

(新聞発表用)

1	販 売 名	スーテントカプセル 12.5 mg
2	一 般 名	スニチニブリンゴ酸塩
3	申 請 者 名	ファイザー株式会社
4	成 分 ・ 含 量	スニチニブリンゴ酸塩 16.7 mg (スニチニブとして 12.5 mg)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはスニチニブとして1日1回 50 mg を4週間連日経口投与し、その後2週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
6	効 能 ・ 効 果	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
7	備 考	本剤はキナーゼ阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤である。 別紙：添付文書（案）

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤
スーテント®カプセル 12.5 mg
SUTENT® Capsule
 スニチニブリンゴ酸塩カプセル

劇薬
 指定医薬品
 処方せん医薬品:

注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	2006年1月

貯 法: 室温保存
 使用期限: 3年 (最終年月を外箱等に記載)

【警告】
 1. 本剤の投与にあたり、(1)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・経験を有する医師のもとで、本療法が適切と判断される症例にのみ実施すること。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」。
 2. 心不全等の重篤な副作用があらわれ、死亡、重篤な例も報告されていること。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)を行う。患者の状態(左室駆出率の変動を含む)を十分に観察すること。(用法・用量に関連する使用上の注意、「慎重投与」の項参照)
 3. 可逆性後白質脳症候群(RPLS)が報告されていること。RPLSが疑われた場合は、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

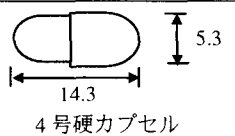
【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
 QT間隔延長又はその既往歴のある患者[QT間隔延長が悪化もしくは再発するおそれがある。](「重大な副作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成
 1カプセル中:

販売名	スーテントカプセル 12.5 mg
成分	
有効成分(含量)	スニチニブリンゴ酸塩 16.7 mg (スニチニブとして 12.5 mg)
添加物	(添加物) 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) ラウリル硫酸ナトリウム, 三酸化鉄, 酸化チタン

2. 性状

外形 (mm)	識別コード	色調等
 4号硬カプセル	Pfizer STN 12.5mg	キャップ: 濃赤褐色 ボディ: 濃赤褐色

【効能・効果】

イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍
 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の術前及び術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
2. イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者に本剤を使用する際には慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。(「慎重投与」の項参照)

【用法・用量】

通常、成人にはスニチニブとして1日1回 50 mgを4週間連日経口投与し、その後2週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤は CYP3A4 によって代謝されるため、併用する CYP3A4 阻害剤あるいは誘導剤については可能な限り他の類薬に変更する、又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4 に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。(「相互作用」及び「薬物動態」4.の項参照)
3. CYP3A4 阻害剤との併用において、本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されている。やむを得ず CYP3A4 阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。(「相互作用」及び「薬物動態」4.の項参照)
4. CYP3A4 誘導剤との併用において、本剤の血漿中濃度が低下することが報告されているため、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。(「相互作用」及び「薬物動態」4.の項参照)
5. 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。減量して投与を継続する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、12.5 mg (1減量レベル) ずつ減量すること。なお、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項も参照すること。

本剤の副作用が発現した場合の休薬減量基準

副作用	グレード2	グレード3	グレード4
血液系	同一投与量を継続	副作用がグレード2以下またはベースラインに回復するまで投与を中断する。回復後は当該投与量で投与を再開できる。	副作用がグレード2以下またはベースラインに回復するまで投与を中断する。回復後は投与量を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以下またはベースラインに回復するまで投与を中断する。回復後は主治医の判断により中断前と同一投与量または投与量を1レベル下げて投与を再開する。	副作用がグレード1以下またはベースラインに回復するまで投与を中断する。回復後は投与量を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投与を中断する。回復後は投与量を1レベル下げて投与を再開する。	副作用がグレード1以下またはベースラインに回復するまで投与を中断する。回復後は投与量を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。			
<ul style="list-style-type: none"> グレード3～4の血清リパーゼ増加またはアミラーゼ増加で、臨床的また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、臨床検査また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の高尿酸血症およびグレード3の低リン血症 グレード3のリンパ球減少 			

