2024年2月改訂（第17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2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／キナーゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品

スーテントカプセル12.5mg

SUTENT® Capsule　スニチニブリンゴ酸塩カプセル

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1カプセル中スニチニブリンゴ酸塩16.7mg（スニチニブとして12.5mg）含有
一般名	和名：スニチニブリンゴ酸塩（JAN） 洋名：Sunitinib Malate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	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 販売開始年月日：2008年6月13日
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 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2024年2月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

I. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 3

II. 名称に関する項目 4
1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5

III. 有効成分に関する項目 6
1. 物理化学的性質 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 7

IV. 製剤に関する項目 8
1. 剤形 8
2. 製剤の組成 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 9
4. 力価 9
5. 混入する可能性のある夾雑物 9
6. 製剤の各種条件下における安定性 9
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 9
11. 別途提供される資材類 10
12. その他 10

V. 治療に関する項目 11
1. 効能又は効果 11
2. 効能又は効果に関連する注意 11
3. 用法及び用量 11
5. 臨床成績 14

VI. 薬効薬理に関する項目 32
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 32
2. 薬理作用 32

VII. 薬物動態に関する項目 46
1. 血中濃度の推移 46
2. 薬物速度論的パラメータ 50
3. 母集団（ポピュレーション）解析 51
4. 吸収 52
5. 分布 52
6. 代謝 54

7. 排泄 55
8. トランスポーターに関する情報 56
9. 透析等による除去率 56
10. 特定の背景を有する患者 57
11. その他 58

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 59
1. 警告内容とその理由 59
2. 禁忌内容とその理由 59
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 59
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 60
5. 重要な基本的注意とその理由 60
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 63
7. 相互作用 66
8. 副作用 68
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 114
10. 過量投与 114
11. 適用上の注意 114
12. その他の注意 115

IX. 非臨床試験に関する項目 118
1. 薬理試験 118
2. 毒性試験 120

X. 管理的事項に関する項目 124
1. 規制区分 124
2. 有効期間 124
3. 包装状態での貯法 124
4. 取扱い上の注意 124
5. 患者向け資材 124
6. 同一成分・同効薬 124
7. 国際誕生年月日 124
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 124
9. 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 125
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 125
11. 再審査期間 125
12. 投薬期間制限に関する情報 125
13. 各種コード 125
14. 保険給付上の注意 125

XI. 文献 126
1. 引用文献 126
2. その他の参考文献 127

XII. 参考資料 128
1. 主な外国での発売状況 128
2. 海外における臨床支援情報 130

XIII. 備考 133
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 133
2. その他の関連資料 134

Ⅰ. 概要に関する項目

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忍容の 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（RCC）などに対する臨床試験を開始し、本剤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、又は不忍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 年に承認された。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。

わが国では、2005 年 1 月より臨床試験を実施し、2008 年 4 月 16 日に「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)」を効能又は効果として製造承認された。そして 2011 年 6 月 10 日に「根治切除不能な膵内分泌腫瘍」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定[指定番号：(23 薬)第 246 号]を受け、2012 年 8 月 10 日に「膵神経内分泌腫瘍（Pancreatic Neuro-Endocrine Tumor:pNET)」を効能又は効果として承認された。

2022 年 9 月現在、本剤は日本、米国及び欧州を含む 100 を超える国又は地域で販売されている。

2. 製品の治療学的特性

(1) 特定の 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。

（「Ⅵ-2. 薬理作用」の項参照）

(2) 1 日 1 回の経口投与で治療が可能である。

（「Ⅴ-3. 用法及び用量」の項参照）

(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）。

（「Ⅴ-5. 臨床成績」の項参照）

(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）。

（「Ⅴ-5. 臨床成績」の項参照）

(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）。

（「Ⅴ-5.臨床成績」の項参照）

(6) 副作用

①国内臨床試験[注)]において、本剤を投与された 93 例全例に副作用（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%）、肝機能障害 55 例（59.1%）等であった。（承認時までの調査の集計）

注）消化管間質腫瘍・腎細胞癌・膵神経内分泌腫瘍併合解析

②製造販売後の特定使用成績調査[注)]において、本剤を投与された 2145 例中 2049 例（95.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、血小板数減少 1331 例（62.1%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 846 例（39.4%）、白血球数減少 785 例（36.6%）、高血圧 775 例（36.1%）、甲状腺機能低下症 756 例（35.2%）であった。（調査期間：2008 年 6 月～2015 年 10 月、全例調査）

注）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

重大な副作用として、骨髄抑制、感染症、高血圧、動脈解離、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、可逆性後白質脳症症候群、急性膵炎、甲状腺機能障害、肝不全、肝機能障害、黄疸、急性胆嚢炎、間質性肺炎、急性腎障害、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。

（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

＜希少疾病用医薬品＞

スニチニブリンゴ酸塩（スーテントカプセル 12.5mg）は、2011 年 6 月 10 日に「根治切除不能な膵内分泌腫瘍」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定[指定番号：(23 薬)第 246 号]を受け、2012 年 8 月 10 日に「膵神経内分泌腫瘍」を効能又は効果として承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

「V-5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

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

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）

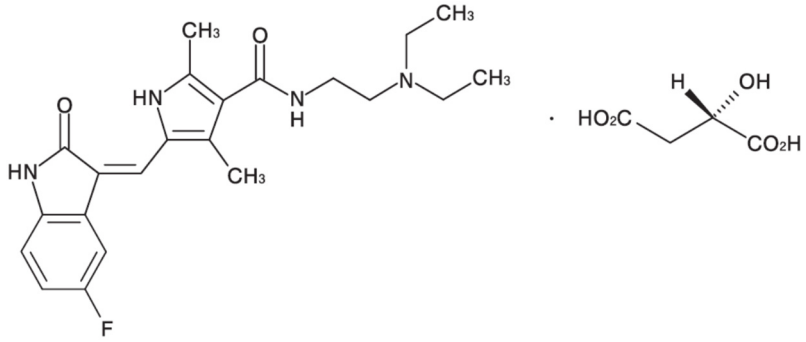
Sunitinib Malate（JAN）

sunitinib（INN）

(3) ステム（stem）

チロシンキナーゼインヒビター：-tinib

3. 構造式又は示性式



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

5. 化学名（命名法）又は本質

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)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SU11248、SU011248、PNU-290940

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色～だいだい色の粉末である。

(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
N,N-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°　（測定溶媒：*N,N*-ジメチルホルムアミド）

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 ヵ月	規格内
加速試験		40℃/75%RH	ポリエチレン袋	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	50℃ （成り行き湿度）	ポリエチレン袋	3 ヵ月	規格内
	湿度	25℃/80%RH	ポリエチレン袋	3 ヵ月	規格内
	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）		規格内

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/m^2（スペクトル分布は 320～400nm、放射エネルギーの極大は 350～370nm）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

定量法

液体クロマトグラフィー

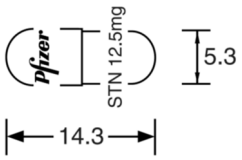
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販　売　名	有効成分	外形（mm）	重量	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	150mg	キャップ： 濃赤褐色 ボディ： 濃赤褐色

(3) 識別コード

Pfizer STN 12.5mg

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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。

添加剤

D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

5. 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。

6. 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℃/60%RH	PTP 包装	36 ヵ月	規格内
加速試験		40℃/75%RH	PTP 包装	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	50℃（成り行き湿度）	PTP 包装	3 ヵ月	規格内
	湿度	25℃/80%RH	PTP 包装	3 ヵ月	規格内
	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）		規格内

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）

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局一般試験法溶出試験法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

スーテントカプセル 12.5mg：14 カプセル×4 シート（PTP）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
〇イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍
〇根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
〇膵神経内分泌腫瘍

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
〈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〉
5.1 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。
〈膵神経内分泌腫瘍〉
5.2 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、「17.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。[17.1.8、17.1.9 参照]

＜解説＞

5.1 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。

5.2 国内第Ⅱ相試験（A6181193 試験）[1)] 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）[2)] 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。
（「Ⅴ-5. 臨床試験」の項参照）

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。

7.2 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。

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。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

〈膵神経内分泌腫瘍〉

7.3 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＞

7.1 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。

7.2 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-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 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 以上に到達すると考えられるが、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 TerminologyCriteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) のグレード分類に準じて設定している。

7.3 pNET 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A6181193 試験）[1] 及び外国第Ⅲ相試験（A6181111 試験）[2] 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、用法及び用量に従って本剤を増量する場合の注意点を記載した。

5. 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らないこと、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	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） 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）	イマチニブに治療抵抗性又は不忍容の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） 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） 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－
第Ⅱ相試験		
第Ⅲ相試験		イマチニブに治療抵抗性又は不忍容の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－ 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）

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/日を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) 臨床薬理試験

①国内第Ⅰ/Ⅱ相試験[3)]

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。

【承認された効能又は効果、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。

②QT 間隔に対する影響（外国人データ）[4)]

進行固形癌患者 24 例の評価可能例を対象に QT 間隔延長の検討を行った。薬物血漿中濃度が治療域の場合、QTcF 平均値のベースラインからの最大変化は、9.6msec（90%信頼区間の上限 15.1msec）であった。薬物血漿中濃度が治療域の約 2 倍の場合、QTcF 平均値のベースラインからの最大変化は、15.4msec（90%信頼区間の上限 22.4msec）であった。陽性対照として使用したモキシフロキサシン（400mg）の QTcF 平均値のベースラインからの最大変化は 5.6msec であった。グレード 2（CTCAE version3.0）を超える QTc 間隔の延長は認められず、不整脈が認められた患者はなかった。

(3) 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）[5)]

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）及び臨床推奨用法及び用量を検討した。

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及び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 50mg1 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。

【承認された効能又は効果、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。

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、消化管間質腫瘍患者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）[1)]

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験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。

評価項目	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
結果* 1）有効性	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。
結果* 2）安全性	(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、リパーゼ増加 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。

＊：2011 年 7 月時点までの集計における結果を示す。

②第Ⅱ相臨床試験（RTCK-0511-015 試験）[6)]

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 週間を 1 サイクル（4/2 スケジュール）として、投与を繰り返した。 用量調節 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。

結果 2）安全性	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。 (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。 (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。 (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。

【承認された効能又は効果、用法及び用量】

〈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。

(4) 検証的試験

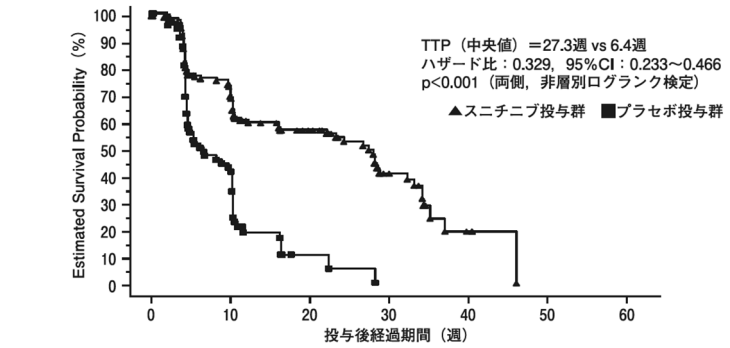
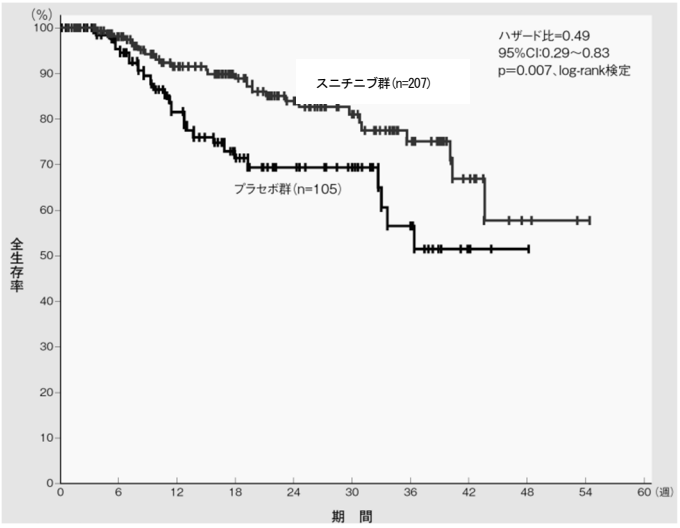
1) 有効性検証試験

①消化管間質腫瘍（外国人データ）[7)、8)]

メシル酸イマチニブの治療に抵抗性又は不忍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 0.329 であった。また、奏効率は、スニチニブ群 6.8%(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忍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忍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忍容の患者） 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頚部上皮内癌を除く）
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 週間を 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。 用量調節 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（Performancestatus：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 0.329（95%信頼区間：0.233～0.466）であり、スニチニブ投与群はプラセボ群に比し有意（p＜0.001、log-rank 検定）に良好であった。（2005 年 1 月時点の中間解析結果） **無増悪期間（TTP）の Kaplan-Meier 曲線**  リスク集合(at risk数) スニチニブ投与　178　95　50　18　3　0 プラセボ投与　93　28　2　0　0　0 (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）。  リスク集合(at risk 数) スニチニブ群　207　167　117　97　71　50　31　11　3　1　0 プラセボ群　105　85　57　43　31　22　33　3　1　0　0

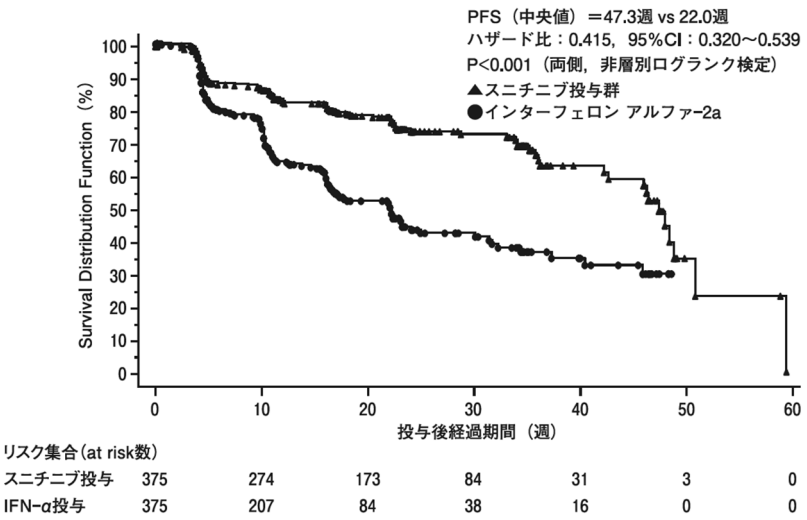
	(3)無増悪生存期間（PFS） PFS はスニチニブ群 24.6 週（95%信頼区間：12.1～28.3 週）、プラセボ群 6.4 週（95%信頼区間：4.4～10.0 週）、ハザード比 0.33（95%信頼区間：0.238～0.467、p＜0.0001）であった。 (4)奏効率 スニチニブ群では、部分奏効（PR）が 7%（14 例）、安定（SD）が 58%（120 例）、増悪・進行（PD）が 19%（39 例）であった。スニチニブ群及びプラセボ群の奏効率（ORR、RECIST により CR 又は PR と評価された割合）はそれぞれ 7%及び 0%で、両群間に統計学的な有意差が認められた（p＝0.006、χ^2 検定）。
結果 2）安全性	スニチニブ群では、副作用が 168 例/202 例（83%）に認められた。 主な副作用は、疲労 68 例（34%）、下痢 59 例（29%）、皮膚変色 50 例（25%）、悪心 48 例（24%）、食欲不振 38 例（19%）、味覚異常 36 例（18%）、口内炎 31 例（15%）、嘔吐 31 例（15%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 28 例（14%）、発疹 26 例（13%）等であった。

②腎細胞癌データ（外国人データ）[9)、10)]

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。（2005 年 11 月時点の中間解析結果）

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 3. 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　アルファ-2a 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） <u>用量調節</u> 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）

