

## 4.2. 腎がん薬に対する PMR 及び PMC

以下に腎がん薬が承認された際に課せられた PMR 及び PMC をまとめる。なお PMR については、注釈がない限りは、FDAAA を根拠とする危険性を評価することを目的としたものである。

### Sorafenib<sup>63</sup>

PMC
Regarding Study 11213, “A phase 3 randomized study of BAY43-9006 in patients with unresectable and/or metastatic renal cell cancer” <sup>64</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Provide the results of the second interim analysis of overall survival (cutoff date of November 30, 2005).</li> <li>• Provide the complete study report and datasets with the definitive statistical analysis of overall survival (after approximately 540 events).<sup>65</sup></li> </ul>
Provide a full report for the dose-ranging Phase 1 study in Japan (Study 11497) and additional data in Asian patients from ongoing studies.
If the FDA concludes that further trials are warranted, you will conduct modeling and simulation analyses to devise a dosing regimen designed to achieve similar exposures between Asians and Caucasians. After agreement with the FDA on the proposed dosing regimen and study design, you will perform a clinical pharmacokinetic study to confirm that the proposed regimen achieves similar exposures between these two populations.
Complete the ongoing study of the effect of sorafenib on paclitaxel (a CYP 2C8 substrate) pharmacokinetics.
Complete the ongoing investigation of biomarkers to identify patients who respond to sorafenib.
Complete the ongoing study examining rifampin’s effects on sorafenib pharmacokinetics.
Complete the ongoing study examining sorafenib pharmacokinetics in patients with renal impairment.

### Sunitinib<sup>66</sup>

<sup>63</sup> [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2005/021923ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2005/021923ltr.pdf)

<sup>64</sup> A Phase III Randomized Study of BAY43-9006 in Patients With Unresectable and/or Metastatic Renal Cell Cancer.

同研究の詳細は以下を参照。

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00073307?term=A+phase+3+randomized+study+of+BAY43-9006+in+patients+with+unresectable+and%2For+metastatic+renal+cell+cancer&rank=1>

<sup>65</sup> PMC は合計 2 件と数えられている。

PMR
<p>Provide the response rate and duration of response data from the first interim efficacy analysis of study titled “A Phase 3, Randomized Study of SU011248 versus Interferon-<math>\alpha</math> as First-Line Systemic Therapy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma”<sup>67</sup>. Also, submit the comparative safety data that are available at the time of data cutoff for the interim analysis. This will include an interim study report as well as raw and derived datasets. (早期承認に基づく PMR)</p>
<p>Submit efficacy data obtained at the final analysis, including progression-free survival, overall survival, response rate and duration of response; as well as updated safety data for study titled “A Phase 3, Randomized Study of SU011248 versus Interferon-<math>\alpha</math> as First-Line Systemic Therapy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma”. This submission will include the final study report as well as raw and derived data sets. (早期承認に基づく PMR)</p>
<p>Submit raw and derived datasets containing the core imaging facility assessments used to derive the updated response rate and median duration of response on study titled “A Pivotal Study of SU011248 in the Treatment of Patients with Cytokine-Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma”<sup>68</sup>. (早期承認に基づく PMR)</p>
<p>Submit follow-up left ventricular ejection fraction (LVEF) data for patients 16, 46, and 81 on the study titled “A Pivotal Study of SU011248 in the Treatment of Patients with Cytokine-Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma”. Case narratives should be submitted and should include additional cardiac evaluations that were performed and treatments that were administered for congestive heart failure. Additionally, submit LVEF data and clinical narratives for any patient who, after the data cutoff for the initial NDA submission, had a documented LVEF of <math>\leq 40\%</math> and/or signs and symptoms of cardiac failure. (早期承認に基づく PMR)</p>
<p>Submit comparative LVEF and cardiac safety data for patients enrolled on the adjuvant renal cell carcinoma trial, E2805 titled “A Randomized, Double-Blind Phase III Trial of Adjuvant</p>

<sup>66</sup> FDA approval letter for SUTENT.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2006/021938s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2006/021938s000ltr.pdf)

<sup>67</sup> A Phase 3, Randomized Study Of SU011248 Versus Interferon-Alfa As First-Line Systemic Therapy For Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma  
同研究の詳細は以下を参照。

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00083889?term=SU011248+versus+Interferon-%CE%B1+as+First-Line+Systemic+Therapy+for+Patients+with+Metastatic+Renal+Cell+Carcinoma&rank=1>

<sup>68</sup> A Pivotal Study Of SU011248 In The Treatment Of Patients With Cytokine-Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma

同研究の詳細は以下を参照。

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00077974?term=Treatment+of+Patients+with+Cytokine-Refractory+Metastatic+Renal+Cell+Carcinoma&rank=1>

Sunitinib versus Sorafenib versus Placebo in Patients with Resected Renal Cell Carcinoma”<sup>69</sup>. The protocol will be revised to include a plan acceptable to the FDA for ejection fraction monitoring at baseline and follow-up.

(早期承認に基づく PMR)

#### PMC

Provide an analysis of the relationship between exposure and efficacy outcomes from the study titled “A Phase 3, Randomized Study of SU011248 versus Interferon- $\alpha$  as First-Line Systemic Therapy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma”.

Submit the completed report and datasets for study titled “A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of SU011248 on QTc Interval in Subjects with Advanced Solid Tumors”.

Submit the completed report and datasets for study titled “A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics of SU011248 in Subjects with Impaired Hepatic Function”.

Submit completed final study report for study titled “A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of SU011248 in the Treatment of Patients with Imatinib Mesylate (Gleevec®, Glivec®)-Resistant or Intolerant Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor”<sup>70</sup>.

#### Temsirolimus<sup>71</sup>

#### PMC

Submit the completed report and data sets for the thorough QT prolongation evaluation for study entitled "A single-dose, single-blind, placebo and moxifloxacin controlled 2- period, randomized, crossover, 3rd-period sequential study of the effects of temsirolimus on cardiac repolarization in healthy subjects".

Submit the completed report and datasets for the hepatic impairment study (NCI study 6813 (3066K1-152-US))<sup>72</sup>

<sup>69</sup> ASSURE: Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma  
同研究の詳細は以下を参照。

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00326898?term=E2805&rank=1>

<sup>70</sup> A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of SU011248 In The Treatment Of Patients With Imatinib Mesylate (Gleevec Tm, Glivec)-Resistant Or Intolerant Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor

同研究の詳細は以下を参照。

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00075218?term=SU011248+Intolerant+Malignant+Gastrointestinal+Stromal+Tumor&rank=3>

<sup>71</sup> FDA approval letter for TORISEL.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2007/022088s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2007/022088s000ltr.pdf)

<sup>72</sup> A Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Temsirolimus (CCI-779) in Patients With Advanced Malignancies and Normal and Impaired Liver Function: An NCI Organ Dysfunction Working Group Study

同研究の詳細は以下を参照。

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00275093?term=NCI+study+6813&rank=1>

**Everolimus<sup>73</sup>**

<b>PMR</b>
Conduct a trial in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh Class C). This trial need not be conducted in patients with cancer and a single dose evaluation will be appropriate.
<b>PMC</b>
Submit the final, per-protocol overall survival analysis of protocol C2240 <sup>74</sup> which was to be conducted 2 years after randomization of the last patient.
非公開

**Bevacizumab<sup>75</sup>**

腎がん適用に関する PMR 及び PMC は課せられていない。

**Pazopanib<sup>76</sup>**

<b>PMR</b>
Examine the safety of dose modification of pazopanib and patient rechallenge with pazopanib following hepatotoxicity. This examination should include at least 1,500 treated patients and may be derived from ongoing or completed trials, including VEG108844 <sup>77</sup> ,

<sup>73</sup> FDA approval letter for Afinitor.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2009/022334s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2009/022334s000ltr.pdf)

<sup>74</sup> A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Study to Compare the Safety and Efficacy of Everolimus Plus Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Plus Placebo in Patients With Metastatic Carcinoma of the Kidney Which Has Progressed on VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor

同研究の詳細は以下を参照。

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00410124?term=C2240&rank=1>

<sup>75</sup> FDA approval letter for Avastin.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2009/125085s0168ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2009/125085s0168ltr.pdf)

<sup>76</sup> FDA approval letter for Votrient.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2009/022465s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2009/022465s000ltr.pdf)

<sup>77</sup> A Study of Pazopanib Versus Sunitinib in the Treatment of Subjects With Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma

同研究の詳細は以下を参照。

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00720941?term=VEG108844&rank=2>

なお同研究の一環として以下の研究も行われている。

A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pazopanib Versus Sunitinib for the Treatment of Asian Subjects With Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma - A Substudy to VEG108844

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01147822?term=VEG108844&rank=1>

VEG110727 <sup>78</sup> , and VEG110665 <sup>79</sup> .
Examine the cardiotoxicity, clinical cardiac events and changes in ejection fraction in your ongoing trial VEG108844.
Submit the final report of the hepatic impairment trial, protocol NCI 8063 <sup>80</sup>
Submit the final report of the dedicated QTc prolongation trial, VEG111485 <sup>81</sup> .
To adequately determine the influence of strong CYP3A4 inhibitors on the exposure of pazopanib following oral clinical pazopanib doses, conduct a drug-drug interaction trial in patients using clinical doses of oral pazopanib and a strong CYP3A4 inhibitor (e.g., ketoconazole). The protocol should be submitted prior to initiation for review and concurrence.
<b>PMC</b>
Submit the final analysis of overall survival in your ongoing trial VEG105192 <sup>82</sup> .
Pending the outcome of trials VEG 108844, 110727, or NCI 8063, you may need to develop a 100 mg dosage form (tablet) to allow for proper dose reductions of Votrient™ (Pazopanib) when liver enzyme elevations occur. The 100 mg dosage form should be sufficiently distinguishable from the 200 mg and 400 mg tablets.
Submit the final report with complete datasets for ongoing trial VEG108844 titled: A Study of Pazopanib versus Sunitinib in the Treatment of Subjects with Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma”.