【 使用上の注意 】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者〔類似の副作用が発現するおそれがある。〕
- (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。〕
- (3) 高血圧の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。〕
- (4) 心疾患又はその既往歴のある患者〔心疾患が悪化もしくは再発するおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕
- (5) 脳血管障害又はその既往歴のある患者〔脳血管障害が悪化もしくは再発するおそれがある。〕
- (6) 肺塞栓症又はその既往歴のある患者〔肺塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある。〕
- (7) 脳転移を有する患者〔脳出血又はてんかん様発作があらわれるおそれがある。「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕
- (8) 甲状腺機能低下のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (9) 重度の肝障害（Child-Pugh分類C）のある患者〔臨床試験は実施していない。「薬物動態」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、各投与コース開始前を含め定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、臨床的に重大な異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

- (2) 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は定期的に血圧を測定し、必要に応じて適切な処置を行うこと。管理できない重症の高血圧が認められた場合は、休薬すること。（「重大な副作用」の項参照）
- (3) 腫瘍変性・縮小に伴う出血は生命を脅かす可能性があり、突発的に発現することがあるので、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。（「重大な副作用」の項参照）
- (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。
- (5) 本剤を肺に腫瘍のある患者に投与すると、生命を脅かす重症の咯血又は肺出血が起こるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (6) 本剤の投与により腹腔内に腫瘍のある患者では消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (7) Torsade de pointesを含む心室性不整脈が起こる可能性があるため、抗不整脈剤を服用している患者、不整脈につながる心疾患、徐脈もしくは電解質異常の既往のある患者に本剤を投与する場合には、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、必要に応じて減量又は休薬し適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項及び「薬物動態」の項参照）
- (8) 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。本剤の投与により左室駆出率低下があらわれることがあるので、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。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、投与初期から定期的に経胸壁心エコー図検査等の心機能検査を行い、心機能関連の副作用に十分注意すること。心不全の症状が認められる場合は、投与を中止すること。左室駆出率が50%未満かつベースラインから20%を超えて低下している患者では、休薬又は減量すること。（「重大な副作用」の項参照）
- (9) 本剤の投与により、肺塞栓症が起こることがあるので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、必要に応じて減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (10) 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に膵酵素を含む検査を行うこと。腹痛等の膵炎を示唆する臨床症状や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行い、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (11) 本剤の投与により甲状腺機能低下症があらわれることがあるので、事前に甲状腺機能の検査を行うこと。また、本剤投与中に倦怠感、脱力等の甲状腺機能低下症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など十分に観察を行い、適切な処置を行うこと。
- (12) 本剤の投与により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。

- (13) 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。
- (14) めまい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。

3. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4 活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また CYP 酵素を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。「用法・用量」, 「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」4. の項参照)

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 アゾール系抗真菌剤 (イトラコナゾール等) マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン等) HIV プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル等) グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、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 フェニバルビタール等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性があるため、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	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。

4. 副作用

国内臨床試験において、本剤を投与された全例において副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。グレード 3 以上の主な副作用は、好中球減少症 38 例 (46.9%)、血小板減少症 35 例 (43.2%)、リパーゼ増加 26 例 (32.1%)、リンパ球数減少 26 例 (32.1%)、手足症候群 17 例 (21.0%)、貧血 14 例 (17.3%)、白血球減少症 13 例 (16.0%)、高血圧 13 例 (16.0%)、低リン酸血症 13 例 (16.0%) 等であった。(承認時までの調査の集計)

重大な副作用を示すとともに、国内臨床試験及び外国臨床試験において認められた副作用を表 1 から 4 に示した。

(1) 重大な副作用

各々の副作用の発現例数及び発現頻度については、国内臨床試験成績 (本剤を投与された総症例 81 例中) を記載した。外国でのみ認められた副作用にはその発現例数及び発現頻度に*を付した。

1) 骨髄抑制

血小板減少症 (74 例, 91.4%)、白血球減少症 (69 例, 85.2%)、好中球減少症 (67 例, 82.7%)、貧血 (47 例, 58.0%)、汎血球減少症 (1 例, 0.1%*) が認められた。これらは蓄積性ではなく、通常管理可能で可逆的であり、多くの場合治療の中止に至ることはなかった。定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 感染症

