20	65 (36 日)	退縮なし	0.13
Colo205 直腸癌	250	80	退縮	38 (35 日)	0.001
	250	40	退縮	13 (35 日)	0.004
	250	20	55 (35 日)	退縮なし	0.06
	250	10	阻害なし	退縮なし	算出せず
C6 ラット神経膠芽腫	330	80	88 (25 日)	退縮なし	0.002
	330	40	82 (25 日)	退縮なし	0.002
	110	40	72 (25 日)	退縮なし	<0.0001
	110	20	41 (25 日)	退縮なし	0.012
A375 黒色腫	230	40	64 (74 日)	退縮なし	0.02
HT-29 結腸癌	360	40	退縮	62 (74 日)	0.003
SF763T 神経膠芽腫	550	80	79 (30 日)	退縮なし	0.001
NCI-H460 非小細胞肺癌	300	80	84 (25 日)	退縮なし	0.0026
WM-266-4 黒色腫	410	40	退縮	37 (62 日)	0.04
786-0 腎癌	300	80	退縮	60 (62 日)	<0.001
	360	40	退縮	46 (76 日)	0.05
NCI-H226 肺癌	290	40	退縮	69 (76 日)	0.001
NCI-H526 小細胞肺癌	280	80	86 (36 日)	退縮なし	0.0002
	280	40	63 (36 日)	退縮なし	0.001
	250	40	80 (47 日)	退縮なし	<0.001
	250	20	62 (47 日)	退縮なし	0.02
NCI-H82 小細胞肺癌	250	80	98 (43 日)	退縮なし	0.013
	250	40	85 (43 日)	退縮なし	0.05

a 腫瘍増殖阻害率はスニチニブ投与群の投与開始時から終了時までの腫瘍容積の増加量を対照群の増加量で除して算出。

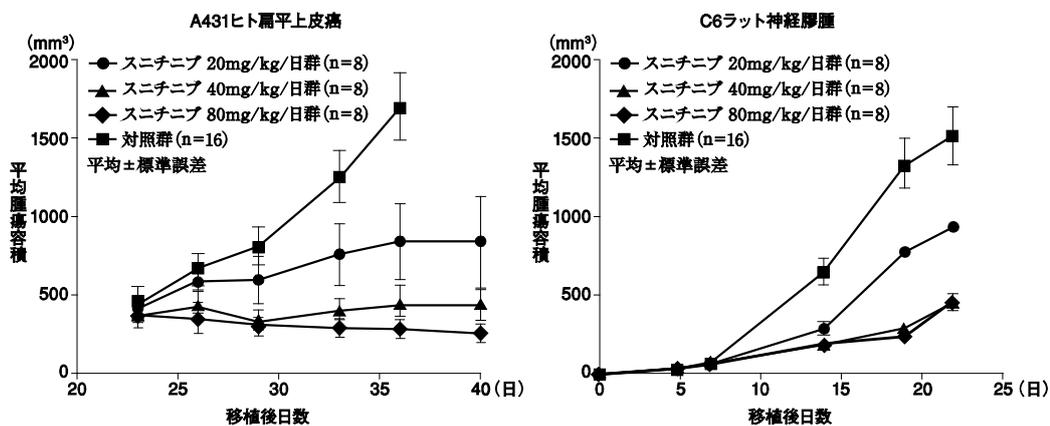
b 腫瘍退縮率は $[1 - (\text{投与終了時の腫瘍容積} / \text{投与開始時の腫瘍容積})] \times 100$ により算出

c Student の両側 t 検定

②A431 ヒト扁平上皮癌及びC6 ラット神経膠腫に対する抗腫瘍効果の用量依存性 (マウス)¹⁴⁾

A431 ヒト扁平上皮癌及びC6 ラット神経膠腫をヌードマウスに移植し、スニチニブ 20、40 及び 80mg/kg/日を経口投与したところ、スニチニブ 40mg/kg/日経口投与ではほぼ最大の抗腫瘍効果が認められ、用量を 80mg/kg/日にしても有効性の増大はほとんど認められなかった。

A431 ヒト扁平上皮癌及びC6 ラット神経膠腫に対する抗腫瘍効果の用量依存性

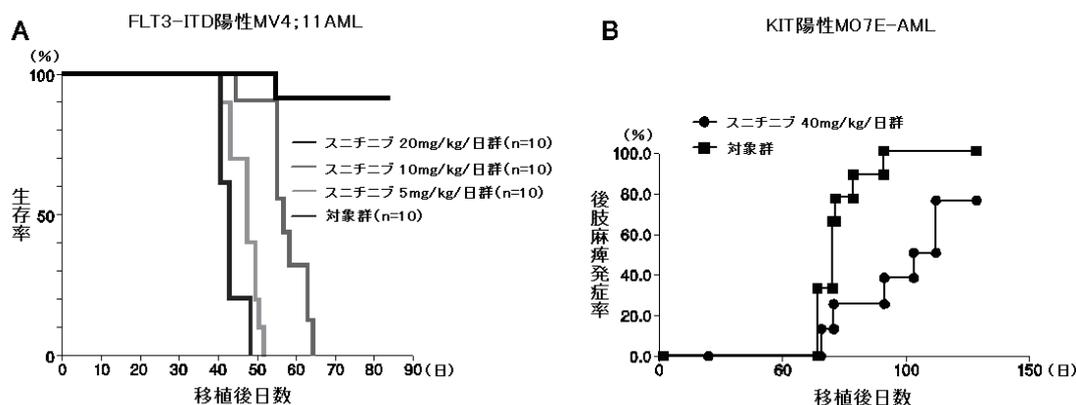


[試験方法] A431 ヒト扁平上皮癌及びC6 ラット神経膠腫をヌードマウスに移植後、腫瘍の平均容積がそれぞれ 400 及び 100mm³に達した時点からスニチニブ (20、40 及び 80mg/kg/日) の投与を開始し、試験期間中にわたって投与を継続し、図中に示した日に腫瘍容積を計測した。

③FLT3-ITD 陽性 MV4-11 及び KIT 陽性 M07E-AML のマウス骨髄移植モデルに対する平均生存期間(マウス)^{14), 18)}

より生理的条件に近い同所性 AML モデルとして、マウス骨髄に移植した FLT3-ITD 陽性 MV4-11 細胞及びKIT 陽性M07E細胞に対する作用を検討したところ、FLT3-ITD 陽性MV4-11 モデルでは、生存期間平均値を 5mg/kg/日群で 46 日、10mg/kg/日群で 56 日、20mg/kg/日群で 83 日以上と用量依存的に延長した。また、KIT 陽性 M07E モデルでは、40mg/kg/日群で後肢麻痺の発生率低下及び平均生存期間の延長(対照群 71 日 vs スニチニブ投与群 104 日)が認められた。

FLT3-ITD 陽性 MV4-11 及び KIT 陽性 M07E-AML のマウス骨髄移植モデルに対する延命効果



A. FLT3-ITD 陽性 MV4 ; 11AML 骨髄移植モデル

[試験方法] シクロホスファミドを前投与した NOD-SCID マウスの静脈内に MV4 ; 11 細胞を移植し、3 週間後よりスニチニブ 5、10、20mg/kg/日又は溶媒の投与を開始した。投与は試験期間中にわたって継続した。

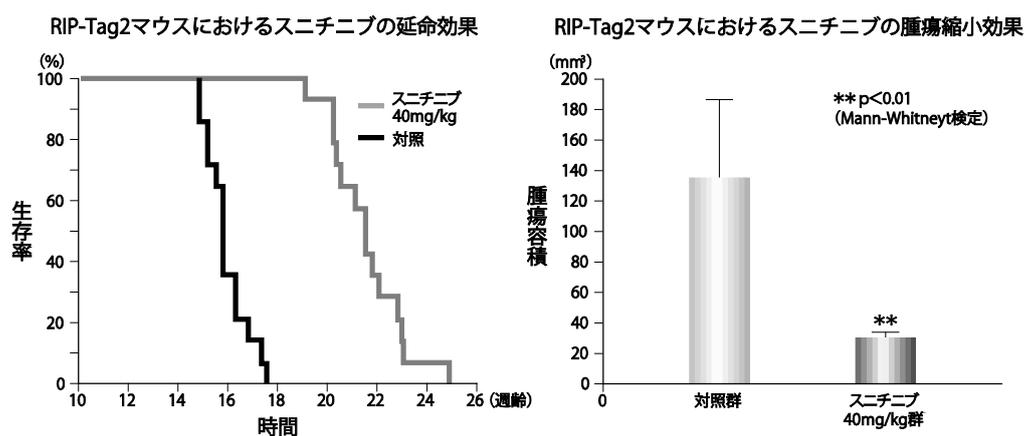
B. KIT 陽性 M07E-AML 骨髄移植モデル

[試験方法] NOD-SCID マウスの静脈内に M07E 細胞を移植し、9 日後よりスニチニブ 40mg/kg/日又は溶媒の投与を開始した。投与は試験期間中にわたって継続した。

なお、両試験とも、後肢麻痺や瀕死の徴候を示したマウスは安楽死させ、生存率又は後肢麻痺発症率を Kaplan-Meier プロットで表した。

④RIP-Tag2 マウスに対する抗腫瘍効果（マウス）

多発性の大型腺腫が発現している 12 週齢の RIP-Tag2 マウスに 40mg/kg/日のスニチニブを 12 週齢時より 5 週間投与した結果、スニチニブは対照群の生存期間（中央値 15.2 週）と比較して 7 週間の延命効果を示した（ $p < 0.01$ 、Kaplan-Meier 検定）。また、10 週齢の RIP-Tag2 マウスに同用量のスニチニブを同じく 5 週間投与したところ、腫瘍容積は 65%減少した（ $p < 0.01$ 、Mann-Whitney 検定）。このようにスニチニブにより延命効果が得られたが、最終的には腫瘍の進行に至った。スニチニブを投与したマウスの膵内分泌腫瘍組織では局所浸潤の増加及び低酸素状態がみられ、さらには転移の増加が認められた。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

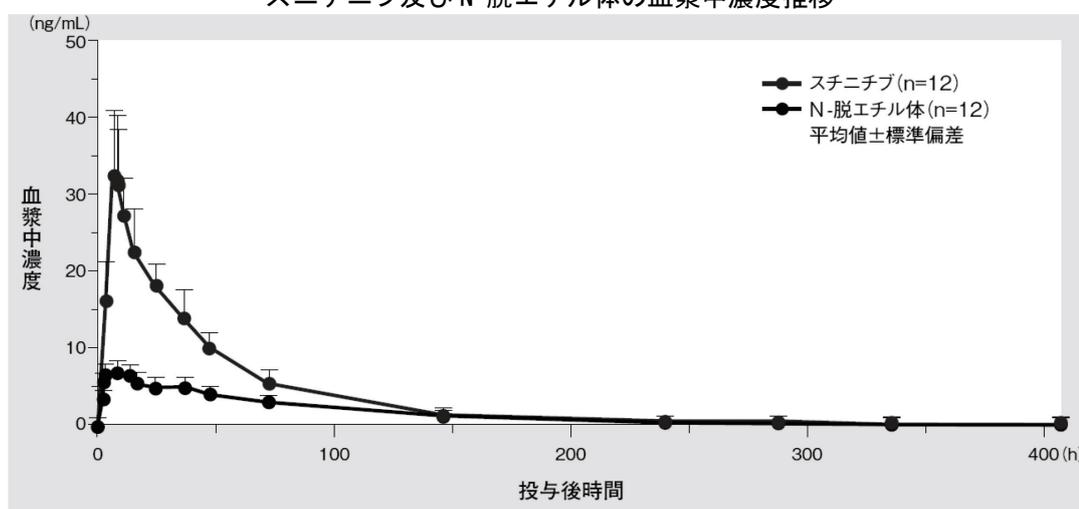
「VII-1- (3) 通常用量での血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与¹⁹⁾

健康成人男性 12 例に本剤 50mg を単回経口投与したところ、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。

日本人健康成人にスニチニブ 50mg を単回経口投与したときの
スニチニブ及び N-脱エチル体の血漿中濃度推移



PK パラメータ	スニチニブ (n=12)	N-脱エチル体 (n=12)
C_{max} (ng/mL)	33.4±7.7	7.32±1.85
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	1396±344	692±160
$t_{1/2}$ (h)	49.5±12.5	75.3±14.7
t_{max} (h) 注)	7.5 (7-12)	8 (4-24)
CL/F (L/h)	37.6±8.0	NC

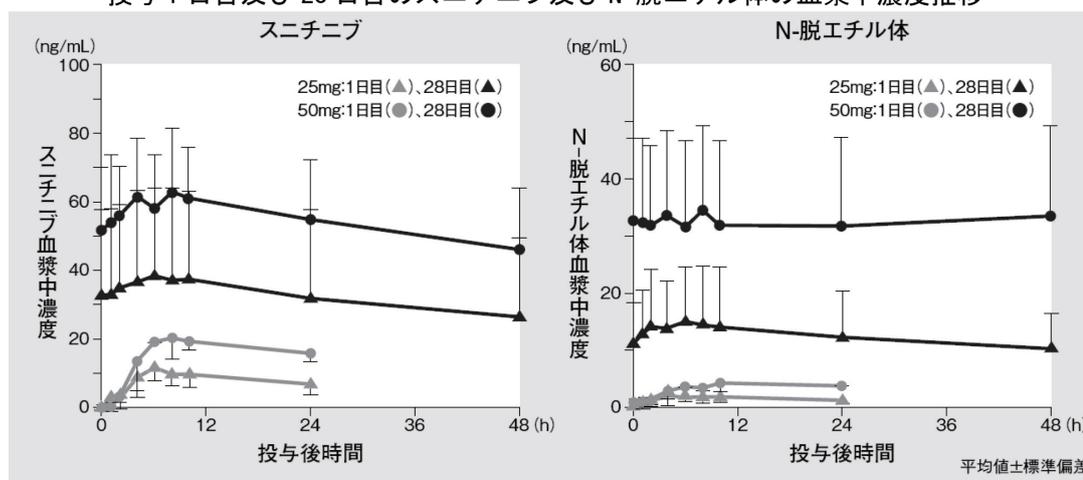
平均値±標準偏差、注)：中央値 (範囲) NC：算出せず

2) 反復投与¹⁾

①消化管間質腫瘍患者

消化管間質腫瘍患者 9 例に本剤 25mg 又は 50mg を 1 日 1 回反復経口投与したところ、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。

日本人消化管間質腫瘍患者にスニチニブを反復経口投与したときの
投与 1 日目及び 28 日目のスニチニブ及び N-脱エチル体の血漿中濃度推移



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} ^{注)} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng · h/mL)	t_{max} ^{注)} (h)
1 日目	25 (n=3)	12.1 ± 4.9	199 ± 89	6 (4-8)	1.96 ± 1.27	30.9 ± 20.6	6 (4-8)
	50 (n=6)	22.8 ± 6.4	374 ± 69	7 (6-24)	4.13 ± 0.93	70.0 ± 14.4	9 (6-24)
28 日目	25 (n=3)	39.5 ± 25.0	858 ± 600	10 (6-10)	15.2 ± 10.2	324 ± 223	4 (2-8)
	50 (n=6)	69.3 ± 18.9	1406 ± 364	6 (1-24)	38.8 ± 16.0	772 ± 358	2.5 (0-48)

平均値 ± 標準偏差、注)：中央値 (範囲)

② 膵神経内分泌腫瘍患者^{3)、20)}

膵神経内分泌腫瘍患者 12 例を対象に、本剤を 1 日 1 回、4 週間を 1 サイクルとして連日継続投与したときのスニチニブ、N-脱エチル体及び総薬物（スニチニブ+ N-脱エチル体）の血漿中トラフ濃度を検討した。本剤の投与量は、37.5mg/日で投与を開始し、忍容性に基づき 50mg/日への増量又は 25mg/日への減量を可能とした。スニチニブ、N-脱エチル体及び総薬物の血漿中トラフ濃度は、第 1 サイクル第 15 日目までに定常状態に達し、それ以降の蓄積は認められなかった。

日本人膵神経内分泌腫瘍患者にスニチニブを連日継続投与したときの
スニチニブ、N-脱エチル体及び総薬物の血漿中トラフ濃度

サイクル (測定日)	n	算術平均値±標準偏差 (変動係数%) [中央値]					
		実測値の血漿中トラフ濃度 ^{a)}			用量補正した血漿中トラフ濃度 ^{a)、b)}		
		スニチニブ (ng/mL)	N-脱エチル体 (ng/mL)	総薬物 (ng/mL)	スニチニブ (ng/mL)	N-脱エチル体 (ng/mL)	総薬物 (ng/mL)
1 (第 15 日 目)	10	53.9±17.6 (33) [50.1]	23.7±7.00 (30) [23.0]	77.5±20.9 (27) [75.8]	53.9±17.6 (33) [50.1]	23.7±7.00 (30) [23.0]	77.5±20.9 (27) [75.8]
2 (第 1 日目)	2	41.7±21.9 (53) [41.7]	21.2±6.36 (30) [21.2]	62.9±28.3 (45) [62.9]	41.7±21.9 (53) [41.7]	21.2±6.36 (30) [21.2]	62.9±28.3 (45) [62.9]
3 (第 1 日目)	8	49.9±19.7 (39) [50.7]	25.7±9.14 (36) [27.6]	75.5±26.5 (35) [74.6]	49.9±19.7 (39) [50.7]	25.7±9.14 (36) [27.6]	75.5±26.5 (35) [74.6]
4 (第 1 日目)	5	43.4±12.3 (28) [43.5]	16.7±7.65 (46) [14.5]	60.1±16.7 (28) [66.7]	53.5±24.6 (46) [44.4]	19.6±7.44 (38) [21.8]	73.0±28.8 (39) [69.9]

a) スニチニブ同一用量を 10 日間以上投与したときの血漿中トラフ濃度

b) 37.5mg に用量補正

③ 腭神経内分泌腫瘍患者（参考：外国人データ）¹⁰⁾

外国人腭神経内分泌腫瘍（腭神経内分泌腫瘍及びカルチノイド）患者に、4/2 スケジュールでスニチニブを1日1回反復投与したときのスニチニブ、N-脱エチル体及び総薬物（スニチニブ+N-脱エチル体）の血漿中トラフ濃度を検討した。本剤の投与量は、50mg/日で投与を開始し、忍容性に基づき75mg/日までの増量又は25mg/日までの減量を可能とした。腭神経内分泌腫瘍群の血漿中トラフ濃度は、第1サイクルの第14日目までに定常状態に達し、第2サイクル以降の第1日目での血中濃度は、ほぼ完全に消失し、サイクル間での蓄積は認められなかった。また、腭神経内分泌腫瘍群とカルチノイド群における薬物動態に違いは認められなかった。

外国人腭神経内分泌腫瘍患者にスニチニブ50mgをスケジュール4/2で投与したときの
スニチニブ、N-脱エチル体及び総薬物の血漿中トラフ濃度

サイク ル	測定日	n	算術平均値±標準偏差（変動係数%） [中央値]		
			スニチニブ (ng/mL)	N-脱エチル体 (ng/mL)	総薬物 (ng/mL)
1 2 3	第7日目	11	47.0±23.9 (51) [43.7]	19.7±12.3 (63) [14.3]	66.7±34.4 (52) [62.3]
		10	39.6±18.6 (47) [35.2]	15.3±4.02 (26) [14.9]	54.9±19.6 (36) [50.3]
		6	33.6±16.1 (48) [29.6]	18.3±8.13 (45) [19.2]	51.8±22.9 (44) [51.3]
1 2 3	第14日目	26	58.2±26.7 (46) [53.6]	24.0±13.5 (57) [21.5]	82.2±37.2 (45) [74.8]
		15	48.7±23.8 (49) [47.8]	20.5±6.71 (33) [22.6]	69.2±28.2 (41) [63.7]
		24	41.8±20.7 (50) [40.5]	19.6±9.79 (50) [15.5]	61.3±28.0 (46) [55.4]
1 2 3	第21日目	8	37.1±19.3 (52) [30.9]	17.2±4.47 (26) [16.9]	54.3±21.6 (40) [50.8]
		10	41.9±20.6 (49) [36.6]	22.1±9.63 (44) [23.6]	64.0±27.8 (43) [62.2]
		8	41.9±17.1 (41) [43.2]	21.4±6.06 (28) [22.4]	63.3±21.2 (34) [65.0]
1 2 3	第28日目	16	38.0±18.2 (48) [34.3]	16.9±10.1 (60) [15.6]	54.8±26.7 (49) [49.2]
		26	39.7±16.9 (43) [34.0]	21.0±8.79 (42) [20.2]	60.7±21.5 (35) [60.5]
		19	33.5±14.8 (44) [29.1]	18.8±8.65 (46) [16.8]	52.3±19.0 (36) [50.9]

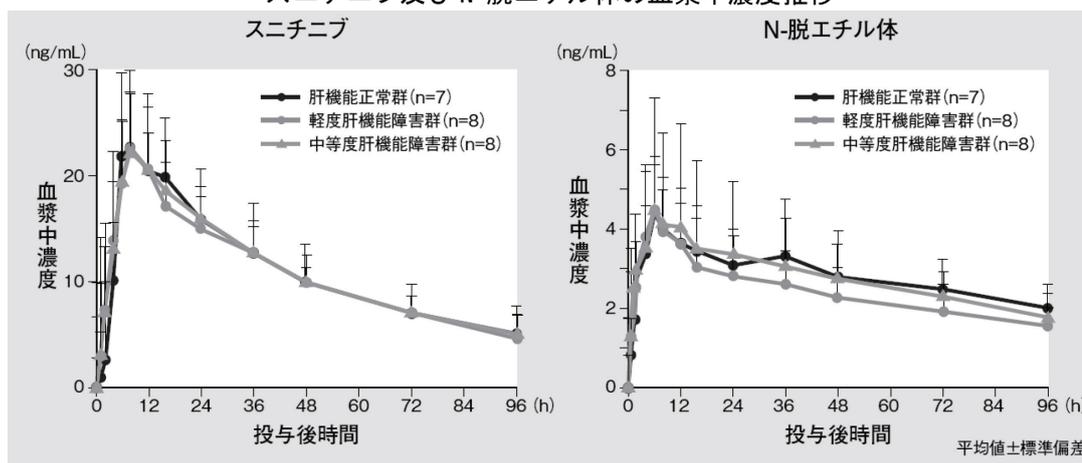
a) 実測値の血漿中トラフ濃度

b) 治験実施計画書で規定した来院日の範囲内（+/-2日以内）であり、投与後24時間（+/-3時間以内）で測定した対象症例

3) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態（外国人データ）²¹⁾

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者（各 8 例）を対象に、スニチニブ 50mg を単回経口投与したところ、スニチニブ及び N-脱エチル体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、健康成人（7 例）とほぼ同様であった。

健康成人及び肝機能障害を有する被験者にスニチニブ 50mg を単回経口投与したときの
スニチニブ及び N-脱エチル体の血漿中濃度推移



健康成人及び肝機能障害を有する被験者にスニチニブ 50mg を単回経口投与したときの
スニチニブ及び N-脱エチル体の薬物動態パラメータ

	スニチニブ					N-脱エチル体			
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max} ^{注)} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max} ^{注)} (h)	$t_{1/2}$ (h)
健康成人 (n=7)	21.9 (20.0-24.0)	1369 (1243-1508)	8.1 (6.0-16.0)	63.8 (61.7-65.9)	36.5 (33.2-40.2)	4.3 (4.0-4.7)	559 (518-604)	6.1 (6.0-12.0)	110.9 (107.1-114.7)
軽度 肝機能障害 (n=8)	23.3 (22.2-24.4)	1514 (1369-1675)	8.0 (4.0-12.0)	79.5 (75.3-83.9)	33.0 (29.9-36.5)	4.3 (4.0-4.7)	492 (460-526)	6.0 (4.0-48.0)	121.9 (114.4-129.8)
中等度 肝機能障害 (n=8)	22.7 (21.4-24.0)	1477 (1431-1525)	10.0 (1.0-16.0)	79.2 (73.9-84.9)	33.8 (32.8-34.9)	4.3 (3.7-5.0)	505 (461-553)	6.0 (1.0-36.0)	112.6 (107.4-118.1)

幾何平均値（95%信頼区間）、注）：中央値（範囲）

4) 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（外国人各 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²²⁾。

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} ^{注)} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	t_{max} ^{注)} (h)
健康被験者 (n=8)	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 (n=8)	24.6±9.7	1815±1093	8 (6, 12)	4.7±1.7	629±262	6 (4, 12)
末期腎不全 (n=8)	16.1±3.1	1012±288	7 (6, 12)	4.1±1.2	535±117	6 (4, 36)

注)：中央値（範囲）

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）²³⁾

健康成人 16 例にスニチニブ 50mg を単回経口投与したときの食事の影響を検討した。食後投与したときのスニチニブの曝露量は、空腹時投与に比べわずかに増加したが、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（食後/空腹時）の 90% 信頼区間は生物学的同等性の範囲（80~125%）内であり、スニチニブのバイオアベイラビリティに対する食事の影響はみられなかった。N-脱エチル体に関してもほぼ同様な結果が得られた。

健康成人にスニチニブ 50mg を空腹時あるいは
食後単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	スニチニブ		N-脱エチル体	
	空腹時投与 (n=16)	食後投与 (n=14)	空腹時投与 (n=16)	食後投与 (n=14)
C_{max} (ng/mL)	25.1 (21.1-29.7)	27.6 (23.8-32.0)	4.46 (3.5-5.7)	3.53 (2.9-4.3)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1489 (1276-1736)	1765 (1506-2069)	606 (518-708)	575 (480-688)
$t_{1/2}$ (h)	59.1 (53.4-65.3)	61.4 (56.2-67.1)	104 (91.7-117)	106 (94.0-120)
t_{max} (h) ^{注)}	8.03 (8.0-16.0)	8.0 (8.0-12.0)	12.0 (4.0-36.0)	36.0 (8.0-36.3)

幾何平均値（95% 信頼区間）、注)：中央値（範囲）

2) 併用薬の影響 (外国人)

① ケトコナゾールとの併用 (外国人データ)²⁴⁾

健康成人男性 26 例を対象に、本剤 10mg 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、単独投与時に比べ、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。

② リファンピシンとの併用 (外国人データを含む)²⁵⁾

日本人及び外国人健康成人男性 25 例を対象に、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 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 23% 及び 46% 低下した。

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

健康成人及びがん患者 (全 590 例) を対象とした 14 臨床試験 (国内 1 試験及び外国 13 試験) のスニチニブ及び N-脱エチル体の血漿中濃度-時間データを用いた母集団薬物動態解析の結果から、スニチニブの CL/F に対しては性別、人種及びがん種、Vd/F に対しては体重が有意な共変量 ($p < 0.01$) となり、N-脱エチル体の CL/F に対しては性別、人種、がん種、体重及び ECOG PS、Vd/F に対しては体重及び性別が有意な共変量となった。

スニチニブ及び N-脱エチル体の最終モデルを用いて、標準的な患者 (ECOG PS が 1 以下で 77 kg の白人腎細胞癌男性患者) と比較したシミュレーション結果から、スニチニブ及び総薬物の曝露量 (AUC_{ss} 及び C_{max}) に対するこれらの共変量 (アジア人種、体重 40~100kg、女性、ECOG PS \geq 2) の個々の影響は 2%~17% 程度であり、白人男性患者における個体間変動 (約 30%) より小さかった。