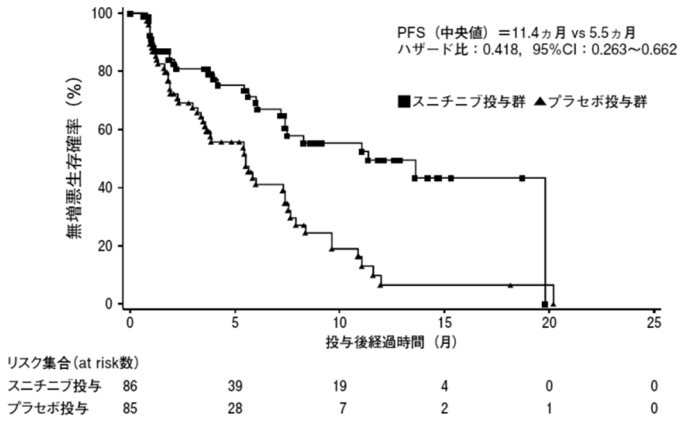
結果 1）有効性	ITT（Intent-to-Treat）集団（スニチニブ群 375 例、インターフェロン　アルファ-2a 群 375 例）における結果を以下に示す。 (1)無増悪生存期間（PFS） PFS の中央値は、スニチニブ群 47.3 週（95%CI：42.6-50.7 週）、インターフェロン　アルファ-2a 群 22 週（95%CI：16.4-24 週）、ハザード比 0.415（95%CI：0.32-0.539）であり、スニチニブ群はインターフェロン　アルファ-2a 群に比し有意（p＜0.001、ログランク検定）に良好であった。 **無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線**  (2)奏効率 奏効率（ORR）はスニチニブ群が 27.5%（103 例/375 例）、インターフェロン　アルファ-2a 群が 5.3%（20 例/375 例）であった。
結果 2）安全性	本剤を投与された 375 例のうち、357 例（95.2%）に副作用が認められた。 主な副作用は、下痢 199 例（53.1%）、疲労 191 例（50.9%）、悪心 166 例（44.3%）、味覚異常 158 例（42.1%）、消化不良 96 例（25.6%）、食欲不振 96 例（25.6%）、口内炎 94 例（25.1%）、嘔吐 90 例（24%）、高血圧 89 例（23.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 76 例（20.3%）等であった。

③膵神経内分泌腫瘍（外国人データ）[2)]

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 37.5mg/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 ヵ月（95%信頼区間：7.4-19.8）、プラセボ投与群で 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。

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	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 ヵ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	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験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験への参加は可能）
試験方法	スニチニブ 37.5mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。 用量調節 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。 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/日まで増量を可能とした。
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：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 安全性評価 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）

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 ヵ月（95%信頼区間：7.4-19.8 ヵ月）、プラセボ投与群で 5.5 ヵ月（95%信頼区間：3.6～7.4 ヵ月）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 ヵ月）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 ヵ月（範囲：0.8～11.1 ヵ月）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。

結果* 2）安全性	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。 (1)発現頻度の高い有害事象 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。 (2)グレード 3/4 の有害事象 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。 (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、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。

*：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 O’Brien-Fleming 型の有意水準

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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特定使用成績調査（調査期間：2008 年 6 月～2015 年 10 月、全例調査）

使用実態下において、「イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍患者」又は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者」にスーテント（以下、本剤）を承認用法及び用量の通りに投与したときの安全性、有効性の把握を目的として特定使用成績調査を実施した。

安全性評価対象 2145 例における副作用の発現率は 95.5%（2049/2145 例）であり、主な副作用は血小板数減少 62.1%（1331/2145 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 39.4%（846/2145 例）、白血球数減少 36.6%（785/2145 例）、高血圧 36.1%（775/2145 例）及び甲状腺機能低下症 35.2%（756/2145 例）であった。

重篤な副作用の発現率は 46.3%（994/2145 例）であり、主な重篤な副作用は血小板数減少 19.7%（423/2145 例）、白血球数減少 6.3%（134/2145 例）、好中球数減少 4.1%（87/2145 例）、貧血 3.2%（69/2145 例）、発熱 3.2%（68/2145 例）及び高血圧 3.0%（65/2145 例）であった。

消化管間質腫瘍患者及び腎細胞癌患者における本剤との因果関係が否定できない死亡は、それぞれ 15 例（播種性血管内凝固 4 件、疾患進行、腫瘍出血及び敗血症性ショック各 2 件、胃腸出血、肝機能異常、肝不全、血栓性微小血管症、好中球減少性感染、好中球数減少、死亡、心肺停止、腎不全、多臓器不全、敗血症、腹水及び破裂性脳動脈瘤各 1 件）及び 39 例（疾患進行及び死亡各 4 件、間質性肺疾患、血小板数減少及び播種性血管内凝固各 3 件、胸水、腫瘍出血、脳出血、脳浮腫及び肺炎各 2 件、胃腸出血、嚥下障害、肝機能異常、肝酵素上昇、肝不全、呼吸不全、自殺既遂、腫瘍崩壊症候群、心筋梗塞、心室細動、膵酵素増加、多臓器不全、中枢神経系転移、動脈瘤破裂、突然死、脳梗塞及び肺塞栓症各 1 件）であった。

有効性評価対象 1819 例（消化管間質腫瘍患者 389 例、腎細胞癌患者 1430 例）における奏効（完全奏効及び部分奏効）率は、消化管間質腫瘍患者及び腎細胞癌患者でそれぞれ 20.1%（78/389 例）及び 21.9%（313/1430 例）であった。消化管間質腫瘍患者では製造販売後臨床試験（A6181045 試験）における奏効率 16.7%（5/30*例、データカットオフ日 2008 年 8 月 7 日）と比較して明らかな差は認められなかった。腎細胞癌患者では製造販売後臨床試験（A6181072 試験）における奏効率 52.9%（27/51*例、データカットオフ日 2009 年 2 月 25 日）と比較して低かったが、これは組み入れ基準や判定基準等の規定の違いが影響した可能性がある。

安全性解析対象集団 2145 例について、特別な背景を有する患者として、小児（15 歳未満）、高齢者（65 歳以上）、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者に関する検討を行った。なお、消化管間質腫瘍患者の調査に小児（15 歳未満）は登録されなかった。小児（腎細胞癌患者）の副作用発現状況は 1/1 例であった。また、消化管間質腫瘍患者及び腎細胞癌患者における副作用の発現率は、それぞれ高齢者で 96.9%（220/227 例）及び 96.6%（688/712 例）、腎機能障害を有する患者で 90.4%（47/52 例）及び 96.8%（336/347 例）、肝機能障害を有する患者で 94.6%（52/55 例）及び 95.1%（154/162 例）であった。

以上より、本剤の安全性及び有効性に関する新たな懸念は認められなかった。

*：本剤 50mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与後、2 週間休薬するスケジュールで投与された。

②製造販売後臨床試験※

消化管間質腫瘍（調査期間：2005 年 1 月～2008 年 8 月）

消化管間質腫瘍患者 36 例を対象に、本剤 25、37.5、50、75 又は 100mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与後、2 週間休薬を繰り返し、本剤の安全性及び有効性を検討した（A6181045 試験）。

安全性評価対象 36 例における副作用の発現率は 100%（36/36 例）であり、主な副作用は好中球数減少 94.4%（34/36 例）、白血球数減少 91.7%（33/36 例）、血小板数減少 88.9%（32/36 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 86.1%（31/36 例）、疲労 72.2%（26/36 例）、ヘモグロビン減少及び食欲不振各 69.4%（各 25/36 例）、下痢 66.7%（24/36 例）、口内炎及び皮膚変色各 63.9%（各 23/36 例）、血中アルブミン減少及びリンパ球数減少各 52.8%（各 19/36 例）、悪心及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 50.0%（各 18/36 例）であった。重篤な副作用の発現率は 30.6%（11/36 例）であった。

有効性解析対象 36 例における奏効率は 16.7%（6/36 例、データカットオフ日 2008 年 8 月 7 日）であった。

以上より、本剤の安全性及び有効性に関する新たな懸念は認められなかった。

腎細胞癌（調査期間：2005 年 12 月～2009 年 2 月）

腎細胞癌患者 51 例を対象に、本剤 50mg を 1 日 1 回 4 週間連日経口投与後、2 週間休薬を繰り返し、本剤の安全性及び有効性を検討した（A6181072 試験）。

安全性評価対象 51 例における副作用の発現率は 100%（51/51 例）であり、主な副作用は血小板数減少 92.2%（47/51 例）、白血球数減少 86.3%（44/51 例）、好中球数減少 80.4%（41/51 例）、皮膚変色 72.5%（37/51 例）、血中乳酸脱水素酵素増加、リパーゼ増加及びリンパ球数減少各 70.6%（各 36/51 例）、食欲不振 68.6%（35/51 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 66.7%（34/51 例）、疲労 64.7%（33/51 例）、高血圧 60.8%（31/51 例）及び下痢 58.8%（30/51 例）であった。重篤な副作用の発現率は 51.0%（26/51 例）であった。

有効性解析対象 51 例における奏効率は 52.9%（27/51 例、データカットオフ日 2009 年 2 月 25 日）であった。

以上より、本剤の安全性及び有効性に関する新たな懸念は認められなかった。

再審査報告書（平成 29 年 12 月 21 日）

http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2017/P20171205001/671450000_22000AMX01605_A100_1.pdf

※製造販売後臨床試験 2 件は、承認前に実施されていた国内臨床試験を、製造販売承認後に切り替えた試験である。

膵神経内分泌腫瘍

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件に基づき、消化管間質腫瘍患者及び腎細胞癌患者の全例を対象とした特定使用成績調査を実施した。2012 年 3 月 5 日付で、厚生労働省から承認条件解除の事務連絡を受理した。

【承認条件】（解除済み）

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(7) その他

1) 国内臨床試験

腎細胞癌 [11)]

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)] （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） 部分奏効（PR）	4.0%（1 例） 44.0%（11 例）	0% 46.2%（12 例）

注：RECIST による CR+PR の症例の占める割合

2) 外国臨床試験（外国人データ）

腎細胞癌 [12)、13)]

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、25.5%（27/106 例）、36.5%(23/63 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 34.0 週（95%CI：24.1-36.0）、63 例を対象とした試験の無増悪生存期間（PFS）中央値は 37.7 週（95%CI：24.0-46.4）であった。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

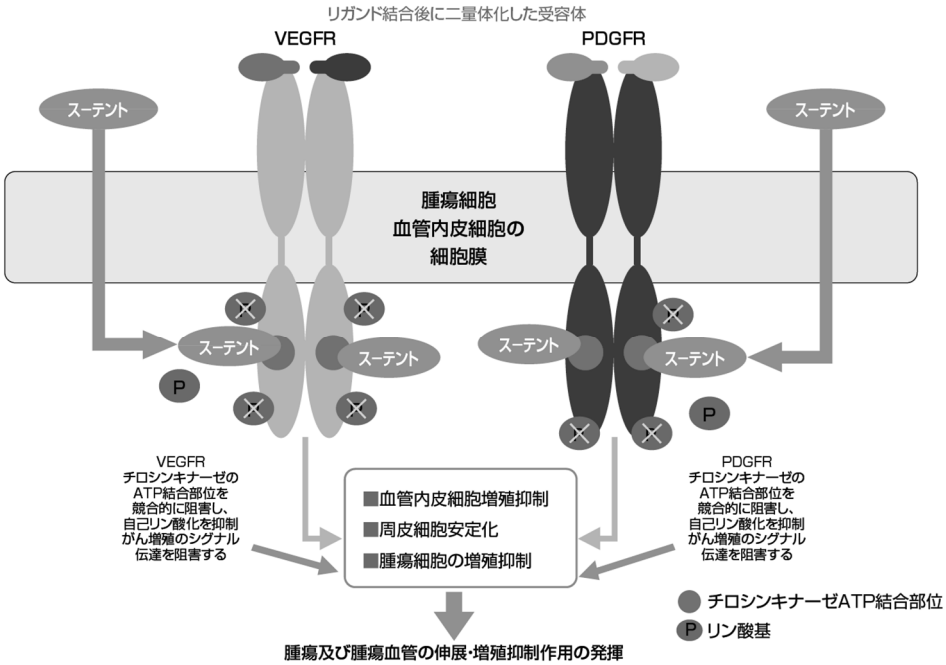
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[14)]

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　名誉教授　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*）[15)]

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：0.002μmol/L）、VEGFR-2（Ki 値：0.009μmol/L）、VEGFR-3（Ki 値：0.017μmol/L）及びPDGFR-β（Ki 値：0.008μmol/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、μmol/L）	細胞レベル（IC_{50} 値、μmol/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

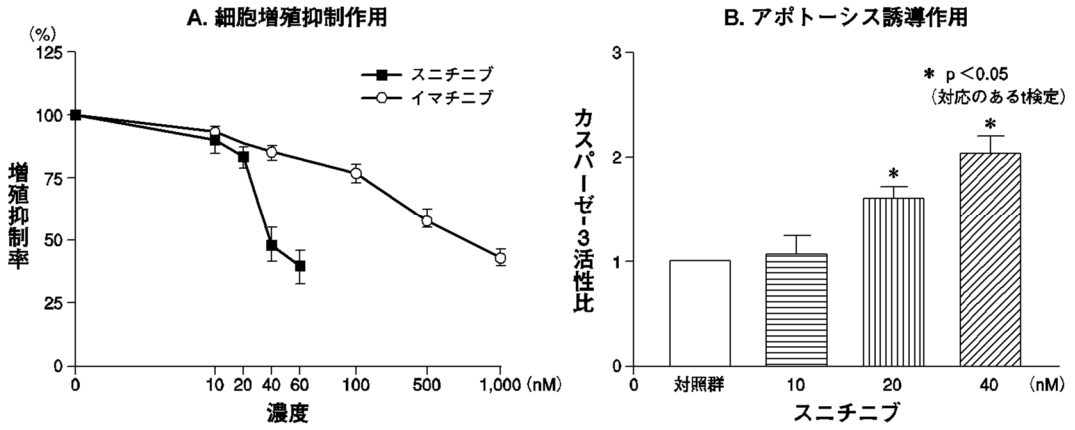
ND：測定せず

［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*）[16)]

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IC_{50}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、IC_{50}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）。

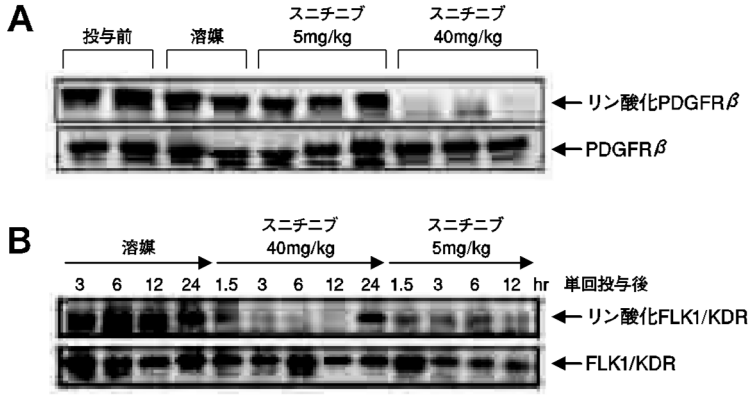
3）標的RTK及びその下流機能に対する*in vivo*阻害作用

①VEGFR-2及びPDGFR-βリン酸化阻害作用（マウス）[17)]

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（300～500㎜^{3}）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）[17)]

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

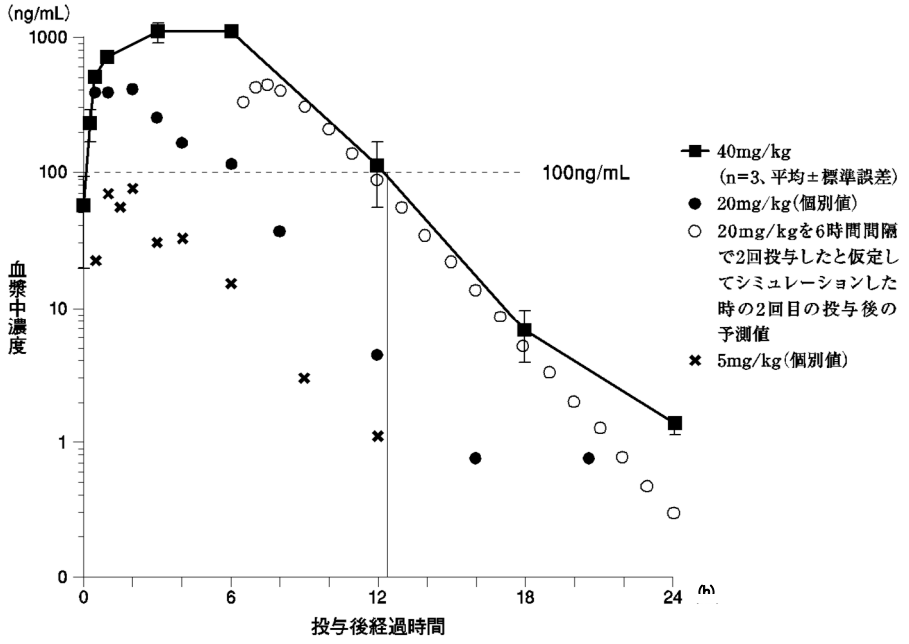
	作用の持続時間							
	RTK（VEGFR-2、PDGFR-β）リン酸化阻害				血管透過性阻害（%）			
	投与後の時間				投与後の時間			
用量（mg/kg）	8 時間	12 時間	16 時間	24 時間	8 時間	12 時間	16 時間	24 時間
80	あり	あり	ND	あり	95	85	94	98
40	あり	あり	ND	なし	97	96	0	0
20	あり	軽度	ND	なし	93	0	0	4
5	なし[a]	なし	ND	なし	ND	ND	ND	ND