好中球減少の有無にかかわらず重篤な感染症 (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。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。

3) 高血圧

高血圧 (40 例, 49.4%) が認められた。観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。

4) 出血

鼻出血 (16 例, 19.8%)、皮下出血 (10 例, 12.3%)、口腔内出血 (4 例, 4.9%)、性器出血 (2 例, 2.5%)、咯血 (2 例, 2.5%)、結膜出血 (1 例, 1.2%)、腫瘍出血 (8 例, 1%*)、消化管出血 (4 例, 4.9%) を含めた出血が認められた。定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 消化管穿孔

腸管穿孔 (2 例, 0.2%*) が認められた。本剤の投与により腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし腫瘍出血、消化管穿孔があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

6) QT 間隔延長, 心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む)

QT 間隔延長 (グレード 1 又は 2) (3 例, 3.7%)、心室性不整脈 (Torsade de pointes を含む) (1 例, 0.1%*) が認められた。異常が認められた場合には、必要に応じて減量又は休薬し適切な処置を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕

7) 心不全, 左室駆出率低下

心不全 (3 例, 3.7%)、左室駆出率低下 (7 例, 8.6%) が認められた。左室駆出率低下は通常増悪せず、多くの場合治療継続中に改善した。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、心エコーを実施し、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 肺塞栓症, 深部静脈血栓症

肺塞栓症 (6 例, 0.7%*)、深部静脈血栓症 (4 例, 0.5%*) が認められた。これらの副作用で投与を中止した患者はいなかった。観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) てんかん様発作, 可逆性後白質脳症症候群

脳転移を有する患者で、てんかん様発作 (1 例, 0.1%*) が認められた。可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) (頻度不明) があらわれることがある。てんかん様発作及び RPLS の画像所見が認められた患者がまれに報告されているので、てんかん様発作及び RPLS に一致する徴候や症状 [高血圧 (伴わない例もある)、頭痛、覚醒低下、精神機能変化、及び皮質盲を含めた視力消失など] がみられた場合は、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。

10) 急性膵炎

急性膵炎 (1 例, 0.1%*) が認められた。血清リパーゼ増加 (42 例, 51.9%) 及び高アミラーゼ血症 (32 例, 39.5%) が認められた。膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 肝不全, 肝機能異常

肝不全 (1%未満*) や、肝機能異常として AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇の肝機能検査値異常 (51 例, 63.0%)、血中ビリルビンの増加 (24 例, 29.6%) が認められた。定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬、または投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

12) 間質性肺炎

間質性肺炎 (1 例, 1.2%) が認められた。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。

13) 急性腎不全

急性腎不全 (1 例, 1.2%) が認められた。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。

14) 横紋筋融解症, ミオパシー

横紋筋融解症, ミオパシー(いずれも頻度不明**)があらわれることがある。これらの患者の多くが以前から危険因子をもっていったか、あるいはこれらの副作用との関連が知られている薬剤を併用していた。観察を十分に行い、筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

15) 副腎機能不全, 副腎皮質機能不全

副腎機能不全, 副腎皮質機能不全(いずれも頻度不明)があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

** 自発報告のため頻度不明であり、本剤投与との因果関係は確立していない。

(2) 国内及び外国試験における副作用

「重大な副作用」の項に記載した副作用を含めて、国内臨床試験及び外国臨床試験成績を示した。次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項も参照)

1) 国内臨床試験においてみられた副作用

表1 消化管間質腫瘍及び腎細胞癌患者において発現した副作用(本剤を投与された総症例81例)