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

ポピュレーション PK 解析の結果、スニチニブ及び N-脱エチル体の最終モデルは、それぞれ 1 次吸収を伴う 2 コンパートメントモデルで記述した。

(2) 吸収速度定数

ポピュレーション PK 解析*により推定された吸収速度定数

	スニチニブ
吸収速度定数 (K_a) (h^{-1})	0.195
個体間変動 (%)	80

*健康成人及びがん患者 (全 590 例) を対象とした 14 臨床試験 (国内 1 試験及び外国 13 試験) から得られたスニチニブの血漿中濃度-時間データを NONMEM によるポピュレーション PK 解析に供し、PK パラメータを推定した。

(3) バイオアベイラビリティ

(参考：マウス、ラット、サル)

スニチニブの見かけのバイオアベイラビリティ^{注)}は、マウス、雄性ラット、雌性ラット及びサルでそれぞれ 53～77%、55～57%、111%及び 41～58%であった。雌性ラットで見かけのバイオアベイラビリティが 100%を超えたのは、ラットにおいてスニチニブの薬物動態が非線形であるためと考えられる。

注)：経口投与時と静脈内投与時の AUC を投与量で補正して算出した。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

消化管間質腫瘍患者 6 例にスニチニブ 50mg を 28 日間経口投与したところ、経口クリアランス(CL/F)は 38.1±11.6L/h であった。

(6) 分布容積

ポピュレーション PK 解析*により推定された分布容積

	スニチニブ	N-脱エチル体
Vd/F (L)	2030	3080
個体間変動 (%)	43	59

*健康成人及び癌患者(全 590 例)を対象とした 14 臨床試験(国内 1 試験及び外国 13 試験)から得られたスニチニブ及び N-脱エチル体の血漿中濃度-時間データを NONMEM によるポピュレーション PK 解析に供し、PK パラメータを推定した。

(7) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白結合試験 (*in vitro*、ヒト)²⁶⁾

スニチニブ及び N-脱エチル体のヒト血漿蛋白結合率を超遠心法より評価したところ、スニチニブ及び N-脱エチル体の添加濃度が 0.25～10 $\mu\text{mol/L}$ (0.10～4.0 $\mu\text{g/mL}$) の範囲において、ヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ約 95%及び 90%と一定であり、濃度に依存しなかった。

VII-3. 吸収

(1) 吸収部位

該当資料なし

(2) 腸肝循環

(参考：ラット)

胆管カニューレを施したラットに ¹⁴C-スニチニブリンゴ酸塩を単回経口投与したとき、投与後 48 時間までに胆汁中に投与放射能の 43.0%が排泄された。得られた胆汁を別の胆管カニューレを施したラットの十二指腸内に投与したところ、尿及び胆汁中への放射能の排泄は 5%未満であり、腸肝循環は少ないことが示唆された。

VII-4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

(参考：マウス)

マウスにスニチニブを単回静脈内投与したところ、投与後 5 分及び 60 分における脳内スニチニブ濃度は血漿中の約 7 倍であり、スニチニブは速やかに脳内に移行するものの、血漿中濃度と同程度の速度で低下した。

(2) 血液－胎盤関門通過性

(参考：ラット)²⁷⁾

非臨床薬物動態試験でスニチニブの胎盤通過性は検討していないが、ラット胚・胎児発生に関する試験において胚死亡及び奇形が認められ、スニチニブ又はその代謝物は胎盤を通過すると考えられる（「IX-2 毒性 (3) 生殖発生毒性試験 2) ラット胚・胎児発生に関する試験」の項参照）。

(3) 乳汁への移行性

(参考：ラット)²⁸⁾

授乳期間中のラットに ¹⁴C-スニチニブリンゴ酸塩を単回経口投与した結果、乳汁中に放射能が認められ、その濃度は同時点における血漿中放射能の 5 倍以上高値であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

血球への移行 (外国人データ)

外国人健康成人男性 6 例に ¹⁴C-スニチニブ 50mg を単回経口投与したところ、血漿中放射能に対する全血及び赤血球中放射能の比の平均値がそれぞれ 1.18～1.91 及び 1.41～2.51 であったことから、スニチニブ及び代謝物の赤血球への移行が示唆された。

血球分配試験 (*in vitro*、ヒト)

ヒト血液におけるスニチニブの赤血球への平均分配係数 (赤血球中濃度/血漿中濃度) は約 1.4 であり、インキュベーション時間 (0.25～4 時間) 及び血中濃度 (添加濃度: 50～200ng/mL) に依存しなかった。また、血液中でのスニチニブの代謝又は分解が確認されなかったことから、スニチニブが赤血球に移行していることが示唆された。

(参考：ラット)²⁹⁾

アルビノラット (SD 系) に ¹⁴C-スニチニブリンゴ酸塩を単回経口投与した定量オートラジオグラフィの結果、放射能は全身に広範に分布し、放射能の組織分布パターンに雌雄で大差はみられなかった。組織への広範な分布は、スニチニブが中程度の脂溶性を有することによるものと考えられた。放射能濃度は最初の測定時点である投与後 3 時間にほとんどの組織で最高値に達し、脳、脊髄、白色脂肪、眼、精巢を除いて血液中放射能濃度と比べて高値を示した。投与後 6 時間でも、脳及び脊髄を除く組織で放射能濃度は血液中と同程度かそれより高値を示した。投与後 24 時間には、血液中放射能濃度はさらに低下し、それに伴ってほとんどの組織で放射能濃度は低下した。投

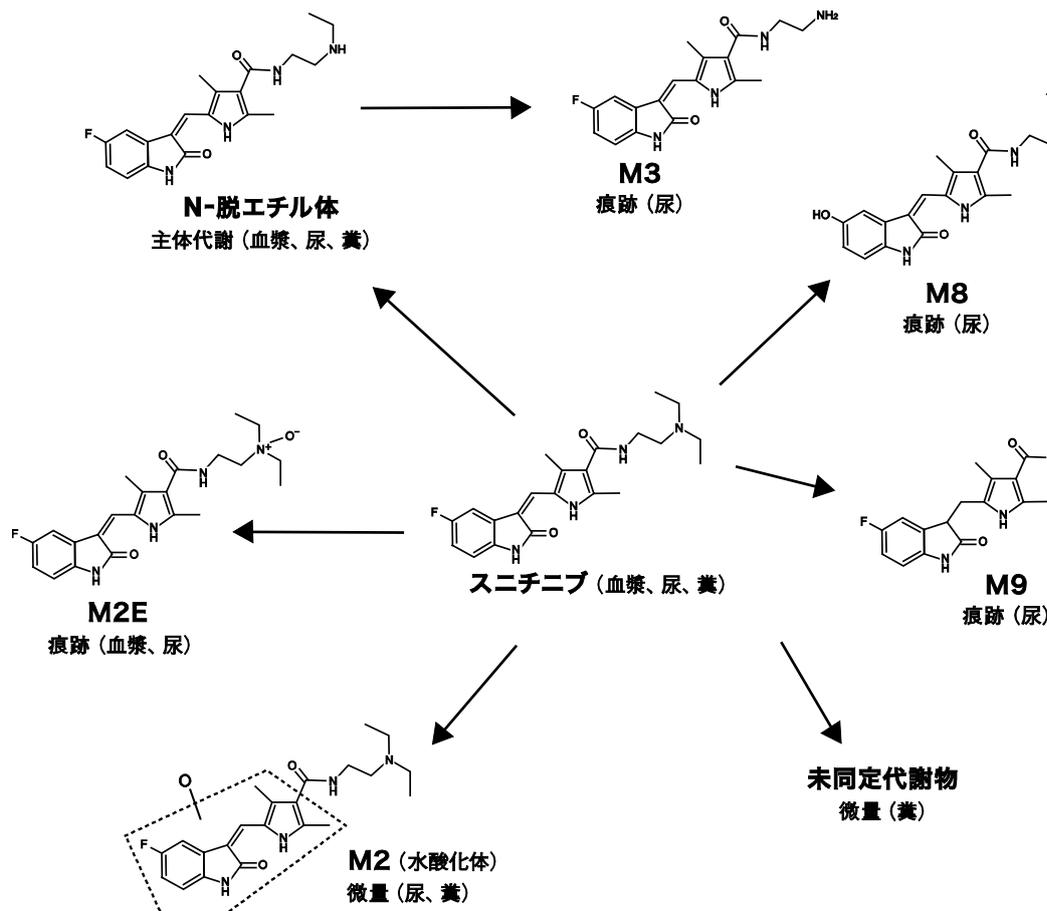
与後 72 時間には、半数の組織及び血液中の放射能濃度は定量下限値 ($0.05 \mu\text{g eq/g}$ 又は $0.06 \mu\text{g eq/g}$) 未満まで低下した。投与後 168 時間には副腎、腎臓、下垂体、皮膚、精巣に痕跡程度の放射能がみられるのみであった。これらの組織においても、組織内放射能濃度は経時的に低下しており、投与放射能が蓄積する組織はみられなかった。

VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁰⁾

ヒト生体試料を用いた代謝試験から、スニチニブは主に CYP3A4 により N-脱エチル体に代謝されることが示された。N-脱エチル体は CYP3A4 によりさらに活性を持たない N-脱エチル体 (M3) に代謝される。また、*in vitro* 試験において、N-オキシド体 (M2E) を含む他の微量代謝物も確認された。

ヒトにおけるスニチニブの推定代謝経路図



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種³⁰⁾

主に CYP3A4 で代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 (*in vitro*)^{1), 14)}

各種キナーゼの活性に対する作用を検討したところ、各標的 RTK に対して血漿中主代謝物である N-脱エチル体はスニチニブとほぼ同様の阻害作用を示した。消化管間質腫瘍患者に本剤 25mg 及び 50mg を反復投与したとき、N-脱エチル体の AUC₀₋₂₄ 値はスニチニブの 48.5%であった。

スニチニブ及びN-脱エチル体の受容体チロシンキナーゼ活性阻害作用

スニチニブ			
受容体	酵素レベル (K_i 値、 $\mu\text{mol/L}$)	細胞レベル (IC_{50} 値、 $\mu\text{mol/L}$)	
		RTK リン酸化	細胞増殖
VEGFR-1 (FLT1)	0.002	ND	ND
VEGFR-2 (FLK1/KDR)	0.009 (FLK1)	0.01 (FLK1) 、0.004 (KDR)	0.004 (KDR)
VEGFR-3 (FLT4)	0.017	ND	ND
PDGFR- β	0.008	0.01、0.003	0.039
PDGFR- α	ND	ND	0.069
KIT	ND	0.001-0.01、0.013	0.002、0.007
FLT3	ND	0.25	0.01
FLT3-ITD	ND	0.05	0.001-0.01
CSF-1R	ND	0.05-0.1	ND
RET (C634W)	0.083	0.05	0.05
FGFR-1	0.83	ND	0.88
IR	0.34 (IC_{50})	>3.0	ND
N-脱エチル体			
受容体	酵素レベル (K_i 値、 $\mu\text{mol/L}$)	細胞レベル (IC_{50} 値、 $\mu\text{mol/L}$)	
		RTK リン酸化	細胞増殖
VEGFR-2 (FLK1/KDR)	0.02 (FLK1)	ND	0.02 (KDR)
PDGFR- β	0.002	0.01	0.076
PDGFR- α	ND	ND	0.100
KIT	ND	0.02	ND
FGFR-1	1.5	ND	1.2

ND：測定せず

[試験方法] 各種キナーゼに対するスニチニブの阻害作用を酵素レベル及び細胞レベルで検討した。

VEGFR：血管内皮増殖因子受容体

PDGFR：血小板由来増殖因子受容体

KIT：幹細胞因子受容体

FLT3：fms 様チロシンキナーゼ 3

FLT3-ITD：FLT3 に認められる変異（遺伝子塩基配列の一部が重複する変異 [ITD]）

CSF-1R：コロニー刺激因子-1 受容体

RET：グリア細胞株由来神経栄養因子受容体

FGFR-1：線維芽細胞増殖因子受容体-1

IR：インスリン受容体

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII-1. 血中濃度の推移・測定法」の項及び「VII-2. 薬物速度論的パラメータ」の項参照

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路²⁵⁾

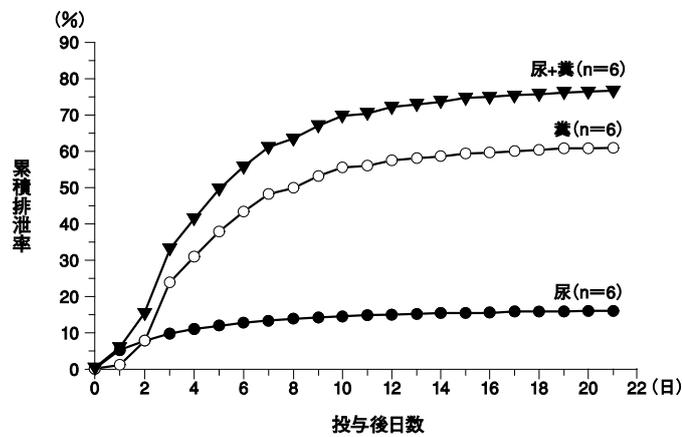
主に糞中（外国人データ）

(2) 排泄率

（外国人データ）²⁵⁾

健康成人男性 6 例に ^{14}C -スニチニブ 50mg を単回経口投与したところ、投与後 21 日目までに、投与総放射能の 77% が回収され、そのうちの 61% が糞中、16% が尿中に排泄された。また、投与放射能の大部分（61.4%）が最初の 7 日以内に排泄された。

^{14}C -スニチニブ 50mg を単回経口投与後の尿及び糞への累積排泄率



(3) 排泄速度

「VII-6. 排泄 (2) 排泄率」の項参照

VII-7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

【警告】

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。

<解説>

がん治療に使用される薬剤を投与する際の全般的な注意事項として記載した。

他のがん化学療法に使用される薬剤と同様に、本剤についても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ために、また、治療開始前に、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性について十分説明し、同意が得られた患者に対して、本剤を投与するために設定した。

【警告】

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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]
3. 可逆性後白質脳症候群（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。[「重大な副作用」の項参照]

<解説>

特に注意喚起が必要な事象として警告欄に設定した。（「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照）

VIII-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

一般的な注意事項として設定した。

本剤成分に過敏症の既往歴がある場合、再投与により過敏症を発現する可能性が高いと考えられる。本剤の投与にあたっては、問診により本剤成分に対する既往歴の有無を確認し、既往歴がある場合には本剤の投与を避けること。

2. 妊娠又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

<解説>

妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対するリスクを考慮し、禁忌に設定した。

（「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照）

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

QT 間隔延長又はその既往歴のある患者 [QT 間隔延長が悪化もしくは再発するおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）]

<解説>

QT 間隔延長又はその既往歴のある患者に対して本剤を投与することにより、QT 間隔延長が悪化もしくは再発するおそれがあることから、原則禁忌として設定した。

In vitro 試験及び *in vivo* 試験において本剤による QT 間隔延長が認められている。また、外国人進行固形癌患者を対象とした検討においても、QTc 間隔の延長が認められている。

（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照）

VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

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

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。
2. イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者に本剤を使用する際には慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。[「慎重投与」の項参照]

<解説>

1. 現時点において、術前及び術後補助化学療法としての本剤の有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

2. イマチニブに忍容性のない GIST 患者は、本剤に対しても同様に忍容性がないおそれがあることから設定した。（「VIII-5 慎重投与内容とその理由」参照）

隣神経内分泌腫瘍

臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型について、「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。

<解説>

国内第Ⅱ相試験（A6181193 試験）³⁾ では、根治切除不能な進行再発・転移高分化型 pNET 患者を対象とし、外国第Ⅲ相試験（A6181111 試験）⁹⁾ では、進行性の高分化型 pNET 患者を対象としていた。そのため、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、「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を記載した。

VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

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。

<解説>

現時点において、サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤と本剤との併用による治療に関して、有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

2. 本剤はCYP3A4によって代謝されるため、併用するCYP3A4阻害剤あるいは誘導剤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、CYP3A4に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]

<解説>

CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との薬物相互作用試験結果に基づき設定した。

本剤はCYP3A4によって代謝される。併用するCYP3A4 阻害剤/誘導剤については、できるだけ他の類薬に変更、あるいは休薬することを検討し、CYP3A4に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。

3. CYP3A4阻害剤との併用において、本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されている。やむを得ずCYP3A4阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、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。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]

<解説>

CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの薬物相互作用試験結果に基づき設定した。

CYP3A4 阻害剤との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されている。

CYP3A4 阻害剤と本剤の併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量を考慮すること。また、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。

(「VIII-7 相互作用」参照)

4. CYP3A4誘導剤との併用において、本剤の血漿中濃度が低下することが報告されているため、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。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]

<解説>

CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンの薬物相互作用試験結果に基づき設定した。

CYP3A4 誘導剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下することが報告されている。また、本剤の有効性が減弱する可能性がある。CYP3A4 誘導剤と本剤の併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合でも、本剤の増量は行わないこと。(「VIII-7 相互作用」参照)

5. 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。なお、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項も参照すること。

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レベル下げ投与を再開する。	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レベル下げ投与を再開する。	投与を中止する。
<p>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。</p> <p>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：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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膵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 <p>膵神経内分泌腫瘍：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 			

<解説>

本剤の休薬・減量基準の目安を情報提供するために、国内及び外国臨床試験における基準に基づき設定した。副作用の早期発見・対処のために、最新添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項も参照すること。（Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ-8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照）

用量調節にあたっては、必ず12.5mgずつ減量すること。臨床試験においては、一度に25mg以上減量した場合の有効性・安全性・忍容性は確認されていない。

用量25mg未満への減量は、原則として行わないこと。最後に投与された用量が25mgで、更なる減量を要する状態にあてはまる場合、当該患者への投与は原則として中止すること。

【参考】

非臨床薬理試験結果から、本剤の臨床における最低有効濃度は総薬物濃度*で 50ng/mL 以上と推測された。25～50mg の用量範囲では大多数の患者において推定最低有効濃度 50ng/mL 以上に到達すると思われるが、12.5mg 投与では 50ng/mL に達する可能性は低いと考えられる。また、国内臨床試験において、12.5mg 投与は行われなかった。

* スニチニブと活性代謝物である N-脱エチル体の合計濃度。N-脱エチル体は、*in vitro* の試験において、未変化体と同程度の受容体チロシンキナーゼ阻害作用を示した。

副作用の重症度評価（グレード）は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) のグレード分類に準じて設定している。

有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版

・日本癌治療学会誌（International Journal of Clinical Oncology Vol.9 Supp III : 1-82, 2004)

・JCOG ホームページ URL <http://www.jcog.jp/>

6. 腓神経内分泌腫瘍については、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。

<解説>

pNET 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A6181193 試験）³⁾ 及び外国第Ⅲ相試験（A6181111 試験）⁹⁾ では、予め規定した増量基準に従い、個々の患者の忍容性に基づき 50mg/日への増量を可能としていた。外国第Ⅲ相試験において、スニチニブ投与を受けた 83 例中、投与 8 週以降に症状安定で、忍容性が良好であった症例のうち 8 例が 50mg/日に増量され、1 例では PR が確認された。50mg/日に増量された後、3 例にグレード 3 以上の副作用が認められたが、いずれも既知の事象であり、投与が継続された。

そのため、用法・用量に従って本剤を増量する場合の注意点を記載した。

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者 [本剤に対する忍容性がないおそれがある。]

<解説>

イマチニブに忍容性のない GIST 患者は本剤に対しても忍容性がないおそれがあることから設定した。イマチニブに忍容性のない GIST 患者に対して本剤を投与することにより、重度の副作用が発現し、イマチニブと同様に本剤も投与を継続することができなくなるおそれがある。これらの患者に本剤を投与する際には、慎重に経過観察を行い、副作用の発現に十分注意すること。

(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。]

<解説>

国内及び外国臨床試験（GIST、RCC、pNET）において、血小板減少、好中球減少等の骨髄抑制が認められた。本剤の投与前から骨髄抑制状態にある患者においては、本剤投与によってさらに増悪するおそれがある。そのため、このような患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう、注意喚起することとした。（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照）

(3) 高血圧の患者 [高血圧が悪化するおそれがある。]

<解説>

国内及び外国臨床試験（GIST、RCC、pNET）において、高血圧が多く認められた。高血圧の患者に対して本剤を投与することにより、高血圧がさらに悪化するおそれがある。そのため、このような患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう、注意喚起することとした。（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照）

(4) 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。（「重要な基本的注意」の項参照）]

<解説>

国内及び外国臨床試験（GIST、RCC、pNET）において、心不全、うっ血性心不全等が報告された。また、国内及び外国臨床試験（GIST、RCC、pNET）においては、本剤投与前 12 ヶ月以内に心疾患（心筋梗塞、重度/不安定狭心症、症候性うっ血性心不全等）が認められた患者は、安全性の観点により試験対象から除外していた。本剤の投与前から心疾患を有している、あるいはその既往歴のある患者においては、本剤投与により悪化もしくは再発するおそれがある。そのため、このような患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう、注意喚起することとした。（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照）

(5) 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。]

<解説>

国内及び外国臨床試験（GIST、RCC、pNET）において、本剤投与前 12 ヶ月以内に脳血管発作/一過性脳虚血発作が認められた患者は安全性の観点により試験対象から除外していた。本剤の投与前から脳血管障害を有している、あるいはその既往歴のある患者においては、本剤投与により悪化もしくは再発するおそれがある。そのため、このような患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう、注意喚起することとした。

(6) 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。]

<解説>

外国臨床試験 (GIST、RCC、pNET) において、肺塞栓症が認められた。また、国内及び外国臨床試験 (GIST、RCC、pNET) において、本剤投与前 12 ヶ月以内に肺塞栓症が認められた患者は安全性の観点により試験対象から除外していた。本剤の投与前から肺塞栓症を有している、あるいはその既往歴のある患者においては、本剤投与により悪化もしくは再発するおそれがある。そのため、このような患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう、注意喚起することとした。(「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照)

(7) 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。(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)]

<解説>

外国臨床試験 (RCC) において、脳転移を示す画像所見がある患者でてんかん様発作が報告された。また、脳転移を有する患者においては、腫瘍変性・縮小に伴い脳出血があらわれる可能性が考えられる。そのため、脳転移を有する患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう、注意喚起することとした。(「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照)

(8) 甲状腺機能障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]

<解説>

国内及び外国臨床試験 (GIST、RCC、pNET) において、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症が認められた。本剤の投与前から甲状腺機能障害のある患者においては、本剤投与により症状が悪化するおそれがある。そのため、このような患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう、注意喚起することとした。(「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照)

(9) 重度の肝障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者 [使用経験がない。(「薬物動態」の項参照)]

<解説>

軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者を対象とした本剤の薬物動態試験を実施したが、重度の肝機能障害を有する被験者 (Child-Pugh 分類 C) を対象とした試験は実施していない。本剤は肝臓で代謝されることを考慮し、重度の肝障害のある患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう、注意喚起することとした。

【参考：軽症及び中等度肝機能障害を有する被験者に対する薬物動態試験結果 (外国人データ)²¹⁾】

外国人健康成人 (肝機能正常者 7 例)、軽度 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する被験者 (各 8 例) を対象に、本剤 50mg を単回投与したとき、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能正常者のスニチニブ及び N-脱エチル体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はほぼ同様であった。

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

(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し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

<解説>

国内及び外国臨床試験（GIST、RCC、pNET）において、骨髄抑制等の重篤な血液学的副作用（血小板減少、白血球減少、好中球減少、貧血、汎血球減少等）が認められた。本剤投与開始前とともに、投与中も定期的に血液検査を実施し、十分に観察を行いながら、慎重に投与するよう、注意喚起することとした。

異常が認められた場合には、本剤を減量、休薬又は投与中止する等、適切な処置を行うこと。（「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照）

(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。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。[「重大な副作用」の項参照]

<解説>

国内及び外国臨床試験（GIST、RCC、pNET）において、高血圧が認められた。本剤投与中には、定期的に血圧を測定し、十分に観察を行いながら投与するとともに、標準的な降圧療法を実施しても高血圧を管理することができない場合には、本剤を休薬するよう注意喚起することとした。（「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照）

(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。また、本剤を肺に腫瘍のある患者に投与すると、生命を脅かす重症の喀血又は肺出血が起こるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

<解説>

国内臨床試験（GIST）及び外国臨床試験（GIST、RCC）において、腫瘍出血が認められた。突発的な出血により生命に危険を及ぼす可能性も考えられることから、本剤投与中は定期的に血液検査等を実施し、十分に観察を行いながら、慎重に投与するよう、注意喚起することとした。

なお、国内臨床試験（GIST、RCC、pNET）においては、鼻出血、口腔内出血、消化管出血等の出血傾向を示す副作用が認められた。

また、転移性非小細胞肺癌患者（適応外）*を対象とした外国臨床試験において、致死的な肺出血が認められた。肺腫瘍を有する患者では、本剤投与による腫瘍の変性・縮小に伴い喀血又は肺出血が突発的に発現するおそれがある。生命に危険を及ぼす可能性も考えられることから、本剤投与中は十分に観察を行いながら慎重に投与するよう、注意喚起することとした。

異常が認められた場合は、必要に応じて本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照）

*国内における本剤の効能・効果は、「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」である。

(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。

<解説>

脳転移を有する患者では、本剤投与による腫瘍の変性・縮小に伴い脳出血が突発的に発現するおそれがある。投与開始時に脳転移の疑いがなかった患者を含めて、本剤投与中は十分に観察を行いながら慎重に投与するよう、注意喚起することとした。

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、必要に応じて本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) 抗不整脈薬を服用している患者、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のある患者に本剤を投与する場合には、Torsade de pointes を含む心室性不整脈が起こる可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項及び「薬物動態」の項参照]

<解説>

国内及び外国臨床試験 (GIST、RCC) において、QT 間隔延長、心室性不整脈の副作用が認められた。これらの副作用の発現リスクが高い患者として、抗不整脈薬を服用している患者、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のある患者などが考えられる。このような患者に対しては、本剤投与前とともに、投与中も定期的に、電解質、心電図等の検査を実施し、十分に観察を行いながら慎重に投与するよう、注意喚起することとした。

異常が認められた場合には、必要に応じて本剤を減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照)

なお、QT 間隔延長又はその既往歴のある患者に対する本剤の投与は、「原則禁忌」である。(「VIII-2. 禁忌内容とその理由」参照)

(6) 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。

- 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。
- 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。
- 3) 心不全の症状が認められる場合は、投与を中止すること。また、左室駆出率が50%未満でかつベースラインから20%を超えて低下している患者では、休薬又は減量すること。[「重大な副作用」の項参照]

<解説>

国内及び外国臨床試験 (GIST、RCC) において、左室駆出率の低下が認められた。心疾患リスクの有無に関わらず、本剤投与前には、ベースラインとして心エコーもしくはMUGA スキャンにより左室駆出率 (LVEF) を測定するとともに、特に、心疾患リスク (心筋梗塞、重度/不安定狭心症、冠動脈/末梢動脈バイパス移植、症候性うっ血性心不全等) のある患者に投与する場合には、うっ血性心不全の徴候・症状を綿密に観察するよう、注意喚起することとした。

投与の初期段階から適宜 LVEF 測定等を実施して、十分に観察を行いながら慎重に投与すること。

心不全の徴候・症状が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。心不全の徴候・症状が認められなくても、左室駆出率が50%未満でかつベースラインから20%を超えて低下している場合には、本剤を休薬又は減量すること。(「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照)

(7) 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膵酵素を含む検査を行うこと。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。[「重大な副作用」の項参照]

<解説>

国内及び外国臨床試験（GIST、RCC、pNET）において、高アミラーゼ血症、リパーゼ増加等の膵酵素異常が認められている。また、外国臨床試験（GIST、RCC）において、急性膵炎が報告されている。本剤投与中は膵酵素についても検査を定期的に行い、十分に観察しながら投与するよう、注意喚起することとした。