[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）[17)]

「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。

スニチニブを経口投与したマウスにおける血漿中薬物濃度
（スニチニブ＋N-脱エチル体）の推移



［試験方法］ヌ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。

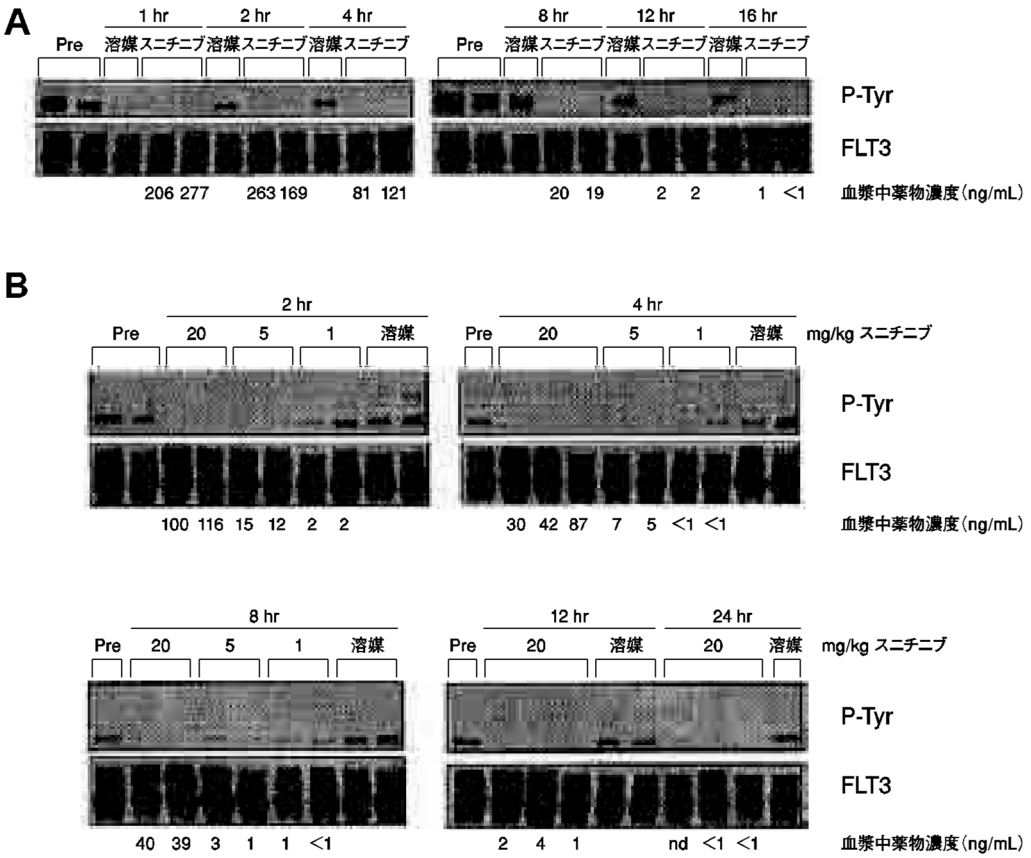
④KITリン酸化阻害作用（マウス）[18)]

NCI-H526小細胞肺癌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、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）[19)]

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



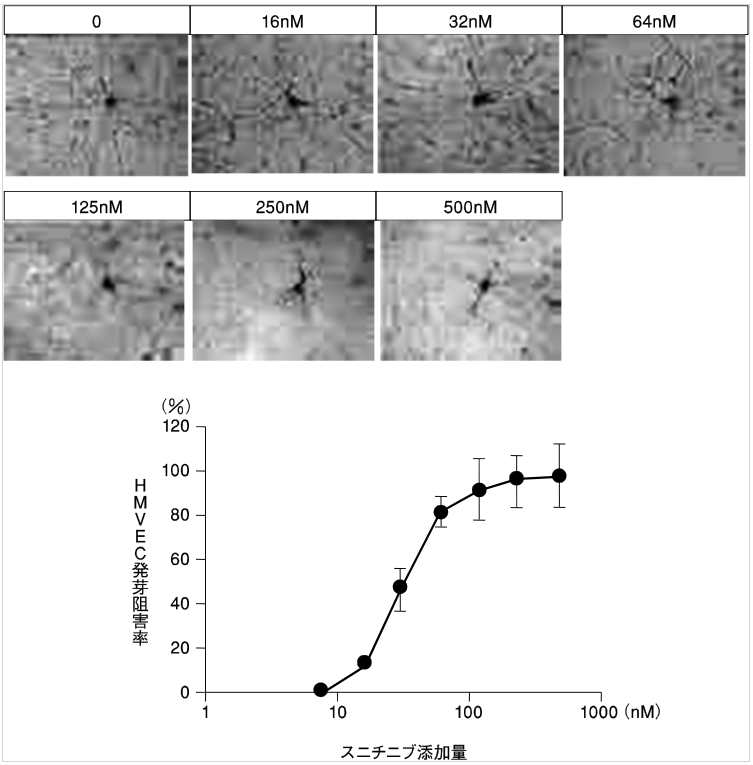
［試験方法］MV4；11 腫瘍異種移植片が定着したヌードマウスにスニチニブ（A：20mg/kg、B：1、5 及び 20mg/kg）又は溶媒を単回経口投与した。図中に示した時間に腫瘍を摘出し、免疫沈降を行い、ウェスタンブロット法によりリン酸化 FLT3 及び総 FLT3 を検出した。各レーンは別個の動物を示し、それぞれの血漿中薬物濃度を下に示した（nd：検出不能）。
P-Tyr：チロシン残基がリン酸化された FLT3　　FLT3：fms 様チロシンキナーゼ 3

4）血管新生阻害作用[15)]

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0.055μmol/LのIC_{50}値で阻害した。

ヒト微小管内皮細胞（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）[15)]

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-O 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

[a]MVD：100 倍観察像 1 視野あたりの平均微小血管密度

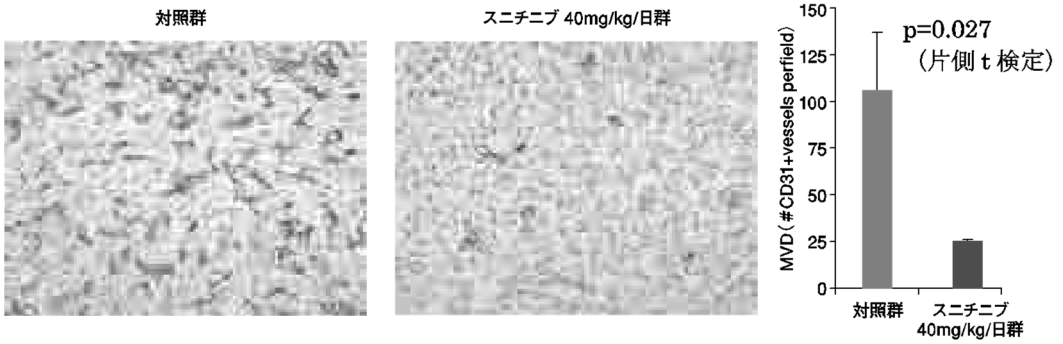
[b]Student の片側 t 検定

［試験方法］各腫瘍をヌードマウスに皮下移植し、容積が 300～400㎜^{3}になった時点よりスニチニブ 40㎎/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）[15)]

786-O 腎癌を異種移植したマウスを用いて、スニチニブ 40㎎/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。

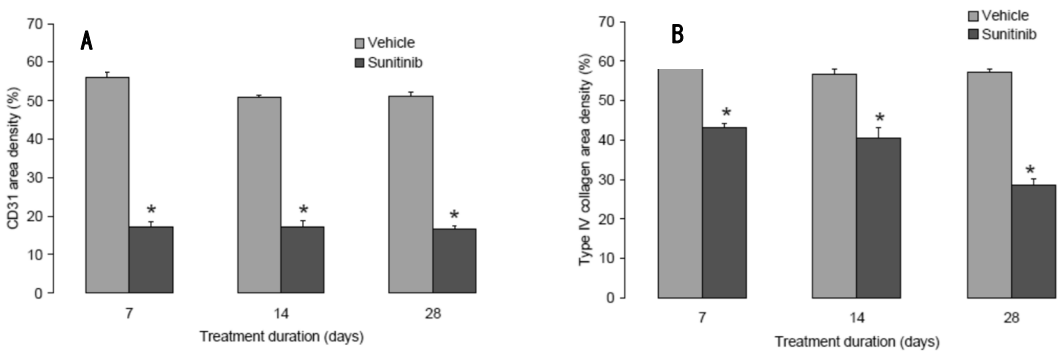
786-O 腎癌の微小血管に対する阻害作用



［試験方法］腫瘍が定着した（腫瘍容積 300㎜^{3}）マウスにスニチニブ 40㎎/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）[15)]

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 40㎎/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。

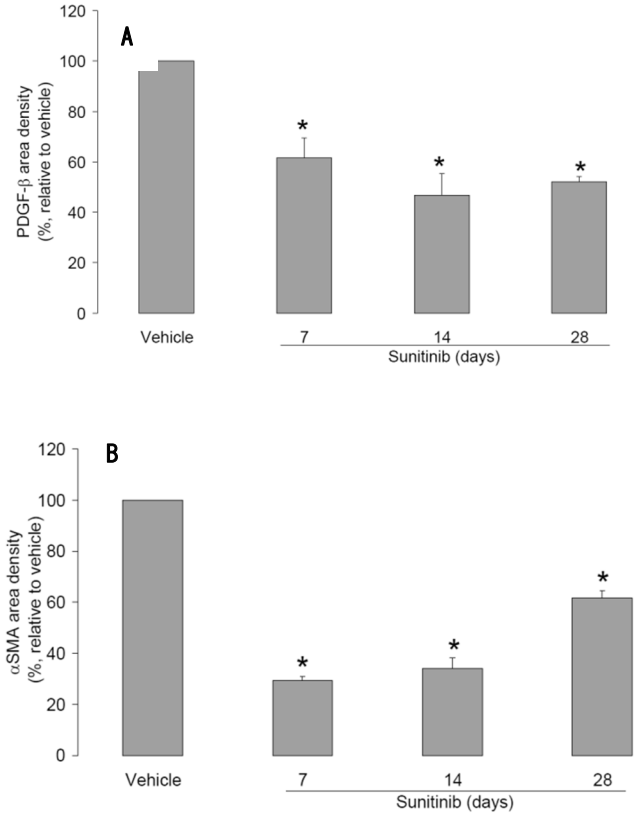


RIP-Tag2 マウスの膵島腫瘍における出血、血管及び基底膜に対するスニチニブの作用

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*）[15)]

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

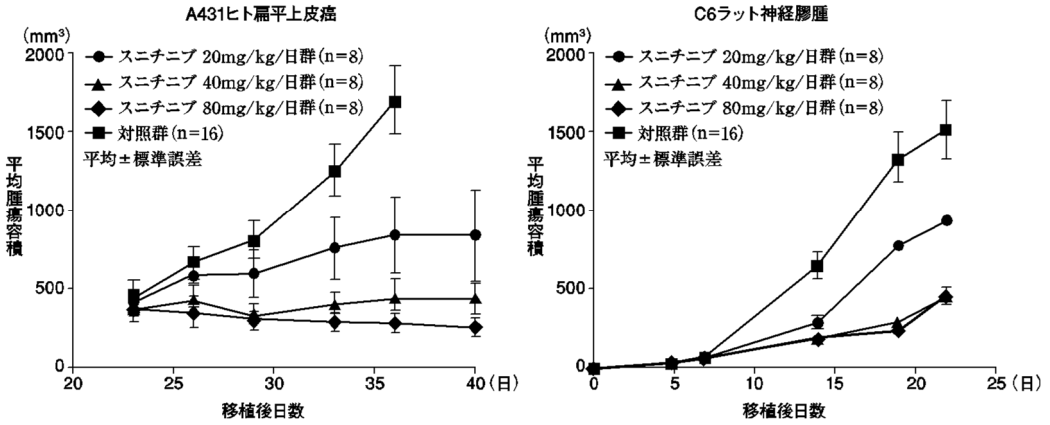
腫瘍の種類	投与開始時の腫瘍容積（mm^3）	用量（mg/kg/日）	抗腫瘍効果		p 値[c]
			増殖阻害（%）[a]	退縮（%）[b]	
A431 扁平上皮癌	400	80	退縮	32（40 日）	0.001
	400	40	93（36 日）	退縮なし	0.0028
	400	20	65（36 日）	退縮なし	0.13
Colo205 直腸癌	250	80	退縮	38（35 日）	0.001
	250	40	退縮	13（35 日）	0.004
	250	20	55（35 日）	退縮なし	0.06
	250	10	阻害なし	退縮なし	算出せず
C6 ラット神経膠芽腫	330	80	88（25 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-O 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－（投与終了時の腫瘍容積／投与開始時の腫瘍容積）］×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）[15)]

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

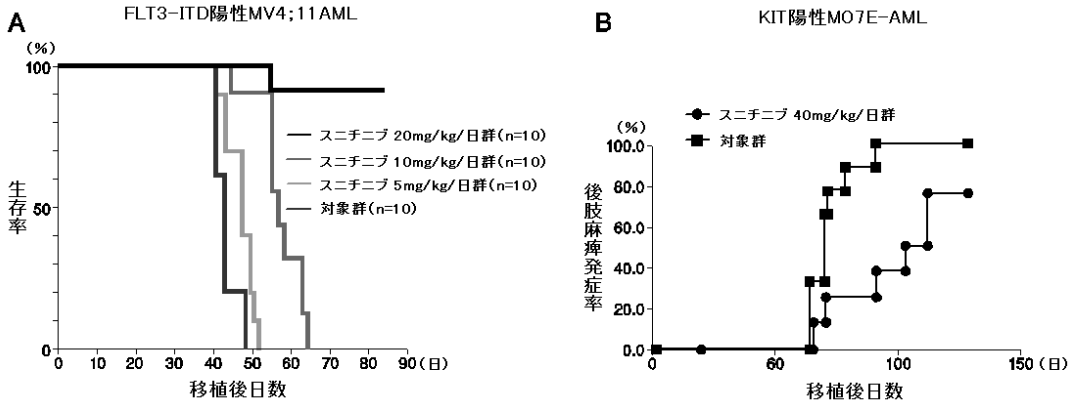


[試験方法]A431 ヒト扁平上皮癌及びC6 ラット神経膠腫をヌードマウスに移植後、腫瘍の平均容積がそれぞれ 400 及び 100㎜^{3}に達した時点からスニチニブ（20、40 及び 80mg/kg/日）の投与を開始し、試験期間中にわたって投与を継続し、図中に示した日に腫瘍容積を計測した。

③FLT3-ITD 陽性 MV4-11 及び KIT 陽性 MO7E-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）[15)、19)]

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 MO7E 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 MO7E 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 MO7E-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。

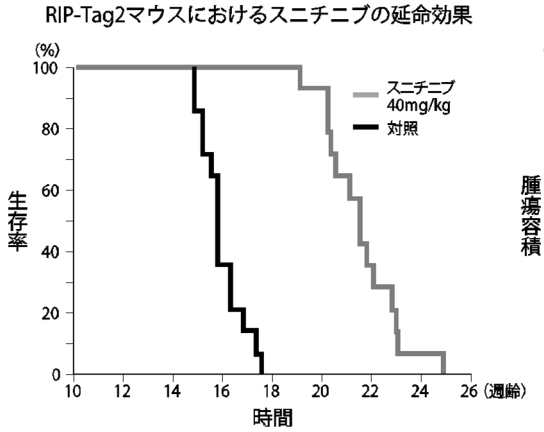
B. KIT 陽性 MO7E-AML 骨髄移植モデル

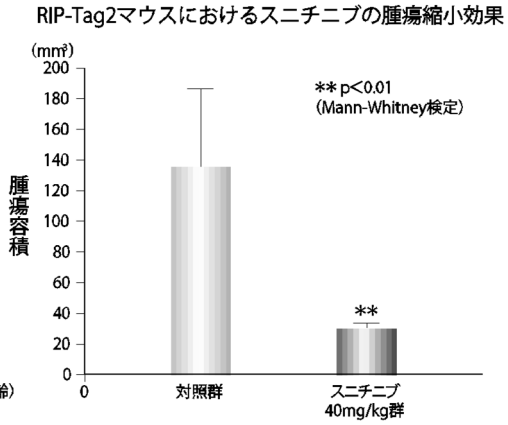
［試験方法］NOD-SCID マウスの静脈内に MO7E 細胞を移植し、9 日後よりスニチニブ 40mg/kg/日又は溶媒の投与を開始した。投与は試験期間中にわたって継続した。