器官分類	副作用	全てのグレード n (%)	グレード 3/4 n (%)	
副作用発現例数		81 (100)	77 (95.1)	
皮膚及び皮下組織障害	皮膚変色	67 (82.7)	0 (0.0)	
	手足症候群	53 (65.4)	17 (21.0)	
	発疹	40 (49.4)	0 (0.0)	
	顔面浮腫	29 (35.8)	1 (1.2)	
	脱毛症	12 (14.8)	0 (0.0)	
	紅斑	8 (9.9)	0 (0.0)	
	そう痒症	7 (8.6)	0 (0.0)	
	皮膚炎	6 (7.4)	0 (0.0)	
	皮膚乾燥	5 (6.2)	0 (0.0)	
	皮膚剥脱	5 (6.2)	0 (0.0)	
	湿疹	4 (4.9)	1 (1.2)	
	爪の異常	4 (4.9)	0 (0.0)	
	紫斑	3 (3.7)	0 (0.0)	
	毛髪色素脱失	3 (3.7)	0 (0.0)	
	さ瘡	2 (2.5)	0 (0.0)	
	爪変色	2 (2.5)	0 (0.0)	
	毛髪変色	2 (2.5)	0 (0.0)	
	蕁麻疹	2 (2.5)	0 (0.0)	
	過角化	1 (1.2)	0 (0.0)	
	硬結	1 (1.2)	0 (0.0)	
	水疱	1 (1.2)	0 (0.0)	
	多汗症	1 (1.2)	0 (0.0)	
	皮下結節	1 (1.2)	0 (0.0)	
	皮膚びらん	1 (1.2)	0 (0.0)	
	皮膚障害	1 (1.2)	0 (0.0)	
	皮膚色素脱失	1 (1.2)	0 (0.0)	
	皮膚疼痛	1 (1.2)	0 (0.0)	
	被角血管腫	1 (1.2)	0 (0.0)	
	血液及びリンパ系障害	血小板減少症	74 (91.4)	35 (43.2)
		白血球減少症	69 (85.2)	13 (16.0)
好中球減少症		67 (82.7)	38 (46.9)	
リンパ球数減少		50 (61.7)	26 (32.1)	
貧血		47 (58.0)	14 (17.3)	
好酸球数増加		2 (2.5)	0 (0.0)	
血中エリスロポエチン増加		1 (1.2)	0 (0.0)	
単球数減少		1 (1.2)	0 (0.0)	

器官分類	副作用	全てのグレード n (%)	グレード 3/4 n (%)	
全身障害及び投与局所様態	疲労	50 (61.7)	11 (13.6)	
	浮腫	30 (37.0)	2 (2.5)	
	発熱	28 (34.6)	1 (1.2)	
	倦怠感	17 (21.0)	3 (3.7)	
	悪寒	4 (4.9)	0 (0.0)	
	粘膜炎	4 (4.9)	0 (0.0)	
	胸痛	3 (3.7)	0 (0.0)	
	口渇	2 (2.5)	0 (0.0)	
	熱感	2 (2.5)	0 (0.0)	
	創傷治癒遅延	1 (1.2)	0 (0.0)	
	粘膜乾燥	1 (1.2)	0 (0.0)	
	無力症	1 (1.2)	1 (1.2)	
	疼痛	1 (1.2)	0 (0.0)	
	代謝及び栄養障害	食欲不振	52 (64.2)	5 (6.2)
高アミラーゼ血症		32 (39.5)	8 (9.9)	
低アルブミン血症		31 (38.3)	0 (0.0)	
低リン酸血症		20 (24.7)	13 (16.0)	
低カルシウム血症		17 (21.0)	1 (1.2)	
低蛋白血症		14 (17.3)	0 (0.0)	
脱水		12 (14.8)	6 (7.4)	
高尿酸血症		7 (8.6)	3 (3.7)	
高血糖		5 (6.2)	0 (0.0)	
低カリウム血症		4 (4.9)	2 (2.5)	
低ナトリウム血症		4 (4.9)	3 (3.7)	
高カリウム血症		3 (3.7)	0 (0.0)	
低血糖症		3 (3.7)	0 (0.0)	
高カルシウム血症		2 (2.5)	1 (1.2)	
低クロール血症		2 (2.5)	1 (1.2)	
アルカローシス		1 (1.2)	1 (1.2)	
テタニー		1 (1.2)	0 (0.0)	
血中トリグリセリド増加		1 (1.2)	0 (0.0)	
高ナトリウム血症		1 (1.2)	0 (0.0)	
高リン酸血症		1 (1.2)	0 (0.0)	
低マグネシウム血症		1 (1.2)	1 (1.2)	
糖尿病悪化		1 (1.2)	0 (0.0)	
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)
		血中ビリルビン増加	24 (29.6)	2 (2.5)
		脂肪肝	1 (1.2)	0 (0.0)
		胃腸障害	口内炎	44 (54.3)
リパーゼ増加			42 (51.9)	26 (32.1)
下痢	41 (50.6)		5 (6.2)	
悪心	36 (44.4)		2 (2.5)	
口唇炎	20 (24.7)		0 (0.0)	
菌肉炎	20 (24.7)		0 (0.0)	
嘔吐	18 (22.2)		1 (1.2)	
消化不良	13 (16.0)		0 (0.0)	
腹痛	13 (16.0)		0 (0.0)	
肛門直腸障害 [肛門炎, 肛門潰瘍等]	13 (16.0)		1 (1.2)	
便秘	10 (12.3)		0 (0.0)	
胃不快感	9 (11.1)		1 (1.2)	
痔核	7 (8.6)		0 (0.0)	
舌炎	6 (7.4)		0 (0.0)	
歯周炎	5 (6.2)		0 (0.0)	
腹部膨満	4 (4.9)		0 (0.0)	
胃炎	3 (3.7)		0 (0.0)	
口唇乾燥	3 (3.7)		0 (0.0)	
腹水	3 (3.7)		0 (0.0)	
嚥下障害	3 (3.7)		0 (0.0)	
胃腸炎	2 (2.5)	0 (0.0)		
おくび	1 (1.2)	0 (0.0)		
胃潰瘍	1 (1.2)	1 (1.2)		
逆流性食道炎	1 (1.2)	0 (0.0)		
口のしびれ感	1 (1.2)	0 (0.0)		