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、必要に応じて本剤の投与を中止し、適切な措置を行うこと。（「Ⅷ-8.（2）重大な副作用と初期症状」参照）

(8) 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い、甲状腺機能障害を有する患者には投与開始前に適切な処置を行うこと。また、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ので、十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

<解説>

国内及び外国臨床試験（GIST、RCC、pNET）において、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症が認められている。本剤投与前に甲状腺機能検査を行うとともに、投与中に甲状腺機能低下（疲労、倦怠感、脱力など）又は亢進（発汗、動悸、頻脈など）が疑われるような症状があらわれた場合にも甲状腺機能検査を実施し、十分に観察しながら投与するよう注意喚起することとした。（「Ⅷ-8.（2）重大な副作用と初期症状」参照）

(9) AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害、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。[「重大な副作用」の項参照]

<解説>

国内及び外国臨床試験（GIST、RCC、pNET）において、肝機能異常が認められている。また、外国臨床試験（GIST、RCC、pNET）において、黄疸が報告されている。本剤投与中は肝機能検査を定期的に行い、十分に観察しながら投与するよう、注意喚起することとした。（「Ⅷ-8.（2）重大な副作用と初期症状」参照）

(10) 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。

<解説>

国内臨床試験（GIST、RCC）において、グレード1/2の皮膚変色82.7%（67/81例）、脱毛症14.8%（12/81例）、毛髪色素脱失3.7%（3/81例）、爪変色2.5%（2/81例）、毛髪変色2.5%（2/81例）、皮膚色素脱失1.2%（1/81例）が、国内臨床試験（pNET）3ではグレード1/2の皮膚変色と毛髪変色がそれぞれ8.3%（1/12例）認められた。また、手掌・足底に水疱・発疹などがあらわれる手足症候群が国内臨床試験（GIST、RCC）において65.4%（53/81例）に認められ、このうち21.0%（17/81例）はグレード3/4であった。国内臨床試験（pNET）では、66.7%（8/12例）に認められ、いずれ

もグレード 1/2 であった。皮膚や毛髪の変色等は容姿・外見に影響する可能性があることから、本剤を投与する際には、これらの事象について事前に患者に対して説明し、投与中は十分に観察しながら投与するよう注意喚起することとした。

【参考】^{31)、32)、33)}

皮膚の変色や色素脱失は、本剤の有効成分の色（黄～橙色）に起因する可能性があると考えられている。皮膚や毛髪の変色として、「皮膚が黄色っぽくなる、毛髪が白～灰色になる、爪に線状出血があらわれる」等が認められることがある。毛髪が薄くなることはあるが、完全な脱毛状態に至ることは一般的ではないと考えられている。毛髪・皮膚の変色・色素脱失は、休薬期間中に回復する傾向が見られている。そのため、本剤の投与コースを繰り返すことにより、毛髪が脱色部分（投与中）と脱色していない部分（休薬中）の帯状を呈することもある。

手足症候群では、手掌・足底に発赤、亀裂、水疱、角化等があらわれ、激しい痛みを伴うこともある。異常が認められた場合は、本剤の投与中止も考慮し、必要に応じて皮膚科への紹介を検討すること。患部に圧力がかからないよう安静を保ち、摩擦を避け、二次感染防止のため清潔にするとともに、必要に応じて、ガーゼ等により患部を保護し、低刺激石鹸、保湿クリーム、皮膚軟化剤を使用するなど、適切な処置を行うこと。

(11) 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。

<解説>

国内臨床試験（GIST、RCC）において、グレード 1/2 の創傷治癒遅延及び創合併症が各 1.2%（1/81 例）認められた。本剤の投与により創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術前後の投与について注意喚起することとした。

手術時は原則として投与を中断すること。手術後の投与再開は、創傷が治癒するまで本剤の投与を避けるなど、患者の状態に応じて判断すること。

【参考】

手術創への影響を最小限にとどめるために、手術と本剤投与との間にどの程度の期間（間隔）が必要かは、明らかになっていない。

本剤投与患者において手術が必要となった場合、本剤の薬物動態を考慮して、目安として手術の 7～10 日前までに本剤の投与を終了することを検討すること。

手術後の患者に本剤の投与が必要となった場合は、術創と患者の全身状態が十分回復していることを確認してから本剤の投与を開始すること。国内臨床試験（GIST、RCC）においては、手術後の経過期間が 4 週間未満の患者は、安全性を考慮して対象から除外した。

(12) 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。

<解説>

国内臨床試験（GIST、RCC）において、グレード 1/2 のめまい 7.4%（6/81 例）、傾眠 1.2%（1/81 例）が認められた。また、グレード 3/4 の意識消失が国内臨床試験（GIST、RCC）で 2.5%（2/81 例）、国内臨床試験（pNET）³⁾で 8.3%（1/12 例）に認められた。本剤投与前に、これらの事象について十分な説明を行い、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するよう患者を指導する必要があると考え設定した。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

本剤は主に CYP3A4 で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4 活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また CYP 酵素を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。[「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]

<解説>

本剤は、主に CYP3A4 で代謝される。CYP3A4 の活性に影響を及ぼす薬剤との併用は、可能な限り避けること。

やむを得ず併用する場合には、十分に注意すること。CYP3A4 活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP 酵素を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。

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	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、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	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 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 キニジン プロカインアミド ジソピラミド ソタロール 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。

<解説>

CYP3A4 阻害剤及び CYP3A4 誘導剤

CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール又は CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンとの併用により、本剤の血中濃度がそれぞれ上昇又は低下することが報告されていることから、設定した。

やむを得ず CYP3A4 阻害剤と併用する場合は、本剤の減量を考慮すること。また、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。

また、CYP3A4 誘導剤との併用により、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。CYP3A4 誘導剤と本剤の併用は可能な限り避け、やむを得ず併用する場合でも、本剤の増量は行わないこと。（「VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」参照）

■ケトコナゾール、リファンピシン併用時の本剤の薬物動態

「VII. 薬物動態に関する項目 VII-1. (5) 食事・併用薬の影響」参照

■QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤及び抗不整脈薬

QT 間隔を延長させるおそれのある薬剤同士の併用となるため相加的に作用が増強し、重篤な副作用をひきおこすおそれがあると考え設定した。これらの薬剤と併用する際には、QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）等の発現に特に注意し、十分に観察等を実施すること。（「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」参照）

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内臨床試験において、本剤を投与された 93 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 77 例（82.8%）、好中球減少 74 例（79.6%）、白血球減少 73 例（78.5%）、皮膚変色 68 例（73.1%）、手足症候群 64 例（68.8%）、食欲不振 62 例（66.7%）、疲労 59 例（63.4%）、下痢 59 例（63.4%）、貧血 55 例（59.1%）、高血圧 55 例（59.1%）、肝機能異常 [AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加] 55 例（59.1%）等であった。
（承認時までの調査の集計）

<解説>

国内臨床試験のうち、GIST に対する第 I / II 相試験¹⁾の第 II 相部分の 30 例、RCC に対する第 II 相試験²⁾の 51 例及び pNET に対する国内第 II 相試験³⁾の 12 例、総症例 93 例における安全性情報に基づき記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 骨髄抑制

汎血球減少（0.2%^{注1)}）、血小板減少（82.8%）、白血球減少（78.5%）、好中球減少（79.6%）、貧血（59.1%）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い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 1：外国臨床試験における副作用発現頻度

<解説>

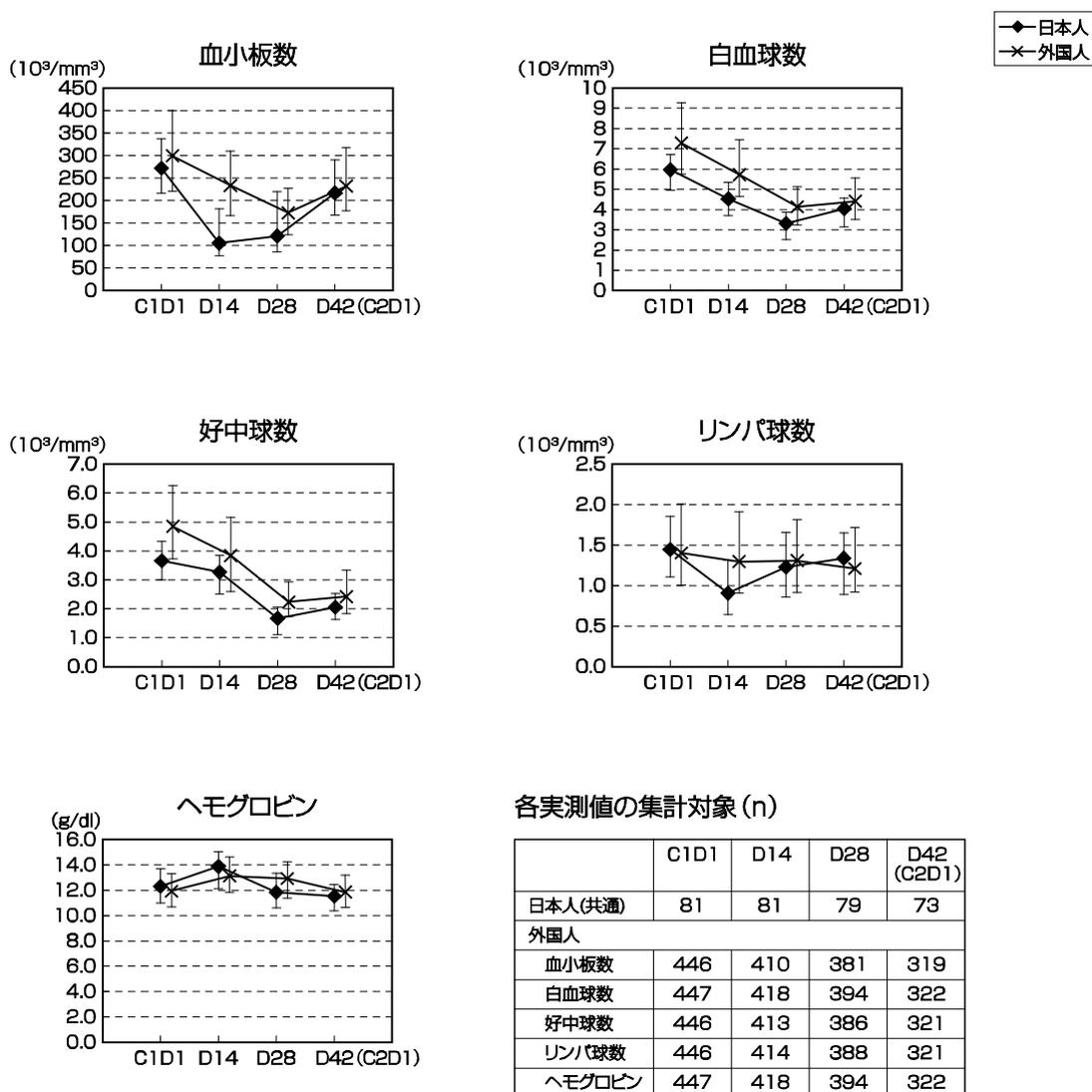
一般的に癌患者では、疾患自体及びその治療により、好中球やリンパ球等の末梢血球数の減少が多く見られる。また、感染症合併症の発現頻度と、好中球減少の程度及び持続期間との関連が認められている。赤血球と同じ前駆細胞系に由来する血小板は、骨髄抑制的な化学療法を受けている患者や腫瘍の骨髄浸潤がみられる患者で減少することが知られている。本剤の標的分子である VEGFR-2 は、造血前駆細胞の前駆体である多能性造血幹細胞に関与することが知られていることから³⁴⁾、本薬の投与による造血器系への影響は薬理作用に基づいた変化と考えられる。

骨髄抑制に関連するグレード 3/4 の副作用は、国内臨床試験（GIST、RCC）では、血小板減少（35 例、43.2%）、白血球減少（13 例、16.0%）、好中球減少（38 例、46.9%）、貧血（14 例、17.3%）であり、国内臨床試験（pNET）³⁾では、血小板減少（1 例、8.3%）、白血球数減少（2 例、16.7%）、好中球減少（5 例、41.7%）、貧血（1 例、8.3%）であった。汎血球減少は、国内臨床試験においては認められなかった。

本剤投与中は、血液検査値の推移にも注意して、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。

■国内及び外国臨床試験（GIST、RCC）における血液検査値の推移

日本人において血小板及びリンパ球は早期（投与2週間目）に変動があらわれる傾向がみられた。外国人との差について、現時点で要因は特定されていない。



実測値 中央値±四分位点 C:コース, D:投与開始日からの日数

■国内臨床試験における骨髄抑制の2例

副作用	性	年齢	使用理由	発現時の1日投与量	発現日	処置	転帰
血小板減少	男	54	GIST	50mg	14日目	投与中断、血小板輸血	回復
好中球減少 白血球減少	男	60	腎細胞癌	50mg	65日目	投与中断、G-CSF投与	回復

【参考】

国内臨床試験（GIST、RCC）におけるグレード3/4の骨髄抑制関連副作用の発現時期、持続期間を以下に示す。

事象名	GIST (n=30)、中央値				RCC (n=51)、中央値			
	n (%)	発現までの期間 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	累積投与量 ^{b)} (mg)	n (%)	発現までの期間 ^{a)} (日)	持続期間 ^{b)} (日)	累積投与量 ^{b)} (mg)
血小板減少	7 (23.3)	23	15	1025	28 (54.9)	17.5	12.5	875
白血球減少	5 (16.7)	84	15	2000	8 (15.7)	55.5	6.5	1162.5
好中球減少	12 (40.0)	69.5	22.5	2093.8	26 (51.0)	32	18.5	1162.5
貧血 ^{a)}	1 (3.3)	168	3	5550	2 (3.9)	52	5	1343.8
ヘモグロビン減少 ^{a)}	9 (30.0)	84	15	2800	2 (3.9)	68	49	1518.8
リン球数減少	9 (30.0)	20	16	900	17 (33.3)	14	8	700

n：グレード3/4の副作用を発現した患者数

a) 添付文書ではこれらをあわせて「貧血」としている。

b) 発現までの時間はグレード3/4の有害事象が最初に発現するまでの時間、持続期間は有害事象が報告されていた日数、累積投与量は有害事象が最初に発現するまでに見積もられた投与量を示す。

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^{注2)}）があらわれることがあり、死亡例も報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注2：自発報告のため頻度不明

<解説>

国内及び外国市販後において、好中球減少の有無にかかわらず、死亡例を含む肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎等の重篤な感染症が報告されている。

本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【症例概要】

・肺炎

患者		1日投与量 投与期間	副作用			転帰
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
男 70歳代	腎細胞癌 (肺転移、 肝転移、門 脈血栓症、 慢性気管 支炎、良性 前立腺肥 大症、便秘、うつ 病)	37.5mg 12日間	肺炎 <前治療歴> 手術歴：根治的腎摘除術、肺葉切除術（左肺） 薬物治療歴：インターフェロン-α、インターロイキン-2、ソラフェニブ トシル酸塩 投与開始日 腎細胞癌に対して本剤 37.5mg/日の投与を開始した（第1 コース）。PS：0。 投与12日目 肺炎（Grade 3）が発現したため、本剤の投与を中断した。 発熱、痰をみとめたため、ピアペネムの点滴（0.6g/日） 及び吸入薬を投与した。 投与中断1日後 呼吸困難が出現した。SpO2が低下し、酸素及び免疫グロ ブリン製剤を投与した。 投与中断4日後 血小板減少（Grade 3）が発現したため、血小板輸血を行 った。呼吸困難は軽快に向かっていた。 投与中断6日後 解熱傾向であった。 投与中断8日後 酸素投与を終了した。快方に向かっていた。 投与中断14日後 好中球減少（Grade 3）が発現したため、レノグラステ ム 100μg/日を投与した。ピアペネムの投与を終了した。 投与中断26日後 血小板減少は回復した。 投与中断27日後 退院となった。 投与中断31日後 好中球減少、肺炎は回復した。			回復
臨床検査値						
		投与開始7日前	投与6日目	投与9日目	投与中断1日後	投与中断32日後
WBC (cells/mm ³)		4270	4240	3710	4670	4290
Neut (t%)		47.3	41.2	38.5	74.9	70.7
Lym (%)		37.2	47.2	48.8	17.8	21.7
RBC (cells/mm ³)		3570000	4140000	4200000	4330000	3280000
Hb (g/dL)		10.9	12.5	12.7	13.4	10.3
PLT (cells/mm ³)		177000	173000	135000	70000	228000
CRP (mg/dL)		0.23	0.70	0.58	0.98	0.59
併用薬：ワルファリンカリウム、シロドシン、スルピリド、パンテチン、酸化マグネシウム、アンブロキシール塩酸塩、 デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩						

・敗血症

患者		1日投与量 投与期間	副作用						転帰
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置						
女 50歳代	腎細胞癌 (糖尿病)	50mg 18日間	敗血症						軽快
			<p><前治療歴> 手術歴：根治的腎摘除術、膵頭部及び膵体部切除術、右肋骨切除術、鼻腔腫瘍切除術 薬物治療歴：インターフェロン-α、ソラフェニブトシル酸塩</p> <table border="1"> <tr> <td>投与開始 15 日前 投与開始日 投与 17 日目 投与 18 日目 (投与中止日)</td> <td>PS：1。 腎細胞癌に対して本剤 50mg/日の投与を開始した。 強い腹痛を認めた。 敗血症 (Grade 4) が発現したため、本剤の投与を中止し (投与中止日) た。 採血にて、CRP 上昇、WBC 増加、高熱を認めた。 CT にて胆管や肝血管、膵尾部にガス像がみられ、急性胆道感染症の診断とした。メロベネム、及びポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G の投与を開始し、治療開始から 15 日目にメロベネムをトスフロキサシントシル酸塩に変更した。DIC の状態に近い状態になったが、保存的対処のみで軽快した。 PS：1。 敗血症は軽快した。</td> </tr> </table> <p>中止 18 日後 中止 20 日後</p>						
投与開始 15 日前 投与開始日 投与 17 日目 投与 18 日目 (投与中止日)	PS：1。 腎細胞癌に対して本剤 50mg/日の投与を開始した。 強い腹痛を認めた。 敗血症 (Grade 4) が発現したため、本剤の投与を中止し (投与中止日) た。 採血にて、CRP 上昇、WBC 増加、高熱を認めた。 CT にて胆管や肝血管、膵尾部にガス像がみられ、急性胆道感染症の診断とした。メロベネム、及びポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G の投与を開始し、治療開始から 15 日目にメロベネムをトスフロキサシントシル酸塩に変更した。DIC の状態に近い状態になったが、保存的対処のみで軽快した。 PS：1。 敗血症は軽快した。								
臨床検査値									
	投与開始 15 日前	投与開始 1 日前	投与 15 日目	投与 18 日目 (投与中止日)	中止 4 日後	中止 5 日後	中止 10 日後	中止 11 日後	
体温 (°C)	—	36.7	36.5	—	39.8	—	—	36.8	
血圧 (mmHg)	—	140/86	144/75	—	145/84	—	—	152/103	
心拍数 (回/分)	—	74	60	—	85	—	—	86	
WBC (cells/mm)	4930	—	4590	11780	—	3190	3740	—	
Neu (%) *	58.6	—	54.5	—	—	53.0*	65.0*	—	
Lym (%)	32.9	—	40.7	—	—	19.0	27.0	—	
RBC (cells/mm)	3050000	—	4570000	—	—	3460000	3150000	—	
PLT (cells/mm)	312000	—	84000	—	—	26000	59000	—	
CRP (mg/dL)	14.5	—	9.9	19.0	—	17.1	4.5	—	
T-Bil (mg/dL)	0.4	—	0.4	—	—	0.3	0.4	—	
PT (秒)	15.2	—	13.8	—	—	14.5	15.7	—	
APTT (秒)	39.6	—	44.0	—	—	43.9	36.9	—	
INR	1.21	—	1.03	—	—	1.10	1.21	—	
FDP (μg/mL)	—	—	—	—	—	71.2	22.2	—	
D-Dimer (μg/mL)	—	—	—	—	—	31.4	10.9	—	
* : Seg (%)									
併用薬：アルファカルシドール、乾燥硫酸鉄、ナプロキセン、ランソプラゾール、インスリン グラルギン (遺伝子組換え)、インスリン リスプロ (遺伝子組換え)、ニフェジピン									

・壊死性筋膜炎

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰	
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
男 50歳代	腎細胞癌 (糖尿病、肝 転移、リンパ 節転移)	37.5mg 23日間 ↓ 25mg 29日間 ↓ 25mg 29日間 ↓ 25mg 6日間	壊死性筋膜炎 <前治療歴> 手術歴：右腎根治的摘除術、腓頭部切除術 薬物治療歴：インターフェロン-α、テセロイキン 投与開始25日前 体温36.2度。 投与開始7日前 PS：0。 投与開始日 腎細胞癌に対して本剤37.5mg/日の投与を開始した(第1コース)。 投与23日目 本剤の投与を中断した。 投与中断14日後 本剤25mg/日の投与を再開した(第2コース)。 (投与再開日) 投与再開29日目 本剤の投与を中断した。 投与中断34日後 本剤25mg/日の投与を再開した(第3コース)。 (投与再開日) 投与再開29日目 本剤の投与を中断した。 投与中断15日後 本剤25mg/日の投与を再開した(第4コース)。 (投与再開日) 投与再開5日目 生で牡蠣、刺身などの魚介類を大量に食べた。 投与再開6日目 39度の発熱を認めたため、近医内科を受診し解熱剤を処方され、本剤の内服を中止した。 (投与中止日) 中止1日後 両側下腿に疼痛が出現したため、近医整形外科を受診し、神経ブロックを施行した。 中止2日後 13時に両側下腿の疼痛を主訴に泌尿器科を受診した。両側の下腿に腫脹と発赤を認め、歩行不可能な状態であった。体温37.6度。採血にてAST335IU/L、ALT92IU/L、CPK5087IU/Lと異常を認め、何らかの筋炎による筋肉の損傷と考へ整形外科に紹介した。緊急入院し、下肢の挙上・冷却を行い、ジクロフェナクナトリウム座薬を投与した。また、腎機能障害と横紋筋融解症が疑われたため、輸液を行い、尿量の確保に努めた。尿の色調変化は認めなかった。 中止3日後 朝7時の診察時に下腿の腫脹の範囲は広がり、WBC3100/ μ L、PLT47000/ μ L、ALT525IU/L、Cr3.4mg/dL、CRP37.90mg/dL、CPK22530IU/Lと、重症感染症に横紋筋融解症が合併した状態でDICを併発し多臓器不全の状態となった。ICU管理のため転院となった。 中止4日後 血小板が14000/ μ Lに低下し、呼吸不全、腎不全、心不全の多臓器不全が進行し、新鮮凍結血漿(FFP)投与、血小板投与、呼吸管理や心不全の管理をICUにて行ったが、死亡した。		死亡	
臨床検査値						
	投与開始 26日前	投与開始日 (第1コース)	投与再開日 (第3コース)	中止2日後	中止3日後	中止4日後
RBC (cells/mm ³)	4330000	4660000	3620000	4080000	4240000	—
WBC (cells/mm ³)	5300	7700	5100	3600	3100	—
PLT (cells/mm ³)	202000	190000	224000	114000	47000	14000
AST (IU/L)	77	25	24	335	525	—
ALT (IU/L)	84	20	24	92	123	—
ALP (IU/L)	205	298	387	371	301	—
LDH (IU/L)	264	181	166	560	543	—
血糖 (mg/dL)	195	—	—	443	—	—
BUN (mg/dL)	15.0	8.3	10.4	15.0	29.9	—
Cr (mg/dL)	1.1	1.2	1.1	1.7	3.4	—
CRP (mg/dL)	0.1	0.04	1.08	26.28	37.90	—
CPK (IU/L)	—	50	55	5087	22530	—
HbA1c (%)	8.4	—	—	8.3	—	—
併用薬：なし						

3) 高血圧 (59.1%)

高血圧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減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。

<解説>

本剤は、VEGFR 及び PDGFR のシグナル伝達経路を遮断することにより、腫瘍血管新生を阻害する。高血圧は抗 VEGF 薬で多くみられる副作用であるが、その発現機序は未だ解明されていない。高血圧は、本剤の作用機序に関連して認められる可能性がある副作用の 1 つであり、その中でも最も多く認められた事象であった。

国内臨床試験 (GIST、RCC) において、グレード 3/4 の症例が 13 例 (16.0%) に認められ、国内臨床試験 (pNET) ではグレード 1/2 の症例が 8 例 (66.7%) に認められた。

国内臨床試験 (GIST、RCC) において認められた高血圧 40 例のうち 10 例において本剤が減量又は一時的に投与延期され、1 例において投与が中止された。

本剤投与中は、血圧の推移にも注意して、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を減量又は休薬し、必要に応じて、降圧薬の投与など適切な処置を行うこと。

また、患者に対して、可能な限り、自宅の家庭用血圧測定器等によって各自で血圧を測定することが望ましいことを伝え、測定結果に応じて患者を指導すること。

4) 出血

鼻出血 (23.7%)、皮下出血 (16.1%)、口腔内出血 (6.5%)、性器出血 (2.2%)、喀血 (3.2%)、結膜出血 (1.1%)、腫瘍出血 (1.1%)、消化管出血 (7.5%)、脳出血 (0.3%^{注 1)}) 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い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注 1：外国臨床試験における副作用発現頻度

<解説>

出血の発現機序は現時点で不明であるが、特に高度の血管新生を伴う腫瘍において、出血はときに抗腫瘍効果の結果として生じる可能性がある。

国内臨床試験 (GIST、RCC) におけるグレード 3/4 の出血は、消化管出血の 1 例 (1.2%) であった。腫瘍出血は、国内臨床試験 (GIST) において 1 例報告された。

国内臨床試験において認められたこれらの出血性事象において、減量、一時的な投与延期あるいは投与中止に至った例はなかった。なお、本剤による胃潰瘍 (出血性胃潰瘍) 1 例においては本剤が減量された。

本剤投与中は、血液検査 (ヘモグロビン、凝固パラメータ) 等を行いながら観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。

脳転移を有する患者では脳出血があらわれる可能性がある。投与開始時に脳転移を疑う症状がなくても、特に抗凝固療法施行中などは慎重に観察し、意識喪失等の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すること。脳出血が疑われる場合には、速やかに頭部 CT 等の画像検査を実施すること。

肺に腫瘍のある患者に本剤を投与すると、重症の喀血又は肺出血が起こるおそれがある。血痰、咳、胸痛、呼吸困難等の症状にも注意すること。

■国内臨床試験における出血性胃潰瘍の1例

副作用	性	年齢	使用理由	発現時の1日投与量	発現日	処置	転帰
出血性胃潰瘍	男	69	GIST	50mg	168日目	内視鏡下止血術、輸血	回復
	<ul style="list-style-type: none"> ・投与開始前に胃炎、腸炎、腹痛、貧血、腫瘍痛、そう痒症を有し、痔核及び胃潰瘍の既往を有していた ・投与開始168日目（第4コース42日目）、早朝より下血が出現。Pre-shockとなり救急搬送により入院。血液検査でヘモグロビン減少（3.4g/dL [投与前値：9.3g/dL]、グレード4）が認められた。CT、レントゲン及び緊急内視鏡カメラにより出血性胃潰瘍と診断。内視鏡下止血術及び輸血を実施 ・投与開始174日目、内視鏡により胃潰瘍の改善が確認され、患者は食事を開始。貧血もグレード1に改善 ・投与開始183日目、用量を37.5mgに減量して本剤の投与を再開 ・投与開始189日目、出血性胃潰瘍は軽快し、患者は退院 ・出血性胃潰瘍は投与開始210日目に回復 （本剤用量：第1～4コース50mg、第5～7コース37.5mg、第8コース50mg） 						