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）[20)]

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神経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

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

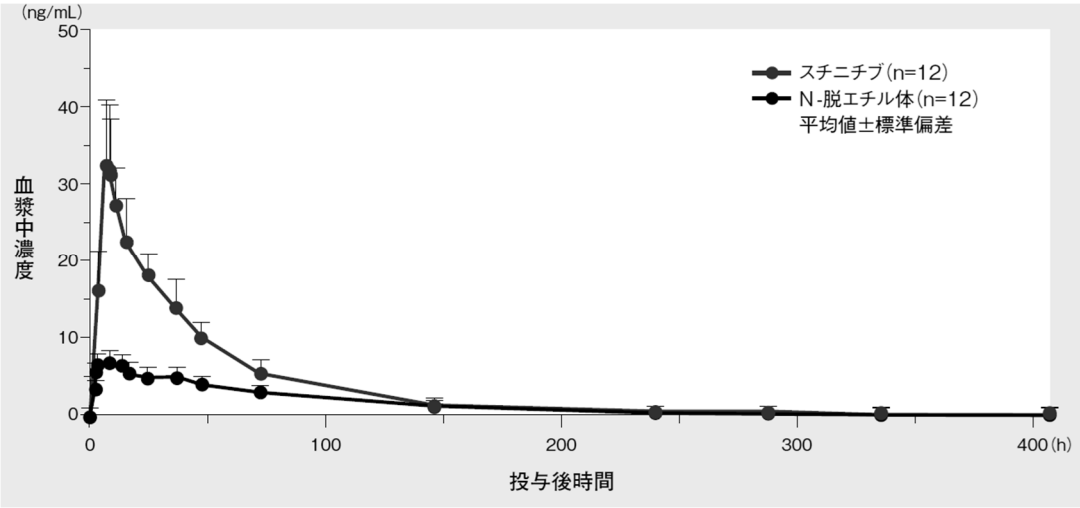
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与[21)]

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

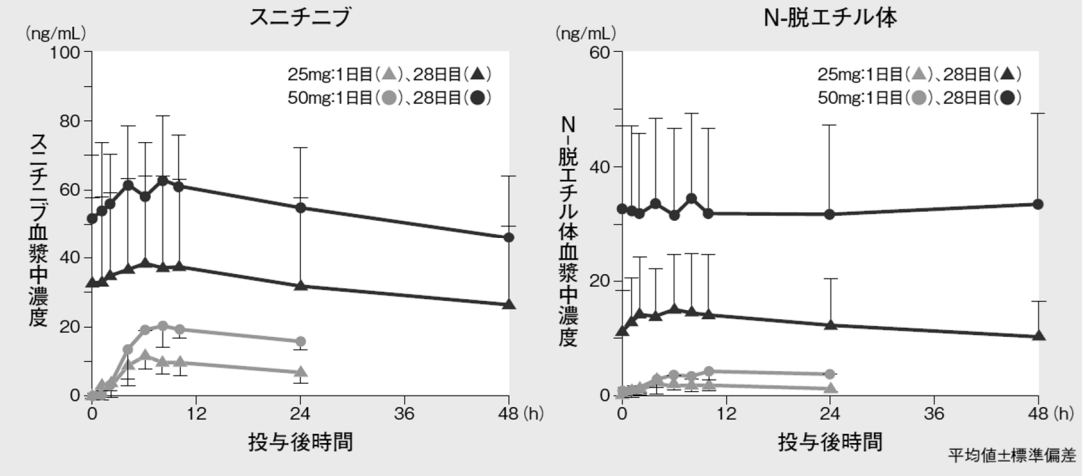
平均値±標準偏差、注）：中央値（範囲）　NC：算出せず

2）反復投与[3)]

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）

【承認された効能又は効果、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。

②膵神経内分泌腫瘍患者 [1)]

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膵神経内分泌腫瘍患者（参考：外国人データ）[6)]

外国人膵神経内分泌腫瘍（膵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。膵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、膵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。

外国人膵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	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]
2		10	39.6±18.6 (47) [35.2]	15.3±4.02 (26) [14.9]	54.9±19.6 (36) [50.3]
3		6	33.6±16.1 (48) [29.6]	18.3±8.13 (45) [19.2]	51.8±22.9 (44) [51.3]
1	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]
2		15	48.7±23.8 (49) [47.8]	20.5±6.71 (33) [22.6]	69.2±28.2 (41) [63.7]
3		24	41.8±20.7 (50) [40.5]	19.6±9.79 (50) [15.5]	61.3±28.0 (46) [55.4]
1	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]
2		10	41.9±20.6 (49) [36.6]	22.1±9.63 (44) [23.6]	64.0±27.8 (43) [62.2]
3		8	41.9±17.1 (41) [43.2]	21.4±6.06 (28) [22.4]	63.3±21.2 (34) [65.0]
1	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]
2		26	39.7±16.9 (43) [34.0]	21.0±8.79 (42) [20.2]	60.7±21.5 (35) [60.5]
3		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) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）[22)、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。

【承認された効能又は効果、用法及び用量】

〈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。

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) [21)]

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。

(「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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。

【承認された効能又は効果、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。

(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 (Ka) (h^{-1})	0.195
個体間変動 (%)	80

＊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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) 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。

(5) 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。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

「Ⅶ-2. 薬物速度論的パラメータ」の項参照

(2) パラメータ変動要因

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≥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。

4. 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 ^{14}C-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。

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。

5. 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）[25)]

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 (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(3) 乳汁への移行性

（参考：ラット）[26)]

授乳期間中のラットに ^{14}C-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^{14}C-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）[27)]

アルビノラット（SD 系）に^{14}C-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ルミノグラフィーの結果、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、精巣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（0.05μg eq/g又は0.06μg 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。

(6) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白結合試験（*in vitro*、ヒト）[28)]

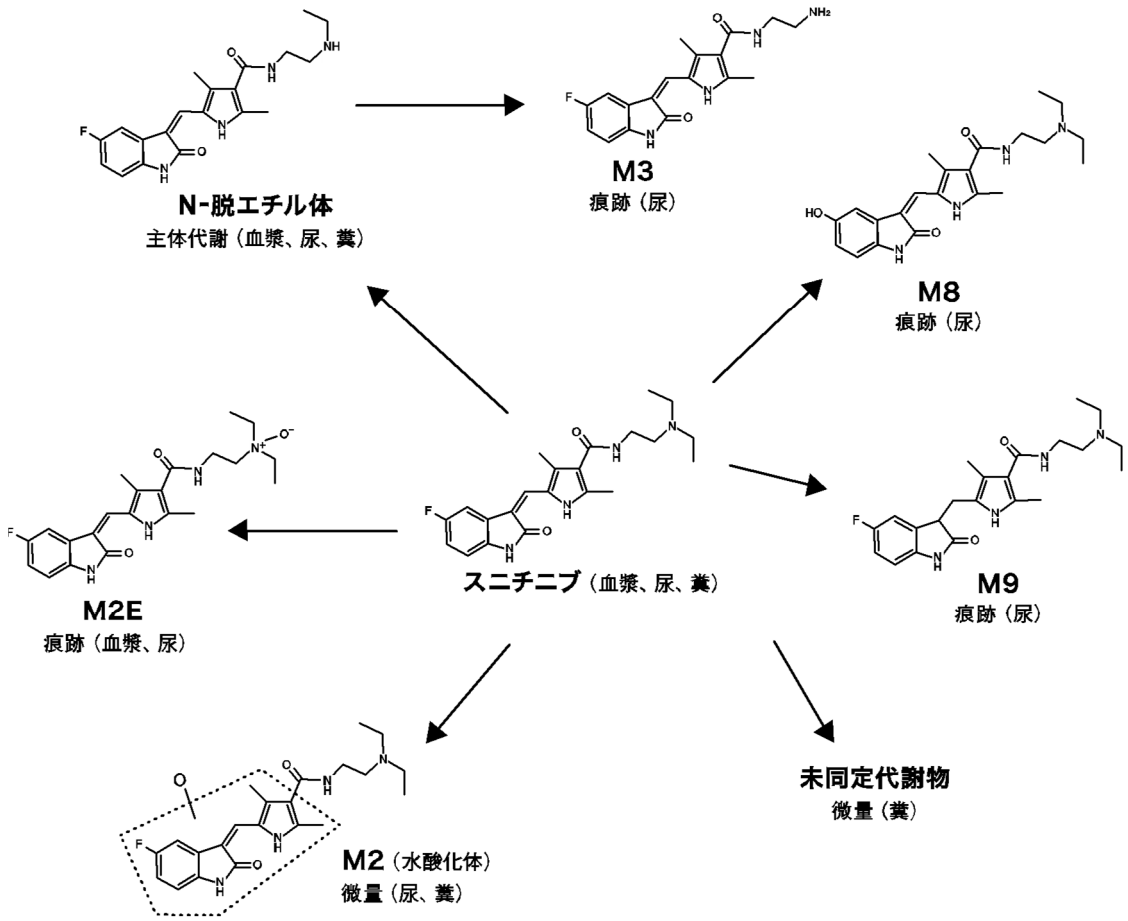
スニチニブ及びN-脱エチル体のヒト血漿蛋白結合率を超遠心法より評価したところ、スニチニブ及びN-脱エチル体の添加濃度が0.25～10μmol/L（0.10～4.0μg/mL）の範囲において、ヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ約95%及び90%と一定であり、濃度に依存しなかった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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（CYP等）の分子種、寄与率[29)]

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活性比、存在比率（*in vitro*）[3)、15)]

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AUC_{0-24}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、μmol/L)	細胞レベル（IC_{50}値、μmol/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、μmol/L)	細胞レベル（IC_{50}値、μmol/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

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路[21)]

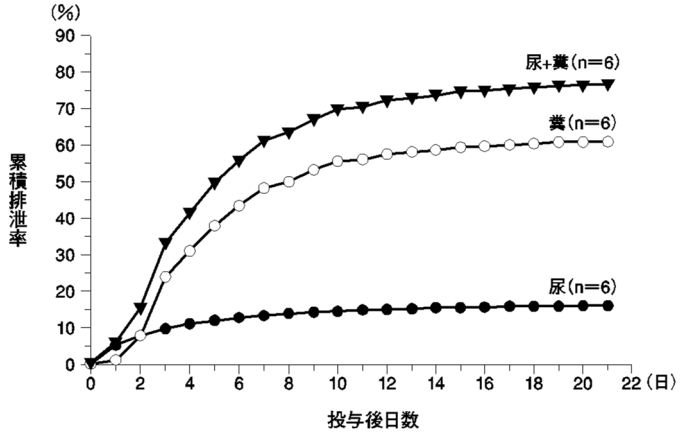
主に糞中（外国人データ）

(2) 排泄率

（外国人データ）[21)]

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



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 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

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

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[30)]。

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）

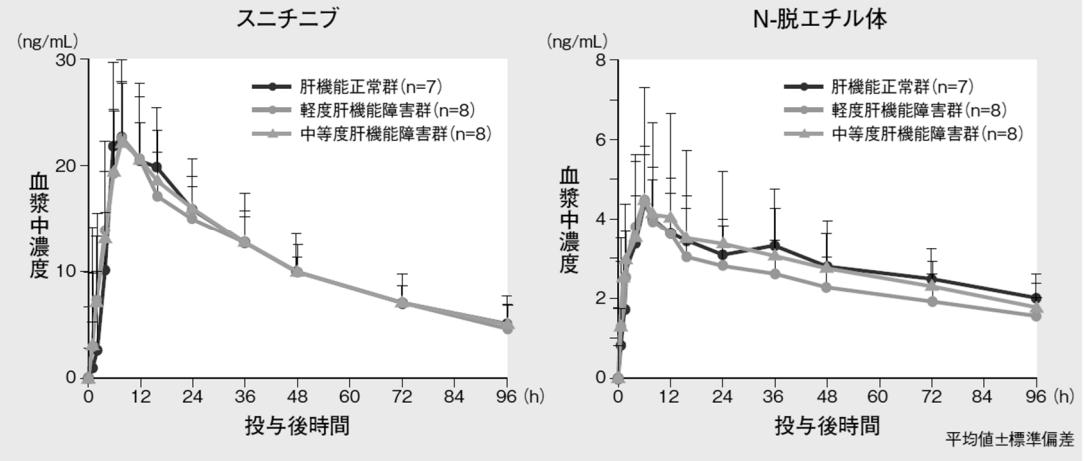
投与群	スニチニブ			N-脱エチル体		
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	t_{max} 注) (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	t_{max} 注) (h)
健康被験者 (n=8)	26.1±6.5	1917±535	7 (6, 12)	5.7±1.3	770±106	6 (6, 12)
重度腎機能障害 (n=8)	24.6±9.7	1815±1093	8 (6, 12)	4.7±1.7	629±262	6 (4, 12)
末期腎不全 (n=8)	16.1±3.1	1012±288	7 (6, 12)	4.1±1.2	535±117	6 (4, 36)

注）：中央値（範囲）

(2) 肝機能障害患者[31)]

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）

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。[8.5.1、8.5.2、9.1.6、11.1.7 参照]

1.3 可逆性後白質脳症症候群（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。[11.1.12 参照]

＜解説＞

1.1 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。

1.2、1.3 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. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」「Ⅷ-8. (1)重大な副作用と初期症状」参照）

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

＜解説＞

2.1 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。

2.2 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-6. (5) 妊婦」参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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すること。[9.1.2、11.1.1 参照]

8.2 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。[9.1.3、11.1.3 参照]

8.3 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。[9.1.9、11.1.4、11.1.5 参照]

8.4 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。[9.1.10 参照]

8.5 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。

8.5.1 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。[1.2、9.1.6、11.1.7 参照]

8.5.2 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。[1.2、9.1.6、11.1.7 参照]

8.6 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。[11.1.13 参照]

8.7 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うこと。[9.1.11、11.1.14 参照]

8.8 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。[11.1.15 参照]

8.9 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。

8.10 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。

8.11 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。

8.12 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うこと。[11.1.19 参照]

8.13 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。[11.1.22 参照]

＜解説＞

8.1 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.（1）重大な副作用と初期症状」参照）

8.2 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.（1）重大な副作用と初期症状」参照）

8.3 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.（1）重大な副作用と初期症状」参照）

*国内における本剤の効能又は効果は、「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」、「膵神経内分泌腫瘍」である。

8.4 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。

8.5 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分画（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.（1）重大な副作用と初期症状」参照）

8.6 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.（1）重大な副作用と初期症状」参照）

8.7 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. (1) 重大な副作用と初期症状」参照）

8.8 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. (1) 重大な副作用と初期症状」参照）

8.9 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）[1]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】[32)、33)、34)]

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。皮膚や毛髪の症状として、「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。

8.10 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。

8.11 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）[1)]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。

8.12 「Ⅷ-8.（1）重大な副作用と初期症状 11.1.19」参照

8.13「Ⅷ-8.（1）重大な副作用と初期症状 11.1.22」参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者
慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。本剤に対する忍容性がないおそれがある。

9.1.2 骨髄抑制のある患者
骨髄抑制が増悪するおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

9.1.3 高血圧の患者
高血圧が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.3 参照]

9.1.4 QT 間隔延長又はその既往歴のある患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。QT 間隔延長が悪化もしくは再発するおそれがある。[11.1.6 参照]

9.1.5 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歴のある患者
Torsade de pointes を含む心室性不整脈が起こるおそれがある。[11.1.6 参照]

9.1.6 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。[1.2、8.5.1、8.5.2、11.1.7 参照]

9.1.7 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。[11.1.10 参照]

9.1.8 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。[11.1.8 参照]

9.1.9 肺に腫瘍のある患者
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。[8.3、11.1.4 参照]

9.1.10 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。[8.4 参照]

9.1.11 甲状腺機能障害のある患者
投与開始前に適切な処置を行うこと。症状が悪化するおそれがある。[8.7、11.1.14 参照]

＜解説＞

9.1.1 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。

9.1.2 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-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照）

9.1.3 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-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照）

9.1.6 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ヵ月以内に心疾患（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-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照）

9.1.7 国内及び外国臨床試験(GIST、RCC、pNET）において、本剤投与前12ヵ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。

9.1.8 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 ヵ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. (1) 重大な副作用と初期症状」参照）

9.1.10 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-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照）

9.1.11 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-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」参照）

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 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）[31]】

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 Cmax 及び AUC0-∞はほぼ同様であった。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