器官分類	副作用	全ての グレード n (%)	グレード 3/4 n (%)
胃腸障害 (づき)	口腔内浮腫	1 (1.2)	0 (0.0)
	歯肉萎縮	1 (1.2)	0 (0.0)
	痔瘻	1 (1.2)	0 (0.0)
	変色便	1 (1.2)	0 (0.0)
神経系障害	味覚異常	37 (45.7)	0 (0.0)
	頭痛	16 (19.8)	0 (0.0)
	味覚消失	7 (8.6)	0 (0.0)
	めまい	6 (7.4)	0 (0.0)
	しびれ感	2 (2.5)	0 (0.0)
	意識消失	2 (2.5)	2 (2.5)
	振戦	2 (2.5)	0 (0.0)
	ニューロパシー	1 (1.2)	0 (0.0)
	回転性めまい	1 (1.2)	0 (0.0)
	記憶障害	1 (1.2)	0 (0.0)
	傾眠	1 (1.2)	0 (0.0)
	思考力低下	1 (1.2)	0 (0.0)
	認知障害	1 (1.2)	0 (0.0)
	平衡障害	1 (1.2)	0 (0.0)
感染症及び寄生虫症	上気道炎	17 (21.0)	1 (1.2)
	ウイルス感染	3 (3.7)	1 (1.2)
	爪囲炎	2 (2.5)	0 (0.0)
	尿路感染	2 (2.5)	0 (0.0)
	気管支炎	1 (1.2)	0 (0.0)
	歯肉膿瘍	1 (1.2)	0 (0.0)
	肺炎	1 (1.2)	0 (0.0)
	白癬感染	1 (1.2)	0 (0.0)
	麦粒腫	1 (1.2)	0 (0.0)
	蜂巣炎	1 (1.2)	0 (0.0)
	慢性中耳炎悪化	1 (1.2)	0 (0.0)
	毛包炎	1 (1.2)	0 (0.0)
筋骨格系及び結合組織障害	筋骨格痛	13 (16.0)	3 (3.7)
	筋痛	7 (8.6)	1 (1.2)
	関節痛	3 (3.7)	0 (0.0)
	筋硬直	2 (2.5)	0 (0.0)
	関節炎	1 (1.2)	0 (0.0)
	関節腫脹	1 (1.2)	0 (0.0)
	筋力低下	1 (1.2)	1 (1.2)
	尾骨痛	1 (1.2)	0 (0.0)
	単徑部痛	1 (1.2)	0 (0.0)
内分泌障害	甲状腺機能低下症	13 (16.0)	0 (0.0)
	TSH 増加	4 (4.9)	0 (0.0)
	甲状腺炎	2 (2.5)	1 (1.2)
	TSH 減少	1 (1.2)	0 (0.0)
	エストラジオール増加	1 (1.2)	0 (0.0)
	甲状腺機能亢進症	1 (1.2)	0 (0.0)
	遊離 T3 減少	1 (1.2)	0 (0.0)
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加	29 (35.8)	1 (1.2)
	蛋白尿	14 (17.3)	3 (3.7)
	BUN 増加	6 (7.4)	0 (0.0)
	着色尿	3 (3.7)	0 (0.0)
	ネフローゼ症候群	2 (2.5)	2 (2.5)
	血尿	2 (2.5)	0 (0.0)
	腎機能障害	2 (2.5)	1 (1.2)
	急性腎不全	1 (1.2)	1 (1.2)
	血中クレアチニン減少	1 (1.2)	0 (0.0)
	水腎症	1 (1.2)	0 (0.0)
	膿尿	1 (1.2)	0 (0.0)
	排尿困難	1 (1.2)	0 (0.0)
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	8 (9.9)
呼吸困難		7 (8.6)	2 (2.5)
胸水		6 (7.4)	1 (1.2)
発声障害		5 (6.2)	0 (0.0)
鼻乾燥		3 (3.7)	0 (0.0)
鼻炎		2 (2.5)	0 (0.0)