<sup>78</sup> A Randomized Double Blind Phase III Trial of Pazopanib Versus Placebo in Patients With Soft Tissue Sarcoma Whose Disease Has Progressed During or Following Prior Therapy (PALETTE)

同研究の詳細は以下を参照。

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00753688?term=VEG110727&rank=1>

<sup>79</sup> 連邦政府による臨床試験データベース (ClinicalTrials.gov) には同研究に関する情報は収蔵されていない。

<sup>80</sup> 連邦政府による臨床試験データベース (ClinicalTrials.gov) には同研究に関する情報は収蔵されていない。

<sup>81</sup> A Phase I, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Repeat Oral Doses of Pazopanib (GW786034) on Cardiac Conduction in Subjects with Solid Tumors

同研究の詳細は以下を参照。

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00861029?term=VEG111485&rank=1>

<sup>82</sup> A Randomised, Double-blind, Placebo Controlled, Multi-center Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pazopanib (GW786034) Compared to Placebo in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma

同研究の詳細は以下を参照。

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00334282?term=VEG105192&rank=2>

# スーテント®カプセル12.5mg 特定使用成績調査 —腎細胞癌に対する調査— 最終報告書

謹啓 時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。平素より弊社製品に対し、格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

スーテント®カプセル12.5mg(以下、本剤)は、本邦において、「イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍」および「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果にて、平成20年4月16日に製造販売承認を取得し、平成20年6月13日に発売させていただきました。承認取得に際し、本剤発売後の一定期間においては、「全例調査(特定使用成績調査)」の実施が承認条件により付与され、平成20年6月13日の発売と同時に、特定使用成績調査—消化管間質腫瘍に対する調査(以下、GIST調査)—および特定使用成績調査—腎細胞癌に対する調査(以下、RCC調査)—を実施してまいりました。

この度、発売から平成21年11月17日までに登録された2,204例のうち、観察期間24週を満了した2,144例(GIST調査:471例、RCC調査:1,673例)における本剤の安全性ならびに有効性を取りまとめましたので、本報告書では、RCC調査(1,673例)の最終結果をご報告申し上げます。

今後も引き続きご指導賜りますようお願い申し上げます。

謹白

2012年3月

製造販売後調査等管理責任者

## 【調査の概要】

- 医薬品名:スーテント®カプセル12.5mg(一般名:スニチニブリンゴ酸塩)
- 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
- 観察期間:スーテント®カプセル12.5mg投与開始日から24週間
- 調査対象症例数:2,144人(発売から平成21年11月17日までに登録された2,204例<人道的供給を含む>から、未投与症例35例を除く2,169例のうち、観察期間24週を満了し、固定した例数) —消化管間質腫瘍調査:471例、腎細胞癌調査:1,673例

ファイザー株式会社

1. 特定使用成績調査－腎細胞癌に対する調査－の概要	4
1.1. 目的	4
1.2. 調査方法	4
1.3. 観察期間	4
1.4. 解析対象症例数	4
2. 患者背景	5
3. 治療継続率	7
4. 減量状況	8
5. 中止状況	8
6. 副作用の発現状況	9
6.1. 副作用の発現状況①	9
6.2. 副作用の発現状況②(転帰別)	9
6.3. 重篤な副作用の発現状況	10
6.4. CTCAE グレード3以上の副作用の発現状況①	10
6.5. CTCAE グレード3以上の副作用の発現状況②(患者背景因子別)	11
6.6. 重点調査事項の副作用(特に注意を要する主要な副作用)の発現状況	12
6.7. 高齢者・非高齢者別の重篤な副作用の発現状況	12
6.8. 主な副作用の発現時期	13
6.8.1. 血球系の副作用	13
6.8.2. 出血の副作用	13
6.8.3. 心機能障害の副作用	14
6.8.4. 腎機能障害の副作用	14
6.8.5. 甲状腺機能低下の副作用	15
6.8.6. 皮膚症状(手足症候群)の副作用	15
6.8.7. 高血圧の副作用	15
6.8.8. 消化管障害の副作用	16

<b>7.有効性</b> .....	<b>16</b>
7.1.奏効率(ORR)① .....	16
7.2.奏効率(ORR)②(患者背景因子別)＜単変量解析＞ .....	17
7.3.交絡因子調整後の患者背景因子別の奏効率(ORR)＜多変量解析＞ .....	19
7.4.全生存率(OS) .....	20
7.4.1.全生存率(OS) .....	20
7.4.2.転移別全生存率(OS) .....	20
7.4.3.適正使用基準の適合別全生存率(OS) .....	21
7.4.4.前治療歴(薬物療法)別全生存率(OS) .....	21
7.5.無増悪生存期間および無増悪生存率(PFS) .....	22
7.5.1.無増悪生存期間(PFS) .....	22
7.5.2.転移別無増悪生存率(PFS) .....	22
7.5.3.適正使用基準の適合別無増悪生存率(PFS) .....	23
7.5.4.前治療歴(薬物療法)別無増悪生存率(PFS) .....	23
7.6.Relative Dose Intensity(RDI)と有効性 .....	24
7.6.1. RDIと登録時期別の奏効率(ORR) .....	24
7.6.2. 第1サイクルのRDIと全生存率(OS)および無増悪生存期間(PFS) .....	25
7.7.副作用有無別の有効性 .....	25
7.7.1.血小板減少有無別の全生存率(OS)および無増悪生存期間(PFS) .....	25
7.7.2.白血球減少有無別の全生存率(OS)および無増悪生存率(PFS) .....	26
7.7.3.貧血有無別の全生存率(OS)および無増悪生存期間(PFS) .....	26
7.7.4.甲状腺機能低下有無別の全生存率(OS)および無増悪生存率(PFS) .....	27
7.7.5.皮膚症状(手足症候群)有無別の全生存率(OS)および無増悪生存率(PFS) .....	27
7.7.6.高血圧有無別の全生存率(OS)および無増悪生存期間(PFS) .....	28
<b>8.特定使用成績調査のまとめ</b> .....	<b>29</b>
8.1.安全性 .....	29
8.2.有効性 .....	29

本文中で使用している『重篤』の定義

『死亡に至るもの』、『生命を脅かすもの』、『入院または入院期間の延長が必要となるもの』、『永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの』、『先天異常・先天性欠損を来すもの』、『その他の医学的に重要な事象』、『障害につながるおそれがあるもの』が該当します。

# 1. 特定使用成績調査－腎細胞癌に対する調査－の概要

## 1.1. 目的

腎細胞癌(以降、RCC)に対する調査は、スーテント®カプセル12.5mg(以降、本剤)の製造販売後におけるRCCに対する以下の点を把握することを目的として実施した。

- 1) 「使用上の注意」から予測できない副作用(未知の副作用)の発生状況
- 2) 使用実態下における副作用の発生状況
- 3) 安全性・有効性などに影響を与えられとされる要因に関する情報

## 1.2. 調査方法

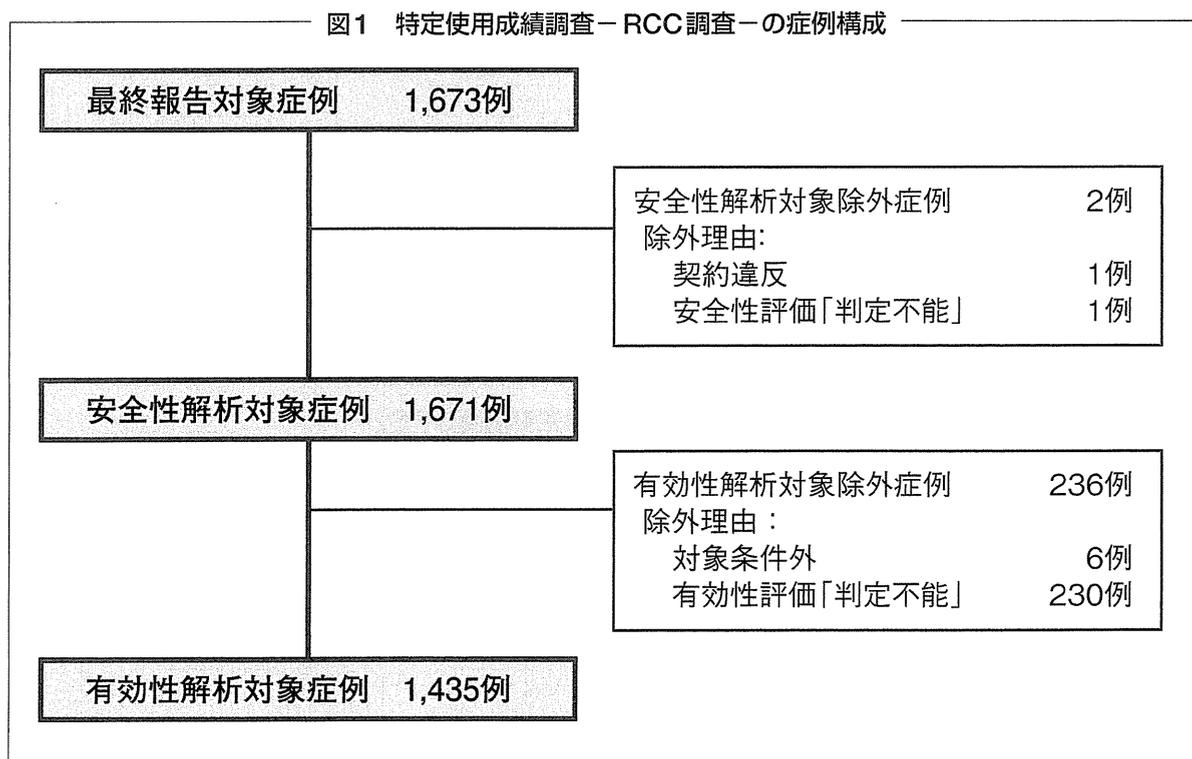
平成20年6月13日(本剤発売日)から開始し、患者登録は中央登録方式を採用したが、承認条件に基づき、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に実施した。