＜解説＞

「Ⅷ-6. (5) 妊婦」参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。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。[2.2、9.4 参照]

＜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[25]。
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」としているので、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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。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[26]。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、授乳中の女性に本剤を投与する場合は、授乳を避けさせること。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＜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

(8) 高齢者

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

＜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。

7. 相互作用

10. 相互作用
本剤は主に CYP3A4 で代謝される。［16.4 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。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 ［16.7.1参照］	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、これらの薬剤等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、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、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 ［16.7.2参照］	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、併用は可能な限り避けること。	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 イミプラミン塩酸塩 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 キニジン硫酸塩水和物 プロカインアミド塩酸塩 ジソピラミド ソタロール塩酸塩　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。(「V. 治療に関する項目」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-1. (4) 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. (1) 重大な副作用と初期症状」参照)

8. 副作用

11. 副作用
次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

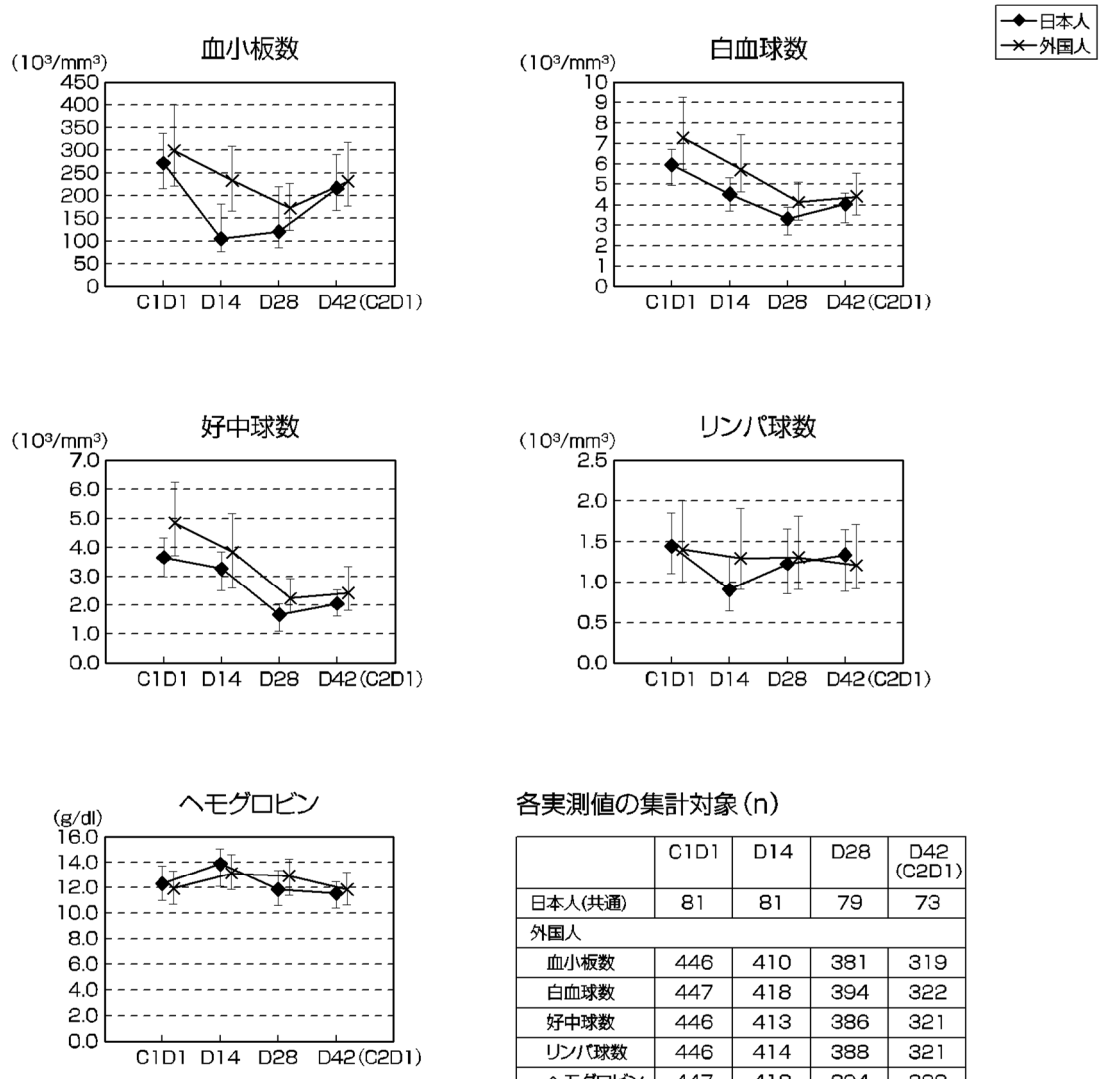
(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 骨髄抑制
汎血球減少 (0.1%)、血小板減少 (26.4%)、白血球減少 (19.6%)、好中球減少 (27.3%)、貧血 (22.2%) があらわれることがある。[8.1、9.1.2 参照]

＜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 [35]、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) [1] 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



各実測値の集計対象（n）

	C1D1	D14	D28	D42 (C2D1)
日本人(共通)	81	81	79	73
外国人				
血小板数	446	410	381	319
白血球数	447	418	394	322
好中球数	446	413	386	321
リンパ球数	446	414	388	321
ヘモグロビン	447	418	394	322

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

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。

■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
	・投与開始14日目（第1コース14日目）、グレード1の血小板減少が発現 ・投与開始21日目、血小板数17,000/μL（投与前値:346,000/μL）、同日から本剤の投与を中断 ・投与中止から3日後（投与開始24日目）、血小板減少（10,000/μL）のため入院、血小板輸血。出血斑なし ・投与開始35日目の血小板数は138,000/μLに回復 （本剤用量：第1コース50mg、第2～3コース37.5mg、第4コース25mg）						
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
	・投与開始65日目（第2コース23日目）、白血球減少が発現 ・投与開始95日目に第3コースの治療を開始 ・投与開始106日目の血小板数41,000/μL（投与前値:203,000/μL）（グレード3）、同日から本剤投与中断 ・投与開始107日目の血小板数38,000/μL ・投与開始111日目の血小板数45,000/μL、白血球数1,980/μL（投与前値:5,640/μL）、好中球数950/μL（投与前値:3,667/μL）、レノグラスチム（100μg、皮下注、3日間）を投与開始 ・投与開始113日目、血小板数61,000/μL、白血球数3,720/μL、好中球数2,510/μL（回復） ・白血球減少は投与開始127日目に回復 （本剤用量：第1～2コース50mg、第2～3コース37.5mg、第4コース25mg）						

【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。

	GIST(n=30)、中央値				RCC(n=51)、中央値			
事象名	n(%)	発現までの期間[b](日)	持続期間[b](日)	累積投与量[b](mg)	n（%）	発現までの期間[b](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
リンパ球数減少	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。

11.1.2 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）があらわれることがあり、死亡例も報告されている。

＜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、ビアペネムの点滴（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。Sp02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、レノグラスチム100μg/日を投与した。ビ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、アンブロキソール塩酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩

・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
			＜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：インターフェロンーα、ソラフェニブトシル酸塩		
			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) 中止18日後 中止20日後	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。メロペネム、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日目にメロペ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（℃）	－	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 性 年齢	患者 使用理由（合併症）	1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置	転帰
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	**壊死性筋膜症** ＜前治療歴＞ 手術歴：右腎根治的摘除術、膵頭部切除術 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（投与再開日）　本剤25mg/日の投与を再開した（第2コース）。 投与再開29日目　本剤の投与を中断した。 投与中断34日後（投与再開日）　本剤25mg/日の投与を再開した（第3コース）。 投与再開29日目　本剤の投与を中断した。 投与中断15日後（投与再開日）　本剤25mg/日の投与を再開した（第4コース）。 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（投与中止日）　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。 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え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/μL、PLT47000/μL、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/μL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/mm³）	4330000	4660000	3620000	4080000	4240000	－
WBC（cells/mm³）	5300	7700	5100	3600	3100	－
PLT（cells/mm³）	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

11.1.3 高血圧（30.0%）

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。［8.2、9.1.3 参照］

＜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。

11.1.4 動脈解離（頻度不明）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある[36)]。

＜解説＞

レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査結果より、VEGF 又は VEGF 受容体の阻害作用を有する薬剤（以下、「VEGF/VEGFR 阻害剤」）では、動脈解離が既知のリスクであるベバシズマブ（遺伝子組換え）と比較して、動脈解離の発現リスクが一貫して同程度以上に高い傾向が認められた。当該調査結果、VEGF/VEGFR 阻害剤の薬理学的機序等を踏まえ、動脈解離は VEGF/VEGFR 阻害剤に共通のリスクであると考えられることから、「11.1 重大な副作用」の項に動脈解離に関する注意事項を追記した。（2024 年 2 月）

11.1.5 出血

鼻出血（14.4%）、皮下出血（4.0%）、口腔内出血（3.1%）、性器出血（1.3%）、喀血（1.2%）、結膜出血（1.0%）、腫瘍出血（1.1%）、消化管出血（4.5%）、脳出血（0.3%）があらわれることがある。[8.3、9.1.9 参照]

＜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
	・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）					

11.1.6 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%）又は消化管瘻（頻度不明）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。[8.3 参照]

＜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。

11.1.7 QT 間隔延長（1.1%）、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）（0.3%）

[9.1.4、9.1.5 参照]

＜解説＞

国内臨床試験（pNET）[1)]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。

11.1.8 **心不全**（1.9%）、**左室駆出率低下**（11.6%）

心不全の症状が認められた場合は、投与を中止すること。左室駆出率が 50%未満でかつベースラインから 20%を超えて低下した場合は、休薬又は減量すること。[1.2、8.5.1、8.5.2、9.1.6 参照]

＜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
	・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）					

11.1.9 **肺塞栓症**（0.9%）、**深部静脈血栓症**（0.8%）［9.1.8 参照］

＜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[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。

＊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。

11.1.10 **血栓性微小血管症**（頻度不明）

破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害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。

＜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、また、CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）*との整合性に基づき、他剤添付文書の記載を参考にして「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。検査所見として破砕赤血球、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[38)、39)]。

本剤投与中は、観察を十分に行い、破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害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。

＊CCDS：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

【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）とベバシズマブ（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。）

11.1.11 **一過性脳虚血発作**（0.3%）、**脳梗塞**（0.2%）［9.1.7 参照］

＜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（投与中止日）　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（休薬日）　発熱、歯肉炎が発現したため、本剤は休薬とした。 本剤の投与を37.5m/日で再開した。 投与10日後（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、ラクナ梗塞を認めた。 投与再開4日目（休薬日）　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。 休薬7日後　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。 休薬95日後　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（℃）	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

11.1.12 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）

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。

＜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 性年齢	患者 使用理由	1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置	転帰
男 50代	消化管間質腫瘍（肺転移、腹膜転移、食道空腸吻合部転移、左腎転移） **基礎疾患** 腎機能障害	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） 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（投与中止日）　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　自宅にて喀血した。 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。 少量の喀血が持続的にあり、赤血球8単位を輸血した。 中止2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4日後　喀痰培養により、MRSAが検出された（MRSA肺炎）。 中止6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10日後　呼吸状態は安定し、人工呼吸器より離脱した。PS：4 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。 中止20日後 中止21日後	回復

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（℃）	－	－	－	－	－	－	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（分葉核）（%）	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
ヘパプラスチンテスト（%）	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、ブロチゾラム、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	腎細胞癌第4期 (肺転移)	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：テガフール・ウラシル配合剤、ソラフェニブトシル酸塩	回復
	基礎疾患			
	高血圧 副腎機能不全		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（休薬日）　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。本剤は休薬した。 休薬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。 休薬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。 休薬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。 休薬5日後　フロモキセフナトリウム1g/日の投与を開始した。 解熱傾向（36.6℃）であった。 休薬8日後　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。 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。 休薬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。 休薬14日後　肝機能異常は軽快した。 休薬15日後　発熱、黄疸は回復した。 休薬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	

臨床検査値

	投与開始 18日前	投与 15日目	休薬 2日後	休薬 4日後	休薬 8日後	休薬 10日後	休薬 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	---	---	---
FDP（μg/mL）	---	---	---	---	24.30	12.75	5.05	---	---	---
フィブリノゲン（mg/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（mg/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			
	なし			

投与開始2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。 鼻出血が発現した。 血小板減少が発現した
投与14日目 投与17日目 （投与中止日）	食欲不振、全身倦怠感が増悪し、経口摂取不能となり、骨転移による疼痛もコントロール不良のため入院した。ヘモグロビン減少、白血球減少、口腔内出血、悪心を認めたため、本剤の投与を中止した。血小板数は1.2万/μLまで減少し、血小板輸血10単位、赤血球輸血2単位を施行した。 血小板は輸血中も0.8万/μLまで低下した。WBC：3200/μL、Hb：7.2g/dLと全体的に骨髄抑制を呈した。
中止3日後	全身状態が悪化し、DICへと進行した。DICで多臓器不全を併発し、血圧も80-90mmHg台に下がり、循環不全も呈した。そのため、新鮮凍結血漿輸血2単位、塩酸ドパミン、メシル酸ガベキサート、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ、塩酸セフォゾプラン（感染予防）などを用いた。 白血球減少は回復した。 血小板減少、DICは回復した。 鼻出血、口腔内出血は回復した。
中止4日後 中止12日後 中止14日後 中止18日後	PS：4

臨床検査値

	投与開始 3日前	投与 14日目	投与 17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（℃）	---	---	---	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（分葉核）（%）	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
BUN（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、塩酸オキシコドン水和物、マレイン酸プロクロルペラジン、ブロチゾラム、フロセミド

11.1.13 てんかん様発作（0.2%）、**可逆性後白質脳症症候群**（0.2%）

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。[1.3 参照]

＜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[40]。

国内臨床試験（pNET）[1]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[41)、42)]。

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

11.1.14 急性膵炎（0.8%）

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。[8.6 参照]

＜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[43)]。

■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AUC_{0-24}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。

11.1.15 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（14.4%）、甲状腺機能亢進症（0.3%）があらわれることがある。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。［8.7、9.1.11参照］

＜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ので、*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、甲状嗄声、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、嗄声、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[44)～46)]。

■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 発現日（投与後日数）	甲状腺ホルモン補充療法 有無	甲状腺機能低下の可逆性* 有無	本剤投与理由	甲状腺機能低下症関連事象 発現日（投与後日数）	甲状腺ホルモン補充療法 有無	甲状腺機能低下の可逆性* 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

11.1.16 肝不全、肝機能障害、黄疸

肝不全（0.1%）、AST、ALT、γ-GTP 上昇を伴う肝機能障害（10.0%）、血中ビリルビンの増加（4.6%）、黄疸（0.9%）があらわれることがある。[8.8 参照]

＜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。

11.1.17 急性胆嚢炎（頻度不明）

無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎があらわれることがある。

＜解説＞

市販後において、無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎に該当する症例が集積したことから、「重大な副作用」の項に「急性胆嚢炎」を追記し、注意喚起を行うこととした。

11.1.18 **間質性肺炎**（0.2%）

＜解説＞

国内臨床試験において（RCC）[11]、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、SpO_2 低下、PaO_2 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
・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（1μg/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、β2MG の排泄が増加し、尿細管障害を認めた。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、その後プレドニゾロン 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、PO_2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。SpO_2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ロン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日目にプレドニゾロンを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 ・プレドニゾロ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 ・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SpO_2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）） （本剤用量：第1コース50mg、第2コース37.5mg）

11.1.19 急性腎障害（1.6%）

＜解説＞

国内臨床試験（RCC）[11]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。

11.1.20 ネフローゼ症候群（0.5%）［8.12参照］

＜解説＞

国内臨床試験（GIST）[3]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）[1]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。

11.1.21 **横紋筋融解症**（頻度不明）、**ミオパシー**（0.1%）

筋肉痛、脱力感、CK 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、投与を中止すること。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

＜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。

11.1.22 **副腎機能不全**（0.3%）

＜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-12. (2) 非臨床試験に基づく情報」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[47]。

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[48]。また、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.23 **腫瘍崩壊症候群**（0.2%）

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。[8.13 参照]

＜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
			＜前治療歴＞	なし	
	基礎疾患 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131.43㎜、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。 低カルシウム血症（grade 2）が発現した。 血小板減少（grade 4）が発現した。	
			中止4日後 中止5日後 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。 CT検査にて原発巣は123.54㎜であり、腫瘍体積は−160mL（−13%）の縮小を認めた。 多臓器不全のため死亡した。	
			中止7日後 中止44日後		

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-GTP (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)	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