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%^{注1)}）又は消化管瘻（頻度不明^{注2)}）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。観察を十分行い、異常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。

注1：外国臨床試験における副作用発現頻度

注2：自発報告のため頻度不明

<解説>

消化管穿孔は、VEGFR阻害の結果として認められる可能性が考えられる。

消化管穿孔及び消化管瘻は、国内臨床試験（GIST、RCC、pNET）では認められなかったが、本剤投与により重篤な消化管穿孔が発現する可能性は否定できないことから、「重大な副作用」として注意喚起することとした。

外国臨床試験（RCC）において認められた消化管穿孔（腸管穿孔）2例はいずれもグレード3であり、そのうち1例において本剤の一時的な投与延期に至った。

本剤投与中は、観察を十分行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) QT間隔延長（6.5%）、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）（0.3%^{注1)}）

QT間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1：外国臨床試験における副作用発現頻度

<解説>

国内臨床試験（pNET）³⁾において、グレード3/4のQT間隔延長が1例（8.3%）認められた。

国内臨床試験（pNET）において、500msecを超えるQTc間隔が認められた症例が1例、国内臨床試験（GIST、RCC、pNET）において、ベースラインからの変化量が60msecを上回った症例は2例であった。本剤投与中は、QT延長をきたす可能性のある薬剤と併用している場合は特に、観察を十分に行うこと。

心電図測定によりQT間隔が460～480msec以上に延長している場合は注意すること。異常が認められた場合は、減量、休薬又は投与中止を考慮し、必要に応じて循環器専門医に相談して適切な処置を行うこと。

7) 心不全 (3.2%)、左室駆出率低下 (9.7%)

心不全、左室駆出率低下があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<解説>

受容体チロシンキナーゼ阻害と心機能との関係は、現時点では十分解明されていない。

国内臨床試験 (RCC) における左室駆出率低下のうち1例はグレード3/4であった。

投与開始前と比較して、息切れ等の症状が明らかに悪化している場合は特に注意し、心臓超音波検査により異常が認められた場合は循環器専門医に相談すること。

左室駆出率低下症例の多くは、第2コースまでに発現していた。本剤投与中は、投与初期から心臓超音波検査の結果にも注意しながら観察を十分に行い、心不全の症状が認められる場合は投与を中止すること。心不全の症状がない場合でも、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、休薬又は減量し、適切な処置を行うこと。

■国内臨床試験における左室駆出率低下の1例

副作用	性	年齢	使用理由	発現時の1日投与量	発現日	処置	転帰
左室駆出率低下	男	65	腎細胞癌	25mg	81日目	投与中止	軽快
<ul style="list-style-type: none">・投与開始6日目(第1コース6日目)、血圧上昇(150/100mmHg程度[投与前値:136/87mmHg])のため、投与開始8日目に降圧剤の投与を開始・投与16日目、嘔吐を繰り返し、尿量が低下し、クレアチニンが3.2mg/dL(投与前値:1.2mg/dL)まで上昇・投与開始24日目、尿量が回復し、クレアチニンは1.2mg/dLと投与開始時と同レベルまで回復したため、腎機能の悪化については回復したと判断された・投与開始28日目(第1コース28日目)、血圧111/74mmHg・投与開始81日目(第2コース28日目)、心エコーの結果、左室駆出率が36%(投与前値:61%)まで低下、投与中止と判断された。患者は第2コース開始時から経過観察のため入院管理されていたが、本事象により入院期間が延長するため重篤な副作用と判断された。被験者に自覚症状は特になく、理学的所見上も明らかな心不全の徴候は認められなかったため、経過観察することとなった・投与開始96日目の心エコー検査で、左室駆出率55%まで改善・投与開始108日目の心エコー検査で、左室駆出率52%・投与開始220日目時点の転帰は軽快と判断された (本剤用量:第1コース50mg、第2コース37.5mg・25mg)							

8) 肺塞栓症 (1.2%^{注1)})、深部静脈血栓症 (1.0%^{注1)})

肺塞栓症、深部静脈血栓症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減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1: 外国臨床試験における副作用発現頻度

<解説>

静脈の血栓塞栓性事象は、抗VEGF薬の投与に関連して認められるため、VEGF受容体によるシグナル伝達阻害の結果として認められる可能性がある。発現機序は、現在のところ不明である。

国内臨床試験(GIST、RCC、pNET)では認められなかったが^{*})、本剤の投与により血栓塞栓性の発現が増加する可能性を否定できないことから、「重大な副作用」として注意喚起することとした。

外国臨床試験において、肺塞栓症又は深部静脈血栓症により投与を中止した例はなかった。脳幹部虚血による死亡例が1例認められた。

肺塞栓症では呼吸困難、動悸、胸痛等が、深部静脈血栓症では下肢の腫脹、疼痛等があらわれる。必要に応じて血液検査によるスクリーニングや画像診断を行うこと³⁵⁾。

本剤投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊) GIST、RCC、pNET 以外の他の疾患を対象とした臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない肺塞栓症による死亡例が1例報告されている。

9) 血栓性微小血管症 (頻度不明^{注2)})

血栓性微小血管症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、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注2：自発報告のため頻度不明

<解説>

国内臨床試験 (GIST、RCC、pNET) では認められなかったが、本剤の投与により血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy : TMA) の発現が増加する可能性を否定できないことから、「重大な副作用」として注意喚起することとした。

TMA は、細血管障害性溶血性貧血、破壊性血小板減少及び細血管内血小板血栓を特徴とする病態を指す。検査所見として破碎赤血球、血小板減少、血栓による臓器の機能障害等が認められる。TMA には、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) と溶血性尿毒症症候群 (HUS) が含まれる^{36)、37)}。

本剤投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤を減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【参考】

RCC 患者を対象とした外国医師主導試験 (第 I 相試験) において、本剤 (50mg、4/2 スケジュール) とベバズマブ (遺伝子組換え) (10mg/kg、2 週毎投与) の併用投与 (両剤の標準用量での併用投与) が行われ、TMA を示唆する徴候・症状 (血管内溶血、貧血、血小板減少症、腎機能障害) を示す症例が認められた。これまでに、TMA の発現リスクが高い患者要因等は特定されていない。

(サイトカインを含む他の抗悪性腫瘍薬と本剤との併用について、現時点で有効性及び安全性は確立していない。)

10) 一過性脳虚血発作 (0.6%^{注1)})、脳梗塞 (0.2%^{注1)})

一過性脳虚血発作、脳梗塞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減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1：外国臨床試験における副作用発現頻度

<解説>

外国臨床試験 (GIST、RCC) において、一過性脳虚血発作、脳梗塞が報告されており、国内市販後でも報告されている。異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【症例概要】

・脳梗塞

症例番号 1

患者		1日投与量 投与期間	副作用	転帰
性 年齢	使用理由		経過及び処置	
男 60歳代	腎細胞癌 (肺転移、リンパ節転移)	50mg 21日間	脳梗塞 <前治療歴> なし 投与開始5日前 PS:0。 投与開始日 腎細胞癌(第4期)に対して、本剤50mg/日の投与を開始した(第1コース)。投与初期より目がかすむ、頭がぼやけるとの訴えがあった。 投与21日目 朝、突然に目のちらつきを訴えたため、本剤の内服を中止した。しかし、症状は強くなく、著名な悪化傾向がないため、内服中止のみで経過観察とした。 中止6日後 症状はかなり軽快していたが残存するため、頭部CTを施行したところ、広範囲に梗塞巣を認めた。症状として半盲が判明した。脳外科に相談し、MRIを施行した。症状は消失していないため、経過観察となり、リハビリを開始した。 中止7日後 ホルター心電図で、心室性不整脈、上室性不整脈を認めた。	未回復
	基礎疾患			
	なし			
臨床検査値				
	投与開始5日前	投与21日目	中止6日後	中止9日後
体温(℃)	38.8	37.2	36.8	37.1
心拍数(/分)	84	86	93	93
収縮期血圧(mmHg)	107	125	123	136
拡張期血圧(mmHg)	84	84	75	92
併用薬:ロキソプロフェンナトリウム、ファモチジン				

症例番号 2

患者		1日投与量 投与期間	副作用	転帰
性 年齢	使用理由		経過及び処置	
男 70歳代	腎細胞癌第 4期 (骨転移)	50mg 10日間 ↓ 37.5mg 4日間	ラクナ脳梗塞 <前治療歴> 手術歴：手術歴：腎摘除 薬物治療歴：インターフェロン-α 投与開始6日前 PS：0。 投与開始日 腎細胞癌（第4期）に対して、本剤50mg/日の投 与を開始した（第1コース）。 投与11日目 発熱、歯肉炎が発現したため、本剤は休薬とし （休業日） た。 投与10日後 本剤の投与を37.5mg/日で再開した。 （投与再開日） 右半身の感覚障害ならびに右上・下肢の脱力発 作を認めたため、頭部MRIを施行した結果、ラ 投与再開4日目 クナ梗塞を認めた。 （休業日） 本剤は休薬とした。 オザグレルナトリウム、エダラボン点滴を開始 し、リハビリも開始した。その後、症状の増悪 はなかった。 オザグレルナトリウム、エダラボン点滴は終了 とし、再発予防のためアスピリンを開始した。 日常生活は問題なく、歩行も可能であった。 右上下肢への力の入りにくさが残った。	回復した が後遺症 あり
		基礎疾患 高血圧 肝機能異常 腎機能異常		
臨床検査値				
		投与開始日	投与11日目	
体温 (°C)		35.7	39.2	
心拍数 (/分)		60	95	
収縮期血圧 (mmHg)		143	149	
拡張期血圧 (mmHg)		90	91	
併用薬：アムロジピンベシル酸塩、カンデサルタンシレキセチル、ロキソプロフェンナトリウム、テプレノン、ア ズレンスルホン酸ナトリウム				

11) 播種性血管内凝固症候群 (DIC) (頻度不明^{注2)})

播種性血管内凝固症候群 (DIC) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

注2：自発報告のため頻度不明

<解説>

国内症例の集積状況に基づき、「重大な副作用」の項に新たに DIC を追記し、注意喚起を行うこととした。

本剤投与患者は DIC 発現リスクの1つである腫瘍を有しており、また、本剤投与により血小板減少が高頻度に見られることから、本剤と DIC 発現との関連性を特定するのは困難な場合もある。一方で、本剤投与中に DIC と判断された後、本剤の投与を中止することにより症状改善が認められた症例があることから、時間的経緯より本剤投与との関連を否定することもまた難しいと考えられた。DIC は出血や臓器障害を伴う事象であり、進行した場合には多臓器不全等の重篤な状態に至る可能性も考えられることから、「重大な副作用」として注意喚起を行うこととした。

【症例概要】

・播種性血管内凝固症候群 (DIC)
症例番号 1

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性 年齢	使用理由		経過及び処置		
男 50代	消化管間質腫瘍 (肺転移、膵臓転移、 食道胃腸吻合部転移、左腎転移)	50mg 6日間	播種性血管内凝固 <前治療歴> 手術歴：胃切除、肝・食道空腸吻合部切除、左腎切除 薬物治療歴：メシル酸イマチニブ（最終用量：300mg/日）		回復
	基礎疾患		投与開始1日前 PS：0。 投与開始日 イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍に対して、本剤50mg/日の投与を開始した（第1コース）。 投与7日目 DIC症候群に伴う血小板減少症、肺出血が発現したため、本剤の投与を中止し、メシル酸ガベキサート2,000mg/日の投与を開始した。 AM2：00 自宅にて咯血した。 AM7：30 当院外来を受診した。 AM9：00 Hb：6.9g/dL、WBC：5,500/μL、PLT：2.3万/μLであり、入院となった。 AM10：30 CTにて左肺下葉よりの出血疑いがあった。赤血球10単位、血小板20単位を輸血した。本剤の投与を37.5m/日で再開した。		
	腎機能障害		中止2日後 少量の咯血が持続的にあり、赤血球8単位を輸血した。 中止4日後 突然ベッドより起き上がり、倒れた。呼吸停止しており、挿管人工呼吸管理となった。発熱（38℃台）、血圧70-80mmHgと低値になったため、塩酸ドパミンを投与した。以降、38℃台の発熱を認めた。 中止6日後 喀痰培養により、MRSAが検出された（MRSA肺炎）。 中止10日後 MRSA肺炎に対して、硫酸アルベカシン200mg/日の投与を開始した。 中止20日後 呼吸状態は安定し、人工呼吸器より離脱した。PS：4 中止21日後 DIC症候群に伴う血小板減少症は回復し、肺出血、MRSA肺炎は軽快した。		

臨床検査値

	投与開始 5日前	投与 5日目	投与 7日目 AM9:00	投与 7日目 AM11:00	中止 1日後	中止 2日後	中止 4日後	中止 6日後	中止 7日後	中止 12日後	中止 21日後
体温 (°C)	—	—	—	—	—	—	38℃台	—	—	—	—
ヘモグロビン (g/dL)	9.6	9.7	6.9	6.3	8.9	5.3	8.5	10.9	10.2	10.5	11.0
白血球 (／μL)	3400	4700	5500	3700	3800	4000	3800	5300	2300	8800	8500
好中球 (分類数) (%)	50	59	—	—	79	84	90	79	75	90	91
血小板 (／μL)	200000	109000	23000	95000	32000	56000	51000	82000	95000	85000	382000
プロトロンビン時間 (%)	100	91	46	48	55	65	66	74	68	61	66
INR	1.00	1.06	1.77	1.71	1.52	1.34	1.33	1.23	1.30	1.43	1.35
APTT (sec)	29.8	34.7	35.4	43.0	45.9	39.7	36.4	36.1	42.7	66.8	40.4
トロンボテスト (%)	100<	100<	—	100<	100<	100<	100<	100<	85	78	60
アンチトロンビンⅢ (%)	—	—	—	61	—	—	80	70	81	74	79
ヘパラスチンテスト (%)	155	130	—	61	70	60	82	68	72	77	58
FDP (μg/mL)	14.2	214.2	—	388.7	595.9	377.0	414.4	197.8	22.9	24.1	18.4
フィブリノゲン (mg/dL)	297	195	56	78	84	103	135	283	450	504	401
Dダイマー (μg/mL)	8.1	129.1	—	299.0	506.7	297.5	355.1	170.8	19.4	19.2	12.7
PIC (μg/mL) ※	—	—	—	—	—	—	—	—	1.2	1.7	—
TAT (ng/mL) ※	—	—	—	—	—	—	—	—	—	75.7	16.0
AST (U/L)	33	37	38	30	30	24	27	32	49	37	23
ALT (U/L)	2	11	6	7	7	7	9	11	25	13	18
総ビリルビン (mg/dL)	0.6	0.7	3.6	3.0	3.3	1.5	1.9	1.7	1.9	3.7	2.6
BUN (mg/dL)	17.8	14.3	21.4	18.6	20.1	15.9	14.1	16.6	25.4	25.2	15.1
クレアチニン (mg/dL)	1.24	1.02	1.13	1.03	1.02	0.87	0.96	1.01	1.03	0.83	0.91
CRP (mg/dL)	0.3>	0.4	1.8	1.7	2.2	1.5	2.1	8.6	17.3	13.9	7.4

※PIC：α2プラスミンインヒビター プラスミン複合体、TAT：トロンビン アンチトロンビンⅢ複合体

併用薬：フロセミド、プロチゾラム、大建中湯、クロチアゼパム、エチゾラム、クエン酸モサプリド

症例番号 2

患者		1日投与量 投与期間	副作用								転帰	
性 年齢	使用理由		経過及び処置									
男 60代	腎臓病第3期 (増悪)	50mg 15日間	播種性血管内凝固 <前治療歴> 手術歴：胃全摘出、右副腎摘出 薬物治療歴：テガフル・ウラシル配合剤、ソラフェニブトシル酸塩 投与開始日 腎細胞癌（第4期）に対して、本剤50mg/日の投与を開始した（第1コース）PS：0。 投与15日目（休業日） 全身倦怠感、発熱39℃を認めたため、病院を受診した。受診時、意識清明、JCS（Japan Coma Scale）：0、血圧：128/81mmHg、体温：38.5℃、心拍数：102/分。黄疸もあり、血液検査で肝機能障害、血小板減少を認めた。本剤は休業した。 休業1日後 CRP上昇、肝機能低下があり、ロキソプロフェンナトリウム60mg/日の投与を開始した。 休業2日後 入院となり、補液+強力ネオミノファーゲンシー40mg/日の投与を開始した。 休業3日後 腹部超音波検査を施行したが、異常は認めなかった。フロモキシセフナトリウム1g/日の投与を開始した。 休業5日後 解熱傾向（36.6℃）であった。DICを認めたため、メシル酸ガベキサート500mg/日の投与を開始した。出血症状は認めなかった。 休業8日後 眼底出血を認めたため、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム90mg/日、カリジノゲナーゼ150U/日の投与を開始した。 休業10日後 血小板減少、DICは回復し、肝機能も正常化に向かった。 休業14日後 肝機能異常は軽快した。 休業15日後 発熱、黄疸は回復した。 休業21日後 眼底出血は回復した。PS：0 投与再開日 本剤を37.5mg/日で投与再開した（第2コース）。 投与再開23日目 血小板減少が発現した。 投与再開28日目 本剤の第2コースを終了した。 投与終了15日後 血小板減少は回復した。PS：1								回復	
	基礎疾患											
	高血圧 副腎機能不全											
臨床検査値												
	投与開始 18日前	投与 15日目	休業 2日後	休業 4日後	休業 8日後	休業 10日後	休業 14日後	投与再開 23日目	投与再開 28日目	投与終了 15日後		
体温（℃）	---	39.0	---	---	---	---	---	---	---	---		
ヘモグロビン（g/dL）	15.8	15.9	16.2	14.2	12.7	12.3	12.5	14.1	13.8	11.6		
白血球（/μL）	---	6700	5000	5000	3400	3400	4000	5300	4200	3500		
血小板（/μL）	288000	94000	42000	39000	114000	171000	279000	84000	66000	212000		
プロトロンビン時間 （%）	---	---	---	---	98	102	101	---	---	---		
INR	---	---	---	---	1.01	0.98	0.99	---	---	---		
APTT（sec）	---	---	---	---	45.0	39.0	34.7	---	---	---		
FLP（μg/mL）	---	---	---	---	24.30	12.75	5.05	---	---	---		
フィブリノゲン （ng/dL）	---	---	---	---	310	332	358	---	---	---		
Dダイマー（μg/mL）	---	---	---	---	9.38	4.00	2.11	---	---	---		
AST（U/L）	52	84	155	137	86	63	57	66	62	48		
ALT（U/L）	86	117	200	185	174	140	98	92	82	69		
総ビリルビン（ng/dL）	1.02	1.96	3.19	4.33	1.93	1.52	1.08	1.65	1.75	1.15		
BUN（mg/dL）	---	17.8	22.6	12.1	8.0	7.8	14.1	15.7	16.6	22.9		
クレアチニン（mg/dL）	1.14	1.23	1.58	1.23	1.20	1.15	1.13	1.32	1.31	1.14		
CRP（mg/dL）	---	---	---	---	---	---	0.50	0.14	0.24	0.16		
併用薬：ヒドロコルチゾン、ベシル酸アムロジピン、ロキソプロフェンナトリウム、強力ネオミノファーゲンシー、フロモキシセフナトリウム												

症例番号 3

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性 年齢	使用理由		経過及び処置		
女 60代	腎細胞癌第4期 (肺転移、骨転移)	50mg 17日間	播種性血管内凝固 <前治療歴> 手術歴：左腎全摘出 薬物治療歴：なし		回復
	基礎疾患		投与開始2日前 PS：0。 腎細胞癌（第4期）に対して、本剤50mg/日の投与を開始した。 鼻出血が発現した。		
	なし		投与開始日 投与14日目 投与17日目 (投与中止日) 中止3日後 中止4日後 中止12日後 中止14日後 中止18日後		

臨床検査値

	投与開始 3日前	投与4日目	投与7日目	中止 3日後	中止 4日後	中止 5日後	中止 10日後	中止 19日後
体温 (°C)	---	---	---	36.8	---	---	37.8	---
ヘモグロビン (g/dL)	9.2	12.1	---	7.2	---	---	7.6	8.1
白血球 (/μL)	10310	8560	---	3200	---	---	4270	6130
好中球 (分類数) (%)	77.4	93.2	---	77.2	---	---	75.7	65.3
血小板 (/μL)	4845000	71000	12000	8000	---	---	53000	383000
プロトロンビン時間 (%)	99	---	---	---	---	---	132	---
INR	1.04	---	---	---	0.98	0.96	0.88	---
APTT (sec)	32.4	---	---	---	---	---	36.3	---
アンチトロンビンIII (%)	---	---	---	69	---	---	99	---
FDP (μg/mL)	---	---	---	15.0	40.8	66.4	20.4	---
フィブリノゲン (mg/dL)	---	---	---	168	161	170	262	---
Dダイマー (μg/mL)	---	---	---	8.50	---	---	---	---
AST (U/L)	16	33	---	79	---	---	41	28
ALT (U/L)	19	25	---	43	---	---	42	39
総ビリルビン (mg/dL)	0.4	0.7	---	2.7	---	---	0.9	0.7
BN (mg/dL)	18	13	---	44	---	---	39	34
クレアチニン (mg/dL)	1.00	1.35	---	3.68	---	---	1.24	1.01
CRP (mg/dL)	4.025	6.317	---	21.211	---	---	1.812	1.303

併用薬：ロキソプロフェンナトリウム、レバミピド、尿素、酸化マグネシウム、大建中湯、ゾレドロン酸水和物、塩酸オキシシドン水和物、マレイン酸プロクロルペラジン、プロチゾラム、フロセミド

12) てんかん様発作 (1.1%)、可逆性後白質脳症症候群 (0.2%^{注1)})

てんかん様発作、可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) があらわれることがあるので、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。

注1：外国臨床試験における副作用発現頻度

<解説>

てんかん様発作は脳転移の副作用としてよく見られ、その多くが脳転移と診断される場合の初期症状として認められる。本剤以外の抗 VEGF 薬を投与された患者において RPLS が発現したとの報告もある³⁸⁾。

国内臨床試験 (pNET)³⁾において、てんかん様発作が1例報告されている。本剤投与により、これらの発現が増加する可能性を否定できないことから、「重大な副作用」として注意喚起することとした。

RPLS が疑われた場合には、脳の画像診断 (MRI 等) を実施すること。

RPLS では MRI 検査等により後頭及び頭頂葉領域を中心に広範囲な浮腫性病変が認められるが、降圧療法の開始や原因薬剤の投与中止等の処置により、臨床所見、画像所見が可逆的に消失するとされている。しかしながら、一部には不可逆的で後遺症を呈する例もあるので、注意が必要である^{39)、40)}。本剤投与中は観察を十分に行い、てんかん様発作や RPLS の症状・徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

外国において報告された RPLS の例 (概要) を以下に示す。死亡例はなく、いずれにおいても回復・軽快が見られた。

■外国において報告された RPLS の例 (概要)

性別	年齢 (歳)	発現日*	転帰	性別	年齢 (歳)	発現日*	転帰
女	56	66 日目	回復	女	39	153 日目	回復
女	73	139 日目	回復	女	70	12 日目	軽快
女	67	122 日目	回復	女	81	166 日目	回復
男	75	29 日目	回復	女	56	193 日目	回復
男	19	6 日目	回復	女	54	232 日目	回復

* 投与開始後の日

13) 急性膵炎 (0.9%^{注1)})

急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行うなど観察を十分に行い、膵炎を示唆する症状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。

注1：外国臨床試験における副作用発現頻度

<解説>

国内臨床試験 (GIST、RCC、pNET) において、急性膵炎は認められなかった。リパーゼ増加 49 例 (52.7%) 及び高アミラーゼ血症 36 例 (38.7%) が認められた。

膵炎においては、激しい上腹部痛、発熱、悪心、嘔吐等があらわれる。

本剤投与中は、血中アミラーゼ、リパーゼ等の検査値の推移にも注意しながら十分に観察を行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、絶食、輸液、疼痛管理、感染症等の合併予防など、重症度に応じて適切な処置を行うこと⁴¹⁾。

■非臨床試験

サルを用いた9ヵ月間反復投与毒性試験において、ヒトへの50mg1日1回投与時の血漿中AUC値をやや下回るAUC₀₋₂₄値で、膵腺房細胞の脱顆粒が生じた。また、サルを用いた標的器官への影響に関する毒性発現の機序を検討した試験において、アミラーゼ値の上昇が認められた。

14) 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症(33.3%)、甲状腺機能亢進症(1.1%)があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中に甲状腺機能の検査を行うなど十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。

<解説>

本剤の甲状腺機能への影響に関するメカニズムは未だ明らかになっていない。甲状腺は血管系の組織であるため、本剤の血管新生に及ぼす作用が影響している可能性がある。また、本剤は甲状腺機能に関与する変異型RET遺伝子にコードされる受容体型チロシンキナーゼを阻害する。RETは多発性内分泌腫瘍2A型及び2B型や、家族性甲状腺髄様癌に関与しているため、RETを阻害することにより甲状腺機能低下を引き起こす可能性もある。

国内臨床試験(GIST、RCC、pNET)において認められた甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症は、すべてグレード1/2であった。関連する副作用として、TSH増加8例(8.6%)、甲状腺炎2例(2.2%)、遊離T3減少及びTSH減少各1例(1.1%)が認められた。

本剤投与前にベースラインとして甲状腺機能を確認するとともに、本剤投与中は観察を十分に行い、甲状腺嚙声、粘液水腫様顔貌、腺機能障害が疑われる症状がみられたら検査を行うこと。

甲状腺機能低下症の症状としては、無気力、易疲労感、寒がり、動作緩慢、記憶力低下、嗜眠、便秘、嚙声、粘液水腫様顔貌等が、甲状腺機能亢進症では動悸、息切れ、多汗、暑がり、手指振戦、食欲亢進を伴う体重減少等がみられる。異常が認められた場合には適切な処置を行うこと^{42)、43)、44)}。

■国内臨床試験(GIST、RCC)における甲状腺機能低下症関連事象

本剤投与理由	甲状腺機能低下症関連事象	甲状腺ホルモン補充療法	甲状腺機能低下の可逆性*	本剤投与理由	甲状腺機能低下症関連事象	甲状腺ホルモン補充療法	甲状腺機能低下の可逆性*
	発現日(投与後日数)	有無	有無		発現日(投与後日数)	有無	有無
GIST	629	無	有	RCC	195	有	無
	356	有	無		111	無	有
	153	無	無		13	有	無
	153	無	無		86	無	無
	384	有	無		55	有	無
	97	無	無		48	有	無
					15	有	無
					13	有	無
					232	有	無
					23	無	無
					83	有	無
					98	有	無
					13	有	無

*甲状腺ホルモン補充療法等の治療を行うことなく回復/改善が見られた場合、可逆性「有」とした

15) 肝不全、肝機能障害、黄疸

肝不全 (0.3%^{注1)})、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP 上昇を伴う肝機能障害 (59.1%)、血中ビリルビンの増加 (28.0%)、黄疸 (1.2%^{注1)}) があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬、又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注1：外国臨床試験における副作用発現頻度

<解説>

国内臨床試験 (GIST、RCC、pNET) において、肝不全及び黄疸は認められなかった。肝機能異常が55例 (59.1%)、血中ビリルビン増加が26例 (28.0%) に認められた。

固形癌を対象とした外国臨床試験において、肝不全が1%未満に認められた。

本剤投与中は、肝機能検査値の推移にも注意して観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

16) 間質性肺炎 (2.2%)