## 1.3. 観察期間

本剤投与開始日から24週間とし、本剤の投与が24週以上継続される場合、最長2年間までの経過を追跡調査として観察した。

## 1.4. 解析対象症例数

調査票を固定した1,673例のうち、安全性解析対象症例は1,671例、有効性解析対象症例は1,435例であった(図1)。



## 2. 患者背景

安全性解析対象 1,671 例における患者背景は図 2 のとおりである。

- 性別—男性(74.8%)のほうが多かった。
- 年齢—55歳以上65歳未満(35.8%)が最も多く、次いで65歳以上75歳未満(29.8%)であった。
- 体表面積—1.6m<sup>2</sup>以上1.8m<sup>2</sup>未満(36.9%)が最も多く、次いで1.4m<sup>2</sup>以上1.6m<sup>2</sup>未満(28.1%)であった。
- 転移—転移のある患者は88.3%で、そのうち肺転移(65.2%)が最も多かった。
- 前治療歴(薬物療法)—薬物治療歴のある患者は65.9%で、IFN- $\alpha$ が54.9%、次いでソラフェニブ33.8%、IL-2 20.7%であった。
- 合併症—合併症のある患者が70.1%であった。
- 併用薬—併用薬のある患者が95.0%であった。
- Performance Status(開始前)—開始前のPerformance Status(以降、PS)は0(56.1%)が最も多かった。

図2-① 患者背景(安全性解析対象1,671例)

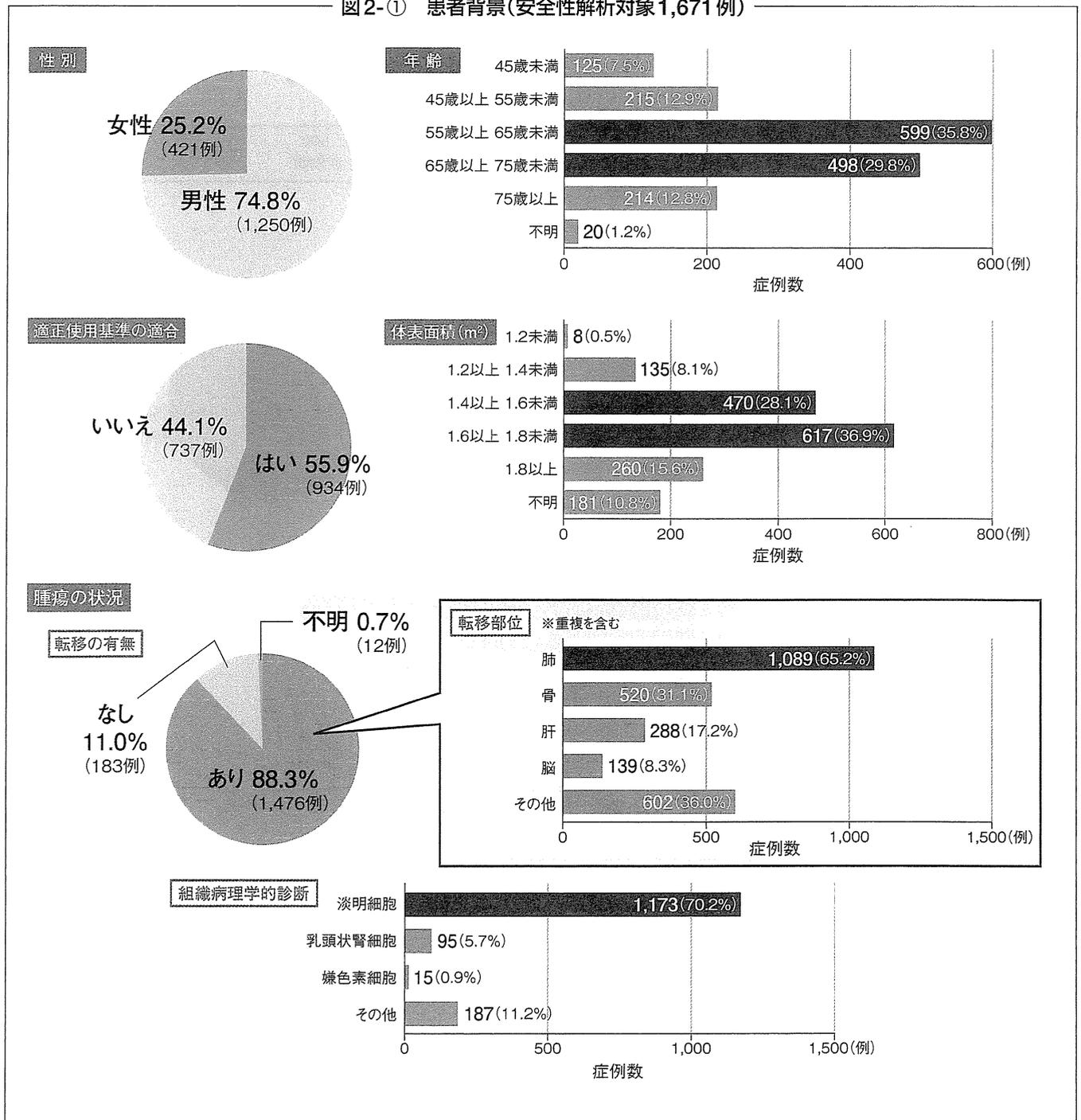
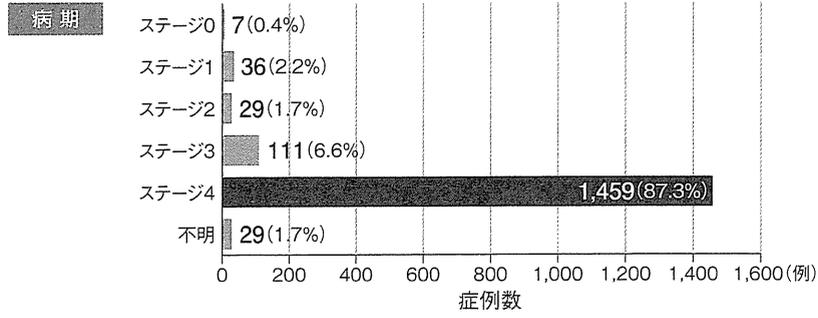
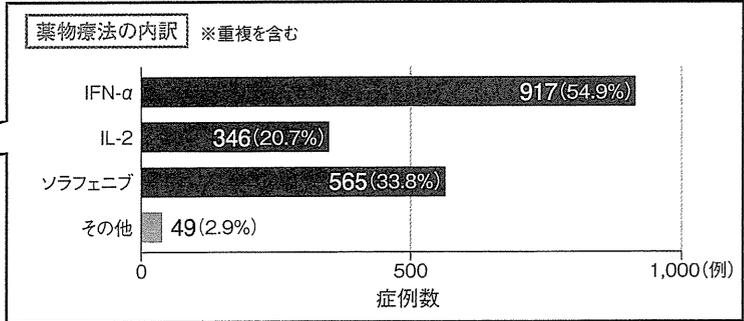
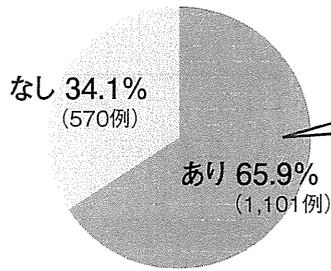


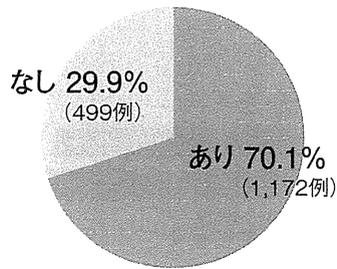
図2-② 患者背景(安全性解析対象1,671例)