11.1.24 **皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson **症候群**）（頻度不明）、**多形紅斑**（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	**多形紅斑**		回復
			＜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		
			投与開始1日前	PS：1。血小板79,000/μL。	
			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）	
			投与16日目	本剤の投与を中止した。	
			中止2日後	ステロイド外用剤の投与を開始した。	
			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。	
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	**多形紅斑**		軽快
			＜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		
			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。	
			投与開始1日前	PS：1。血小板240,000/μL。	
			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。	
			投与11日目	血小板減少が発現した（107,000/μL）。	
			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。	
			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。	
			中止9日後	血小板減少は軽快した（204,000/μL）。	
			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。	
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	**多形紅斑** ＜前治療歴＞ 手術歴：開放右腎摘除術 投与開始48日前　血小板270,000/μL、CRP 0.12mg/dL。 投与開始3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。 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。 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。 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。 中止2日後　多形紅斑、血小板減少、肝機能障害は回復した。	回復
併用薬：ハロペリドール、アムロジピンベシル酸塩				

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症		上気道炎、ウイルス感染、真菌感染、毛包炎	尿路感染、蜂巣炎、麦粒腫、爪囲炎、肺炎、耳部感染、気管支炎、歯瘭、感染性腸炎	口腔感染
血液		リンパ球数減少	好酸球数増加、単球数減少、血中エリスロポエチン増加	
内分泌		TSH 増加	TSH 減少、エストラジオール増加、甲状腺炎、遊離 T3 減少	
代謝	食欲不振 (37.4)	リパーゼ増加、高アミラーゼ血症、脱水、低アルブミン血症、低リン酸血症、高尿酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、高血糖、高カリウム血症、低血糖症、高カルシウム血症	低マグネシウム血症、高ナトリウム血症、低クロール血症、高コレステロール血症、高脂血症、高リン酸塩血症、アルカローシス、テタニー、血中トリグリセリド増加、糖尿病悪化、グリコヘモグロビン増加、血中アミラーゼ減少	
精神系		不眠症、抑うつ気分		不安
神経系	味覚異常 (37.5)、頭痛 (17.1)	めまい、ニューロパシー、味覚消失、しびれ感、記憶障害、振戦	平衡障害、意識消失、回転性めまい、傾眠、認知障害、思考力低下	錯感覚、知覚過敏、嗜眠
眼		流涙増加、結膜炎、霧視、視覚障害	眼乾燥、眼脂、眼瞼炎、光視症、睫毛変色、黄斑浮腫、深径覚の変化、白内障、涙腺刺激症状、眼の異物感	眼球浮腫
耳			耳鳴、耳介腫脹	
心血管系		ほてり	徐脈、動悸、心筋梗塞、心嚢液貯留、頻脈、心筋症、心房細動、上室性不整脈	
呼吸器		呼吸困難、鼻炎、咳嗽、発声障害、胸水、鼻乾燥、鼻痛	しゃっくり、湿性咳嗽、低酸素症、鼻浮腫、一酸化炭素拡散能減少、努力呼気量減少、肺水腫	
消化器	下痢 (55.5)、悪心 (46.8)、口内炎 (39.5)、嘔吐 (29.0)、消化不良 (26.9)、腹痛 (16.2)、便秘 (13.0)、舌炎 (11.5)	口内乾燥、逆流性食道炎、肛門直腸障害［肛門炎、肛門潰瘍等］、口唇炎、歯肉炎、腹部膨満、腹部不快感、痔核、嚥下障害、胃炎、腹水、おくび、口唇乾燥、口のしびれ感、歯周炎	胃腸炎、変色便、胃腸障害、口腔内浮腫、痔瘻、歯痛、唾液分泌低下、歯肉萎縮、胃酸過多、齲歯	鼓腸、消化管潰瘍、食道炎
肝胆道系			脂肪肝	
皮膚	皮膚変色 (32.4)、手足症候群 (31.2)、発疹 (26.5)、毛髪変色 (17.2)、皮膚乾燥 (15.6)、顔面浮腫 (13.8)、紅斑 (10.5)、脱毛症 (10.4)	皮膚剥脱、そう痒症、水疱、皮膚炎、ざ瘡、爪の異常、過角化、多汗症、湿疹、爪変色、皮膚障害、紫斑、皮膚疼痛、蕁麻疹	皮膚色素脱失、毛髪色素脱失、皮下結節、皮膚びらん、硬結、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 (19.0)	関節痛、筋痛、筋痙縮、筋力低下、骨痛	関節腫脹、筋硬直、関節炎、単径部痛、筋緊張	
腎臓		血中クレアチニン増加、着色尿、蛋白尿、血尿、BUN 増加、頻尿、排尿困難	腎機能障害、血中クレアチン増加、血中クレアチニン減少、水腎症、膿尿	
生殖器			性器潰瘍、月経過多、不規則月経、月経遅延	
その他	疲労 (54.6)、粘膜炎 (19.9)、浮腫 (16.3)、無力症 (15.5)	体重減少、発熱、LDH 増加、悪寒、CK 増加、ALP 増加、倦怠感、胸痛、疼痛、体重増加、熱感	胸部不快感、CRP 増加、創合併症、口渇、創傷治癒遅延、粘膜乾燥、握力低下、異常感、血管拡張、PO2 低下、血胸、血中二酸化炭素増加	過敏症

＜解説＞

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

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 併合解析）

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

	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）
	齲歯	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）
	高アミラーゼ血症	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）
	グリコヘモグロビン増加	1（1.1）
	血中アミラーゼ減少	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)			
	鼡径部痛	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)	
	喀血	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)	
	味覚異常	37 (45.7)		11 (36.7)		26 (51.0)	
	味覚消失	7 (8.6)				7 (13.7)	
腎及び尿路障害	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)	
	膿尿	1 (1.2)				1 (2.0)	
	排尿困難	1 (1.2)				1 (2.0)	
生殖系及び乳房障害	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)	
	精巣潰瘍	1 (1.2)				1 (2.0)	
	不規則月経	2 (2.5)				2 (3.9)	
精神障害	不眠症	2 (2.5)				2 (3.9)	
	抑うつ気分	1 (1.2)		1 (3.3)			
全身障害及び投与局所様態	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)
	疼痛	1 (1.2)				1 (2.0)	
代謝及び栄養障害	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	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)	
	エストラジオール増加	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)
	歯肉炎	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)
	歯周炎	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)
	高アミラーゼ血症	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	リパーゼ増加	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	血中クレアチニン増加	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)	
代謝及び栄養障害	高アミラーゼ血症	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		
	鼓腸	5	6.0		
全身障害及び投与局所様態	無力症	26	31.3	3	3.6
	疲労	24	28.9	4	4.8
	粘膜の炎症	13	15.7	1	1.2
皮膚及び皮下組織障害	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		
	紅斑	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	12.0
	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

特定使用成績調査結果においてみられた副作用（MedDRA/J18.0 の PT により集計）

調査症例数	2145
副作用発現症例数（%）	2049（95.52）
副作用発現件数	13478

	副作用名	n（%）
感染症および寄生虫症		**248（11.56）**
	せつ	1（0.05）
	ウイルス性上気道感染	1（0.05）
	ウイルス性腸炎	1（0.05）
	ブドウ球菌性肺炎	1（0.05）
	ヘルペスウイルス感染	2（0.09）
	レンサ球菌性敗血症	1（0.05）
	胃腸炎	4（0.19）
	医療機器関連敗血症	1（0.05）
	咽頭炎	8（0.37）
	外耳炎	1（0.05）
	顎膿瘍	1（0.05）
	感染	13（0.61）
	感染性肝炎	1（0.05）
	感染性胸水	2（0.09）
	感染性胆管炎	1（0.05）
	感染性胆嚢炎	1（0.05）
	感染性腸炎	2（0.09）
	感染性皮膚炎	1（0.05）
	感染性皮膚嚢腫	2（0.09）
	気管支炎	2（0.09）
	気道感染	1（0.05）
	偽膜性大腸炎	1（0.05）
	結膜炎	13（0.61）
	口腔カンジダ症	3（0.14）
	口腔ヘルペス	5（0.23）
	好中球減少性感染	5（0.23）
	細気管支炎	1（0.05）
	細菌性肺炎	3（0.14）
	歯周炎	23（1.07）
	歯槽骨炎	2（0.09）
	歯肉炎	57（2.66）
	歯肉膿瘍	4（0.19）
	歯膿瘍	2（0.09）
	耳帯状疱疹	1（0.05）
	手足口病	1（0.05）
	術後創感染	1（0.05）
	腎盂腎炎	2（0.09）
	精巣上体炎	1（0.05）
	帯状疱疹	2（0.09）
	単純ヘルペス	1（0.05）
	虫垂炎	1（0.05）
	虫垂膿瘍	1（0.05）
	椎間板炎	1（0.05）
	爪囲炎	5（0.23）
	尿路感染	7（0.33）
	膿痂疹	2（0.09）
	膿痂疹性湿疹	1（0.05）
	膿疱性皮疹	1（0.05）
	膿瘍	1（0.05）
	敗血症	7（0.33）
	敗血症性ショック	3（0.14）
	肺炎	24（1.12）
	肺結核	1（0.05）
	肺膿瘍	2（0.09）
	皮下組織膿瘍	1（0.05）
	皮膚感染	2（0.09）
	皮膚真菌感染	1（0.05）
	鼻咽頭炎	14（0.65）
	鼻炎	4（0.19）
	鼻前庭炎	1（0.05）
	副鼻腔炎	4（0.19）
	腹部膿瘍	1（0.05）
	腹膜炎	7（0.33）
	蜂巣炎	1（0.05）
	毛包炎	6（0.28）
	扁桃炎	4（0.19）
	扁桃周囲炎	1（0.05）
	肛門膿瘍	6（0.28）
	膀胱炎	11（0.51）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		**23（1.07）**
	リンパ腫	1（0.05）
	肝転移	1（0.05）
	腫瘍壊死	1（0.05）
	腫瘍出血	16（0.75）
	新生物進行	1（0.05）
	中枢神経系転移	2（0.09）
	頭蓋内腫瘍出血	1（0.05）
血液およびリンパ系障害		**590（27.51）**
	リンパ球減少症	10（0.47）
	血小板減少症	185（8.62）
	血栓性微小血管症	2（0.09）
	好中球減少症	59（2.75）
	骨髄機能不全	93（4.34）
	出血性素因	1（0.05）
	出血性貧血	1（0.05）
	腎性貧血	2（0.09）
	赤血球増加症	1（0.05）
	大球性貧血	1（0.05）
	鉄欠乏性貧血	3（0.14）
	播種性血管内凝固	26（1.21）
	白血球減少症	71（3.31）
	発熱性好中球減少症	6（0.28）
	汎血球減少症	8（0.37）
	貧血	285（13.29）
	免疫性血小板減少性紫斑病（0.05）	1（0.05）
免疫系障害		**1（0.05）**
	過敏症	1（0.05）
内分泌障害		**806（37.58）**
	亜急性甲状腺炎	2（0.09）
	急性副腎皮質機能不全	1（0.05）
	抗利尿ホルモン不適合分泌0.09）	2（0.09）
	甲状腺炎	7（0.33）
	甲状腺機能低下症	756（35.24）
	甲状腺機能亢進症	60（2.80）
	甲状腺障害	26（1.21）
	高プロラクチン血症	1（0.05）
	続発性甲状腺機能低下症	1（0.05）
	粘液水腫	1（0.05）
	副腎機能不全	3（0.14）
	副腎障害	3（0.14）

	副作用名	n (%)
代謝および栄養障害		537 (25.03)
	栄養障害	1 (0.05)
	栄養補給障害	1 (0.05)
	過小食	1 (0.05)
	高アミラーゼ血症	29 (1.35)
	高アルカリホスファターゼ血症 0.09)	2 (0.09)
	高アンモニア血症	2 (0.09)
	高カリウム血症	35 (1.63)
	高カルシウム血症	6 (0.28)
	高クレアチニン血症	1 (0.05)
	高コレステロール血症	3 (0.14)
	高トリグリセリド血症	2 (0.09)
	高リパーゼ血症	13 (0.61)
	高脂血症	15 (0.70)
	高尿酸血症	71 (3.31)
	脂質異常症	1 (0.05)
	腫瘍崩壊症候群	4 (0.19)
	食欲減退	338 (15.76)
	体液貯留	1 (0.05)
	脱水	14 (0.65)
	低アルブミン血症	37 (1.72)
	低カリウム血症	9 (0.42)
	低カルシウム血症	16 (0.75)
	低クロール血症	1 (0.05)
	低ナトリウム血症	45 (2.10)
	低マグネシウム血症	2 (0.09)
	低リン酸血症	16 (0.75)
	低血糖症	2 (0.09)
	低蛋白血症	7 (0.33)
	電解質失調	2 (0.09)
	糖尿病	3 (0.14)
精神障害		46 (2.14)
	うつ病	9 (0.42)
	易刺激性	2 (0.09)
	気分動揺	2 (0.09)
	錯乱状態	2 (0.09)
	自殺既遂	1 (0.05)
	失見当識	2 (0.09)
	睡眠障害	1 (0.05)
	不安	2 (0.09)
	不安障害	2 (0.09)
	不眠症	28 (1.31)
	無感情	1 (0.05)
神経系障害		329 (15.34)
	てんかん	2 (0.09)
	ギラン・バレー症候群	1 (0.05)
	ミオクローヌス	1 (0.05)
	ラクナ梗塞	1 (0.05)
	意識レベルの低下	2 (0.09)
	意識消失	4 (0.19)
	意識変容状態	7 (0.33)
	可逆性後白質脳症症候群	7 (0.33)
	感覚障害	1 (0.05)
	感覚鈍麻	18 (0.84)
	肝性脳症	1 (0.05)
	傾眠	3 (0.14)
	構語障害	1 (0.05)
	錯感覚	3 (0.14)

	副作用名	n (%)
	失語症	1 (0.05)
	失神	2 (0.09)
	重症筋無力症	1 (0.05)
	小脳出血	1 (0.05)
	振戦	2 (0.09)
	神経系障害	1 (0.05)
	体位性めまい	2 (0.09)
	代謝性脳症	1 (0.05)
	第７脳神経麻痺	2 (0.09)
	頭痛	59 (2.75)
	脳梗塞	7 (0.33)
	脳出血	17 (0.79)
	脳症	1 (0.05)
	脳浮腫	3 (0.14)
	破裂性脳動脈瘤	1 (0.05)
	浮動性めまい	22 (1.03)
	平衡障害	1 (0.05)
	片頭痛	1 (0.05)
	末梢性ニューロパチー	4 (0.19)
	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.05)
	味覚異常	188 (8.76)
	味覚減退	1 (0.05)
	味覚消失	2 (0.09)
	肋間神経痛	1 (0.05)
	嗅覚錯誤	1 (0.05)
	痙攣発作	1 (0.05)
眼障害		70 (3.26)
	黄疸眼	1 (0.05)
	角膜炎	2 (0.09)
	眼脂	3 (0.14)
	眼充血	2 (0.09)
	眼出血	2 (0.09)
	眼痛	1 (0.05)
	眼瞼炎	2 (0.09)
	眼瞼出血	1 (0.05)
	眼瞼浮腫	29 (1.35)
	眼窩周囲浮腫	1 (0.05)
	結膜充血	2 (0.09)
	結膜出血	10 (0.47)
	光視症	3 (0.14)
	視神経障害	1 (0.05)
	視力障害	1 (0.05)
	視力低下	1 (0.05)
	硝子体出血	1 (0.05)
	潰瘍性角膜炎	1 (0.05)
	複視	1 (0.05)
	霧視	2 (0.09)
	網膜出血	5 (0.23)
	流涙増加	1 (0.05)
	緑内障	1 (0.05)
	睫毛変色	1 (0.05)
	瞼裂斑炎	1 (0.05)
耳および迷路障害		6 (0.28)
	回転性めまい	1 (0.05)
	耳管開放	1 (0.05)
	耳鳴	2 (0.09)
	突発性難聴	1 (0.05)
	難聴	1 (0.05)