間質性肺炎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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<解説>

国内臨床試験において (RCC)²⁾、間質性肺炎 (グレード3/4) が1例報告された。本剤投与中止後、ステロイド療法により回復した。

外国臨床試験においては、間質性肺炎は認められなかった。

本剤投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

臨床症状は多彩であり、診断は困難である。呼吸困難 (息切れ)、乾性咳嗽、発熱等の症状や、捻髪音、SpO₂低下、PaO₂低下等の観察所見が認められたら、胸部 X 線・胸部 CT (HRCT) による評価を行い、肺野陰影の悪化、特にスリガラス状陰影や網状陰影が認められる場合には、すぐに本剤の投与を中止し、迅速に呼吸器内科医等の専門医へ紹介すること。

その後の診断は呼吸器専門医の指示に従って進め、治療に関しても、呼吸器専門医に相談の上、パルス療法を含めたステロイド剤投与等の適切な処置を行うこと。

投与開始前に胸部 X 線・胸部 CT (HRCT) 像、間質性肺炎マーカー (KL-6、SP-D、SP-A 等) の評価をしておくこと、発生時の診断に役立つと考えられる。

■ 国内臨床試験において間質性肺炎が認められた 1 例

副作用	性	年齢	使用理由	発現時の 1 日投与量	発現日	処置	転帰
間質性肺炎 急性腎不全 (肝機能異常、高アマミラーゼ血症、高ビリルビン血症、肺水腫も発現)	男	77	腎細胞癌	50mg	16 日目、 17 日目 /52 日目	投与中止、ステロイド 剤投与	回復
<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与開始 14 日目 (第 1 コース 14 日目) に 39℃ 台の発熱、倦怠感、高血圧 (180-190/100mmHg、症状なし)、皮膚変色、尿蛋白 (2+) 及び尿潜血 (2+) が認められ、臨床検査ではグレード 3 (AST、T-Bil、アマミラーゼ) 及びグレード 2 (クレアチニン及び ALT) の異常が認められたため、本剤投与中止。経過観察のため入院 ・ 入院後も尿量減少が継続したため、脱水状態も考慮し、持続点滴開始。利尿効果を期待しドパミン (1 μg/min/kg) 投与も開始したが尿量減少 (11ml/hr) が改善しなかったため、フロセミド (1A) 投与を開始 ・ 投与開始 16 日目、クレアチニン値は更に上昇 (5.80mg/dL [投与前値: 1.54mg/dL]、グレード 4)。低浸透圧尿で尿中 Na 排泄量も多く腎性腎不全と考えられた。同日夕方、発熱 (38.0℃) あり。尿量は約 40-50ml/hr と改善傾向。尿中 Na、NAG、β 2MG の排泄が増加し、尿管障害を認めた。クレアチニン上昇 (7.35mg/dL、グレード 4)。代謝性アシドーシスを認めた ・ 投与開始 17 日目、腎機能が増悪 (クレアチニン: 7.35mg/dL、グレード 4、BUN72mg/dL [投与前値: 26mg/dL]) し、代謝性アシドーシスがやや悪化した。薬剤アレルギーの可能性があったため、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム (100mg) 投与開始。同日夕方、体重増加を認めた ・ 投与開始 19 日目、尿量は改善したが、クレアチニン高値 (7.85mg/dL、グレード 4) 継続。同日夕方、クレアチニンは低下傾向 (6.75mg/dL、グレード 3)。肝機能もさらに改善 ・ 投与開始 22 日目、肝機能、腎機能は軽快 ・ 投与開始 27 日目、クレアチニン: 1.96mg/dL、BUN: 33mg/dL、AST: 19U/L (投与前値: 22U/L)、ALT: 55U/L (投与前値: 16U/L)、LDH: 190U/L (投与前値: 162U/L) と肝機能はほぼ正常化 ・ 投与開始 31 日目、クレアチニン (1.73mg/dL) は本剤投与前のレベルまで回復し、急性腎不全は回復したと判断された ・ 投与開始 17 日目 (第 1 コース 17 日目) に CT スキャンにより呼吸器内科にて間質性肺炎と診断された。抗菌薬投与及び 3 日間のパルス療法が行われ、その後プレドニゾン 60mg/日の投与が行われた。好酸球数の増加は認められなかった。患者は速やかに改善し、間質性の浸潤像は肺水腫による可能性が強いと考えられた ・ ステロイドの投与は漸減され、投与開始 43 日目に第 2 コースの投与を開始 ・ 投与開始 52 日目に間質性肺炎が再度発現。同日夕方に震えがあったが、呼吸困難はなし。頭部 CT 検査の結果、頭蓋内に出血や明らかな梗塞巣はなし。胸部 CT 検査の結果、右中葉・左舌区・両側下葉主体にスリガラス影が再度出現し、両側肺底部には限局した浸潤影様の肺野濃度上昇も出現。間質性変化の増強が示唆され、薬剤性肺障害を含む間質性肺炎の増強が疑われた。白血球数は 12900/μL (投与前値: 6100/μL)、CRP は 7.23mg/dL (投与前値は不明) に上昇、PO₂ は低下。同日より本剤を投与中止 ・ 投与開始 53 日目、血圧は 100mmHg/60mmHg、聴診はほぼ正常 ・ 投与開始 54 日目、前日から排尿がないため補液を負荷し、バルーンカテーテルを留置。発熱があり (39.4℃)、やや顔面浮腫が認められたが、圧痕浮腫はなし。SpO₂ は 93%。酸素投与 (経鼻、3L) を開始。白血球数 10400/μL、CRP は 7.73mg/dL、クレアチニン値は低下 (2.05mg/dL、投与前値 1.54mg/dL) ・ 投与開始 55 日目、呼吸器内科を受診し、胸部 CT 検査により軽度ではあるが間質性変化が認められたことから、間質性肺炎が示唆された。ステロイド投与前の KL-6 検査結果は正常 (197U/mL)。同日よりプレドニゾン 60mg の内服治療を開始 ・ 本剤投与開始 59 日目、呼吸困難感がなくなったことから、本剤投与開始 62 日目にプレドニゾンを 30mg/日に減量 ・ 本剤投与開始 70 日目、胸腹部・骨盤部 CT 検査の結果、肺野のスリガラス状陰影はあまり目立たなくなり、呼吸困難感はなくなった ・ プレドニゾンは以降段階的に減量して、本剤投与開始 82 日目には完全に投与を中止 							

	<ul style="list-style-type: none"> ・投与開始 72 日目に退院 ・投与開始 114 日目、呼吸器内科を受診した際の胸部 CT 検査ではスリガラス影の出現なし、薬剤性肺障害は回復と考えられた。血液ガス所見は悪いが SpO₂ は 97%。呼吸器内科医は間質性肺炎が治癒したと判断した ・間質性肺炎との最終判断は、画像及び臨床経過に基づき下された。肺生検は行われておらず、他の診断の可能性も完全には除外できなかった（例：敗血症、DIC、肝臓の炎症に関連したびまん性間質性肺疾患（肺水腫あるいは ARDS を含む）） <p>（本剤用量：第 1 コース 50mg、第 2 コース 37.5mg）</p>
--	--

17) 急性腎不全 (1.1%)

急性腎不全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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<解説>

国内臨床試験 (RCC)²⁾において認められた急性腎不全 1 例は、グレード 3/4 であった。本剤投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

18) ネフローゼ症候群 (3.2%)

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い、ネフローゼ症候群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。

<解説>

国内臨床試験 (GIST)¹⁾において、グレード 3/4 のネフローゼ症候群が 2 例 (2.5%) に認められ、国内臨床試験 (pNET)³⁾では 1 例 (8.3%) に認められた。国内臨床試験 (GIST、RCC) において、蛋白尿は 14 例 (17.3%) に認められ、そのうち 3 例 (3.7%) はグレード 3/4 であった。本剤投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

19) 横紋筋融解症 (頻度不明^{注2)})、ミオパシー (0.1%^{注1)})

横紋筋融解症、ミオパシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

注 1)：外国臨床試験における副作用発現頻度

注 2)：自発報告のため頻度不明

<解説>

国内臨床試験 (GIST、RCC、pNET) での発現例は認められなかった。関連する事象として、筋痛 10 例 (10.8%)、CK (CPK) 増加 3 例 (3.2%)、筋力低下 2 例 (2.2%) が認められた。

国内及び外国市販後において、横紋筋融解症が、外国臨床試験 (RCC) においてミオパシーが報告されている。

本剤投与時は、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

20) 副腎機能不全 (0.3%^{注1)})

副腎機能不全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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1：外国臨床試験における副作用発現頻度

<解説>

国内臨床試験 (GIST、RCC、pNET) での発現例は認められなかった。

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。(「VIII-15. その他の注意 (3)」参照)

副腎機能不全では、易疲労、脱力感、食欲不振、低血圧症状などがあらわれる。一般検査では、貧血、好酸球増加、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低血糖などがよくみられる⁴⁵⁾。

本剤投与時は、観察を十分に行い、副腎機能不全が疑われた場合は、血中 ACTH (副腎皮質刺激ホルモン)、血中コルチゾール等のホルモンの基礎値を測定し、各種負荷試験や画像所見により診断すること⁴⁶⁾。また、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

21) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明^{注2)})

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。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。

注2：自発報告のため頻度不明

<解説>

国内及び外国市販後において腫瘍崩壊症候群が報告されている。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。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。

【症例概要】

・腫瘍崩壊症候群

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰		
性 年齢	使用理由		経過及び処置				
女 40歳代	腎細胞癌第4期 (骨転移、肺転移)	37.5mg 9日間	腫瘍崩壊症候群		死亡		
	基礎疾患 なし		<前治療歴>	なし			
			投与開始12日前	CT検査にて腎細胞癌(第4期、T4N2M1)の原発巣は131.43mm、体積として1,210mLであった。PS:0。			
			投与開始日	腎細胞癌に対して、本剤37.5mg/日の投与を開始した。			
			投与7日目	肝機能障害(grade 2)が発現した。触診上、原発腫瘍は明らかに軟化していた。			
			投与8日目	倦怠感(grade 3)が発現した。			
			投与9日目 (発現日)	肝機能障害(grade 4)、高尿酸血症(grade 4)、食欲不振(grade 3)、血小板減少(grade 2)、糸球体濾過量(eGFR)低下(grade 1)が発現した。本剤の投与を中止した。			
			中止1日後	eGFR低下(grade 2)、高カリウム血症(grade 1)、アシドーシス(grade 1)が発現した。			
			中止2日後	血小板減少(grade 3)、高カリウム血症(grade 2)、アシドーシス(grade 3)が発現した。			
			中止4日後	低カルシウム血症(grade 2)が発現した。			
			中止5日後	血小板減少(grade 4)が発現した。			
			中止6日後	高カリウム血症(grade 3)が発現した。これまでの間、肝庇護剤、利尿剤投与、電解質補正、アシドーシス補正、栄養補給などにより対処していたが、突然徐脈となり、同日心肺停止となった。蘇生後ICU管理を行った。			
			中止7日後	CT検査にて原発巣は123.54mmであり、腫瘍体積は-160mL(-13%)の縮小を認めた。			
			中止44日後	多臓器不全のため死亡した。			
臨床検査値							
			投与開始8日前	投与9日目 (発現日)	中止2日後	中止6日後	
			WBC (cells/mm ³)	5930	5560	9930	20740
			AST (IU/L)	24	1237	11760	1519
			ALT (IU/L)	19	368	3281	892
			ALP (IU/L)	298	322	592	533
			LDH (IU/L)	155	2277	15651	1740
			γ-GIP (IU/L)	—	43	89	—
			T-Bil (mg/dL)	0.6	1.9	2.2	3.5
			BUN (mg/dL)	9.5	22.5	33.9	34.5
			Cr (mg/dL)	0.5	0.7	1.2	1.5
			尿酸 (mg/dL)	—	10.1	12.6	—
			Na (mEq/L)	137	134	128	142
			K (mEq/L)	4.3	4.6	5.9	6.8
			Cl (mEq/L) 1	100	96	92	100
			Ca (mEq/L)	8.8	8.9	8.3	7.6
			CRP (mg/dL)	12.38	—	12.74	31.1
併用薬: カルボシステイン、ジメモルファンリン酸塩、レボフロキサシン水和物、コデインリン酸塩水和物、ウルソデオキシコール酸、ドンペリドン							

22) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明^{注2)}）、多形紅斑（頻度不明^{注2)}）

皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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し、適切な処置を行うこと。

注2：自発報告のため頻度不明

<解説>

国内及び外国市販後において、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑が報告されているため、「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行うこととした。本剤投与中は、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し、適切な処置を行うこと。

【症例概要】

・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）

患者		1日投与量 投与期間	副作用	転帰	
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男 70歳代	腎細胞癌 (結腸癌、 リンパ節 転移)	37.5mg 12日間	スティーブンス・ジョンソン症候群	回復	
			<前治療歴>		
			手術歴：根治的右腎摘除術、S状結腸切除術		
			投与開始5日前		本剤投与目的で入院した。
			投与開始1日前		PS：1。
			投与開始日		腎細胞癌に対して本剤37.5mg/日の投与を開始した。
			投与12日目 (発現日)		10時、全身そう痒感を訴えた。 18時頃、意識状態の低下、言葉がうまく出てこない（構語障害）、尿失禁もあり、歩けなかった（歩行障害）。本剤の投与を中止した。
			中止1日後		8時、胸腹部・背部・上腕・口角・顎に発赤が出現し、眼脂、口内痛もあった。 10時30分頃、体温が38度に上昇した。 夕方、皮膚科を受診した。スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）の疑いと診断し、左上腕の皮膚生検を施行した。脳CTでは出血・梗塞なく、MRIでは加齢性変化のみであった。眼科も往診し、点眼薬を処方された。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1000mg/日の投与を開始した。 【診断時の皮膚症状】 皮疹の性状：紅い、点状～斑状、体幹に強く、四肢にも軽度、眼球結膜（発赤、眼脂）、口囲びらん、口腔粘膜発赤 水疱形成：なし 粘膜疹：あり（口腔粘膜発赤、結膜充血） 自覚症状：あり（皮膚そう痒感）
			中止2日後		発疹は持続、失禁も持続、ろれつは回らないままであった。
			中止3日後		メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの投与を終了した。
			中止4日後		発疹の増悪はなかった。ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム30mg/日の投与を開始した。
			中止5日後		発疹は軽減していた。
			中止7日後		ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムを20mg/日に減量した。
			中止8日後		ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムの投与を終了した。
			中止9日後		病理所見もSJSとして矛盾しなかった。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム30mg/日の投与を開始した。
中止12日後	構語障害は継続した。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを20mg/日に減量した。				
中止15日後	神経精神科を受診した。パーキンソン病ではないが、認知症はあると診断した。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを10mg/日に減量した。				
中止17日後	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの投与を終了した。				
中止18日後	皮疹は中央の皮下出血斑のみで消退した。SJSは治癒したものと考えられた。構語障害と歩行障害は軽減しているが継続していた。				
中止19日後	SJSは回復した。				
中止28日後	近医、神経内科を受診した。構語障害は全身状態の低下および軽度の脳血管性認知症が原因であり、歩行障害は廃用症候群の可能性が高いとのことであった。				
中止42日後	構語障害と歩行障害は軽度に存在しているが、退院可能な状態となった。				
併用薬：センノシド、炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム					

【症例概要】

・多形紅斑

患者		1日投与量 投与期間	副作用	転帰
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男 70歳代	腎細胞癌 (肺転移、 脳転移)	37.5mg 16日間	<p>多形紅斑</p> <p><前治療歴> 手術歴：腎摘除術、脳頭蓋内腫瘍摘出術 放射線治療歴：脳（γナイフ） 薬物治療歴：ソラフェニブトシル酸塩</p> <p>投与開始1日前 PS：1。血小板79,000/μL。</p> <p>投与開始日 腎細胞癌に対して本剤37.5mg/日の投与を開始した。</p> <p>投与15日目 (発現日) 多形性紅斑および血小板減少(Grade3)が出現し、入院期間の延長を要した。 【診断時の皮膚症状】 皮疹の性状：発赤、膨疹、全身性 水疱形成：なし 粘膜疹：なし 自覚症状：あり(かゆみ)</p> <p>投与16日目 本剤の投与を中止した。</p> <p>中止2日後 ステロイド外用剤の投与を開始した。</p> <p>中止19日後 多形性紅斑は消失した。血小板は63,000/μL(Grade2)に回復した。</p>	回復
併用薬：バルプロ酸ナトリウム、ファモチジン、酸化マグネシウム、タムスロシン塩酸塩、タクシャ・ソウジュツ・チョレイ・ブクリョウ・ケイヒ				

患者		1日投与量 投与期間	副作用	転帰
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 70歳代	腎細胞癌 (肺転移)	50mg 12日間	<p>多形紅斑</p> <p><前治療歴> 手術歴：腎全摘除術、肺手術 薬物治療歴：インターフェロンα、ソラフェニブトシル酸塩</p> <p>投与開始約8~9カ月前 腎細胞癌に対してソラフェニブトシル酸塩を投与し、多形紅斑が出現した。</p> <p>投与開始1日前 PS：1。血小板240,000/μL。</p> <p>投与開始日 腎細胞癌に対して本剤50mg/日の投与を開始した。</p> <p>投与11日目 血小板減少が発現した(107,000/μL)。</p> <p>投与12日目 (発現日) 多形紅斑(Grade4)が発現し、入院期間の延長を要した。両側上肢・大腿部に小形紅斑が散在した。そう痒はなかった。肝障害(Grade3)、黄疸(Grade3)が発現した。本剤の投与を中止した。</p> <p>中止3日後 皮膚科を受診した。対症療法としてオロパタジン塩酸塩、ベタメタゾン吉草酸エステル、ヘパリン類似物質を処方した。血小板35,000/μL(Grade3)となり、入院期間の延長を要した。</p> <p>中止9日後 血小板減少は軽快した(204,000/μL)。</p> <p>中止14日後 多形紅斑の症状は軽快し、退院した。肝障害、黄疸も軽快していた。</p>	軽快
併用薬：なし				

患者		1日投与量 投与期間	副作用	転帰
性 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女 70歳代	腎細胞癌 (肺転移)	37.5mg 28日間	<p>多形紅斑</p> <p><前治療歴> 手術歴：開放右腎摘除術</p> <p>投与開始48日前 血小板 270,000/μL、CRP 0.12mg/dL。</p> <p>投与開始3日前 PS：0</p> <p>投与開始日 腎細胞癌に対して本剤 37.5mg/日の投与を開始した。</p> <p>投与13日目 (発現日) 多形紅斑を全身に認め、そのまま経過観察とした。入院期間の延長を要した。</p> <p>投与14日目 血小板減少を認めた (51,000/μL)。その後、血小板 42,000/μLまで減少したが、自然寛解した。肝機能障害を認め、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩の投与を開始した。熱発 (39℃) と CRP 高値 (17.39mg/dL) を認めたが、状態は自然軽快した。</p> <p>投与28日目 本剤の投与を中止した。グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩の投与を終了した。血小板 266,000/μL、CRP 0.18mg/dL。</p> <p>中止2日後 多形紅斑、血小板減少、肝機能障害は回復した。</p>	回復
併用薬：ハロペリドール、アムロジピンベシル酸塩				

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	20%以上	2%以上～20%未満	2%未満	頻度不明 ^{注)}
感染症	上気道炎 (24.7%)	ウイルス感染、麦粒腫、真菌感染、耳部感染、爪囲炎、肺炎、尿路感染、毛包炎	気管支炎、蜂巣炎、歯瘻、感染性腸炎	口腔感染
血液	リンパ球数減少 (57.0%)	好酸球数増加	血中エリスロポエチン増加、単球数減少	
内分泌		TSH 増加、甲状腺炎	TSH 減少、遊離 T3 減少、エストラジオール増加	
代謝	食欲不振 (66.7%)、リパーゼ増加 (52.7%)、低アルブミン血症 (43.0%)、高アマラーゼ血症 (38.7%)、低リン酸血症 (23.7%)、低蛋白血症 (21.5%)	低カルシウム血症、脱水、高尿酸血症、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低血糖症、高カルシウム血症、低クロール血症、高ナトリウム血症	アルカローシス、テタニー、血中トリグリセリド増加、高リン酸血症、低マグネシウム血症、糖尿病悪化、血中アマラーゼ減少、高コレステロール血症、高脂血症、グリコヘモグロビン増加	
精神系		不眠症	抑うつ気分	不安
神経系	味覚異常 (49.5%)、頭痛 (28.0%)	めまい、味覚消失、しびれ感、意識消失、振戦	ニューロパシー、回転性めまい、平衡障害、記憶障害、認知障害、傾眠、思考力低下	錯感覚、知覚過敏、嗜眠
眼		結膜炎、眼脂、流涙増加、霧視	黄斑浮腫、眼乾燥、眼瞼炎、光視症、視覚障害、深径覚の変化、白内障、涙腺刺激症状、眼の異物感、睫毛変色	眼球浮腫
耳		耳鳴	耳介腫脹	
心血管系		動悸、心嚢液貯留、心房細動、上室性不整脈	徐脈、心筋症、頻脈、ほてり、心筋梗塞	
呼吸器		発声障害、鼻炎、咳嗽、胸水、呼吸困難、鼻乾燥、しゃっくり	一酸化炭素拡散能減少、湿性咳嗽、低酸素症、努力呼気量減少、肺水腫、鼻痛、鼻浮腫、	
消化器	下痢 (63.4%)、口内炎 (52.7%)、悪心 (47.3%)、歯肉炎 (28.0%)、嘔吐 (25.8%)、口唇炎 (22.6%)、腹痛 (21.5%)	消化不良、肛門直腸障害 [肛門炎、肛門潰瘍等]、便秘、腹部不快感、痔核、舌炎、腹部膨満、歯周炎、腹水、口のしびれ感、嚥下障害、胃炎、口唇乾燥、胃腸炎、逆流性食道炎	口内乾燥、おくび、口腔内浮腫、歯肉萎縮、痔瘻、変色便、胃酸過多、胃腸障害、歯痛、齲歯、唾液分泌低下	鼓腸、消化管潰瘍、食道炎
肝臓		脂肪肝		
皮膚	皮膚変色 (73.1%)、手足症候群 (68.8%)、発疹 (46.2%)、顔面浮腫 (35.5%)	脱毛症、そう痒症、紅斑、皮膚乾燥、皮膚炎、紫斑、皮膚剥脱、爪の異常、湿疹、毛髪色素脱失、毛髪変色、ざ瘡、爪変色、蕁麻疹、皮膚びらん	過角化、硬結、水疱、多汗症、皮膚障害、皮膚色素脱失、皮膚疼痛、皮下結節、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、筋痛、関節痛、筋痙縮、筋硬直、筋力低下、骨痛	関節炎、関節腫脹、単径部痛、筋緊張	
腎臓	血中クレアチニン増加 (38.7%)、蛋白尿 (20.4%)	BUN 増加、血尿、着色尿、排尿困難、腎機能障害	血中クレアチニン減少、水腎症、膿尿、頻尿、血中クレアチン増加	
生殖器		性器潰瘍、不規則月経	月経過多、月経遅延	
その他	疲労 (63.4%)、LDH 増加 (44.1%)、浮腫 (44.1%)、発熱 (35.5%)、ALP 増加 (23.7%)、倦怠感 (23.7%)	体重増加、CRP 増加、体重減少、粘膜炎、悪寒、胸痛、CK (CPK) 増加、口渇、熱感	創傷治癒遅延、粘膜乾燥、無力症、疼痛、PO ₂ 低下、血中二酸化炭素増加、血胸、創合併症、血管拡張、胸部不快感、握力低下、異常感	過敏症

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明

<解説>

多様な副作用があらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧表

国内臨床試験（93例）において見られた副作用（GIST、RCC、pNET 集計）

	添付文書用語	n (%)		添付文書用語	n (%)
重大な副作用	QT 間隔延長	6 (6.5)		眼の異物感	1 (1.1)
	てんかん様発作	1 (1.1)		睫毛変色	1 (1.1)
	ネフローゼ症候群	3 (3.2)	筋骨格系		
	AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP 上昇を伴う肝機能障害	55 (59.1)		筋骨格痛	17 (18.3)
	血中ビリルビンの増加	26 (28)		筋痛	10 (10.8)
	間質性肺炎	2 (2.2)		関節痛	5 (5.4)
	急性腎不全	1 (1.1)		筋痙縮	3 (3.2)
	甲状腺機能低下症	31 (33.3)		筋硬直	2 (2.2)
	甲状腺機能亢進症	1 (1.1)		筋力低下	2 (2.2)
	高血圧	55 (59.1)		関節炎	1 (1.1)
	血小板減少	77 (82.8)		関節腫脹	1 (1.1)
	好中球減少	74 (79.6)		単径部痛	1 (1.1)
	白血球減少	73 (78.5)		骨痛	2 (2.2)
	貧血	55 (59.1)		筋緊張	1 (1.1)
	左室駆出率低下	9 (9.7)	血液		
	結膜出血	1 (1.1)		リンパ球数減	53 (57)
	口腔内出血	6 (6.5)		好酸球数増加	2 (2.2)
	腫瘍出血	1 (1.1)		血中エリスロポエチン増加	1 (1.1)
	消化管出血	7 (7.5)		単球数減少	1 (1.1)
	性器出血	2 (2.2)	呼吸器		
	皮下出血	15 (16.1)		発声障害	13 (14)
	鼻出血	22 (23.7)		鼻炎	12 (12.9)
	喀血	3 (3.2)		咳嗽	10 (10.8)
	心不全	3 (3.2)		胸水	8 (8.6)
				呼吸困難	8 (8.6)
	感染症			鼻乾燥	3 (3.2)
		上気道炎	23 (24.7)	しゃっくり	2 (2.2)
	ウイルス感染	6 (6.5)	鼻痛	1 (1.1)	
	麦粒腫	3 (3.2)	一酸化炭素拡散能減少	1 (1.1)	
	耳部感染	2 (2.2)	湿性咳嗽	1 (1.1)	
	爪囲炎	2 (2.2)	低酸素症	1 (1.1)	
	尿路感染	2 (2.2)	努力呼吸量減少	1 (1.1)	
	肺炎	2 (2.2)	肺水腫	1 (1.1)	
	毛包炎	2 (2.2)	鼻浮腫	1 (1.1)	
	気管支炎	1 (1.1)	耳		
	歯肉膿瘍	1 (1.1)		耳鳴	3 (3.2)
	蜂巣炎	1 (1.1)		耳介腫脹	1 (1.1)
	真菌感染	3 (3.2)	消化器		
	歯瘻	1 (1.1)		下痢	59 (63.4)
	感染性腸炎	1 (1.1)		口内炎	49 (52.7)
				悪心	44 (47.3)
肝臓				歯肉炎	26 (28)
	脂肪肝	2 (2.2)		嘔吐	24 (25.8)
眼				口唇炎	21 (22.6)
	結膜炎	9 (9.7)		腹痛	20 (21.5)
	眼脂	3 (3.2)		消化不良	16 (17.2)
	流涙増加	3 (3.2)		肛門直腸障害 [肛門炎、肛門潰瘍等]	15 (16.1)
	霧視	2 (2.2)		便秘	14 (15.1)
	黄斑浮腫	1 (1.1)		腹部不快感	10 (10.8)
	眼乾燥	1 (1.1)		痔核	9 (9.7)
	眼瞼炎	1 (1.1)		舌炎	8 (8.6)
	光視症	1 (1.1)		腹部膨満	7 (7.5)
	視覚障害	1 (1.1)		歯周炎	6 (6.5)
	深径覚の変化	1 (1.1)		腹水	6 (6.5)
	白内障	1 (1.1)		口のしびれ感	5 (5.4)
	涙腺刺激症状	1 (1.1)			