器官分類	副作用	全ての グレード n (%)	グレード 3/4 n (%)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害 (づき)	しゃっくり	1 (1.2)	0 (0.0)	
	一酸化炭素拡散能減少	1 (1.2)	1 (1.2)	
	間質性肺炎	1 (1.2)	1 (1.2)	
	湿性咳嗽	1 (1.2)	0 (0.0)	
	低酸素症	1 (1.2)	1 (1.2)	
	努力呼気量減少	1 (1.2)	0 (0.0)	
	肺水腫	1 (1.2)	1 (1.2)	
	鼻痛	1 (1.2)	0 (0.0)	
	鼻浮腫	1 (1.2)	0 (0.0)	
	眼障害	結膜炎	7 (8.6)	0 (0.0)
		眼脂	3 (3.7)	0 (0.0)
		黄斑浮腫	1 (1.2)	0 (0.0)
		眼乾燥	1 (1.2)	0 (0.0)
		眼瞼炎	1 (1.2)	0 (0.0)
光視症		1 (1.2)	0 (0.0)	
視覚障害		1 (1.2)	0 (0.0)	
深径覚の変化		1 (1.2)	0 (0.0)	
白内障		1 (1.2)	0 (0.0)	
霧視		1 (1.2)	0 (0.0)	
流涙増加		1 (1.2)	0 (0.0)	
涙腺刺激症状		1 (1.2)	0 (0.0)	
心臓障害		左室駆出率低下	7 (8.6)	1 (1.2)
		動悸	4 (4.9)	0 (0.0)
	QT 延長	3 (3.7)	0 (0.0)	
	心不全	3 (3.7)	0 (0.0)	
	徐脈	1 (1.2)	0 (0.0)	
	心筋症	1 (1.2)	1 (1.2)	
	心嚢液貯留	1 (1.2)	0 (0.0)	
	心房細動	1 (1.2)	0 (0.0)	
	頻脈	1 (1.2)	0 (0.0)	
	精神障害	不眠症	2 (2.5)	0 (0.0)
		抑うつ気分	1 (1.2)	0 (0.0)
血管障害	高血圧	40 (49.4)	13 (16.0)	
	鼻出血	16 (19.8)	0 (0.0)	
	皮下出血	10 (12.3)	0 (0.0)	
	口腔内出血	4 (4.9)	0 (0.0)	
	消化管出血	4 (4.9)	1 (1.2)	
	性器出血	2 (2.5)	0 (0.0)	
	喀血	2 (2.5)	0 (0.0)	
	ほてり	1 (1.2)	0 (0.0)	
	結膜出血	1 (1.2)	0 (0.0)	
耳及び迷路障害	耳鳴	3 (3.7)	0 (0.0)	
	耳介腫脹	1 (1.2)	0 (0.0)	
生殖系及び乳房障害	陰嚢潰瘍	2 (2.5)	0 (0.0)	
	不規則月経	2 (2.5)	0 (0.0)	
	月経過多	1 (1.2)	0 (0.0)	
	月経遅延	1 (1.2)	0 (0.0)	
傷害、中毒及び処置合併症	精巣潰瘍	1 (1.2)	0 (0.0)	
	血胸	1 (1.2)	0 (0.0)	
臨床検査	創合併症	1 (1.2)	0 (0.0)	
	LDH 増加	40 (49.4)	1 (1.2)	
	ALP 増加	21 (25.9)	1 (1.2)	
	CRP 増加	8 (9.9)	0 (0.0)	
	体重増加	8 (9.9)	0 (0.0)	
	体重減少	6 (7.4)	0 (0.0)	
	CK (CPK) 増加	2 (2.5)	1 (1.2)	
	PO2 低下	1 (1.2)	0 (0.0)	
	血中二酸化炭素増加	1 (1.2)	0 (0.0)	