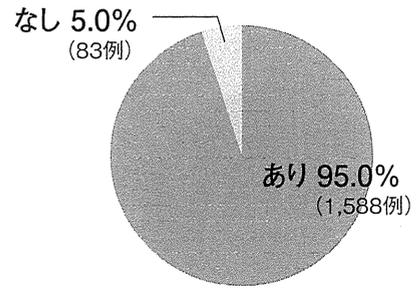
**前治療歴(薬物療法)**



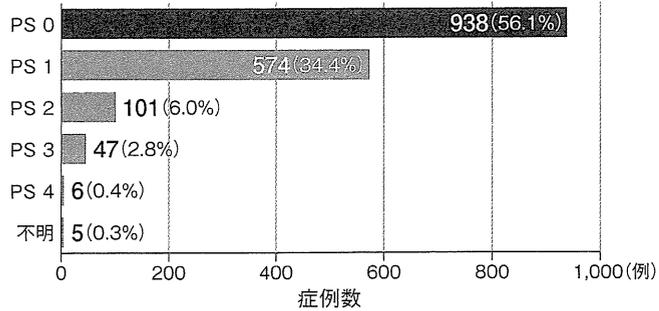
**合併症**



**併用薬**



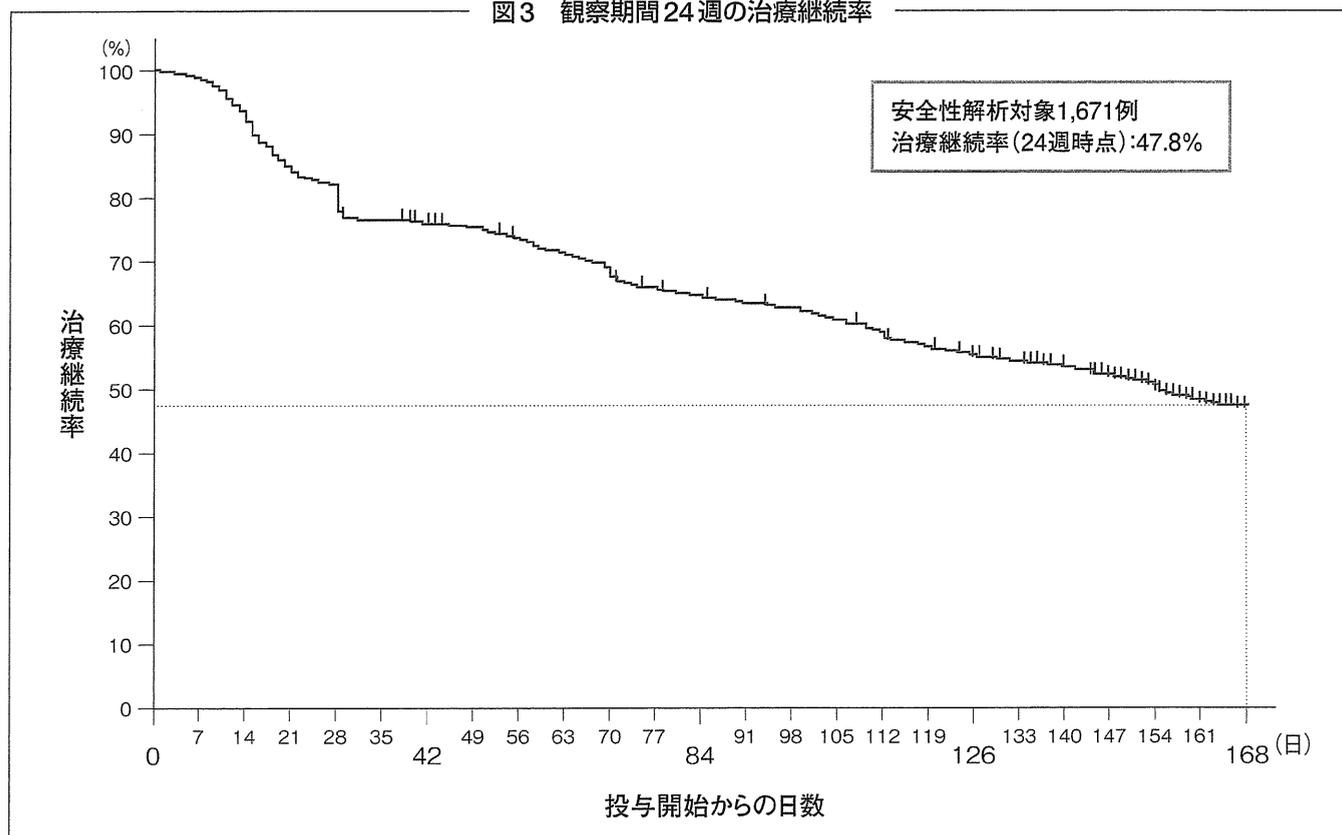
**PS(開始前)** PS: Performance Status



### 3. 治療継続率

安全性解析対象1,671例における、観察期間24週の治療継続率は47.8% (599例)であった(図3)。

図3 観察期間24週の治療継続率



## 4. 減量状況

安全性解析対象1,671例のうち、本剤を減量した症例は972例で、開始時投与量50mg/日では64.4% (843/1,308例)、37.5mg/日では51.4% (112/218例)が減量した(表1)。

表1 減量状況

開始時投与量 (/日)	症例数	減量時 症例数	減量時投与量(/日) <sup>※</sup>				例数(%)
			37.5mg	25mg	12.5mg	その他	
50mg	1,308	843(64.4)	395(46.9)	405(48.0)	42(5.0)	1(0.1)	
37.5mg	218	112(51.4)	—	100(89.3)	12(10.7)	0(0.0)	
25mg	130	18(13.8)	—	—	18(100.0)	0(0.0)	
その他	15	0(0.0)	0(—)	0(—)	0(—)	0(—)	

※減量時投与量は、観察期間中最も低い投与量を採用した。

## 5. 中止状況

安全性解析対象1,671例のうち、本剤を中止した症例は997例で、主な中止理由は、臨床効果不十分36.9% (368/997例)、有害事象発現および臨床検査値異常44.4% (443/997例)であった(表2)。また、有害事象発現および臨床検査値異常による投与中止例の約40%が1サイクル目(6週以内)で投与を中止した。

表2 中止状況

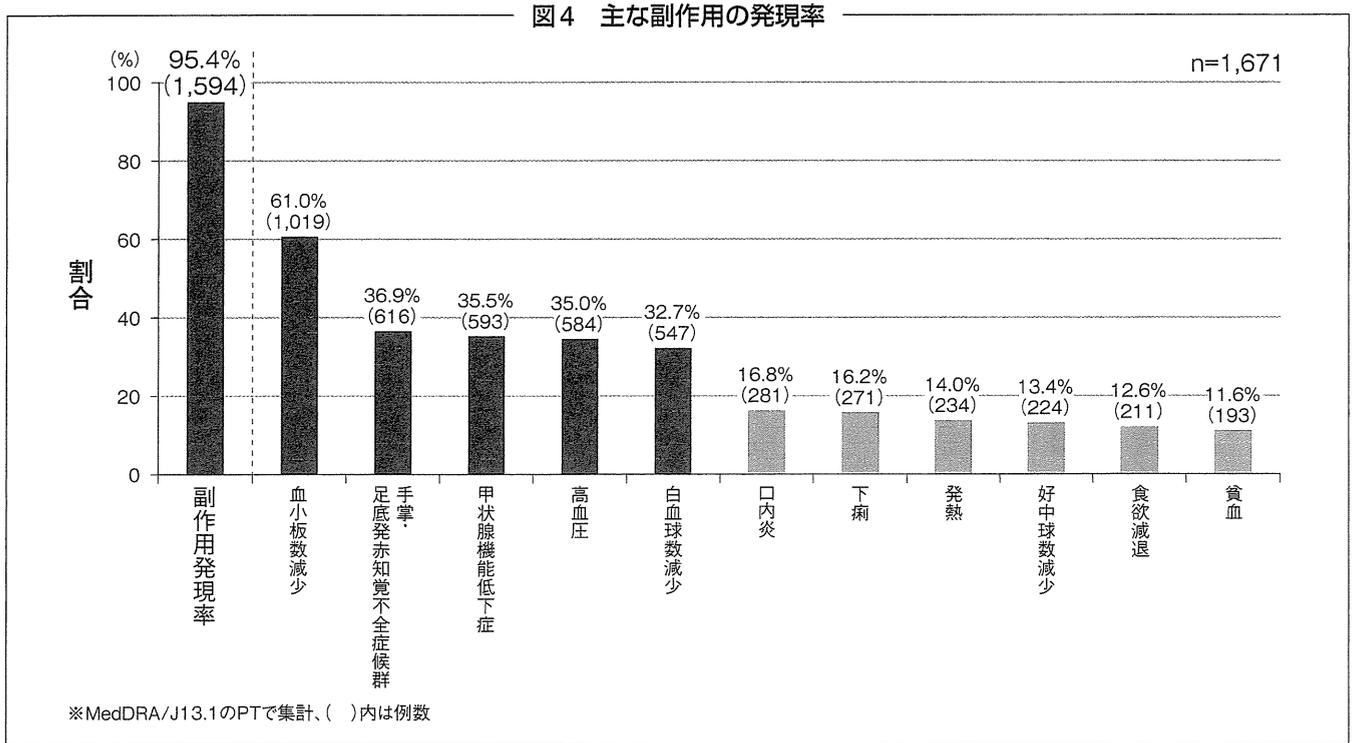
観察期間	累積 症例数	中止 症例数	累積症例に 対する割合 (%)	中止理由					例数(%) <sup>※</sup>
				臨床効果 不十分	有害事象発現/ 臨床検査値異常	患者死亡	追跡調査 不能	その他	
6週以内	1,670	268	16.0	41(15.3)	179(66.8)	49(18.3)	13(4.9)	26(9.7)	
6週超 12週以内	1,391	222	16.0	77(34.7)	97(43.7)	44(19.8)	15(6.8)	31(14.0)	
12週超 18週以内	1,157	153	13.2	69(45.1)	54(35.3)	25(16.3)	7(4.6)	15(9.8)	
18週超 24週以内	995	134	13.5	57(42.5)	45(33.6)	34(25.4)	8(6.0)	19(14.2)	
24週超 48週以内	617	164	26.6	85(51.8)	54(32.9)	25(15.2)	13(7.9)	18(11.0)	
48週超 72週以内	162	38	23.5	25(65.8)	13(34.2)	7(18.4)	1(2.6)	0(0.0)	
72週超 96週以内	52	17	32.7	13(76.5)	1(5.9)	0(0.0)	2(11.8)	3(17.6)	
96週超	8	1	12.5	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
全体	1,671	997	59.7	368(36.9)	443(44.4)	184(18.5)	59(5.9)	112(11.2)	