	副作用名	n (%)
心臓障害		82 (3.82)
	うっ血性心不全	4 (0.19)
	急性心不全	1 (0.05)
	狭心症	1 (0.05)
	左室機能不全	12 (0.56)
	徐脈	4 (0.19)
	上室性期外収縮	1 (0.05)
	上室性不整脈	1 (0.05)
	心タンポナーデ	1 (0.05)
	心筋虚血	1 (0.05)
	心筋梗塞	1 (0.05)
	心筋症	1 (0.05)
	心室細動	1 (0.05)
	心室性期外収縮	5 (0.23)
	心室性不整脈	2 (0.09)
	心障害	2 (0.09)
	心嚢液貯留	8 (0.37)
	心肺停止	1 (0.05)
	心肥大	1 (0.05)
	心不全	17 (0.79)
	心房細動	4 (0.19)
	僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.05)
	動悸	6 (0.28)
	洞性頻脈	1 (0.05)
	頻脈	4 (0.19)
	不安定狭心症	1 (0.05)
	不整脈	3 (0.14)
	房室ブロック	1 (0.05)
血管障害		798 (37.20)
	ショック	2 (0.09)
	起立性低血圧	1 (0.05)
	血行不全	1 (0.05)
	高血圧	775 (36.13)
	鎖骨下静脈血栓症	1 (0.05)
	四肢静脈血栓症	1 (0.05)
	出血	16 (0.75)
	深部静脈血栓症	2 (0.09)
	静脈血栓症	1 (0.05)
	大動脈解離	3 (0.14)
	潮紅	4 (0.19)
	低血圧	3 (0.14)
	動脈解離	1 (0.05)
	動脈瘤	1 (0.05)
	動脈瘤破裂	2 (0.09)
	本態性高血圧症	1 (0.05)
	末梢冷感	1 (0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		297 (13.85)
	しゃっくり	7 (0.33)
	咽頭浮腫	1 (0.05)
	咳嗽	19 (0.89)
	間質性肺疾患	17 (0.79)
	器質化肺炎	1 (0.05)
	気胸	1 (0.05)
	気道出血	2 (0.09)
	胸水	44 (2.05)
	血胸	4 (0.19)
	呼吸困難	19 (0.89)
	呼吸停止	1 (0.05)
	呼吸不全	1 (0.05)
	誤嚥性肺炎	3 (0.14)
	口腔咽頭痛	11 (0.51)
	口腔咽頭不快感	2 (0.09)
	喉頭痛	1 (0.05)
	喉頭不快感	2 (0.09)
	喉頭浮腫	1 (0.05)
	自然気胸	1 (0.05)
	湿性咳嗽	1 (0.05)
	上気道の炎症	9 (0.42)
	低酸素症	2 (0.09)
	肺うっ血	1 (0.05)
	肺塞栓症	2 (0.09)
	肺出血	2 (0.09)
	肺水腫	1 (0.05)
	肺動脈血栓症	1 (0.05)
	肺胞出血	1 (0.05)
	発声障害	20 (0.93)
	鼻乾燥	1 (0.05)
	鼻出血	150 (6.99)
	鼻閉	3 (0.14)
	鼻漏	2 (0.09)
	労作性呼吸困難	1 (0.05)
	喀血	14 (0.65)
	喀痰増加	1 (0.05)
	喘息	1 (0.05)
胃腸障害		1058 (49.32)
	びらん性胃炎	4 (0.19)
	びらん性十二指腸炎	1 (0.05)
	イレウス	4 (0.19)
	マロリー・ワイス症候群	1 (0.05)
	メレナ	17 (0.79)
	悪心	228 (10.63)
	胃炎	45 (2.10)
	胃十二指腸炎	1 (0.05)
	胃十二指腸出血	1 (0.05)
	胃十二指腸潰瘍	1 (0.05)
	胃出血	1 (0.05)
	胃食道逆流性疾患	22 (1.03)
	胃穿孔	1 (0.05)
	胃腸管閉塞	1 (0.05)
	胃腸出血	35 (1.63)
	胃腸障害	2 (0.09)
	胃潰瘍	23 (1.07)
	下腹部痛	1 (0.05)
	下痢	396 (18.46)
	急性膵炎	4 (0.19)
	憩室穿孔	2 (0.09)
	血便排泄	3 (0.14)
	口の感覚鈍麻	4 (0.19)
	口の錯感覚	1 (0.05)
	口腔障害	1 (0.05)
	口腔内出血	15 (0.70)
	口腔内痛	7 (0.33)
	口腔内潰瘍形成	2 (0.09)
	口腔内分泌物	1 (0.05)
	口腔粘膜びらん	1 (0.05)
	口唇炎	38 (1.77)
	口唇乾燥	1 (0.05)
	口唇腫脹	1 (0.05)
	口唇出血	3 (0.14)
	口内炎	411 (19.16)
	口内乾燥	2 (0.09)
	歯痛	3 (0.14)
	歯肉腫脹	3 (0.14)
	歯肉出血	23 (1.07)
	歯肉痛	4 (0.19)
	痔核	16 (0.75)
	痔出血	7 (0.33)
	痔瘻	2 (0.09)
	耳下腺腫大	2 (0.09)
	十二指腸穿孔	1 (0.05)
	十二指腸潰瘍	1 (0.05)
	出血性胃炎	1 (0.05)
	出血性胃潰瘍	2 (0.09)
	出血性腸憩室	1 (0.05)
	小腸結腸瘻	1 (0.05)
	小腸出血	2 (0.09)
	小腸穿孔	1 (0.05)
	消化管穿孔	6 (0.28)
	消化器痛	1 (0.05)
	消化性潰瘍	1 (0.05)

	副作用名	n (%)
	消化不良	57 (2.66)
	上部消化管出血	2 (0.09)
	上腹部痛	24 (1.12)
	食道炎	4 (0.19)
	食道出血	1 (0.05)
	食道潰瘍	1 (0.05)
	心窩部不快感	2 (0.09)
	舌炎	17 (0.79)
	舌出血	1 (0.05)
	舌痛	3 (0.14)
	舌潰瘍	1 (0.05)
	舌発疹	1 (0.05)
	大腸炎	1 (0.05)
	大腸穿孔	1 (0.05)
	腸炎	6 (0.28)
	腸管穿孔	4 (0.19)
	腸閉塞	1 (0.05)
	腸壁気腫症	3 (0.14)
	直腸炎	1 (0.05)
	直腸出血	3 (0.14)
	直腸潰瘍	3 (0.14)
	潰瘍性大腸炎	1 (0.05)
	吐血	3 (0.14)
	腹腔内出血	2 (0.09)
	腹水	16 (0.75)
	腹痛	40 (1.86)
	腹部不快感	40 (1.86)
	腹部膨満	11 (0.51)
	便秘	87 (4.06)
	麻痺性イレウス	1 (0.05)
	慢性胃炎	9 (0.42)
	嘔吐	114 (5.31)
	嚥下障害	3 (0.14)
	肛門の炎症	9 (0.42)
	肛門びらん	4 (0.19)
	肛門周囲紅斑	1 (0.05)
	肛門周囲痛	11 (0.51)
	肛門出血	9 (0.42)
	膵炎	7 (0.33)
	膵酵素異常	42 (1.96)
	齲歯	2 (0.09)
肝胆道系障害		**287 (13.38)**
	黄疸	14 (0.65)
	肝機能異常	222 (10.35)
	肝障害	34 (1.59)
	肝不全	5 (0.23)
	急性胆管炎	1 (0.05)
	急性胆嚢炎	3 (0.14)
	高ビリルビン血症	22 (1.03)
	胆管炎	1 (0.05)
	胆管結石	1 (0.05)
	胆嚢炎	4 (0.19)
	薬物性肝障害	2 (0.09)
皮膚および皮下組織障害		**1084 (50.54)**
	ざ瘡	8 (0.37)
	ざ瘡様皮膚炎	8 (0.37)
	そう痒症	28 (1.31)
	アレルギー性皮膚炎	2 (0.09)
	黄色皮膚	78 (3.64)
	過角化	5 (0.23)
	壊疽性膿皮症	1 (0.05)
	汗の変色	1 (0.05)
	顔面腫脹	1 (0.05)
	急性汎発性発疹性膿疱症	1 (0.05)
	紅斑	27 (1.26)
	紫斑	7 (0.33)
	脂漏性皮膚炎	3 (0.14)

	副作用名	n (%)
	湿疹	19 (0.89)
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	846 (39.44)
	手掌紅斑	3 (0.14)
	手皮膚炎	2 (0.09)
	色素沈着障害	17 (0.79)
	水疱	2 (0.09)
	水疱性皮膚炎	2 (0.09)
	接触性皮膚炎	3 (0.14)
	全身性皮疹	4 (0.19)
	足底紅斑	4 (0.19)
	多汗症	1 (0.05)
	多形紅斑	7 (0.33)
	多毛症	1 (0.05)
	脱毛症	28 (1.31)
	中毒性皮疹	1 (0.05)
	爪の障害	4 (0.19)
	爪甲脱落症	1 (0.05)
	爪床出血	1 (0.05)
	爪変色	1 (0.05)
	点状出血	5 (0.23)
	剥脱性発疹	1 (0.05)
	発疹	142 (6.62)
	斑状出血	1 (0.05)
	皮下出血	19 (0.89)
	皮脂欠乏症	1 (0.05)
	皮膚びらん	5 (0.23)
	皮膚炎	16 (0.75)
	皮膚乾燥	9 (0.42)
	皮膚亀裂	2 (0.09)
	皮膚硬結	1 (0.05)
	皮膚出血	3 (0.14)
	皮膚障害	34 (1.59)
	皮膚色素脱失	5 (0.23)
	皮膚潰瘍	6 (0.28)
	皮膚嚢腫	1 (0.05)
	皮膚剥脱	12 (0.56)
	皮膚反応	3 (0.14)
	皮膚病変	1 (0.05)
	皮膚不快感	1 (0.05)
	皮膚変色	50 (2.33)
	皮膚疼痛	1 (0.05)
	毛質異常	1 (0.05)
	毛髪変色	3 (0.14)
	薬疹	4 (0.19)
	類天疱瘡	1 (0.05)
	痒疹	1 (0.05)
	蕁麻疹	11 (0.51)
	褥瘡性潰瘍	2 (0.09)
筋骨格系および結合組織障害		**86 (4.01)**
	ミオパチー	2 (0.09)
	横紋筋融解症	4 (0.19)
	顎骨壊死	4 (0.19)
	顎痛	2 (0.09)
	関節硬直	1 (0.05)
	関節痛	11 (0.51)
	筋炎	1 (0.05)
	筋骨格硬直	1 (0.05)
	筋骨格痛	4 (0.19)
	筋肉痛	13 (0.61)
	筋力低下	4 (0.19)
	筋痙縮	8 (0.37)
	骨炎	2 (0.09)
	骨痛	2 (0.09)
	四肢痛	13 (0.61)
	側腹部痛	1 (0.05)
	軟部組織障害	1 (0.05)
	背部痛	22 (1.03)

	副作用名	n (%)
腎および尿路障害		179 (8.34)
	ネフローゼ症候群	7 (0.33)
	急性腎不全	6 (0.28)
	緊張性膀胱	1 (0.05)
	血尿	16 (0.75)
	腎機能障害	91 (4.24)
	腎硬化症	1 (0.05)
	腎障害	13 (0.61)
	腎不全	8 (0.37)
	蛋白尿	40 (1.86)
	着色尿	1 (0.05)
	尿閉	2 (0.09)
	尿路出血	1 (0.05)
	排尿困難	5 (0.23)
	頻尿	1 (0.05)
	慢性腎臓病	1 (0.05)
	膀胱タンポナーデ	2 (0.09)
	膀胱出血	1 (0.05)
	膀胱瘻	1 (0.05)
生殖系および乳房障害		18 (0.84)
	陰茎皮膚剥脱	1 (0.05)
	陰嚢血瘤	1 (0.05)
	陰嚢潰瘍	6 (0.28)
	陰部そう痒症	1 (0.05)
	外陰部びらん	2 (0.09)
	亀頭包皮炎	1 (0.05)
	女性化乳房	3 (0.14)
	不規則月経	1 (0.05)
	良性前立腺肥大症	1 (0.05)
	腟出血	1 (0.05)
	腟分泌物	1 (0.05)
先天性、家族性および遺伝性障害		1 (0.05)
	肥大型心筋症	1 (0.05)
一般・全身障害および投与部位の状態		748 (34.87)
	インフルエンザ様疾患	1 (0.05)
	悪寒	2 (0.09)
	活動状態低下	7 (0.33)
	顔面浮腫	58 (2.70)
	胸痛	16 (0.75)
	胸部不快感	5 (0.23)
	倦怠感	259 (12.07)
	限局性浮腫	2 (0.09)
	硬結	4 (0.19)
	高熱	1 (0.05)
	死亡	5 (0.23)
	治癒不良	3 (0.14)
	疾患進行	6 (0.28)
	腫脹	1 (0.05)
	全身健康状態低下	1 (0.05)
	全身性浮腫	9 (0.42)
	足のもつれ	1 (0.05)
	多臓器不全	2 (0.09)
	低体温	1 (0.05)
	突然死	1 (0.05)
	粘膜の炎症	10 (0.47)
	粘膜びらん	1 (0.05)
	粘膜疼痛	1 (0.05)
	発熱	308 (14.36)
	疲労	141 (6.57)
	浮腫	129 (6.01)
	末梢性浮腫	48 (2.24)
	無力症	6 (0.28)
	疼痛	11 (0.51)
臨床検査		1584 (73.85)
	Ｃ－反応性蛋白増加	34 (1.59)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	142 (6.62)
	アミラーゼ増加	148 (6.90)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	101 (4.71)

	副作用名	n (%)
	アンモニア増加	1 (0.05)
	サイロキシン減少	1 (0.05)
	トロポニン増加	1 (0.05)
	プロトロンビン時間延長	1 (0.05)
	ヘマトクリット減少	19 (0.89)
	ヘモグロビン減少	163 (7.60)
	リパーゼ減少	1 (0.05)
	リパーゼ増加	215 (10.02)
	リンパ球数減少	64 (2.98)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (0.61)
	肝機能検査異常	2 (0.09)
	肝酵素上昇	7 (0.33)
	駆出率減少	42 (1.96)
	血圧上昇	37 (1.72)
	血小板数減少	1331 (62.05)
	血中アルカリホスファターゼ増加55 (2.56)	55 (2.56)
	血中アルブミン減少	23 (1.07)
	血中カリウム減少	4 (0.19)
	血中カリウム増加	13 (0.61)
	血中カルシウム減少	3 (0.14)
	血中カルシウム増加	2 (0.09)
	血中クレアチニン増加	90 (4.20)
	血中クレアチンホスホキナーゼＢＢ増加	1 (0.05)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加38 (1.77)	38 (1.77)
	血中クロール減少	3 (0.14)
	血中クロール増加	1 (0.05)
	血中コレステロール増加	3 (0.14)
	血中トリグリセリド増加	4 (0.19)
	血中ナトリウム減少	5 (0.23)
	血中ビリルビン	1 (0.05)
	血中ビリルビン増加	42 (1.96)
	血中ブドウ糖減少	1 (0.05)
	血中マグネシウム減少	2 (0.09)
	血中リン減少	2 (0.09)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	9 (0.42)
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	80 (3.73)
	血中乳酸脱水素酵素増加	24 (1.12)
	血中尿酸増加	20 (0.93)
	血中尿素増加	17 (0.79)
	好酸球数増加	7 (0.33)
	好中球数減少	378 (17.62)
	甲状腺ホルモン増加	1 (0.05)
	甲状腺機能検査異常	8 (0.37)
	国際標準比増加	1 (0.05)
	糸球体濾過率減少	1 (0.05)
	心機能検査異常	1 (0.05)
	心電図ＱＴ延長	12 (0.56)
	心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	1 (0.05)
	心電図Ｔ波	1 (0.05)
	心電図Ｔ波逆転	1 (0.05)
	赤血球数減少	21 (0.98)
	赤血球数増加	1 (0.05)
	総蛋白減少	3 (0.14)
	体重減少	11 (0.51)
	体重増加	14 (0.65)
	単球数増加	1 (0.05)
	尿蛋白	5 (0.23)
	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.05)
	尿中血陽性	2 (0.09)
	尿中蛋白陽性	5 (0.23)
	白血球数減少	785 (36.60)
	白血球数増加	1 (0.05)
	遊離トリヨードチロニン減少	3 (0.14)
	遊離トリヨードチロニン増加	1 (0.05)
	膵酵素増加	15 (0.70)
	顆粒球数減少	1 (0.05)

	副作用名	n（%）
傷害、中毒および処置合併症		16（0.75）
	ストーマ部出血	1（0.05）
	胃腸吻合部漏出	1（0.05）
	腰椎骨折	2（0.09）
	鎖骨骨折	1（0.05）
	術後創合併症	2（0.09）
	処置による低血圧	1（0.05）
	創合併症	2（0.09）
	創傷出血	1（0.05）
	創腐敗	1（0.05）
	創離開	1（0.05）
	大腿骨頚部骨折	1（0.05）
	縫合関連合併症	1（0.05）
	肋骨骨折	1（0.05）
外科および内科処置		1（0.05）
	抜歯	1（0.05）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

＜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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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[47)、48)]。

・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 膵転移 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、カルベジロール、ラニチジン塩酸塩、ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド、ロルノキシカム、ビフィズス菌製剤、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) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2.2 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。