	添付文書用語	n (%)
	胃炎	4 (4.3)
	嚥下障害	4 (4.3)
	胃腸炎	3 (3.2)
	逆流性食道炎	3 (3.2)
	口唇乾燥	3 (3.2)
	おくび	1 (1.1)
	胃潰瘍	1 (1.1)
	口腔内浮腫	1 (1.1)
	口内乾燥	1 (1.1)
	歯肉萎縮	1 (1.1)
	痔瘻	1 (1.1)
	変色便	1 (1.1)
	胃酸過多	1 (1.1)
	胃腸障害	1 (1.1)
	歯痛	1 (1.1)
	唾液分泌低下	1 (1.1)
	齦歯	1 (1.1)
心血管系		
	動悸	4 (4.3)
	心嚢液貯留	2 (2.2)
	心房細動	2 (2.2)
	ほてり	1 (1.1)
	徐脈	1 (1.1)
	心筋症	1 (1.1)
	頻脈	1 (1.1)
	上室性不整脈	2 (2.2)
	心筋梗塞	1 (1.1)
神経系		
	味覚異常	46 (49.5)
	頭痛	26 (28)
	めまい	9 (9.7)
	味覚消失	7 (7.5)
	しびれ感	4 (4.3)
	意識消失	4 (4.3)
	振戦	2 (2.2)
	ニューロパシー	1 (1.1)
	回転性めまい	1 (1.1)
	記憶障害	1 (1.1)
	傾眠	1 (1.1)
	思考力低下	1 (1.1)
	認知障害	1 (1.1)
	平衡障害	1 (1.1)
腎臓		
	血中クレアチニン増加	36 (38.7)
	蛋白尿	19 (20.4)
	BUN 増加	8 (8.6)
	血尿	5 (5.4)
	着色尿	3 (3.2)
	排尿困難	3 (3.2)
	腎機能障害	2 (2.2)
	血中クレアチニン減少	1 (1.1)
	水腎症	1 (1.1)
	膿尿	1 (1.1)
	血中クレアチン増加	1 (1.1)
	頻尿	1 (1.1)
生殖器		
	性器潰瘍	5 (5.4)
	不規則月経	2 (2.2)
	月経過多	1 (1.1)

	添付文書用語	n (%)
	月経遅延	1 (1.1)
精神系		
	不眠症	4 (4.3)
	抑うつ気分	1 (1.1)
代謝		
	食欲不振	62 (66.7)
	リパーゼ増加	49 (52.7)
	低アルブミン血症	40 (43)
	高アマラーゼ血症	36 (38.7)
	低リン酸血症	22 (23.7)
	低蛋白血症	20 (21.5)
	低カルシウム血症	18 (19.4)
	脱水	14 (15.1)
	高尿酸血症	13 (14)
	高血糖	9 (9.7)
	高カリウム血症	8 (8.6)
	低カリウム血症	7 (7.5)
	低ナトリウム血症	6 (6.5)
	低血糖症	5 (5.4)
	高カルシウム血症	4 (4.3)
	低クロール血症	3 (3.2)
	高ナトリウム血症	2 (2.2)
	アルカローシス	1 (1.1)
	テタニー	1 (1.1)
	血中トリグリセリド増加	1 (1.1)
	高リン酸塩血症	1 (1.1)
	低マグネシウム血症	1 (1.1)
	糖尿病悪化	1 (1.1)
	グロコヘモグロビン増加	1 (1.1)
	血中アマラーゼ減少	1 (1.1)
	高コレステロール血症	1 (1.1)
	高脂血症	1 (1.1)
内分泌		
	TSH 増加	8 (8.6)
	甲状腺炎	2 (2.2)
	TSH 減少	1 (1.1)
	エストラジオール増加	1 (1.1)
	遊離 T3 減少	1 (1.1)
皮膚		
	皮膚変色	68 (73.1)
	手足症候群	64 (68.8)
	発疹	43 (46.2)
	顔面浮腫	33 (35.5)
	脱毛症	13 (14)
	そう痒症	12 (12.9)
	紅斑	10 (10.8)
	皮膚乾燥	9 (9.7)
	皮膚炎	8 (8.6)
	紫斑	6 (6.5)
	爪の異常	5 (5.4)
	皮膚剥脱	5 (5.4)
	湿疹	4 (4.3)
	毛髪色素脱失	3 (3.2)
	毛髪変色	3 (3.2)
	ざ瘡	2 (2.2)
	爪変色	2 (2.2)
	皮膚びらん	2 (2.2)
	蕁麻疹	2 (2.2)
	過角化	1 (1.1)

	添付文書用語	n (%)
	硬結	1 (1.1)
	水疱	1 (1.1)
	多汗症	1 (1.1)
	皮下結節	1 (1.1)
	皮膚障害	1 (1.1)
	皮膚色素脱失	1 (1.1)
	皮膚疼痛	1 (1.1)
	被角血管腫	1 (1.1)
	爪甲脱落症	1 (1.1)
その他		
	疲労	59 (63.4)
	LDH 増加	41 (44.1)
	浮腫	41 (44.1)
	発熱	33 (35.5)
	ALP 増加	22 (23.7)
	倦怠感	22 (23.7)
	体重増加	9 (9.7)
	CRP 増加	8 (8.6)
	体重減少	8 (8.6)
	悪寒	4 (4.3)
	胸痛	4 (4.3)
	粘膜炎	4 (4.3)
	CK (CPK) 増加	3 (3.2)
	口渇	3 (3.2)
	熱感	2 (2.2)
	PO ₂ 低下	1 (1.1)
	血胸	1 (1.1)
	血中二酸化炭素増加	1 (1.1)
	創合併症	1 (1.1)
	創傷治癒遅延	1 (1.1)
	粘膜乾燥	1 (1.1)
	無力症	1 (1.1)
	疼痛	1 (1.1)
	握力低下	1 (1.1)
	異常感	1 (1.1)
	胸部不快感	1 (1.1)
	血管拡張	1 (1.1)

1) 国内臨床試験においてみられた副作用 (GIST:CTCAE ver. 2.0、RCC:CTCAE ver. 3.0により集計)

器官分類	副作用	合計 (n=81)		GIST (n=30)		RCC (n=51)	
		全グレード n (%)	グレード 3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード 3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード 3/4 n (%)
胃腸障害	おくび	1 (1.2)		1 (3.3)			
	リパーゼ増加	42 (51.9)	26 (32.1)	10 (33.3)	6 (20.0)	32 (62.7)	20 (39.2)
	悪心	36 (44.4)	2 (2.5)	13 (43.3)		23 (45.1)	2 (3.9)
	胃炎	3 (3.7)		1 (3.3)		2 (3.9)	
	胃腸炎	2 (2.5)		2 (6.7)			
	胃潰瘍	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (3.3)	1 (3.3)		
	胃不快感	9 (11.1)	1 (1.2)			9 (17.6)	1 (2.0)
	下痢	41 (50.6)	5 (6.2)	19 (63.3)		22 (43.1)	5 (9.8)
	逆流性食道炎	1 (1.2)		1 (3.3)			
	口のしびれ感	1 (1.2)				1 (2.0)	
	口腔内浮腫	1 (1.2)				1 (2.0)	
	口唇炎	20 (24.7)		9 (30.0)		11 (21.6)	
	口唇乾燥	3 (3.7)				3 (5.9)	
	口内炎	44 (54.3)	3 (3.7)	18 (60.0)	1 (3.3)	26 (51.0)	2 (3.9)
	歯周炎	5 (6.2)		3 (10.0)		2 (3.9)	
	歯肉萎縮	1 (1.2)				1 (2.0)	
	歯肉炎	20 (24.7)		13 (43.3)		7 (13.7)	
	痔核	7 (8.6)		2 (6.7)		5 (9.8)	
	痔瘻	1 (1.2)				1 (2.0)	
	消化不良	13 (16.0)		3 (10.0)		10 (19.6)	
	舌炎	6 (7.4)		2 (6.7)		4 (7.8)	
	腹水	3 (3.7)		3 (10.0)			
	腹痛	13 (16.0)		10 (33.3)		3 (5.9)	
	腹部膨満	4 (4.9)		2 (6.7)		2 (3.9)	
	変色便	1 (1.2)				1 (2.0)	
	便秘	10 (12.3)		6 (20.0)		4 (7.8)	
	嘔吐	18 (22.2)	1 (1.2)	6 (20.0)		12 (23.5)	1 (2.0)
嚥下障害	3 (3.7)		1 (3.3)		2 (3.9)		
肛門直腸障害 [肛門炎、肛門潰瘍等]	13 (16.0)	1 (1.2)	2 (6.7)		11 (21.6)	1 (2.0)	
感染症及び寄生虫症	ウイルス感染	3 (3.7)	1 (1.2)	1 (3.3)		2 (3.9)	1 (2.0)
	気管支炎	1 (1.2)		1 (3.3)			
	歯肉膿瘍	1 (1.2)		1 (3.3)			
	上気道炎	17 (21.0)	1 (1.2)	8 (26.7)	1 (3.3)	9 (17.6)	
	爪囲炎	2 (2.5)				2 (3.9)	
	尿路感染	2 (2.5)		2 (6.7)			
	肺炎	1 (1.2)				1 (2.0)	
	白癬感染	1 (1.2)				1 (2.0)	
	麦粒腫	1 (1.2)		1 (3.3)			
	蜂巣炎	1 (1.2)		1 (3.3)			
	慢性中耳炎悪化	1 (1.2)				1 (2.0)	
毛包炎	1 (1.2)				1 (2.0)		
肝胆道系障害	肝機能異常 [AST (GOT) 増加, ALT (GPT) 増加, γ -GTP 増加]	51 (63.0)	6 (7.4)	15 (50.0)	2 (6.7)	36 (70.6)	4 (7.8)
	血中ビリルビン増加	24 (29.6)	2 (2.5)	8 (26.7)		16 (31.4)	2 (3.9)
	脂肪肝	1 (1.2)				1 (2.0)	
眼障害	黄斑浮腫	1 (1.2)				1 (2.0)	
	眼乾燥	1 (1.2)				1 (2.0)	
	眼脂	3 (3.7)		1 (3.3)		2 (3.9)	
	眼瞼炎	1 (1.2)				1 (2.0)	
	結膜炎	7 (8.6)		3 (10.0)		4 (7.8)	
	光視症	1 (1.2)				1 (2.0)	
	視覚障害	1 (1.2)				1 (2.0)	
	深径覚の変化	1 (1.2)				1 (2.0)	
	白内障	1 (1.2)		1 (3.3)			

器官分類	副作用	合計 (n=81)		GIST (n=30)		RCC (n=51)	
		全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
眼障害	霧視	1 (1.2)				1 (2.0)	
	流涙増加	1 (1.2)				1 (2.0)	
	涙腺刺激症状	1 (1.2)		1 (3.3)			
筋骨格系及び結合組織障害	関節炎	1 (1.2)				1 (2.0)	
	関節腫脹	1 (1.2)				1 (2.0)	
	関節痛	3 (3.7)		2 (6.7)		1 (2.0)	
	筋硬直	2 (2.5)				2 (3.9)	
	筋骨格痛	13 (16.0)	3 (3.7)	1 (3.3)		12 (23.5)	3 (5.9)
	筋痛	7 (8.6)	1 (1.2)	2 (6.7)	1 (3.3)	5 (9.8)	
	筋力低下	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (3.3)	1 (3.3)		
	尾骨痛	1 (1.2)		1 (3.3)			
	峯径部痛	1 (1.2)		1 (3.3)			
血液及びリンパ系障害	リンパ球数減少	50 (61.7)	26 (32.1)	15 (50.0)	9 (30.0)	35 (68.6)	17 (33.3)
	血小板減少	74 (91.4)	35 (43.2)	27 (90.0)	7 (23.3)	47 (92.2)	28 (54.9)
	血中エリスロポエチン増加	1 (1.2)				1 (2.0)	
	好酸球数増加	2 (2.5)				2 (3.9)	
	好中球減少	67 (82.7)	38 (46.9)	27 (90.0)	12 (40.0)	40 (78.4)	26 (51.0)
	単球数減少	1 (1.2)				1 (2.0)	
	白血球減少	69 (85.2)	13 (16.0)	26 (86.7)	5 (16.7)	43 (84.3)	8 (15.7)
	貧血	47 (58.0)	14 (17.3)	19 (63.3)	10 (33.3)	28 (54.9)	4 (7.8)
血管障害	ほてり	1 (1.2)				1 (2.0)	
	結膜出血	1 (1.2)		1 (3.3)			
	口腔内出血	4 (4.9)				4 (7.8)	
	高血圧	40 (49.4)	13 (16.0)	14 (46.7)	7 (23.3)	26 (51.0)	6 (11.8)
	消化管出血	4 (4.9)	1 (1.2)			4 (7.8)	1 (2.0)
	性器出血	2 (2.5)				2 (3.9)	
	皮下出血	10 (12.3)		2 (6.7)		8 (15.7)	
	鼻出血	16 (19.8)		2 (6.7)		14 (27.5)	
	咯血	2 (2.5)		2 (6.7)			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	しゃっくり	1 (1.2)				1 (2.0)	
	一酸化炭素拡散能減少	1 (1.2)	1 (1.2)			1 (2.0)	1 (2.0)
	咳嗽	8 (9.9)		2 (6.7)		6 (11.8)	
	間質性肺炎	1 (1.2)	1 (1.2)			1 (2.0)	1 (2.0)
	胸水	6 (7.4)	1 (1.2)	2 (6.7)		4 (7.8)	1 (2.0)
	呼吸困難	7 (8.6)	2 (2.5)	1 (3.3)	1 (3.3)	6 (11.8)	1 (2.0)
	湿性咳嗽	1 (1.2)				1 (2.0)	
	低酸素症	1 (1.2)	1 (1.2)			1 (2.0)	1 (2.0)
	努力呼気量減少	1 (1.2)				1 (2.0)	
	肺水腫	1 (1.2)	1 (1.2)			1 (2.0)	1 (2.0)
	発声障害	5 (6.2)		1 (3.3)		4 (7.8)	
	鼻炎	2 (2.5)		2 (6.7)			
	鼻乾燥	3 (3.7)				3 (5.9)	
	鼻痛	1 (1.2)				1 (2.0)	
鼻浮腫	1 (1.2)				1 (2.0)		
耳及び迷路障害	耳介腫脹	1 (1.2)				1 (2.0)	
	耳鳴	3 (3.7)		1 (3.3)		2 (3.9)	
傷害、中毒及び処置合併症	血胸	1 (1.2)				1 (2.0)	
	創合併症	1 (1.2)				1 (2.0)	
心臓障害	QT延長	3 (3.7)		1 (3.3)		2 (3.9)	
	左室駆出率低下	7 (8.6)	1 (1.2)	5 (16.7)		2 (3.9)	1 (2.0)
	徐脈	1 (1.2)				1 (2.0)	
	心筋症	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (3.3)	1 (3.3)		
	心嚢液貯留	1 (1.2)		1 (3.3)			
	心不全	3 (3.7)		2 (6.7)		1 (2.0)	
	心房細動	1 (1.2)				1 (2.0)	
	動悸	4 (4.9)				4 (7.8)	
頻脈	1 (1.2)		1 (3.3)				

器官分類	副作用	合計 (n=81)		GIST (n=30)		RCC (n=51)	
		全グレード n (%)	グレード 3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード 3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード 3/4 n (%)
神経系障害	しびれ感	2 (2.5)				2 (3.9)	
	ニューロパシー	1 (1.2)		1 (3.3)			
	めまい	6 (7.4)		1 (3.3)		5 (9.8)	
	意識消失	2 (2.5)	2 (2.5)			2 (3.9)	2 (3.9)
	回転性めまい	1 (1.2)		1 (3.3)			
	記憶障害	1 (1.2)				1 (2.0)	
	傾眠	1 (1.2)				1 (2.0)	
	思考力低下	1 (1.2)		1 (3.3)			
	振戦	2 (2.5)				2 (3.9)	
	頭痛	16 (19.8)		5 (16.7)		11 (21.6)	
	認知障害	1 (1.2)				1 (2.0)	
	平衡障害	1 (1.2)				1 (2.0)	
腎及び尿路障害	味覚異常	37 (45.7)		11 (36.7)		26 (51.0)	
	味覚消失	7 (8.6)				7 (13.7)	
	BUN 増加	6 (7.4)		1 (3.3)		5 (9.8)	
	ネフローゼ症候群	2 (2.5)	2 (2.5)	2 (6.7)	2 (6.7)		
	急性腎不全	1 (1.2)	1 (1.2)			1 (2.0)	1 (2.0)
	血中クレアチニン減少	1 (1.2)				1 (2.0)	
	血中クレアチニン増加	29 (35.8)	1 (1.2)	5 (6.7)		24 (47.1)	1 (2.0)
	血尿	2 (2.5)				2 (3.9)	
	腎機能障害	2 (2.5)	1 (1.2)			2 (3.9)	1 (2.0)
	水腎症	1 (1.2)				1 (2.0)	
	蛋白尿	14 (17.3)	3 (3.7)	6 (20.0)	2 (6.7)	8 (15.7)	1 (2.0)
	着色尿	3 (3.7)				3 (5.9)	
生殖系及び乳房障害	膿尿	1 (1.2)				1 (2.0)	
	排尿困難	1 (1.2)				1 (2.0)	
	陰嚢潰瘍	2 (2.5)				2 (3.9)	
	月経過多	1 (1.2)				1 (2.0)	
	月経遅延	1 (1.2)				1 (2.0)	
精神障害	精巣潰瘍	1 (1.2)				1 (2.0)	
	不規則月経	2 (2.5)				2 (3.9)	
全身障害及び投与局所様態	不眠症	2 (2.5)				2 (3.9)	
	抑うつ気分	1 (1.2)		1 (3.3)			
	悪寒	4 (4.9)				4 (7.8)	
	胸痛	3 (3.7)				3 (5.9)	
	倦怠感	17 (21.0)	3 (3.7)	1 (3.3)		16 (31.4)	3 (5.9)
	口渇	2 (2.5)		1 (3.3)		1 (2.0)	
	創傷治癒遅延	1 (1.2)				1 (2.0)	
	熱感	2 (2.5)				2 (3.9)	
	粘膜炎	4 (4.9)		2 (6.7)		2 (3.9)	
	粘膜乾燥	1 (1.2)				1 (2.0)	
	発熱	28 (34.6)	1 (1.2)	2 (6.7)		26 (51.0)	1 (2.0)
	疲労	50 (61.7)	11 (13.6)	20 (66.7)	1 (3.3)	30 (58.8)	10 (19.6)
	浮腫	30 (37.0)	2 (2.5)	13 (43.3)		17 (33.3)	2 (3.9)
無力症	1 (1.2)	1 (1.2)			1 (2.0)	1 (2.0)	
代謝及び栄養障害	疼痛	1 (1.2)				1 (2.0)	
	アルカローシス	1 (1.2)	1 (1.2)			1 (2.0)	1 (2.0)
	テタニー	1 (1.2)				1 (2.0)	
	血中トリグリセリド増加	1 (1.2)				1 (2.0)	
	高アミラーゼ血症	32 (39.5)	8 (9.9)	8 (26.7)	2 (6.7)	24 (47.1)	6 (11.8)
	高カリウム血症	3 (3.7)		2 (6.7)		1 (2.0)	
	高カルシウム血症	2 (2.5)	1 (1.2)			2 (3.9)	1 (2.0)
	高ナトリウム血症	1 (1.2)		1 (3.3)			
	高リン酸塩血症	1 (1.2)				1 (2.0)	
	高血糖	5 (6.2)		3 (10.0)		2 (3.9)	
高尿酸血症	7 (8.6)	3 (3.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	5 (9.8)	2 (3.9)	

器官分類	副作用	合計 (n=81)		GIST (n=30)		RCC (n=51)	
		全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
代謝及び栄養障害	食欲不振	52 (64.2)	5 (6.2)	20 (66.7)	2 (6.7)	32 (62.7)	3 (5.9)
	脱水	12 (14.8)	6 (7.4)	4 (13.3)		8 (15.7)	6 (11.8)
	低アルブミン血症	31 (38.3)		14 (46.7)		17 (33.3)	
	低カリウム血症	4 (4.9)	2 (2.5)	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (3.9)	1 (2.0)
	低カルシウム血症	17 (21.0)	1 (1.2)	5 (16.7)		12 (23.5)	1 (2.0)
	低クロール血症	2 (2.5)	1 (1.2)			2 (3.9)	1 (2.0)
	低ナトリウム血症	4 (4.9)	3 (3.7)			4 (7.8)	3 (5.9)
	低マグネシウム血症	1 (1.2)	1 (1.2)			1 (2.0)	1 (2.0)
	低リン酸血症	20 (24.7)	13 (16.0)	3 (10.0)	1 (3.3)	17 (33.3)	12 (23.5)
	低血糖症	3 (3.7)		1 (3.3)		2 (3.9)	
	低蛋白血症	14 (17.3)		8 (26.7)		6 (11.8)	
	糖尿病悪化	1 (1.2)		1 (3.3)			
	内分泌障害	TSH 減少	1 (1.2)				1 (2.0)
TSH 増加		4 (4.9)				4 (7.8)	
エストロジオール増加		1 (1.2)				1 (2.0)	
甲状腺炎		2 (2.5)	1 (1.2)			2 (3.9)	1 (2.0)
甲状腺機能低下症		13 (16.0)		2 (6.7)		11 (21.6)	
甲状腺機能亢進症		1 (1.2)				1 (2.0)	
遊離 T3 減少		1 (1.2)				1 (2.0)	
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡	2 (2.5)				2 (3.9)	
	そう痒症	7 (8.6)		3 (10.0)		4 (7.8)	
	過角化	1 (1.2)				1 (2.0)	
	顔面浮腫	29 (35.8)	1 (1.2)	4 (13.3)		25 (49.0)	1 (2.0)
	硬結	1 (1.2)				1 (2.0)	
	紅斑	8 (9.9)				8 (15.7)	
	紫斑	3 (3.7)		2 (6.7)		1 (2.0)	
	湿疹	4 (4.9)	1 (1.2)			4 (7.8)	1 (2.0)
	手足症候群	53 (65.4)	17 (21.0)	26 (86.7)	9 (30.0)	27 (52.9)	8 (15.7)
	水疱	1 (1.2)				1 (2.0)	
	多汗症	1 (1.2)				1 (2.0)	
	脱毛症	12 (14.8)		5 (16.7)		7 (13.7)	
	爪の異常	4 (4.9)				4 (7.8)	
	爪変色	2 (2.5)		1 (3.3)		1 (2.0)	
	発疹	40 (49.4)		13 (43.3)		27 (52.9)	
	皮下結節	1 (1.2)				1 (2.0)	
	皮膚びらん	1 (1.2)				1 (2.0)	
	皮膚炎	6 (7.4)		2 (6.7)		4 (7.8)	
	皮膚乾燥	5 (6.2)		1 (3.3)		4 (7.8)	
	皮膚障害	1 (1.2)				1 (2.0)	
	皮膚色素脱失	1 (1.2)				1 (2.0)	
	皮膚剥脱	5 (6.2)		2 (6.7)		3 (5.9)	
	皮膚変色	67 (82.7)		26 (86.7)		41 (80.4)	
	皮膚疼痛	1 (1.2)				1 (2.0)	
	被角血管腫	1 (1.2)				1 (2.0)	
	毛髪色素脱失	3 (3.7)				3 (5.9)	
	毛髪変色	2 (2.5)				2 (3.9)	
蕁麻疹	2 (2.5)				2 (3.9)		
臨床検査	ALP 増加	21 (25.9)	1 (1.2)	4 (13.3)		17 (33.3)	1 (2.0)
	CK (CPK) 増加	2 (2.5)	1 (1.2)			2 (3.9)	1 (2.0)
	CRP 増加	8 (9.9)				8 (15.7)	
	LDH 増加	40 (49.4)	1 (1.2)	4 (13.3)		36 (70.6)	1 (2.0)
	PO ₂ 低下	1 (1.2)				1 (2.0)	
	血中二酸化炭素増加	1 (1.2)				1 (2.0)	
	体重減少	6 (7.4)		1 (3.3)		5 (9.8)	
	体重増加	8 (9.9)		3 (10.0)		5 (9.8)	

(pNET:CTCAE ver. 4.0 により集計)

器官分類	副作用	合計 (n=12)	
		全グレード n (%)	グレード 3/4 n (%)
		12 (100.0)	9 (75.0)
血液およびリンパ系障害		4 (33.3)	3 (25.0)
	貧血	1 (8.3)	1 (8.3)
	好中球減少症	2 (16.7)	2 (16.7)
	血小板減少症	1 (8.3)	0 (0.0)
内分泌障害		3 (25.0)	0 (0.0)
	甲状腺機能低下症	3 (25.0)	0 (0.0)
眼障害		2 (16.7)	0 (0.0)
	睫毛変色	1 (8.3)	0 (0.0)
	眼充血	1 (8.3)	0 (0.0)
胃腸障害		10 (83.3)	1 (8.3)
	腹部膨満	1 (8.3)	0 (0.0)
	腹痛	1 (8.3)	0 (0.0)
	腹水	1 (8.3)	0 (0.0)
	下痢	9 (75.0)	1 (8.3)
	消化不良	1 (8.3)	0 (0.0)
	菌肉炎	2 (16.7)	0 (0.0)
	舌炎	1 (8.3)	0 (0.0)
	痔核	1 (8.3)	0 (0.0)
	口の感覚鈍麻	1 (8.3)	0 (0.0)
	悪心	4 (33.3)	0 (0.0)
	口腔知覚不全	2 (16.7)	0 (0.0)
	菌周炎	1 (8.3)	0 (0.0)
	逆流性食道炎	2 (16.7)	0 (0.0)
	口内炎	2 (16.7)	0 (0.0)
	嘔吐	3 (25.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		7 (58.3)	1 (8.3)
	顔面浮腫	1 (8.3)	0 (0.0)
	疲労	4 (33.3)	0 (0.0)
	倦怠感	2 (16.7)	0 (0.0)
	粘膜の炎症	2 (16.7)	0 (0.0)
	浮腫	2 (16.7)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	1 (8.3)	0 (0.0)
	発熱	5 (41.7)	1 (8.3)
感染症および寄生虫症		7 (58.3)	1 (8.3)
	ヘルペス脳炎	1 (8.3)	1 (8.3)
	感染性小腸結腸炎	1 (8.3)	0 (0.0)
	麦粒腫	1 (8.3)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	3 (25.0)	0 (0.0)
	口腔ヘルペス	1 (8.3)	0 (0.0)
	肺炎	1 (8.3)	0 (0.0)
	皮膚カンジダ	1 (8.3)	0 (0.0)
臨床検査		9 (75.0)	7 (58.3)
	尿中血陽性	1 (8.3)	0 (0.0)
	心電図 QT 延長	3 (25.0)	1 (8.3)
	リパーゼ増加	1 (8.3)	1 (8.3)
	好中球数減少	4 (33.3)	4 (33.3)
	血小板数減少	2 (16.7)	1 (8.3)
	尿中蛋白陽性	2 (16.7)	1 (8.3)
	白血球数減少	2 (16.7)	2 (16.7)