(消化管間質腫瘍 Phase I/II: CTCAE ver2.0, 腎細胞癌 Phase II: CTCAE ver3.0)

2) 外国臨床試験においてみられた副作用

表2 消化間質腫瘍患者において5%以上発現した副作用
(本剤を投与された総症例257例)

器官分類	副作用	全ての グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	
副作用発現例数		222 (86.4%)	88 (34.2%)	24 (9.3%)	
血液及びリンパ系障害	貧血	33 (12.8%)	13 (5.1%)	1 (0.4%)	
	好中球減少症	24 (9.3%)	15 (5.8%)	1 (0.4%)	
	血小板減少症	23 (8.9%)	6 (2.3%)	1 (0.4%)	
	甲状腺機能低下症	15 (5.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	
代謝及び栄養障害	食欲不振	44 (17.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	
神経系障害	味覚異常	48 (18.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	頭痛	27 (10.5%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	
血管障害	高血圧	43 (16.7%)	18 (7.0%)	0 (0.0%)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	17 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
腎及び尿路障害	着色尿	13 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
胃腸障害	下痢	90 (35.0%)	13 (5.1%)	0 (0.0%)	
	悪心	69 (26.8%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	
	口内炎	49 (19.1%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	
	嘔吐	46 (17.9%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	
	消化不良	32 (12.5%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	
	腹痛*	30 (11.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	
	舌痛	17 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	便秘	13 (5.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	
	口腔内痛	16 (6.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	鼓腸	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	口内乾燥	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	胃食道逆流性疾患	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	皮膚及び皮下組織障害	皮膚変色	65 (25.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		手掌・足底発赤知覚不全症候群	55 (21.4%)	14 (5.4%)	0 (0.0%)
発疹**		39 (15.2%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	
毛髪変色		22 (8.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
皮膚乾燥		15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
四肢痛		21 (8.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	
関節痛		15 (5.8%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	
筋骨格系及び結合組織障害	筋痛	13 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	疲労/無力症	135 (52.5%)	25 (9.7%)	0 (0.0%)	
	粘膜の炎症	30 (11.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
全身障害及び投与局所様態	浮腫***	21 (8.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	
	ヘモグロビン減少	16 (6.2%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)	
	CK(CPK)増加	14 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
臨床検査	駆出率減少	13 (5.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	
	リバーゼ増加	13 (5.1%)	5 (1.9%)	4 (1.6%)	
	血小板数減少	13 (5.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	
	CK(CPK)増加	14 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	駆出率減少	13 (5.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	

(CTCAE ver3.0)

* 次の用語を統合した: 腹痛, 上腹部痛, 下腹部痛

** 次の用語を統合した: 発疹, 紅斑性皮疹, 斑状皮疹及び鱗屑性皮疹

***次の用語を統合した: 浮腫, 末梢性浮腫

表3 サイトカイン抵抗性腎細胞癌患者において5%以上発現した副作用 (本剤を投与された総症例169例)