15.2.3 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[1)]。

15.2.4 6ヵ月がん原性試験（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）[5)]。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、十二指腸のブルンネル腺癌（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[49)]。

＜解説＞

15.2.1 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[50)]。

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[51)]、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[52)]。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[53)]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。

15.2.2 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ヵ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 ヵ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 ヵ月間）投与で副腎出血が認められた[50)]。

【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。

15.2.3 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、前立腺及び精嚢の分泌物減少が 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 ヵ月間投与試験では、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[50)]

15.2.4 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 ヵ月間がん原性試験の最終報告[54)] 及び、SD 系ラットを使用した 2 年間がん原性試験結果[49)] に基づき、注意喚起を行うために記載した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験[55)]

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	*in vivo*	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）	*in vitro*	0.01、0.1、0.3、1μmol/L	hERG電流を濃度依存性に遮断（IC_{50}：0.266μmol/L）
		ヒトHEK293細胞（2～5）	*in vitro*	1、5、10、30 μmol/L[b]	hERG電流を濃度依存性に遮断（IC_{50}：4.1μmol/L）
	心筋活動電位	イヌプルキンエ線維（雄6）	*in vitro*	0.01、0.1、1、10μmol/L	1μmol/L：低刺激頻度（20ppm）下でAPD90を軽度増加 10μmol/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）	*in vitro*	0.1、1、10、30μmol/L[b]	≧10μmol/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）	*ex vivo*	0.003、0.03、0.3 μmol/L[c]	≦0.3μmol/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

(3) その他の薬理試験

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 *in vivo* 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 *in vivo* 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 *in vitro* 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 *in vivo* 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。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[56)]

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、 600、1200	1200	＞1200

(2) 反復投与毒性試験[50)]

ラットを用いて最長 6 ヵ月間、サルを用いて最長 9 ヵ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) 遺伝毒性試験

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。

（社内資料）

(4) がん原性試験[49)、54)]

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

6 ヵ月間がん原性試験（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、十二指腸のブルンネル腺癌（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。

(5) 生殖発生毒性試験[25)]

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 例/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、精巣の軟化（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 例/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 例）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 例/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 例/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/日以上の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（F_1）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 F_1 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 F_1 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（F_0）母動物の生殖毒性に関する無毒性量は 3mg/kg/日、F_1 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 F_1 出生児の生殖機能に影響を及ぼさなかった。

(6) 局所刺激性試験

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/例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。

（社内資料）

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験

3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* ニュートラルレッド取り込み（NRU）試験では、8.0μg/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 例/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。

（社内資料）

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：スーテントカプセル 12.5mg
　　劇薬、処方箋医薬品　注意－医師等の処方箋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

2. 有効期間

有効期間：3 年（最終年月を外箱等に記載）
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

貯　　法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

6. 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、レゴラフェニブ
　　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、エベロリムス
　　膵神経内分泌腫瘍関連　；エベロリムス

7. 国際誕生年月日

2006 年 1 月 26 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造/輸入承認年月日：2008 年 4 月 16 日
承認番号　　：22000AMX01605
薬価基準収載年月日：2008 年 6 月 13 日
販売年月日　　：2008 年 6 月 13 日

9. 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

効能又は効果及び用法及び用量の追加：2012 年 8 月 10 日

効能又は効果	膵神経内分泌腫瘍
用法及び用量	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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

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

再審査結果通知日：2017 年 12 月 21 日

再 審 査 結 果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない。

膵神経内分泌腫瘍

該当しない

11. 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）（終了）

膵神経内分泌腫瘍

10 年（2012 年 8 月 10 日～2022 年 8 月 9 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
スーテントカプセル 12.5mg	4291018M1029	4291018M1029	118315301	620006801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1) 社内資料:国内第Ⅱ相試験(膵神経内分泌腫瘍)(承認年月日:2012.8.10、CTD2.7.2.2.1、2.7.6)
2) Raymond, E. et al.:N Engl J Med 364(6):501, 2011 (PMID:21306237)
3) 社内資料:国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(消化管間質腫瘍)(承認年月日:2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.4、CTD2.7.6)
4) 社内資料:固形がん患者における QT 間隔に対する影響(承認年月日:2008.4.16、CTD2.7.4.4.2.2.4)
5) 社内資料:外国第Ⅰ/Ⅱ相試験(消化管間質腫瘍)(承認年月日:2008.4.16、CTD2.7.3A.2、2.7.6)
6) Matthew, HK. et al.:J Clin Oncol. 26(20):3403, 2008 (PMID:18612155)
7) Demetri, G. D. et al.:Lancet 368 (9544):1329, 2006 (PMID:17046465)
8) 社内資料:外国第Ⅲ相試験(消化管間質腫瘍)(承認年月日:2008.4.16、CTD2.7.6)
9) Motzer, R. J. et al.:N Engl J Med 356 (2):115, 2007 (PMID:17215529)
10) 社内資料:外国第Ⅲ相試験(腎細胞癌)(承認年月日:2008.4.16、CTD2.7.6)
11) 社内資料:国内第Ⅱ相試験(腎細胞癌)(承認年月日:2008.4.16、CTD2.7.6)
12) Motzer, R. J. et al.:J Clin Oncol 24 (1):16, 2006 (PMID:16330672)
13) Motzer, R. J. et al.:JAMA 295 (21):2516, 2006 (PMID:16757724)
14) Hicklin, D. J. et al.: J Clin Oncol 23 (5):1011, 2005 (PMID:15585754)
15) 社内資料:薬効薬理試験(承認年月日:2008.4.16、CTD2.6.2.2)
16) Ikezoe, T. et al.:Cancer Sci 97 (9):945, 2006 (PMID:16916320)
17) Mendel, D. B. et al.:Clin Cancer Res 9 (1):327, 2003 (PMID:12538485)
18) Abrams, T. J. et al.:Mol Cancer Ther 2 (5):471, 2003 (PMID:12748309)
19) O'Farrell, A. M. et al.:Blood 101 (9):3597, 2003 (PMID:12531805)
20) 申請資料概要 効力を裏付ける試験(2012、CTD2.6.2.2)
21) 社内資料:健康成人における薬物動態(単回投与)(承認年月日:2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.1)
22) Bello, C. L. et al.:Anti-Cancer Drugs 17 (3):353, 2006 (PMID:16520665)
23) 社内資料:健康成人における薬物動態(食事の影響)(承認年月日:2008.4.16、CTD2.7.3A、2.7.1.2)
24) 社内資料:ケトコナゾールとの薬物相互作用(承認年月日:2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.7)
25) 社内資料:胚・胎児発生に関する試験(承認年月日:2008.4.16、CTD2.6.6.6)
26) 社内資料:排泄の検討(ラット)(承認年月日:2008.4.16、CTD2.6.4.6)
27) 社内資料:スニチニブのラットにおける単回投与後の組織内分布(承認年月日:2008.4.16、CTD2.6.4.4)
28) 社内資料:スニチニブのヒト血漿蛋白結合率(承認年月日:2008.4.16、CTD2.6.4.4)
29) 社内資料:代謝物の検討(承認年月日:2008.4.16、CTD2.6.4.5)
30) Khosravan, R. et al.:J Clin Pharmacol 50 (4):472, 2010 (PMID:19779038)
31) 社内資料:肝機能障害者における薬物動態(承認年月日:2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.6)
32) Wood, L. S. et al.:Community Oncology 3 (9):558, 2006
33) Robert, C. et al. :Lancet Oncol 6(7):491, 2005 (PMID:15992698)
34) Kollmannsberger, C. et al.:Can Urol Assoc J 1 (2 Suppl.):S41, 2007 (PMID:18542784)
35) Ziegler, B. L. et al.:Science 285 (5433):1553, 1999 (PMID:10477517)

36) NDBを用いた調査結果の概要(VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価):
https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf
37) 太田　覚史ほか：日本臨牀 65 (Suppl.8)：450, 2007
38) 藤村　吉博：臨床血液 47 (8)：734, 2006
39) 松本　雅則：血栓と循環 13 (2)：166, 2005
40) Glusker, P. et al.：N Engl J Med 354 (9)：980, 2006 (PMID：16510760)
41) 千葉　厚郎：日本内科学会雑誌 96 (8)：1657, 2007
42) 伊藤　泰広：日本内科学会雑誌 95 (7)：1297, 2006
43) 武田　和憲：Pharma Medica 25 (12)：17, 2007
44) 森　昌朋：Pharma Medica 25 (7)：115, 2007
45) 久保田　憲：Medical Practice 24 (Suppl)：364, 2007
46) 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
47) Christodoulou, C. et al.：Oncology：76 (3)：209, 2009 (PMID：19212145)
48) Ayllon, J. et al.：Ann Oncol 20 (3)：600, 2009 (PMID：19188135)
49) 社内資料：2年間がん原性試験（ラット）(承認年月日：2012.8.10、CTD2.6.6.5)
50) 社内資料：反復投与毒性試験（承認年月日：2008.4.16、CTD2.6.6.3)
51) Ferrara, N.：Am J Physiol Cell Physiol 280 (6)：C1358, 2001 (PMID：11350730)
52) Carlevaro, M. F. et al.：J Cell Sci 113 (pt1)：59, 2000 (PMID：10591625)
53) Ryan, A. M. et al.：Toxicol Pathol 27 (1)：78, 1999 (PMID：10367678)
54) 社内資料：6ヵ月がん原性試験（マウス）(承認年月日：2012.8.10、CTD2.6.6.5)
55) 社内資料：安全性薬理試験（承認年月日：2012.8.10、CTD2.6.2.4)
56) 社内資料：単回投与毒性試験（承認年月日：2012.8.10、CTD2.6.6.2)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2022 年 9 月現在、本剤は日本、米国及び欧州を含む 100 を超える国又は地域で販売されている。

外国における発売状況（2020 年 8 月時点）

国名	米国（2021 年 9 月）	欧州（EU）（2021 年 8 月）
販売名	SUTENT	SUTENT
剤形・規格	12.5mg カプセル 25mg カプセル 37.5mg 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
効能又は効果	①成人におけるメシル酸イマチニブによる治療で腫瘍増悪したか、又は不忍容となった消化管間質腫瘍 ②成人における進行性腎細胞癌 ③成人における腎切除後の高再発リスク腎細胞癌の術後補助療法 ④成人における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成人におけるイマチニブによる治療で抵抗性又は不忍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成人における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
用法及び用量	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（スケジュール 4/2）。SUTENT は食事の有無を問わず服用してよい。 量調整：副作用を管理するために、初回減量として 1 日 1 回 37.5mg、2 回目の減量として 1 日 1 回 25mg が推奨される。 ③SUTENT 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 週間を 9 サイクルとする。SUTENT は食事の有無を問わず服用してよい。 用量調整：副作用を管理するために、初回減量として 1 日 1 回 37.5mg が推奨される。 ④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：副作用を管理するために、初回減量として 1 日 1 回 25mg が推奨される。	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。膵神経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。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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

6. 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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリアの分類）

本邦における禁忌及び使用上の注意「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、米国添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の分類とは異なる。

【9.特定の背景を有する患者に関する注意】

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。

9.5 妊婦

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。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。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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
米国の添付文書 （2021年8月）	**Pregnancy** Risk Summary Based on animal reproduction studies and its mechanism of action, SUTENT can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data in pregnant women to inform a drug-associated risk. In animal developmental and reproductive toxicology studies, oral administration of sunitinib to pregnant rats and rabbits throughout organogenesis resulted in teratogenicity (embryolethality, craniofacial and skeletal malformations) at 5.5 and 0.3 times the combined AUC (the combined systemic exposure of sunitinib plus its active metabolite) in patients administered the recommended daily doses (RDD) of 50mg, respectively. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. **Lactation** There is no information regarding the presence of sunitinib and its metabolites in human milk. Sunitinib and its metabolites were excreted in rat milk at concentrations up to 12-fold higher than in plasma. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with SUTENT and for at least 4 weeks after the last dose. **Females and Males of Reproductive Potential** SUTENT can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Pregnancy Testing

	Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating treatment with SUTENT. Contraception *Females* Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with SUTENT and for at least 4 weeks after the last dose. *Males* Based on findings in animal reproduction studies, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with SUTENT and for 7 weeks after the last dose. Infertility Based on findings in animals, SUTENT may impair male and female fertility.
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	D (2019年10月) ＜参考：分類の概要＞ オーストラリアの分類： 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.

(2) 小児等に関する記載

本邦における【9.特定の背景を有する患者に関する注意】「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州連合（EU）のSPCとは異なる。

【9.特定の背景を有する患者に関する注意】

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年8月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of SUTENT in pediatric patients have not been established. Safety and pharmacokinetics of sunitinib were assessed in an open-label study (NCT00387920) in pediatric patients 2 years to <17 years of age (n=29) with refractory solid tumors. In addition, efficacy, safety and pharmacokinetics of sunitinib was assessed in another open-label study (NCT01462695) in pediatric patients 2 years to <17 years of age (n=27) with high-grade glioma or ependymoma. The maximum tolerated dose (MTD) normalized for body surface area (BSA) was lower in pediatric patients compared to adults. Sunitinib was poorly tolerated in pediatric patients. The occurrence of dose-limiting cardiotoxicity prompted an amendment of the NCT00387920 study to exclude patients with previous exposure to anthracyclines or cardiac radiation. No responses were reported in patients in either of the trials. Apparent clearance and volume of distribution normalized for BSA for sunitinib and its active major metabolite were lower in pediatrics as compared to adults. The effect on open tibial growth plates in pediatric patients who

	received SUTENT has not been adequately studied. See Juvenile Animal Toxicity Data below. Juvenile Animal Toxicity Data Physeal dysplasia was present in cynomolgus monkeys with open growth plates treated with sunitinib 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) at doses that were >0.4 times the combined AUC (the combined systemic exposure of sunitinib plus its active metabolite) in patients administered the RDD of 50 mg. The no-effect level (NOEL) was 1.5 mg/kg/day in monkeys treated intermittently for 8 cycles, but was not identified in monkeys treated continuously for 3 months. 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 combined AUC in patients administered the RDD of 50 mg). Additionally, tooth caries were present in rats at >5 mg/kg. The incidence and severity of physeal dysplasia were dose related and reversible upon cessation of treatment; however, findings in the teeth were not. In rats, the NOEL in bones was ≤2 mg/kg/day.
EUの添付文書 (2021年8月)	Paediatric population The safety and efficacy of Sutent in patients below 18 years of age have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1, and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。
（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

添付文書「相互作用」、「副作用」、「薬物動態」の項の記載に基づき作成した。(2020 年 7 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)]
116	ブ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
117	ミルタザピン	リフレックス、レメロン
112	トフィソパム	グランダキシン
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
239	アプレピタント	イメンド
239	ホスアプレピタントメグルミン	プロイメンド
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
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	ネクサバール
429	ダサチニブ水和物	スプリセル
429	ビカルタミド	カソデックス
429	ラパチニブトシル酸塩水和物	タイケルブ
614	エリスロマイシンステアリン酸塩	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	ボリコナゾール	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	レイアタッツ
625	エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミドフマル酸塩	ゲンホイヤ
625	エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルジソプロキシルフマル酸塩	スタリビルド
625	ダルナビル　エタノール付加物	プリジスタ
625	ダルナビル　エタノール付加物・コビシスタット	プレジコビックス
625	ダルナビル　エタノール付加物・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビルアラフェナミドフマル酸塩	シムツーザ
625	ホスアンプ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) 剤形及び規格に関する記載（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	フェノバール
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
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
239	アプレピタント	イメンド
239	ホスアプレピタントメグルミン	プロイメンド
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	デキサメタゾンパルミチン酸エステル	リメタゾン
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	ジャドニュ
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	エトラビリン	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	ビラミューン
－	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）剤形及び規格に関する記載（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	ドロレプタン
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	スピロピタン
117	スルトプリド塩酸塩	バルネチール
117	チアプリド塩酸塩	グラマリール
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	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	ピパンペロン塩酸塩	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	ブロナンセリン	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
119	ドネペジル塩酸塩	アリセプト
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	キニジン硫酸塩水和物	キニジン硫酸塩
212	ジソピラミド	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
222	エフェドリン塩酸塩	エフェドリン塩酸塩
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	プロピベリン塩酸塩	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	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	アムルビシン塩酸塩	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	ボスチニブ水和物	ボシュリフ
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	エリスロマイシンステアリン酸塩	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	ボリコナゾール	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	プルリフロキサシン	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	ベナンバックス
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）剤形及び規格に関する記載（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

Pfizer Connect /メディカル・インフォメーション

0120-664-467

https://www.pfizermedicalinformation.jp

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html

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