※中止症例数に対する割合

## 6. 副作用の発現状況

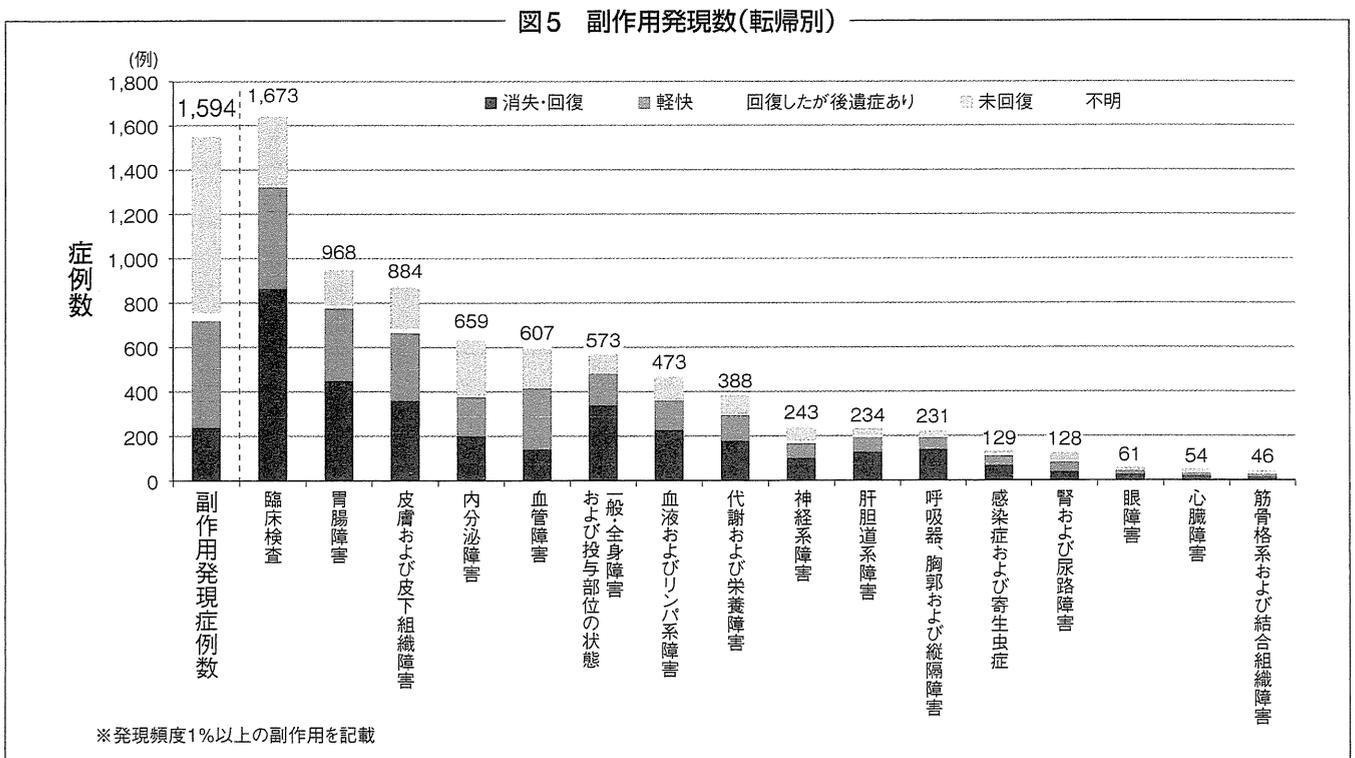
### 6.1. 副作用の発現状況①

副作用は、安全性解析対象1,671例中95.4% (1,594例)に認められ、主な副作用は、血小板数減少(61.0%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群(36.9%)、甲状腺機能低下症(35.5%)、高血圧(35.0%)、白血球数減少(32.7%)などであった(図4)。



### 6.2. 副作用の発現状況②(転帰別)

発現した副作用を転帰別に検討した結果、78.3% (7,424/9,479件)が消失・回復、または軽快に至った(図5)。

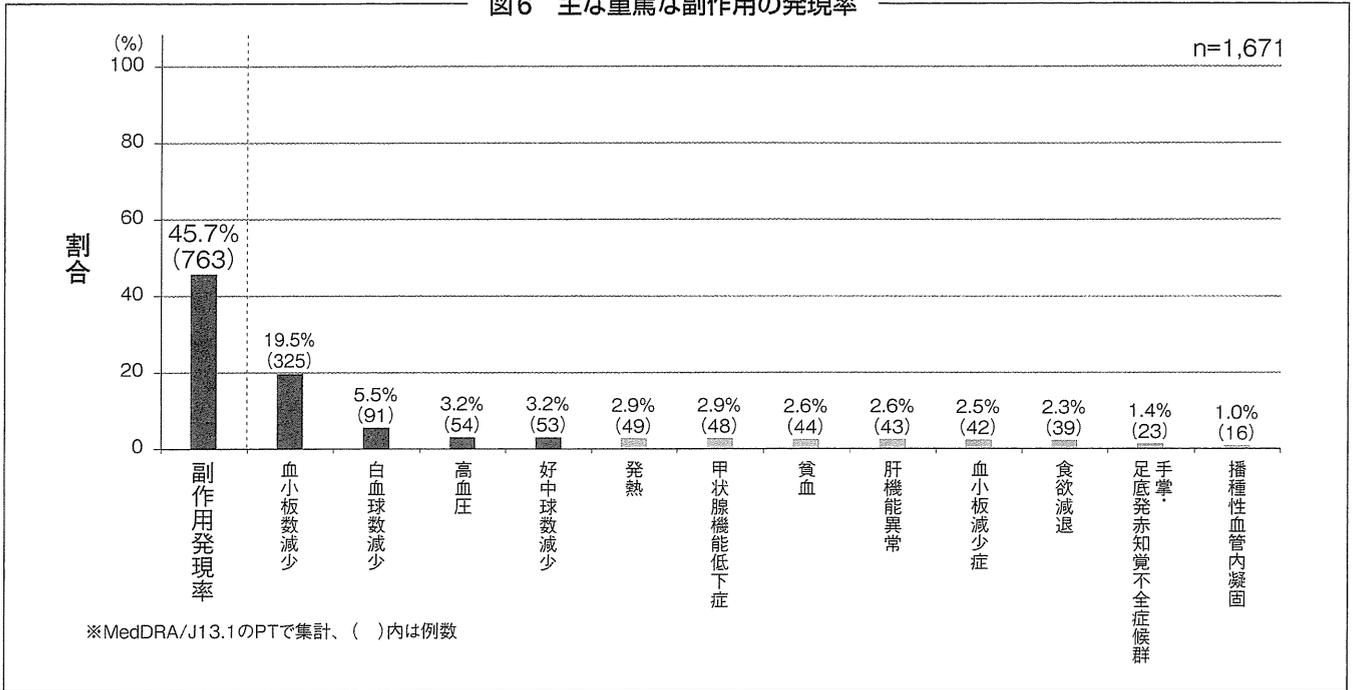


### 6.3. 重篤<sup>\*</sup>な副作用の発現状況

※「重篤」の定義については、p.3参照

重篤な副作用は、安全性解析対象 1,671 例中 45.7%(763 例)に認められ、主な重篤な副作用は、血小板数減少(19.5%)、白血球数減少(5.5%)、高血圧(3.2%)、好中球数減少(3.2%)などであった(図6)。また、GIST 調査および RCC 調査で発現した重篤な副作用のうち、79.6% (1,637/2,056 件)が消失・回復または軽快に至った。

図6 主な重篤な副作用の発現率

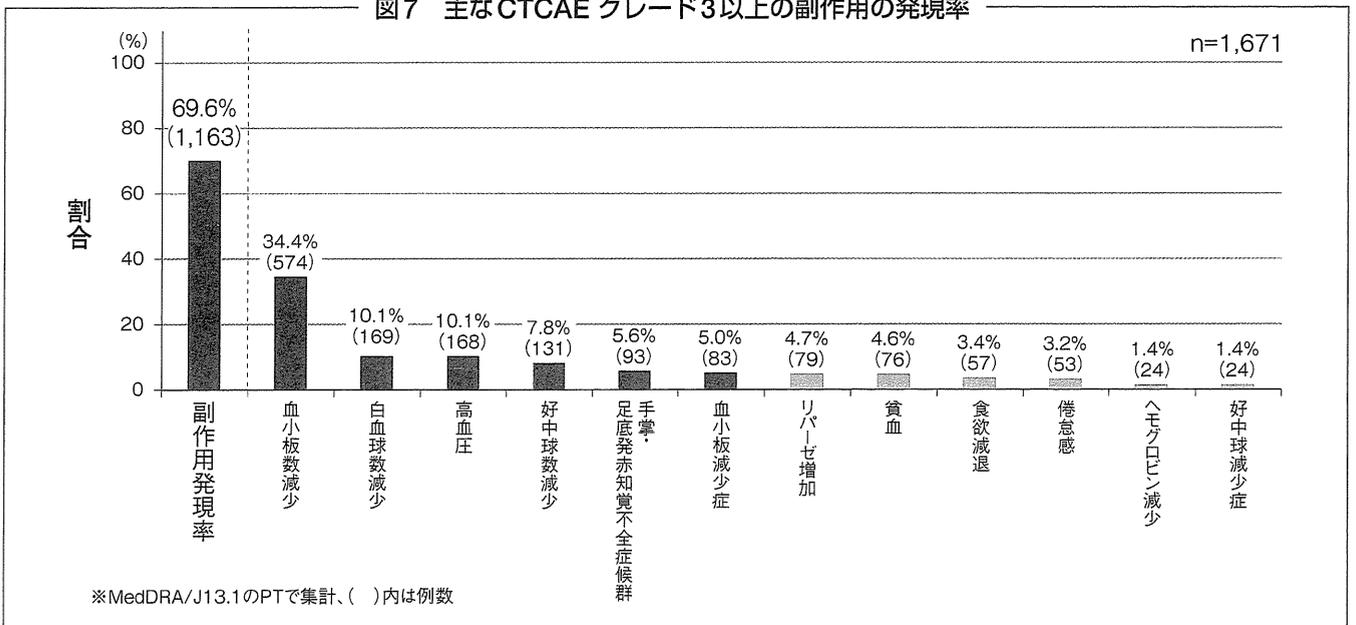


### 6.4. CTCAE グレード3以上の副作用の発現状況①

CTCAEグレード3以上の副作用は、安全性解析対象 1,671 例中 69.6% (1,163 例)に認められ、主なCTCAEグレード3以上の副作用は血小板数減少(34.4%)、白血球数減少(10.1%)、高血圧(10.1%)、好中球数減少(7.8%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群(5.6%)、血小板減少症(5.0%)などであった(図7)。また、本調査におけるCTCAEグレード3以上の副作用の発現率は、国内臨床試験におけるCTCAEグレード3以上の副作用の発現率98.0% (50/51例)<sup>注)</sup>に比べて低率であった。