器官分類	副作用	合計 (n=12)	
		全グレード n (%)	グレード 3/4 n (%)
		12 (100.0)	9 (75.0)
代謝および栄養障害		6 (50.0)	2 (16.7)
	食欲減退	3 (25.0)	0 (0.0)
	高アマラーゼ血症	1 (8.3)	1 (8.3)
	高コレステロール血症	1 (8.3)	0 (0.0)
	低アルブミン血症	1 (8.3)	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害		2 (16.7)	0 (0.0)
	関節痛	1 (8.3)	0 (0.0)
	筋痙縮	1 (8.3)	0 (0.0)
神経系障害		9 (75.0)	1 (8.3)
	痙攣	1 (8.3)	1 (8.3)
	味覚異常	5 (41.7)	0 (0.0)
	頭痛	6 (50.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	1 (8.3)	0 (0.0)
	意識消失	1 (8.3)	1 (8.3)
腎および尿路障害		3 (25.0)	1 (8.3)
	ネフローゼ症候群	1 (8.3)	1 (8.3)
	蛋白尿	2 (16.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3 (25.0)	0 (0.0)
	鼻出血	2 (16.7)	0 (0.0)
	胸水	1 (8.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		10 (83.3)	0 (0.0)
	皮膚乾燥	1 (8.3)	0 (0.0)
	毛髪変色	1 (8.3)	0 (0.0)
	爪の障害	1 (8.3)	0 (0.0)
	爪甲脱落症	1 (8.3)	0 (0.0)
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	8 (66.7)	0 (0.0)
	そう痒症	2 (16.7)	0 (0.0)
	発疹	1 (8.3)	0 (0.0)
	皮膚変色	1 (8.3)	0 (0.0)
	皮膚反応	1 (8.3)	0 (0.0)
血管障害		8 (66.7)	0 (0.0)
	高血圧	8 (66.7)	0 (0.0)

2) 外国臨床試験においてみられた副作用（2%以上発現した副作用）

(GIST、RCC:CTCAE ver. 3.0 により集計)

器官分類	副作用	合計 (n=801)		GIST (n=257)		RCC (n=544)	
		全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)
胃腸障害	リバーゼ増加	46 (5.7)	36 (4.5)	13 (5.1)	9 (3.5)	33 (6.1)	27 (5.0)
	悪心	320 (40.0)	16 (2.0)	70 (27.2)	2 (0.8)	250 (46.0)	14 (2.6)
	下痢	372 (46.4)	36 (4.5)	90 (35.0)	13 (5.1)	282 (51.8)	23 (4.2)
	鼓腸	59 (7.4)		15 (5.8)		44 (8.1)	
	口唇炎	29 (3.6)		8 (3.1)		21 (3.9)	
	口内炎	274 (34.2)	13 (1.6)	65 (25.3)	2 (0.8)	209 (38.4)	11 (2.0)
	口内乾燥	69 (8.6)		19 (7.4)		50 (9.2)	
	歯肉炎	20 (2.5)	1 (0.1)	9 (3.5)		11 (2.0)	1 (0.2)
	痔核	20 (2.5)	1 (0.1)	1 (0.4)		19 (3.5)	1 (0.2)
	消化不良	197 (24.6)	5 (0.6)	32 (12.5)	2 (0.8)	165 (30.3)	3 (0.6)
	食道炎	61 (7.6)	2 (0.2)	18 (7.0)	1 (0.4)	43 (7.9)	1 (0.2)
	舌炎	84 (10.5)		23 (8.9)		61 (11.2)	
	腹痛	85 (10.6)	12 (1.5)	26 (10.1)	6 (2.3)	59 (10.8)	6 (1.1)
	腹部膨満	32 (4.0)	2 (0.2)	4 (1.6)	1 (0.4)	28 (5.1)	1 (0.2)
	便秘	76 (9.5)	1 (0.1)	13 (5.1)	1 (0.4)	63 (11.6)	
	嘔吐	189 (23.6)	16 (2.0)	46 (17.9)	1 (0.4)	143 (26.3)	15 (2.8)
	嚥下障害	18 (2.2)	3 (0.4)	3 (1.2)		15 (2.8)	3 (0.6)
	肛門直腸障害 [肛門炎、肛門潰瘍、直腸炎等]	26 (3.2)		5 (1.9)		21 (3.9)	
感染症及び寄生虫症	ウイルス感染	17 (2.1)		3 (1.2)		14 (2.6)	
	上気道炎	43 (5.4)	1 (0.1)	11 (4.3)		32 (5.9)	1 (0.2)
肝胆道系障害	肝機能異常 [AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加]	32 (4.0)	16 (2.0)	11 (4.3)	4 (1.6)	21 (3.9)	12 (2.2)
	血中ビリルビン増加	18 (2.2)	7 (0.9)	10 (3.9)	1 (0.4)	8 (1.5)	6 (1.1)
眼障害	眼球浮腫	17 (2.1)		3 (1.2)		14 (2.6)	
	流涙増加	29 (3.6)		3 (1.2)		26 (4.8)	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	55 (6.9)	3 (0.4)	15 (5.8)	2 (0.8)	40 (7.4)	1 (0.2)
	筋骨格痛	104 (13.0)	8 (1.0)	28 (10.9)	3 (1.2)	76 (14.0)	5 (0.9)
	筋痛	48 (6.0)	2 (0.2)	13 (5.1)		35 (6.4)	2 (0.4)
	筋痙縮	18 (2.2)		8 (3.1)		10 (1.8)	
血液及びリンパ系障害	リンパ球数減少	17 (2.1)	12 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	16 (2.9)	11 (2.0)
	血小板減少	137 (17.1)	54 (6.7)	35 (13.6)	10 (3.9)	102 (18.8)	44 (8.1)
	好中球減少	120 (15.0)	64 (8.0)	34 (13.2)	21 (8.2)	86 (15.8)	43 (7.9)
	白血球減少	87 (10.9)	28 (3.5)	22 (8.6)	7 (2.7)	65 (11.9)	21 (3.9)
	貧血	105 (13.1)	29 (3.6)	49 (19.1)	16 (6.2)	56 (10.3)	13 (2.4)
血管障害	ほてり	30 (3.7)		9 (3.5)		21 (3.9)	
	高血圧	173 (21.6)	59 (7.4)	44 (17.1)	18 (7.0)	129 (23.7)	41 (7.5)
	消化管出血	19 (2.4)	5 (0.6)	6 (2.3)	4 (1.6)	13 (2.4)	1 (0.2)
	皮下出血	17 (2.1)	1 (0.1)	4 (1.6)		13 (2.4)	1 (0.2)
	鼻出血	77 (9.6)	3 (0.4)	17 (6.6)		60 (11.0)	3 (0.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	22 (2.7)		3 (1.2)		19 (3.5)	
	呼吸困難	52 (6.5)	8 (1.0)	14 (5.4)	4 (1.6)	38 (7.0)	4 (0.7)
	鼻炎	20 (2.5)		3 (1.2)		17 (3.1)	
心臓障害	左室駆出率低下	79 (9.9)	15 (1.9)	17 (6.6)	3 (1.2)	62 (11.4)	12 (2.2)
神経系障害	ニューロパシー	37 (4.6)	4 (0.5)	14 (5.4)	2 (0.8)	23 (4.2)	2 (0.4)
	めまい	42 (5.2)	2 (0.2)	10 (3.9)		32 (5.9)	2 (0.4)
	錯感覚	44 (5.5)		12 (4.7)		32 (5.9)	
	頭痛	95 (11.9)	5 (0.6)	27 (10.5)	2 (0.8)	68 (12.5)	3 (0.6)
	味覚異常	276 (34.5)		47 (18.3)		229 (42.1)	
	味覚消失	23 (2.9)		8 (3.1)		15 (2.8)	
腎及び尿路障害	血中クレアチン増	17 (2.1)	2 (0.2)	3 (1.2)	1 (0.4)	14 (2.6)	1 (0.2)
	着色尿	30 (3.7)		13 (5.1)		17 (3.1)	
精神障害	不眠症	32 (4.0)		9 (3.5)		23 (4.2)	
	抑うつ気分	17 (2.1)	1 (0.1)	1 (0.4)		16 (2.9)	1 (0.2)

器官分類	副作用	合計 (n=801)		GIST (n=257)		RCC (n=544)	
		全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)
全身障害及び 投与局所様態	悪寒	34 (4.2)	2 (0.2)	4 (1.6)		30 (5.5)	2 (0.4)
	粘膜炎	131 (16.4)	7 (0.9)	27 (10.5)		104 (19.1)	7 (1.3)
	発熱	43 (5.4)	4 (0.5)	10 (3.9)	1 (0.4)	33 (6.1)	3 (0.6)
	疲労	401 (50.1)	63 (7.9)	109 (42.4)	19 (7.4)	292 (53.7)	44 (8.1)
	浮腫	54 (6.7)	1 (0.1)	20 (7.8)	1 (0.4)	34 (6.3)	
	無力症	92 (11.5)	25 (3.1)	24 (9.3)	6 (2.3)	68 (12.5)	19 (3.5)
	疼痛	21 (2.6)	1 (0.1)	4 (1.6)	1 (0.4)	17 (3.1)	
代謝及び栄養	高アマラーゼ血症	27 (3.4)	18 (2.2)	10 (3.9)	5 (1.9)	17 (3.1)	13 (2.4)
	食欲不振	223 (27.8)	6 (0.7)	48 (18.7)	1 (0.4)	175 (32.2)	5 (0.9)
	脱水	34 (4.2)	10 (1.2)	3 (1.2)	1 (0.4)	31 (5.7)	9 (1.7)
内分泌障害	甲状腺機能低下症	23 (2.9)	1 (0.1)	15 (5.8)	1 (0.4)	8 (1.5)	
皮膚及び 皮下組織障害	ざ瘡	24 (3.0)		3 (1.2)		21 (3.9)	
	そう痒症	40 (5.0)	2 (0.2)	7 (2.7)		33 (6.1)	2 (0.4)
	過角化	17 (2.1)	3 (0.4)	3 (1.2)		14 (2.6)	3 (0.6)
	顔面浮腫	54 (6.7)		13 (5.1)		41 (7.5)	
	紅斑	64 (8.0)	2 (0.2)	9 (3.5)	1 (0.4)	55 (10.1)	1 (0.2)
	手足症候群	151 (18.9)	39 (4.9)	53 (20.6)	14 (5.4)	98 (18.0)	25 (4.6)
	水疱	31 (3.9)	4 (0.5)	6 (2.3)		25 (4.6)	4 (0.7)
	多汗症	17 (2.1)		5 (1.9)		12 (2.2)	
	脱毛症	62 (7.7)		14 (5.4)		48 (8.8)	
	爪の異常	17 (2.1)		3 (1.2)		14 (2.6)	
	発疹	164 (20.5)	5 (0.6)	41 (16.0)	2 (0.8)	123 (22.6)	3 (0.6)
	皮膚乾燥	99 (12.4)	1 (0.1)	16 (6.2)		83 (15.3)	1 (0.2)
	皮膚剥脱	51 (6.4)	3 (0.4)	9 (3.5)		42 (7.7)	3 (0.6)
	皮膚病変	23 (2.9)		6 (2.3)		17 (3.1)	
	皮膚変色	203 (25.3)		73 (28.4)		130 (23.9)	
	毛髪変色	100 (12.5)		22 (8.6)		78 (14.3)	
臨床検査	CK (CPK) 増加	27 (3.4)	3 (0.4)	14 (5.4)		13 (2.4)	3 (0.6)
	体重減少	50 (6.2)		5 (1.9)		45 (8.3)	

(pNET:CTCAE ver. 3.0 により集計) (5%以上発現した副作用)

器官分類	副作用	n=83			
		全グレード		グレード 3/4	
		n	%	n	%
胃腸障害	下痢	44	53.0	4	4.8
	悪心	32	38.6	1	1.2
	嘔吐	21	25.3		
	口内炎	18	21.7	3	3.6
	腹痛	12	14.5	1	1.2
	消化不良	12	14.5		
	便秘	8	9.6		
	口内乾燥	7	8.4		
	上腹部痛	6	7.2	1	1.2
	アフタ性口内炎	5	6.0		
全身障害及び投与局所様態	鼓膨	5	6.0		
	無力症	26	31.3	3	3.6
	疲労	24	28.9	4	4.8
皮膚及び皮下組織障害	粘膜の炎症	13	15.7	1	1.2
	毛髪変色	24	28.9	1	1.2
	手足症候群	19	22.9	5	6.0
	発疹	13	15.7		
	皮膚乾燥	11	13.3		
	爪の障害	8	9.6		
	紅班	7	8.4		
	黄色皮膚	6	7.2		
	脱毛症	5	6.0		
	血液及びリンパ系障害	好中球減少症	24	28.9	10
血小板減少症		14	16.9	3	3.6
白血球減少症		8	9.6	5	6.0
血管障害	高血圧	19	22.9	8	9.6
	鼻出血	16	19.3	1	1.2
	歯肉出血	5	6.0		
代謝及び栄養障害	食欲不振	17	20.5	2	2.4
	食欲減退	5	6.0		
神経系障害	味覚異常	16	19.3		
	頭痛	10	12.0		
	浮動性めまい	5	6.0	1	1.2
精神障害	不眠症	7	8.4		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	6	7.2	1	1.2
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛	7	8.4		
	関節痛	6	7.2		
内分泌障害	甲状腺機能低下症	5	6.0		
眼障害	眼瞼浮腫	5	6.0	1	1.2
臨床検査	体重減少	11	13.3	1	1.2

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

VIII-9. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いので、注意して投与すること

<解説>

「高齢者への投与に関する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」(平成4年4月1日、薬発第30号)に従って設定した。

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[妊婦における使用経験はない。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。]

<解説>

血管形成は、胚及び胎児の発生に重要な要素であり、本剤を服用した場合、血管新生の阻害により妊娠に有害な影響を及ぼす可能性がある。

妊婦を対象とした本剤の臨床試験は実施されておらず、本剤の臨床試験においてはいずれの女性患者も妊娠することはなかった。

本剤の非臨床試験において、器官形成期のラットに対して本剤を5mg/kg/日(臨床用量時のヒト曝露量の約5倍)投与した際に、胚の死亡及び胎児の骨格奇形、特に胸椎/腰椎の変化(骨化遅延)の発現率が上昇した。ウサギでは、1mg/kg/日(臨床用量時のヒト曝露量の約0.3倍)以上で発生への影響が認められ、5mg/kg/日(臨床用量時のヒト曝露量の約2.4倍)で胚の死亡が有意に増加した。また、ウサギの胎児においては1mg/kg/日で口唇裂が、5mg/kg/日で口唇裂と口蓋裂が観察された²⁷⁾。非臨床試験結果に基づき、妊婦又は妊娠する可能性がある女性には「禁忌」としているため、本剤を投与しないこと。

また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。

【参考】米国添付文書においては、本剤は妊娠カテゴリD*に該当することを記載し、妊娠可能な婦人に対して本剤投与中の妊娠を避けるよう指導する旨を注意喚起している。

*カテゴリD(FDA):危険性を示す確かな証拠がある。ヒトの胎児に明らかに危険であるという証拠があるが、危険であっても、妊婦への使用による利益が容認されることもあり得る(例えば、生命が危険にさらされているとき、または重篤な疾病で安全な薬剤が使用できないとき、あるいは効果がないとき、その薬剤をどうしても使用する必要がある場合)。

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[授乳婦における使用経験はない。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。]

<解説>

ラットにおいて、スニチニブやN-脱エチル体を含む代謝物が乳汁中に排泄されることが示された²⁸⁾。ヒトの母乳中への移行性は明らかではないが、乳児に重篤な副作用を生じるおそれがあるため、授乳中の婦人に本剤を投与する場合は、授乳を避けさせること。

VIII-11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

<解説>

本剤の小児患者における安全性及び有効性を検討した臨床試験は実施されていない。そのため、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験が少なく、安全性は確立していない

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-13. 過量投与

過量投与に対する特異的な解毒剤はない。必要に応じて、嘔吐又は胃洗浄によって、未吸収の薬剤を除去すること。

<解説>

これまで実施した臨床試験では、本剤の過量投与に関する情報は得られていない。本剤過量投与時の作用に対する特異的な解毒剤はないため、一般的な対症療法として、必要に応じて、嘔吐、胃洗浄により未吸収の薬物を除去する方法を記載した。

VIII-14. 適用上の注意

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報告されている。]

<解説>

PTP包装の薬剤に共通の注意事項である。

日薬連発第240号（平成8年3月27日付）及び第304号（平成8年4月18日付）「PTPの誤飲対策について」に基づき設定した。

Ⅷ-15. その他の注意

(1) 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。

<解説>

国内及び外国市販後において顎骨壊死が報告されている。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る。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^{45)、46)}。

・顎骨壊死

番号	性別	年齢	1日投与量 投与期間	基礎疾患	副作用用語	発現までの日数	転帰	併用薬*
1	男	70歳代	37.5mg 28日間 ↓ 37.5mg 28日間 ↓ 37.5mg 23日間	腎細胞癌第4期 肺転移 骨転移 膝転移 糖尿病 便秘	顎骨壊死	111日	未回復	ゾレドロン酸水和物、センノシド、酸化マグネシウム、ニフェジピン、サリチル酸ワセリン、ジフルコルトロン吉草酸エステル、ロキソプロフェンナトリウム水和物
2	男	60歳代	50mg 28日間 ↓ 50mg 28日間 ↓ 50mg 28日間	腎細胞癌第4期 骨転移 高血圧 高脂血症 心筋梗塞 腎機能障害 腎性貧血 高尿酸血症 前立腺肥大症 胃炎 腰痛症	顎骨壊死	111日	軽快	アスピリン、カルベジローラ、ラニチジン塩酸塩、ロサルタンカリウム・ヒドロクロチアジド、ロルノキシカム、ピフィズス菌製剤、アロプリノール、アズレンスルホン酸ナトリウム

*下線は併用被疑薬

(2) 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的であった。

<解説>

サル 13 週間反復投与毒性試験において、閉鎖前の骨端軟骨板への影響は、雄では 6mg/kg/日以上、雌では 2mg/kg/日以上の用量で発現したが、回復性が認められた⁴⁷⁾。

臨床においては骨端軟骨板が閉鎖していない小児・若齢患者への影響が考えられるが、本剤の小児に対する安全性は確立されておらず、幼若動物を用いた試験は実施していないことから、「その他の注意」として注意喚起することとした。

骨端軟骨板の正常な骨化は骨端軟骨板への毛細血管の侵入に依存している。VEGFはこの毛細血管の増殖に関与する重要な因子で⁴⁸⁾、骨端軟骨板における石灰化、骨形成及び骨吸収の開始に必要である⁴⁹⁾。本剤は、血管の増殖又は維持に関与すると考えられている受容体チロシンキナーゼを阻害する。軟骨の異形成が抗 VEGF 抗体⁵⁰⁾及び本剤のいずれによっても同様に発現することから、これらの薬剤は成長過程にある動物の長骨において、骨端軟骨板の血管新生に関与する VEGF シグナル伝達の薬理学的作用を阻害することが示唆された。

(3) 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。

<解説>

ラット 13 週間反復投与毒性試験において、壊死を伴う副腎皮質の出血に引き続いて線維化が 15mg/kg（臨床用量におけるヒト曝露量の 14.5 倍以上）で認められた。一方、間歇投与（4 週間投与及び 1 週間休薬）を行ったラット 6 ヶ月間反復投与毒性試験では、最高用量の 6mg/kg/日（ヒト曝露量の 6.3 倍以上）でも副腎に明らかな変化は認められなかった。ラットを用いた副腎機能への影響に関する 2 週間反復投与試験では、15mg/kg/日で皮質の細胞肥大及び出血・壊死が、45mg/kg/日で副腎皮質の細胞肥大に引き続いて投与 14 日に皮質の出血が認められ、休薬 14 日には壊死が認められた。

サル 13 週間反復投与毒性試験では、6mg/kg/日（ヒト曝露量の 1.5 倍）以上で副腎の出血が認められた。サルを用いた副腎への影響に関する 4 週間及び 8 週間反復投与試験において、低用量の 6mg/kg/日（ヒト曝露量の 1.6 倍）では、副腎の出血は病理組織学的検査で主に束状帯に認められた。高用量の 12mg/kg/日（ヒト曝露量の 4.9 倍）で認められた副腎の出血は、投与期間の延長とともに病変の程度及び発現頻度が増加した。サル 9 ヶ月間反復投与毒性試験でも 6mg/kg/日（ヒト曝露量の 0.68 倍）の 5 サイクル（6 ヶ月間）投与で副腎出血が認められた⁴⁷⁾。

【参考：ACTH 刺激試験結果（外国臨床試験）】

非臨床試験の結果を受けて、外国臨床試験において副腎機能に関する安全性評価が実施された。第 1 コース後及び以降の 2 コース毎に副腎機能検査として ACTH 刺激試験を実施し、副腎機能不全の有害事象に対する予測によるモニタリング及び画像診断（CT 又は MRI）を行った。1400 例を超える安全性データ、336 例の CT 又は MRI による副腎の画像診断データ及び 400 例を超える ACTH 刺激試験の結果には、臨床的に問題となる副腎の異常は報告されなかった。

(4) 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。

<解説>

ラット 13 週間反復投与毒性試験の雄において、精巣の精細管萎縮及び間質浮腫、精巣上体の精子減少、前立腺及び精囊の分泌物減少が 15mg/kg（ヒト曝露量の 22.4 倍）で認められた。精巣及び精巣上体の変化は、6 週間の休薬期間後にも認められ、完全には回復しなかった。

サル 13 週間反復投与毒性試験において、2mg/kg（ヒト曝露量の 0.56 倍）以上で卵巣重量及び子宮重量の減少が認められ、いずれも 6 週間の休薬期間終了時でも回復しなかった。また、卵胞の発育低下が 12mg/kg（ヒト曝露量の 4.6 倍）以上で、子宮内膜萎縮が 2mg/kg 以上で認められた。サル 9 ヶ月間投与試験では、6mg/kg（ヒト曝露量の 0.66 倍）で卵巣重量及び子宮重量が減少し、組織学的に卵巣の活動性黄体の消失、発育卵胞数の減少及び閉鎖卵胞数の増加並びに子宮内膜の海綿層の緻密化による萎縮が認められた⁴⁷⁾。

(5) 6 ヶ月がん原性試験（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）。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、十二指腸のブルネル腺癌（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。

<解説>

ヘミ接合体 rasH2 トランスジェニックマウスを使用したスーテントの 6 ヶ月間がん原性試験の最終報告⁵¹⁾ 及び、SD 系ラットを使用した 2 年間がん原性試験結果⁵²⁾ に基づき、注意喚起を行うために記載した。

VIII-16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

副次的薬理試験として、試験を実施して検討した結果を以下に示す。これらの結果から、スニチニブは薬理作用を示す非結合形血漿中濃度では、標的受容体チロシンキナーゼ（RTK）以外の標準的な受容体、酵素及びイオンチャネルに対して薬理作用を示す可能性は低いことが示唆される。

試験の種類	試験系	結果
幹細胞因子受容体（KIT）による体毛色素沈着に対する <i>in vivo</i> 阻害作用	マウス	・マウスにおける体毛色素沈着を用量依存的に阻害 ・KITの <i>in vivo</i> 機能阻害
標的受容体チロシンキナーゼ（RTK）以外の受容体に対する結合能	各種受容体、酵素、イオンチャネル	最も強い <i>in vitro</i> 阻害が認められたのは、生化学アッセイにおけるヒトセロトニン 5-HT _{2A} 受容体への放射性リガンドの結合阻害（K _i 値 26.2nmol/L）であった。
非標的キナーゼの機能に対する作用（細胞レベルの検討）	SK-HEP-1、NIH3T3 細胞	ホスホリラーゼキナーゼ（PHK）によるグリコーゲン分解を 10μmol/L で 21~35%阻害
非標的受容体チロシンキナーゼ（RTK）に対する <i>in vivo</i> リン酸化阻害作用	ヌードマウス	非標的 RTK である上皮増殖因子受容体(EGFR)及び線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)-1 に対してほとんど阻害作用が認められなかった。

(3) 安全性薬理試験⁵³⁾

心血管系、呼吸器系及び中枢神経系に及ぼすスニチニブの影響を検討した結果を以下に示す。

評価対象となる組織	動物種/系統 (動物数又は群)	投与方法	投与量 ^a	特記すべき所見	
心血管系	<i>in vivo</i>	無麻酔カニクイザル (雄2、雌2)	強制経口	5、15、50、 150mg/kg	5、15mg/kg (無作用量)：無影響 ≥50mg/kg：血圧上昇、QT 間隔延長 150mg/kg：嘔吐 (投与後6時間以内、4例全例) 全てのパラメータは投与後24時間 までに回復
	hERG 電流	ヒト HEK293 細胞 (2~5)	<i>in vitro</i>	0.01、0.1、 0.3、1 μmol/L	hERG 電流を濃度依存性に遮断 (IC ₅₀ ：0.266 μmol/L)
		ヒト HEK293 細胞 (2~5)	<i>in vitro</i>	1、5、10、30 μmol/L ^b	hERG 電流を濃度依存性に遮断 (IC ₅₀ ：4.1 μmol/L)
	心筋活 動電位	イヌプルキンエ線維 (雄6)	<i>in vitro</i>	0.01、0.1、1、 10 μmol/L	1 μmol/L：低刺激頻度 (20ppm) 下で APD90 を軽度増加 10 μmol/L：活動電位の持続時間 (特に APD90) を増加
		イヌプルキンエ線維 (雄6)	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、 30 μmol/L ^b	≥10 μmol/L：APD50 及び APD90 を有 意に短縮
	心電図 テレメ トリー	SD 系ラット (雄10)	強制 経口	1、5、10mg/kg 4週間投与、2週間休 薬及び2週間再投与 のサイクルで 連日投与	10mg/kg/日：血圧上昇、心拍数減少 休薬期間：血圧低下、心拍数増加 再投与期間：再び血圧上昇、心拍数 減少 無影響量は5mg/kg/日
	ランゲ ンドル フ灌流 心臓	Hartley モルモット (雄4~6)	<i>ex vivo</i>	0.003、0.03、0.3 μmol/L ^c	≤0.3 μmol/L：スニチニブ及びN-脱 エチル体は心機能(収縮能、心拍数、 左心室圧及び灌流圧)に直接的な影 響なし
中枢神経系 (Irwin 法)	SD 系ラット (雄5、雌5)	強制 経口	20、100、 500mg/kg	500mg/kg (無作用量) まで一般行動 又は体温に影響なし	
呼吸器系	SD 系ラット (雄8)	強制 経口	20、100、 500mg/kg	500mg/kg (無毒性量) で1回換気量 が軽度かつ一過性に増加したが、他 のパラメータには変化なし	

hERG=human ether-a-go-go、APD=活動電位の持続時間

a：心電図テレメトリーを用いた試験以外は単回投与

b：N-脱エチル体を用いた

c：スニチニブ及びN-脱エチル体を用いた

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁴⁾

各動物における概略の致死量は下表のとおりである。

動物種/系統 (性別及び動物数/群)	投与方法/ 投与量 (mg/kg)	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
CD-1 系マウス (雌 5)	強制経口/ 0、50、150、300、500	500	>500
SD 系ラット (雌雄各 4)	強制経口/ 0、50、150、300、500	500	>500
SD 系ラット (雌雄各 3)	強制経口/ 0、500、1000、2000	500	500~1000
ビーグル犬 (雌雄各 1)	強制経口/ 50、250、500	500	>500
カニクイザル (雌 2)	経鼻胃内/50	50	>50
	静脈内/2	2	>2
カニクイザル (雌雄各 2)	強制経口/ 50、150、300、	1200	>1200

(2) 反復投与毒性試験⁴⁷⁾

ラットを用いて最長 6 ヶ月間、サルを用いて最長 9 ヶ月間の毒性試験を実施した。毒性変化が認められた主な器官は、消化管（サルにおける嘔吐及び下痢）、副腎（ラット及びサルにおける皮質のうっ血・出血、ラットではさらに壊死）、リンパ・造血器系（骨髄萎縮並びに胸腺、脾臓及びリンパ節のリンパ球減少）、膵臓外分泌部（単細胞壊死を伴う腺房細胞の脱顆粒）、唾液腺（腺房の肥大・脱顆粒）、関節（骨端軟骨板の肥厚）、子宮（萎縮）、卵巣（発育卵胞の減少）、下垂体（細胞肥大）、精巣（ラットにおける精細管萎縮）であった。これらの所見の大部分は、4~8 週間の休薬後に回復した。

反復毒性試験の結果を以下に示す。

動物種/系統 (性別及び 動物数/群)	投与経路 及び 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	所見・症状
SD系ラット (雌雄各10)	経口 2週間	5、15、45	5	45mg/kg/日で投与9日以降に全身状態の悪化、骨髄抑制及び副腎壊死によると考えられる死亡例。 15mg/kg/日以上で副腎及びリンパ・造血器系の変化。
SD系ラット (雌雄各15)	経口 4週間 (4週間回復)	2.5、5、15	2.5	死亡例なし。 5mg/kg/日以上で副腎及びリンパ・造血器系などの変化。
SD系ラット (雌雄各20)	経口 13週間 (6週間回復)	1.5、5、15	1.5	15mg/kg/日で死亡例、副腎皮質の出血・壊死、消化管炎症性変化、生殖器の萎縮性変化。 5mg/kg/日以上でリンパ・造血器系の萎縮性変化、骨端軟骨板の肥厚、膵臓腺房細胞の脱顆粒・萎縮。
SD系ラット (雌雄各25)	経口 6ヵ月間間歇* (8週間回復)	0.3、1.5、6	0.3	1.5mg/kg/日以上で慢性腎症の増加。 6mg/kg/日で死亡例、リンパ・造血器系の萎縮性変化、骨端軟骨板の肥厚、膵臓腺房細胞の脱顆粒・萎縮。
サル (雌雄各3)	経口 2週間	5、15、45	5	死亡例なし。 15mg/kg/日以上でリンパ・造血器系の変化。
サル (雌雄各6)	経口 13週間 (6週間回復)	2、6、20	雄：2 雌：-	20mg/kg/日で死亡例、状態悪化 (12mg/kg/日に減量)。 2mg/kg/日以上で膵臓腺房細胞の脱顆粒、骨端軟骨板の異形成、子宮内膜萎縮。 6mg/kg/日でリンパ・造血器系の萎縮性変化、副腎の出血、唾液腺腺房細胞の脱顆粒。 雌では2mg/kg/日で膵臓腺房細胞の脱顆粒、骨端軟骨板の異形成及び子宮内膜萎縮が軽度に認められたため、無毒性量は得られず。
サル (雌雄各7)	経口 9ヵ月間間歇+ (8週間回復)	0.3、1.5、6	1.5	6mg/kg/日で死亡例、心拍数減少、リンパ・造血器系の萎縮性変化、骨端軟骨板の異形成、副腎皮質の出血、膵臓・唾液腺腺房細胞の脱顆粒、子宮内膜萎縮。

*：28日間投与及び7日間休養を1コースとし、5コース反復

+：28日間投与及び7日間休養を1コースとし、8コース反復

(3) 生殖発生毒性試験²⁷⁾

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

SD系ラット（雌雄各22匹/群）に、雌はスニチニブ0.5、1.5、5mg/kg/日を無処置の雄との同居開始前14日間、同居期間中、妊娠7日目まで、雄は1、3、10mg/kg/日を無処置の雌との同居開始前58日間、同居期間中、剖検までの期間にわたり経口投与した。雌では、いずれの用量においても死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量及び性周期の投与に関連した変化はみられなかった。胚発生に関しては、5mg/kgで死亡胎児数の増加が認められたが、0.5及び1.5mg/kgでは影響は認められなかった。雄では、10mg/kgで死亡例、肛門・泌尿生殖器周囲の汚れ、眼周辺部の付着物・汚れ及び蒼白がみられたほか、体重及び摂餌量が減少した。雄性生殖能（交尾率及び授胎率）にはいずれの用量でも投与の影響は認められなかった。剖検では、投与に関連した所見として諸器官の黄色化が認められたほか、精巢の軟化（1例）が観察された。本試験における生殖能に関する無毒性量は、雌で1.5mg/kg/日、雄で3mg/kg/日であった。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験

SD系ラット（雌21-22匹/群）にスニチニブ0.3、1.5、3mg/kg/日を器官形成期（妊娠6～17日）に12日間経口投与した。また、試験の中間結果において3mg/kg/日では母動物及び胎児発生への影響が認められなかったため、5mg/kg/日群（雌28匹）による追加試験を実施したところ、生存胎児数の減少、早期吸収胚数の増加、着床後死亡率の増加に加え、28例中8例で全胚吸収がみられたほか胎児体重の減少が認められた。また、骨格異常が5mg/kg/日で増加した。主な奇形は胸椎及び腰椎（半椎体、椎体・椎弓の配列異常及び欠損）に認められた。また、骨格変異（骨化遅延）の増加が3及び5mg/kgで認められ、発育遅延が示唆された。本試験における胚・胎児発生に関する無毒性量は、3mg/kg/日であった。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

New Zealand Whiteウサギ（雌6匹/群）にスニチニブ0.5、1、5及び20mg/kg/日を器官形成期（妊娠7～20日）に14日間経口投与した。20mg/kg/日で死亡例が、5mg/kg/日では尿の変色（赤色尿）並びに妊娠子宮重量の減少及び生存胎児数の減少が認められた。子宮重量及び生存胎児数の減少は、吸収胚数の増加、着床後胚死亡率の増加及び全胚吸収によるものであった。胎児に関しては、5mg/kg/日で口蓋裂及び口唇裂が、1mg/kg/日で口唇裂が認められた。本試験における胚・胎児発生の無毒性量は、0.5mg/kg/日であった。

4) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠雌ラット（20匹/群）にスニチニブ0（溶媒）、0.3、1又は3mg/kg/日を妊娠6日～哺育20日まで強制経口投与した。スニチニブ投与に起因する死亡又は一般状態所見は認められなかった。母動物において、1mg/kg/日以上用量で妊娠及び哺育期間中の体重増加量の減少がみられたが、生殖機能に対する影響は認められなかった。第一世代（F₁）出生児では、母動物への投与により生存率は影響を受けず、また、一般状態所見も認められなかった。3mg/kg/日の雌雄において哺育期間中の平均体重が減少し、雄では離乳後も体重減少が持続した。1及び0.3mg/kg/日ではF₁出生児の体重は影響を受けなかった。反射の発達及び機能、自発運動又は学習や記憶に対する影響は認められず、成熟したF₁出生児の性的発達及び生殖機能にも影響は認められなかった。本試験における母動物の一般毒性に関する無毒性量は0.3mg/kg/日、親世代（F₀）母動物の生殖毒性に関する無毒性量は3mg/kg/日、F₁世代の発生毒性に関する無毒性量は1mg/kg/日と考えられた。また、スニチニブはいずれの用量においても、成熟したF₁出生児の生殖機能に影響を及ぼさなかった。

(4) その他の特殊毒性^{*})

1) 遺伝毒性

細菌 (*S. typhimurium* 及び *E. coli*) を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験及びラット小核試験では、いずれも陰性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において染色体構造異常の発生頻度は増加しなかったが、数的異常の増加が認められた。しかし、小核試験は陰性であったことから、スニチニブは遺伝毒性を有しないと考えられた。

2) 光毒性試験

3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* ニューラルレッド取り込み (NRU) 試験では、8.0 μ g/mL までの処理濃度で紫外線 (UVA) 照射下での細胞の生存率に影響は認められなかった。

また、有色 (Long-Evans) ラット (雄 5 匹/群) にスニチニブ 10、100 又は 500mg/kg を単回経口投与した *in vivo* 試験では、皮膚反応は認められなかった。

3) 刺激性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性及び眼刺激性試験では、皮膚に対して 500mg/匹の用量で刺激性は認められず、眼に対して 100mg/眼の用量で軽度の刺激性が認められた。

4) がん原性試験^{52)、53)}

①ヘミ接合体 rasH2 トランスジェニックマウスにおける 6 ヶ月間経口投与がん原性試験

6 ヶ月間がん原性試験 (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)。

②ラットにおける 2 年間経口投与がん原性試験

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、十二指腸のブルネル腺癌 (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。

*社内資料

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分

製 剤 : スーテントカプセル 12.5mg
劇薬、処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること
有効成分 : スニチニブリンゴ酸塩 劇薬

X-2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 3年 (最終年月を外箱等に記載)

X-3. 貯法・保存条件

室温保存

X-4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当なし

(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)

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報告されている。]

X-5. 承認条件等

特になし

X-6. 包装

スーテントカプセル 12.5mg : 14カプセル×4シート (PTP)

X-7. 容器の材質

PTP包装 : ポリ塩化ビニル/ポリクロトリフルオロエチレンラミネートフィルム、アルミ箔

X-8. 同一成分・同効薬

同一成分 : 該当なし

同効薬 : 消化管間質腫瘍関連 ; イマチニブメシル酸塩
腎細胞癌関連 ; アキシチニブ、テムシロリムス、ソラフェニブトシル酸塩
膵神経内分泌腫瘍関連 ; エベロリムス

X-9. 国際誕生年月日

2006年1月26日

X-10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造/輸入承認年月日：2008年4月16日

承認番号：22000AMX01605

X-11. 薬価基準収載年月日

2008年6月13日

X-12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果及び用法用量の追加：2012年8月10日

効能・効果	膵神経内分泌腫瘍
用法・用量	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。

X-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X-14. 再審査期間

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
8年（2008年4月16日～2016年4月15日）

膵神経内分泌腫瘍

10年（2012年8月10日～2022年8月9日）

X-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担規準に基づく厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

X-16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
スーテントカプセル 12.5mg	118315301	4291018M1029	620006801

X-17. 保険給付上の注意
該当しない

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（消化管間質腫瘍） [L20080218005]
- 2) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（腎細胞癌） [L20080218014]
- 3) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（膵神経内分泌腫瘍） [L20120217025]
- 4) 社内資料：外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（消化管間質腫瘍） [L20080218015]
- 5) Demetri, G. D. et al. : Lancet 368 (9544) : 1329, 2006 [L20061017001]
- 6) Motzer, R. J. et al. : J Clin Oncol 24 (1) : 16, 2006 [L20060112002]
- 7) Motzer, R. J. et al. : JAMA 295 (21) : 2516, 2006 [L20060615008]
- 8) Motzer, R. J. et al. : N Engl J Med 356 (2) : 115, 2007 [L20070115003]
- 9) Raymond, E. et al. : N Engl J Med 364(6) : 501, 2011 [L20110221093]
- 10) Matthew, HK. et al. : J Clin Oncol. 26(20) : 3403, 2008 [L20080714072]
- 11) 社内資料：外国第Ⅲ相試験（消化管間質腫瘍） [L20080218016]
- 12) 社内資料：外国第Ⅲ相試験（腎細胞癌） [L20080218019]
- 13) Hicklin, D. J. et al. : J Clin Oncol 23 (5) : 1011, 2005 [L20071023005]
- 14) 社内資料：薬効薬理試験 [L20080218020]
- 15) Ikezoe, T. et al. : Cancer Sci 97 (9) : 945, 2006 [L20061011099]
- 16) Mendel, D. B. et al. : Clin Cancer Res 9 (1) : 327, 2003 [L20050406014]
- 17) Abrams, T. J. et al. : Mol Cancer Ther 2 (5) : 471, 2003 [L20050406095]
- 18) O' Farrell, A. M. et al. : Blood 101 (9) : 3597, 2003 [L20050406089]
- 19) 社内資料：健康成人における薬物動態（単回投与） [L20080218004]
- 20) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（膵神経内分泌腫瘍） [L20120217026]
- 21) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態 [L20080218011]
- 22) Khosravan, R. et al. : J Clin Pharmacol 50 (4) : 472, 2010 [L20090930096]
- 23) Bello, C. L. et al. : Anti-Cancer Drugs 17 (3) : 353, 2006 [L20060323009]
- 24) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用 [L20080218010]
- 25) 社内資料：健康成人における薬物動態 [L20080218009]
- 26) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合率 [L20080303003]
- 27) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験 [L20080218001]
- 28) 社内資料：排泄の検討（ラット） [L20080218002]
- 29) 社内資料：ラットにおける単回投与後の組織内分布 [L20080303004]
- 30) 社内資料：代謝物の検討 [L20080218007]
- 31) Wood, L. S. et al. : Community Oncology 3 (9) : 558, 2006 [L20070112003]
- 32) Robert, C. et al. : Lancet Oncol 6(7) : 491, 2005 [L20071031174]
- 33) Kollmannsberger, C. et al. : Can Urol Assoc J 1 (2 Suppl.) : S41, 2007 [L20071119019]
- 34) Ziegler, B. L. et al. : Science 285 (5433) : 1553, 1999 [L20071122012]
- 35) 太田 覚史ほか：日本臨牀 65 (Suppl. 8) : 450, 2007 [L20080214006]
- 36) 藤村 吉博：臨床血液 47 (8) : 734, 2006 [L20080214007]
- 37) 松本 雅則：血栓と循環 13 (2) : 166, 2005 [L20080417012]
- 38) Glusker, P. et al. : N Engl J Med 354 (9) : 980, 2006 [L20071116001]
- 39) 千葉 厚郎：日本内科学会雑誌 96 (8) : 1657, 2007 [L20080201004]
- 40) 伊藤 泰広：日本内科学会雑誌 95 (7) : 1297, 2006 [L20080201003]

- 41) 武田 和憲 : Pharma Medica 25 (12) : 17, 2007 [L20080324006]
42) 森 昌朋 : Pharma Medica 25 (7) : 115, 2007 [L20080324005]
43) 久保田 憲 : Medical Practice 24 (Suppl) : 364, 2007 [L20071228011]
44) 山田 正信ほか : 日本臨牀 別冊 新領域症候群 内分泌症候群第2版 (Suppl. 1) : 324, 2006 [L20071228009]
45) 田中 孝司ほか : 内科 85 (1) : 37, 2000 [L20080214003]
46) 渡辺 哲博ほか : 内科 95 (6) : 1826, 2005 [L20080204083]
47) 社内資料 : 反復投与毒性試験 [L20080218003]
48) Ferrara, N. : Am J Physiol Cell Physiol 280 (6) : C1358, 2001 [L20071122013]
49) Carlevaro, M. F. et al. : J Cell Sci 113 (pt1) : 59, 2000 [L20071122014]
50) Ryan, A. M. et al. : Toxicol Pathol 27 (1) : 78, 1999 [L20080220083]
51) 社内資料 : 6 ヶ月がん原性試験 (マウス) [L20100521002]
52) 社内資料 : 2 年間がん原性試験 (ラット) [L20110614040]
53) 社内資料 : 安全性薬理試験 [L20080303005]
54) 社内資料 : 単回投与毒性試験 [L20080303007]

XI-2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

国名	米国	欧州 (EU)
販売名	SUTENT	SUTENT
剤形・規格	12.5mg カプセル 25mg カプセル 50mg カプセル	12.5mg カプセル 25mg カプセル 37.5mg カプセル 50mg カプセル
発売年	2006年	2006年
効能・効果	①メシル酸イマチニブによる治療で腫瘍増悪したか、又は不耐容となった消化管間質腫瘍 ②進行性腎細胞癌 ③切除不能な局所進行又は転移性の進行性高分化型膵神経内分泌腫瘍	①イマチニブによる治療で抵抗性又は不耐容となった切除不能及び/又は転移性の悪性消化管間質腫瘍 ②進行性腎細胞癌及び/又は転移性腎細胞癌 ③成人における切除不能又は転移性の疾患進行を伴う高分化型膵神経内分泌腫瘍
用法・用量	①②SUTENTの推奨用量は、1日1回50mg経口投与とし、4週間投与後に2週間休薬する。SUTENTは食事の有無を問わず服用してよい。 用量調整：個々の患者の安全性及び忍容性に基づいて、12.5mgの増量又は減量が推奨される。 ③膵神経内分泌腫瘍に対するSUTENTの推奨用量は、1日1回37.5mg経口投与とし、計画された休薬期間を設けず連日継続投与する。SUTENTは食事の有無に関係なく投与できる。 用量調節：個々の患者の安全性及び忍容性に基づいて、投与の中断及び（又は）12.5mgの増量又は減量による用量調節が推奨される。膵内分泌腫瘍を対象とした第3相試験における1日最大投与量は50mgであった。	①②SUTENTの推奨用量は、1日1回50mg経口投与とし、4週間投与後に2週間休薬する（スケジュール4/2）、1サイクル6週間とする。 用量調整：安全性及び忍容性個々の安全性と忍容性に基づいて、12.5mgごとの用量調整の適用が可能である。75mg/日を超えないこと。25mg/日を下回らないこと。 ③膵神経内分泌腫瘍に対するSUTENTの推奨用量は、1日1回37.5mg経口投与とし、計画された休薬期間を設けず投与する。 用量調節：個々の患者の安全性と忍容性に基づいて、12.5mgごとの用量調節が可能である。膵内分泌腫瘍を対象とした第3相試験における1日最大投与量は50mgであった。 個々の患者の安全性と忍容性に基づいて、休薬が必要となることがある。

2011年4月現在、スーテントの消化管間質腫瘍、進行性及び/又は転移性の腎細胞癌の適応症は、日本を含む90カ国以上で承認されている。

2012年6月現在、スーテントの膵内分泌腫瘍の適応症は、米国及び欧州を含む36の国と地域で承認されている。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

[効能・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
腓神経内分泌腫瘍

[用法・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。

腓神経内分泌腫瘍

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。

XII-2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊娠に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 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。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[妊婦における使用経験はない。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。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[授乳婦における使用経験はない。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。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	D (2012年4月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	D (2012年4月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

D: There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類: An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an

increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州のSPCとは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2012年4月)	<p>The safety and efficacy of SUTENT in pediatric patients have not been established.</p> <p>Physeal dysplasia was observed in cynomolgus monkeys with open growth plates treated for ≥ 3 months (3 month dosing 2, 6, 12 mg/kg/day; 8 cycles of dosing 0.3, 1.5, 6.0 mg/kg/day) with sunitinib at doses that were >0.4 times the RDD based on systemic exposure (AUC). In developing rats treated continuously for 3 months (1.5, 5.0 and 15.0 mg/kg) or 5 cycles (0.3, 1.5, and 6.0 mg/kg/day), bone abnormalities consisted of thickening of the epiphyseal cartilage of the femur and an increase of fracture of the tibia at doses ≥ 5 mg/kg (approximately 10 times the RDD based on AUC). Additionally, caries of the teeth were observed in rats at >5 mg/kg. The incidence and severity of physeal dysplasia were dose-related and were reversible upon cessation of treatment; however, findings in the teeth were not. A no effect level was not observed in monkeys treated continuously for 3 months, but was 1.5 mg/kg/day when treated intermittently for 8 cycles. In rats the no effect level in bones was ≤ 2 mg/kg/day.</p>
英国のSPC (2012年4月)	<p>The safety and efficacy of sunitinib in patients below 18 years of age have not been established.</p> <p>No data are available.</p> <p>There is no relevant use of sunitinib in children from birth to less than 6 years in the indication of unresectable and/or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumour (GIST) after failure of imatinib treatment due to resistance or intolerance. There is no relevant use of sunitinib in the paediatric population in the indications treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma and treatment of unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours with disease progression.</p> <p>Use of sunitinib in the paediatric population is not recommended.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

添付文書「使用上の注意-相互作用」、「使用上の注意-副作用」、「薬物動態」の項の記載に基づき作成した。(2012年8月時点)

1. CYP3A4 を阻害する医薬品等：併用時に本剤の血中濃度が上昇する可能性がある（併用注意）

薬効分類番号	一般名	主な製品名 ¹⁾
112	トフィソパム	トルバナシン
116	プロモクリプチンメシル酸塩	パーロデル
117	フルボキサミンマレイン酸塩	デプロメール、ルボックス
117	ミルタザピン	リフレックス、レメロン
112	トフィソパム	グランダキシソ
212	アミオダロン塩酸塩	アンカロン
212/217	ベラパミル塩酸塩	ワソラン
214	イルベサルタン	アバプロ、イルベタン
217	ジルチアゼム塩酸塩	ヘルベッサー
213	モザバプタン塩酸塩	フィズリン
232	シメチジン	タガメット
252/629	ミコナゾール ²⁾	フロリード
399	シクロスポリン	サンディミュン、ネオーラル
399	タクロリムス水和物	プログラフ、グラセプター
429	イマチニブメシル酸塩	グリベック
429	ソラフェニブトシル酸塩	ネクサバル
429	ダサチニブ水和物	スプリセル
429	ビカルタミド	カゾデックス
429	ラパチニブトシル酸塩水和物	タイケルブ
611	キヌプリスチン・ダルホプリスチン	シナシッド
614	エリスロマイシン	エリスロシン
614	クラリスロマイシン	クラリシッド、クラリス
614	ジョサマイシン	ジョサマイ、ジョサマイシン
617	ポリコナゾール	ブイフェンド
619	ランソプラゾール・アモキシシリン水和物・クラリスロマイシン	ランサップ
625	アタザナビル硫酸塩	レイアタツ
625	インジナビル硫酸塩エタノール付加物	クリキシバン
625	サキナビルメシル酸塩	インビラーゼ
625	ダルナビル	ブリジスタ
625	ネルフィナビルメシル酸塩	ビラセプト
625	ホスアンブレナビルカルシウム水和物	レクシヴァ
625	リトナビル	ノービア
625	リトナビル・ロピナビル	カレトラ
629	イトラコナゾール	イトリゾール
629	フルコナゾール	ジフルカン
629	ホスフルコナゾール	プロジフ
—	グレープフルーツジュース	飲食物

1) 剤形及び容量に関する記載（錠、50mg等）は省略した

2) 添付文書には「CYP3A」を阻害する旨が記載されている

2. CYP3A4 を誘導する医薬品等：併用時に本剤の血中濃度が低下する可能性がある（併用注意）

薬効分類番号	一般名	主な製品名 ¹⁾
112	アモバルビタール	イソミタール
112/113	フェノバルビタール	フェノバル
113	フェニトイン	アレビアチン、ヒダントール
113	フェニトイン・フェノバルビタール	複合アレビアチン
113	フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン	ヒダントール D、ヒダントール E、ヒダントール F
113/117	カルバマゼピン	テグレトール、テレスミン、レキシシ
117	クロルプロマジン塩酸塩・プロメタジン塩酸塩・フェノバルビタール	ベゲタミン
117	モダフィニル	モディオダール
219	ボセンタン水和物	トラクリア
245	デキサメタゾン	デカドロン、リメタゾン、レナデックス
245	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	オルガドロン
329	デフェラシロクス	エクジェイド
616	リファブチン	ミコブティン
616/623	リファンピシン	リファジン
625	エトラビルン	インテレンス
625	エファビレンツ	ストックリン
625	ネビラピン	ピラミューン
—	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	飲食物

1) 剤形及び容量に関する記載（錠、50mg 等）は省略した

3. QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤（抗不整脈薬を含む）：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（併用注意）

薬効分類番号	一般名	主な製品名 ¹⁾
111	ドロペリドール	ドロレブタン
117	アトモキセチン塩酸塩	ストラテラ
117	イミプラミン塩酸塩	イミドール、トフラニール
117	クロミプラミン塩酸塩	アナフラニール
117	クロルプロマジン塩酸塩	ウインタミン、コントミン
117	スピペロン	スピロビタン
117	スルトプリド塩酸塩	バルネチール
117	チミペロン	トロペロン
117	トラゾドン塩酸塩	デジレル、レスリン
117	トリフロペラジンマレイン酸塩	トリフロペラジン
117	ノルトリプチリン塩酸塩	ノリトレン
117	ハロペリドール	セレネース
117	ピバンペロン塩酸塩	プロピタン
117	ピモジド	オーラップ
117	フルフェナジンマレイン酸塩	フルメジン
117	プロクロルペラジンメシル酸塩	ノバミン
117	プロナンセリン	ロナセン
117	プロペリシアジン	ニューレプチル
117	ブロムペリドール	インプロメン
117	ペルフェナジン	トリラホン、ピーゼットシー
117	マプロチリン塩酸塩	ルジオミール
117	メチルフェニデート塩酸塩	コンサータ、リタリン
117	モサプラミン塩酸塩	クレミン
117	リスペリドン	リスパダール
117	レボメプロマジンマレイン酸塩	ヒルナミン、レボトミン
117/232	スルピリド	アビリット、ドグマチール、ミラドール
119	チアプリド	グラマリール
119	ドネペジル塩酸塩	アリセプト
211/222	エフェドリン塩酸塩	エフェドリン
212	アミオダロン塩酸塩	アンカロン
212	アプリンジン塩酸塩	アスペノン
212	キノジン硫酸塩水和物	硫酸キノジン
212	ジソピラミドリン酸塩	リスモダン
212	シベンゾリンコハク酸塩	シベノール
212	ソタロール塩酸塩	ソタコール
212	ニフェカラント塩酸塩	シンビット
212	ピルシカイニド塩酸塩水和物	サンリズム
212	ピルメノール塩酸塩水和物	ピメノール
212	フレカイニド酢酸塩	タンボコール
212	プロカインアミド塩酸塩	アミサリン
212	プロパフェノン塩酸塩	プロノン
212	ベプリジル塩酸塩水和物	ベプリコール
218	プロブコール	シンレスタール、ロレルコ
232	オメプラゾール	オメプラール、オメプラゾン
232	ファモチジン	ガスター
249	ミトタン	オペプリム
252/629	ミコナゾール	フロリード
259	イミダフェナシン	ウリトス、ステーブラ
259	コハク酸ソリフェナシン	ベシケア
259	プロピペリン塩酸塩	バップフォー
259	酒石酸トルテロジン	デトルシトール
399	アレンドロン酸ナトリウム水和物	テイロック、フォサマック、ボナロン

薬効分類番号	一般名	主な製品名 ¹⁾
422	ドキシフルリジン	フルツロン
423	アムルピシン塩酸塩	カルセド
429	三酸化ヒ素	トリセノックス
429	ダサチニブ水和物	スプリセル
429	トレミフェンクエン酸塩	フェアストン
429	ニロチニブ塩酸塩水和物	タシグナ
429	ボルテゾミブ	ベルケイド
429	ラパチニブトシル酸塩水和物	タイケルブ
449	エバスチン	エバステル
613	アモキシシリン水和物 ²⁾	サワシリン、パセトシン
614	アジスロマイシン水和物	ジスロマック
614	エリスロマイシン	エリスロシン
614	クラリスロマイシン	クラリシッド、クラリス
617	ポリコナゾール	ブイフェンド
619	ランソプラゾール、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン	ランサップ
624	プリフロキサシン	スオード
624	メシル酸ガレノキサシン水和物	ジェニナック
624	モキシフロキサシン塩酸塩	アベロックス
624	リネゾリド	ザイボックス
624	レボフロキサシン水和物	クラビット
625	ホスカルネットナトリウム水和物	ホスカビル
625	マラビロク	シーエルセントリ
629	フルコナゾール	ジフルカン
629	ホスフルコナゾール	プロジフ
641	ペンタミジンイセチオン酸塩	ベナンボックス
725	バルデナフィル塩酸塩水和物	レビトラ
799	アデノシン	アデノスキャン
821	フェンタニルクエン酸塩、ドロペリドール	タラモナール

1) 剤形及び容量に関する記載（錠、50mg等）は省略した

2) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症治療（クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用）時

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