注)国内臨床試験で多く認められたCTCAEグレード3以上の副作用は、血小板減少54.9% (28/51例)、好中球減少51.0% (26/51例)、リパーゼ増加39.2% (20/51例)、リンパ球数減少33.3% (17/51例)、低リン酸血症23.5% (12/51例)であった。

図7 主なCTCAEグレード3以上の副作用の発現率



## 6.5. CTCAE グレード3以上の副作用の発現状況②(患者背景因子別)

CTCAE グレード3以上の副作用の発現率(69.6%)に有意差が認められた主な患者背景因子は、性別、年齢(65歳未満、65歳以上)、体表面積、転移の有無、前治療歴(薬物療法)、既往歴、合併症、肝機能障害の程度、併用薬、PS(開始前)などであった(表3)。

表3 主なCTCAE グレード3以上の副作用の発現率(患者背景因子別)

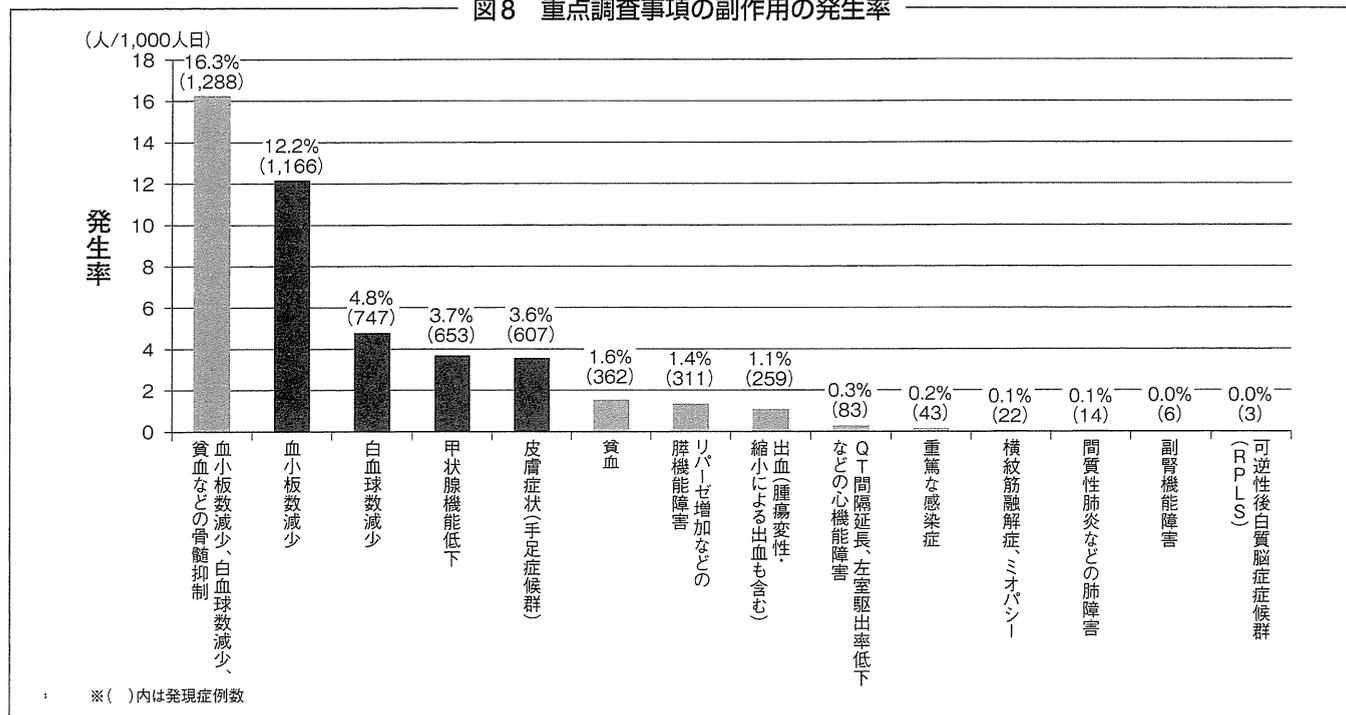
背景因子		副作用 発現症例数(%)	症例数	観察人日	発現率 (人/1,000人日)	p値*
総症例数		1,163(69.6)	1,671	105,993	11.0	
性別	男性	850(68.0)	1,250	84,197	10.1	<0.001
	女性	313(74.4)	421	21,796	14.4	
	不明	0(-)	0	0	-	
年齢	65歳未満	608(64.8)	939	67,836	9.0	<0.001
	65歳以上	542(76.1)	712	36,583	14.8	
	不明	13(65.0)	20	1,574	8.3	
適正使用基準の適合	はい	661(70.8)	934	61,249	10.8	=0.509
	いいえ	502(68.1)	737	44,744	11.2	
体表面積(m <sup>2</sup> )	1.2未満	3(37.5)	8	841	3.6	<0.001
	1.2以上1.4未満	109(80.7)	135	5,364	20.3	
	1.4以上1.6未満	336(71.5)	470	25,826	13.0	
	1.6以上1.8未満	436(70.7)	617	40,274	10.8	
	1.8以上	172(66.2)	260	19,313	8.9	
	不明	107(59.1)	181	14,375	7.4	
	転移の有無	あり	1,031(69.9)	1,476	91,408	
なし	123(67.2)	183	14,137	8.7		
不明	9(75.0)	12	448	20.1		
前治療歴 (薬物療法)	なし	424(74.4)	570	29,899	14.2	<0.001
	あり	739(67.1)	1,101	76,094	9.7	
	不明	0(-)	0	0	-	
前治療歴 薬物療法内訳	IFN- $\alpha$	630(68.7)	917	62,359	10.1	
	IL-2	243(70.2)	346	24,190	10.1	
	ソラフェニブ	367(65.0)	565	39,576	9.3	
	その他	27(55.1)	49	4,158	6.5	
既往歴	なし	786(68.4)	1,150	75,543	10.4	=0.005
	あり	377(72.4)	521	30,450	12.4	
	不明	0(-)	0	0	-	
合併症	なし	307(61.5)	499	35,677	8.6	<0.001
	あり	856(73.0)	1,172	70,316	12.2	
	不明	0(-)	0	0	-	
肝機能障害	なし	1,048(69.7)	1,504	96,302	10.9	=0.206
	あり	113(69.8)	162	9,168	12.3	
	不明	2(40.0)	5	523	3.8	
肝機能障害の程度	軽度	100(70.9)	141	8,404	11.9	=0.024
	中等度	11(57.9)	19	733	15.0	
	重度	2(100.0)	2	31	64.5	
	不明	0(-)	0	0	-	
腎機能障害	なし	909(68.9)	1,320	84,932	10.7	=0.068
	あり	252(72.6)	347	20,693	12.2	
	不明	2(50.0)	4	368	5.4	
腎機能障害の程度	軽度	209(74.9)	279	16,811	12.4	=0.772
	中等度	29(67.4)	43	2,673	10.9	
	重度	14(56.0)	25	1,209	11.6	
	不明	0(-)	0	0	-	
併用薬	なし	38(39.6)	96	7,707	4.9	<0.001
	あり	1,125(71.4)	1,575	98,286	11.5	
	不明	0(-)	0	0	-	
PS(開始前) PS:Performance Status	0	671(71.5)	938	64,889	10.3	<0.001
	1	397(69.2)	574	33,086	12.0	
	2	55(54.5)	101	5,504	10.0	
	3	35(74.5)	47	1,497	23.4	
	4	1(16.7)	6	841	1.2	
	不明	4(80.0)	5	176	22.7	

\* $\chi^2$ 検定

## 6.6. 重点調査事項の副作用(特に注意を要する主要な副作用)の発現状況

安全性解析対象1,671例に認められた主な副作用は、血小板数減少(12.2%)、白血球数減少(4.8%)、甲状腺機能低下(3.7%)、皮膚症状(手足症候群)(3.6%)などであった(図8)。

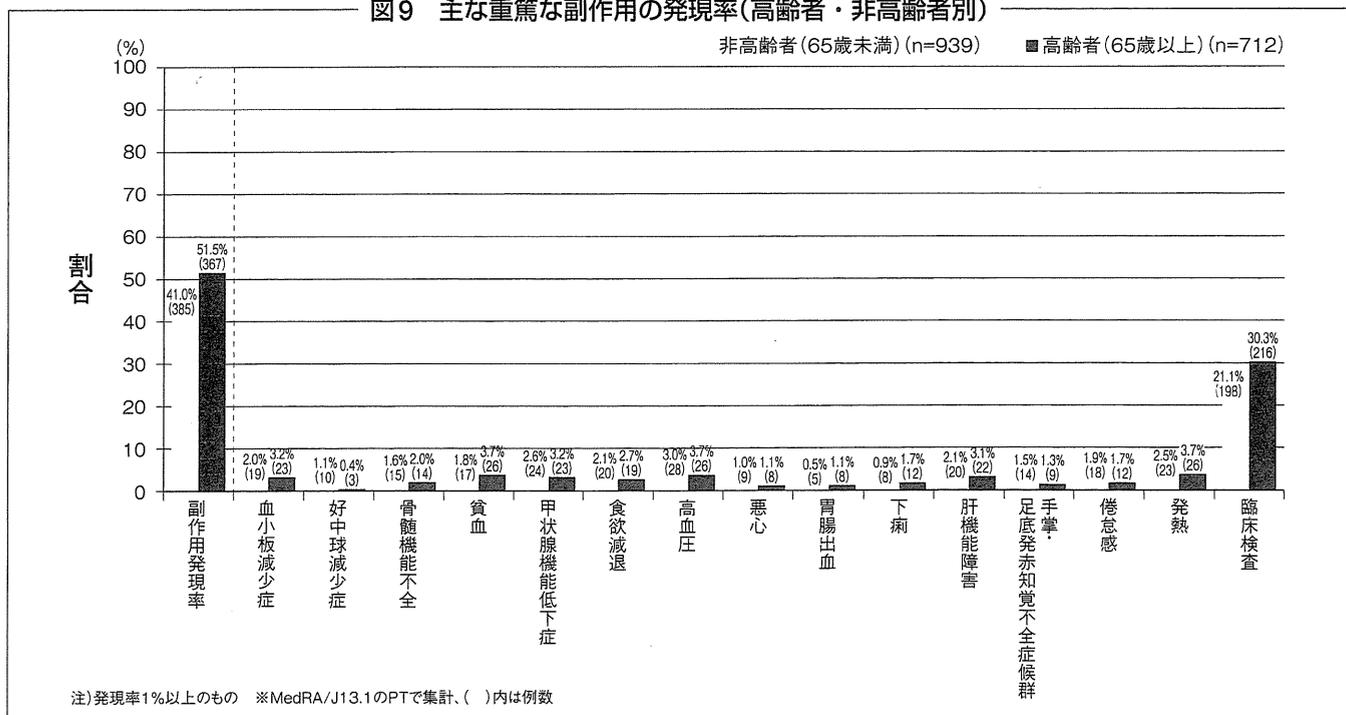
図8 重点調査事項の副作用の発現率



## 6.7. 高齢者・非高齢者別の重篤な副作用の発現状況

高齢者(65歳以上)、非高齢者(65歳未満)別に副作用の発現状況を検討した結果、副作用発現率は、高齢者で96.5%と、非高齢者の94.8%と比べて有意差は認められたものの(p<0.001、 $\chi^2$ 検定)、発現率に大きな差はなかった。また、高齢者における重篤な副作用は51.5%に認められたが、高齢者と非高齢者における主に認められた重篤な副作用の種類に大きな違いはなかった(図9)。

図9 主な重篤な副作用の発現率(高齢者・非高齢者別)

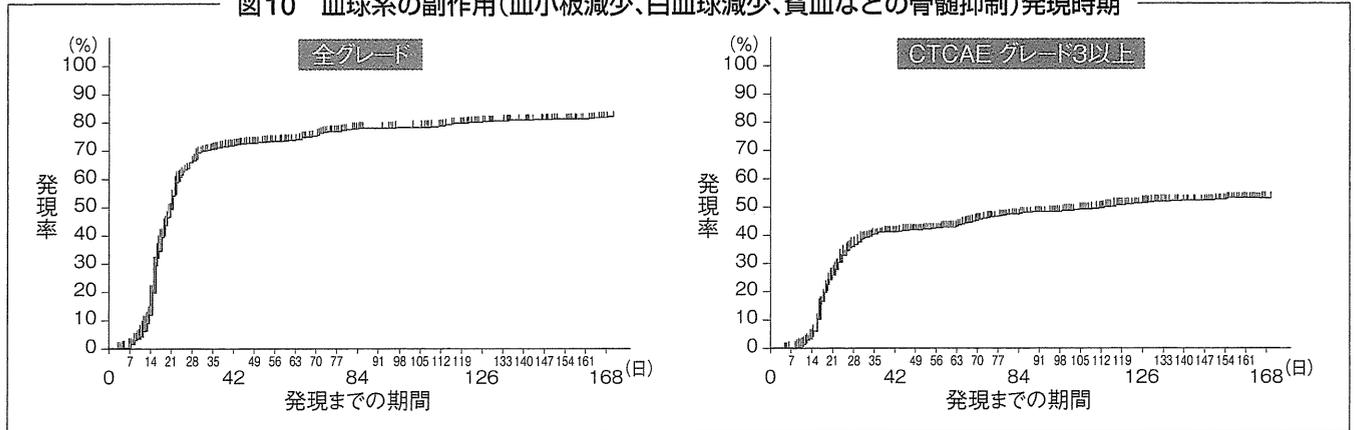


## 6.8. 主な副作用の発現時期

### 6.8.1. 血球系の副作用

血球系の副作用(血小板減少、白血球減少、貧血などの骨髄抑制)は、安全性解析対象1,671例中1,288例に認められ、CTCAEグレード3以上の血球系の副作用は835例に認められた。全グレードおよびCTCAEグレード3以上の副作用のいずれにおいても、投与開始から4週までの発現が多かったが、長期投与に伴って発現が高くなる傾向は認められなかった(図10)。

図10 血球系の副作用(血小板減少、白血球減少、貧血などの骨髄抑制)発現時期



#### < CTCAE グレード3以上の血小板減少発現後の処置別における転帰 >

血球系副作用(血小板減少、白血球減少、貧血などの骨髄抑制)のうち、最も発現が多かった血小板減少の発現後の処置別における転帰を検討した結果、8割以上が休薬・減量などの投与量の調整により、軽快または消失・回復に至った(図11)。

図11 CTCAE グレード3以上の血小板減少発現後の処置別における転帰

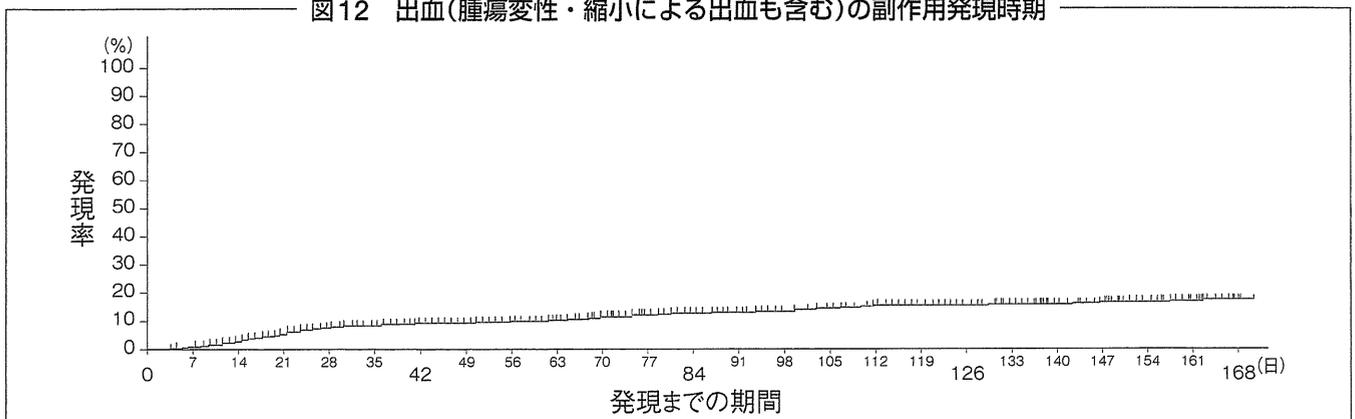
例数(%)

処置/投与量の変更	転帰				
	未回復	不明	回復したが後遺症あり	軽快	消失・回復
不明	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)
中止	17(17.5)	2(2.1)	0(0.0)	22(22.7)	56(57.7)
中断	16(4.0)	3(0.8)	5(1.3)	120(30.2)	253(63.7)
減量	6(19.4)	0(0.0)	0(0.0)	8(25.8)	17(54.8)
増量	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)
投与量変更なし	6(6.1)	0(0.0)	1(1.0)	34(34.7)	57(58.2)
複数選択	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)

### 6.8.2. 出血の副作用

出血(腫瘍変性・縮小による出血も含む)の副作用は、安全性解析対象1,671例中259例に認められ、CTCAEグレード3以上の出血の副作用は59例に認められた。出血の副作用は、投与開始から4週までの発現が多かったが、長期投与に伴って発現が高くなる傾向は認められなかった(図12)。

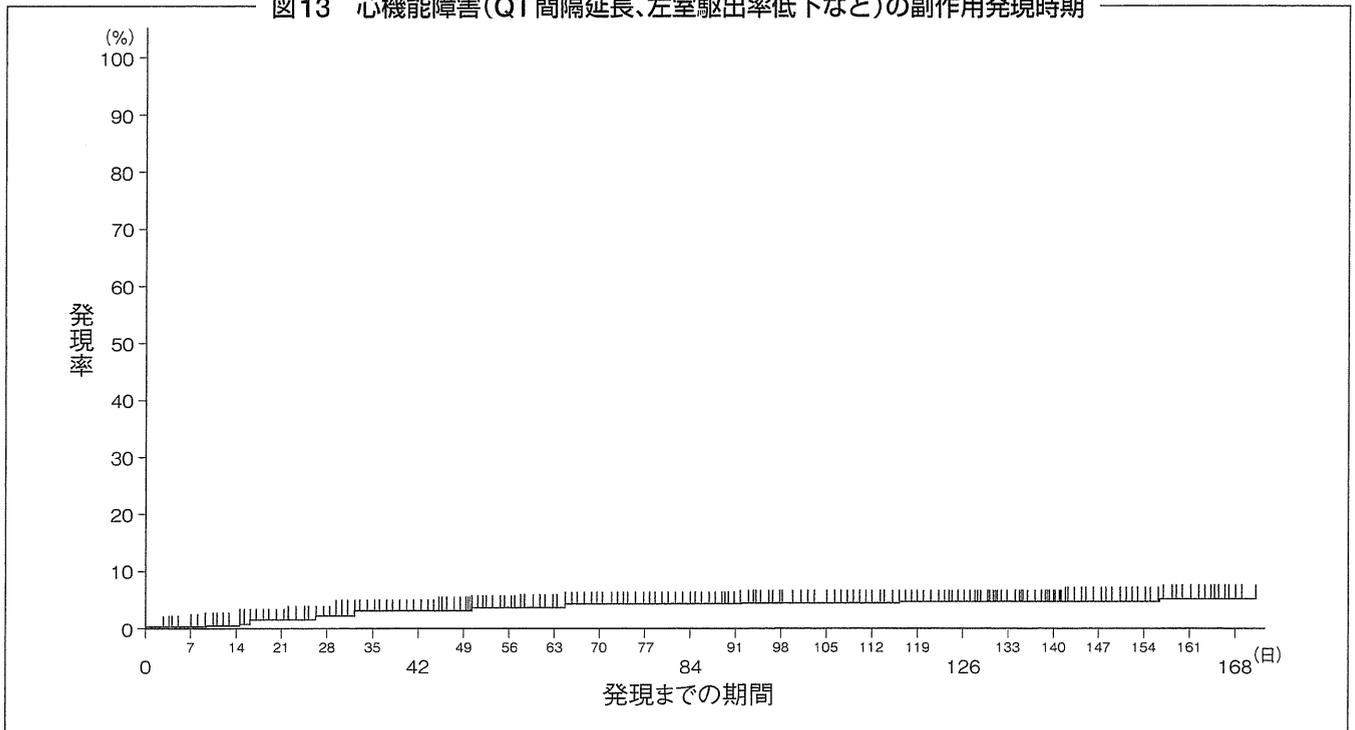
図12 出血(腫瘍変性・縮小による出血も含む)の副作用発現時期



### 6.8.3. 心機能障害の副作用

心機能障害(QT間隔延長、左室駆出率低下など)の副作用は、安全性解析対象1,671例中83例に認められ、CTCAEグレード3以上の心機能障害の副作用は22例に認められた。心機能障害の副作用は、投与開始から6週までの発現が多かったが、長期投与に伴って発現が高くなる傾向は認められなかった(図13)。

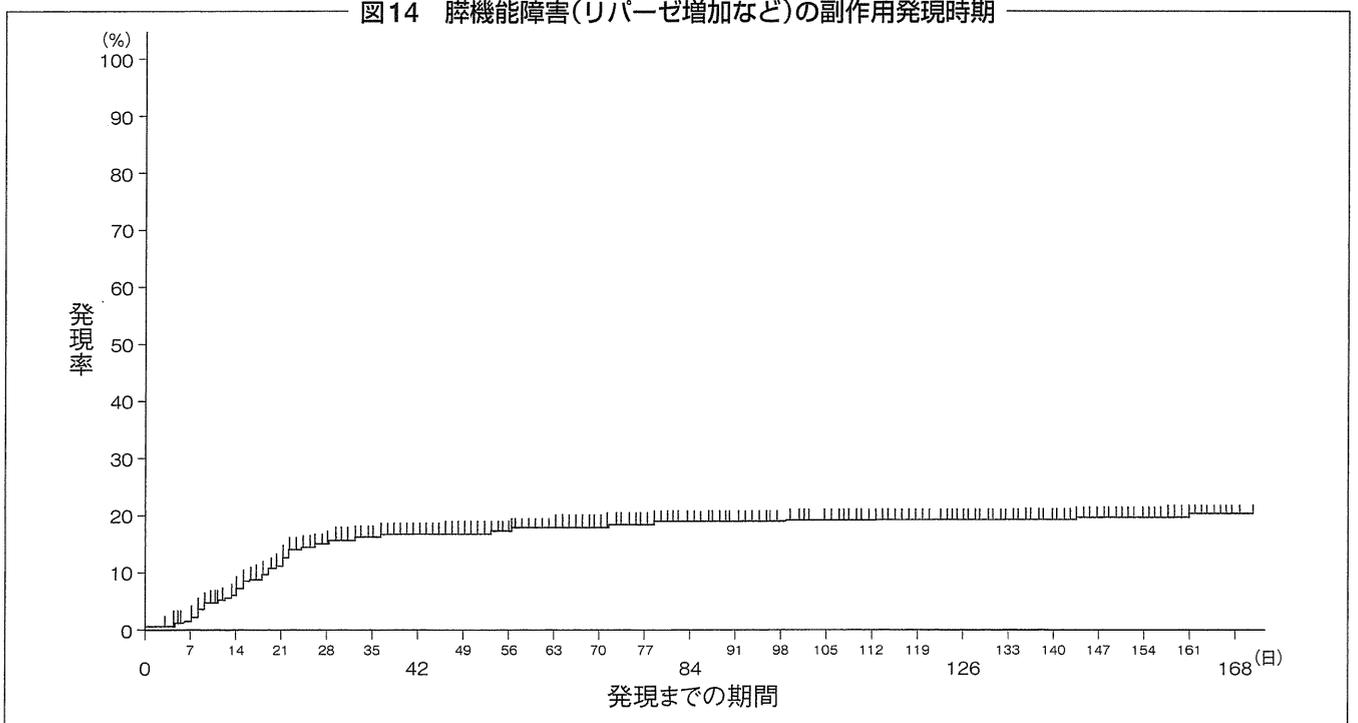
図13 心機能障害(QT間隔延長、左室駆出率低下など)の副作用発現時期



### 6.8.4. 腎機能障害の副作用

腎機能障害(リパーゼ増加など)の副作用は、安全性解析対象1,671例中311例に認められた。腎機能障害の副作用は、投与開始から4週までの発現が多かったが、長期投与に伴って発現が高くなる傾向は認められなかった(図14)。

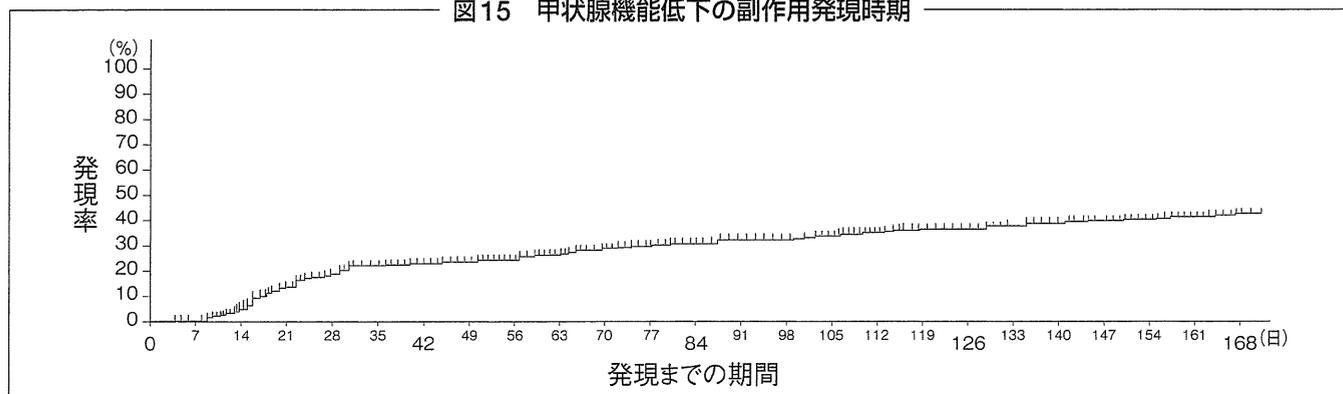
図14 腎機能障害(リパーゼ増加など)の副作用発現時期



### 6.8.5. 甲状腺機能低下の副作用

甲状腺機能低下の副作用は、安全性解析対象1,671例中653例に認められ、CTCAEグレード3以上の甲状腺機能低下の副作用は47例に認められた。甲状腺機能低下の副作用は、投与開始から4週までの発現が多く、その後も一定の割合で発現が認められた(図15)。

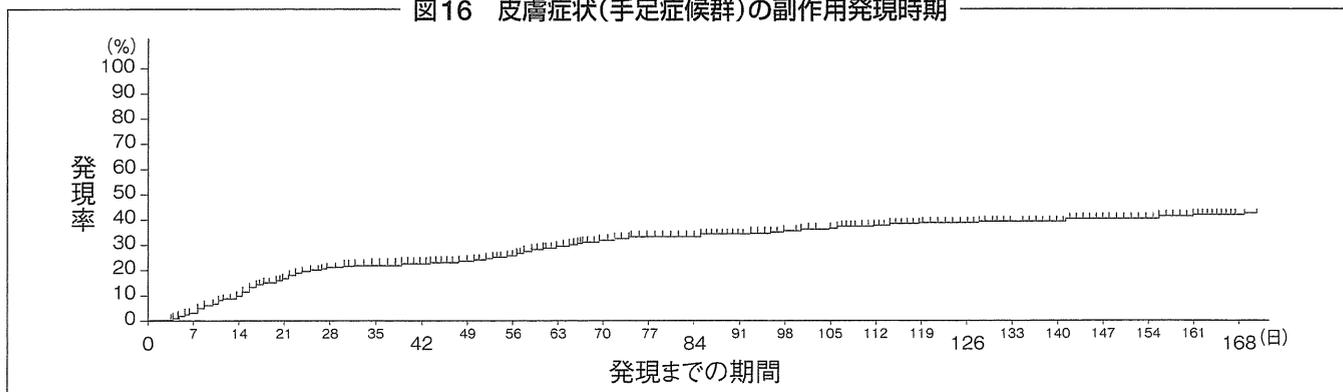
図15 甲状腺機能低下の副作用発現時期



### 6.8.6. 皮膚症状(手足症候群)の副作用

皮膚症状(手足症候群)の副作用は、安全性解析対象1,671例中607例に認められ、CTCAEグレード3以上の皮膚症状(手足症候群)の副作用は90例に認められた。皮膚症状(手足症候群)の副作用は、投与開始から4週までの発現が多く、休薬期間と考えられる5週目から6週目の発現は少なかったが、その後は投与開始から4週までと同程度の割合で増加した(図16)。

図16 皮膚症状(手足症候群)の副作用発現時期



### 6.8.7. 高血圧の副作用

高血圧の副作用は、安全性解析対象1,671例中605例に認められ、CTCAEグレード3以上の高血圧の副作用は174例に認められた。高血圧の副作用は、投与開始から4週までの発現が多かったが、長期投与に伴って発現が高くなる傾向は認められなかった(図17)。

図17 高血圧の副作用発現時期