器官分類	副作用	全ての グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	
副作用発現例数		166 (98.2%)	77 (45.6%)	14 (8.3%)	
血液及びリンパ系障害	好中球減少症	17 (10.1%)	8 (4.7%)	1 (0.6%)	
	貧血	16 (9.5%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)	
	血小板減少症	15 (8.9%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)	
	白血球減少症	14 (8.3%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)	
	眼障害	流涙増加	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝及び栄養障害	食欲不振	47 (27.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	脱水	12 (7.1%)	4 (2.4%)	0 (0.0%)	
	食欲減退	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
神経系障害	味覚異常	71 (42.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	頭痛	25 (14.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	浮動性めまい	13 (7.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
	錯感覚	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	血管障害	高血圧	28 (16.6%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	呼吸困難	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
胃腸障害	下痢	83 (49.1%)	5 (3.0%)	0 (0.0%)	
	悪心	84 (49.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
	口内炎	70 (41.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)	
	消化不良	69 (40.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	嘔吐	52 (30.8%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
	便秘	34 (20.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	舌痛	25 (14.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	腹痛*	17 (10.1%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
	鼓腸	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	腹部膨満	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	口内乾燥	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	皮膚及び皮下組織障害	皮膚変色	54 (32.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		発疹**	46 (27.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
		毛髪変色	24 (14.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥		22 (13.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
手掌・足底発赤知覚不全症候群		21 (12.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)	
紅斑		20 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
脱毛症		13 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
剥脱性皮膚炎		10 (5.9%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
眼窩周囲浮腫		9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
筋骨格系及び結合組織障害		四肢痛	21 (12.4%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
		筋痛	15 (8.9%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
全身障害及び投与局所様態	疲労/無力症	108 (63.9%)	19 (11.2%)	0 (0.0%)	
	粘膜の炎症	30 (17.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
傷害、中毒及び処置合併症	水疱	13 (7.7%)	4 (2.4%)	0 (0.0%)	
臨床検査	リバーゼ増加	17 (10.1%)	12 (7.1%)	3 (1.8%)	
	駆出率異常	16 (9.5%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	血中アマラーゼ増加***	9 (5.3%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)	
	体重減少	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	白血球数減少	10 (5.9%)	3 (1.8%)	0 (0.0%)	
	血小板数減少	9 (5.3%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	

(CTCAE ver3.0)

* 次の用語を統合した: 腹痛, 上腹部痛, 下腹部痛

** 次の用語を統合した: 発疹, 紅斑性皮疹, 毛孔性皮疹, 全身性発疹, 丘疹, そう痒性皮疹

***次の用語を統合した: 血中アマラーゼ, 血中アマラーゼ増加

表4 未治療腎細胞癌患者において5%以上発現した副作用
(本剤を投与された総症例 375 例)

器官分類	副作用	全ての グレード n (%)	グレード3/4 n (%)
副作用発現例数		357 (95.2%)	206 (54.9%)
感染症及び寄生虫症	インフルエンザ	5 (1.3%)	0 (0%)
血液及びリンパ系障害	血小板減少症	57 (15.2%)	25 (6.7%)
	好中球減少症	51 (13.6%)	25 (6.7%)
	白血球減少症	31 (8.3%)	8 (2.1%)
	貧血	25 (6.7%)	5 (1.3%)
代謝及び栄養障害	食欲不振	96 (25.6%)	4 (1.1%)
	食欲減退	29 (7.7%)	0 (0%)
	脱水	19 (5.1%)	5 (1.3%)
精神障害	不眠症	15 (4.0%)	0 (0%)
	うつ病	10 (2.7%)	0 (0%)
神経系障害	味覚異常	158 (42.1%)	0 (0%)
	頭痛	41 (10.9%)	2 (0.5%)
	錯感覚	19 (5.1%)	0 (0%)
	浮動性めまい	18 (4.8%)	0 (0%)
血管障害	高血圧	89 (23.7%)	31 (8.3%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	44 (11.7%)	3 (0.8%)
	呼吸困難	21 (5.6%)	4 (1.1%)
	咽喉頭疼痛	19 (5.1%)	1 (0.3%)
胃腸障害	下痢	199 (53.1%)	18 (4.8%)
	悪心	166 (44.3%)	12 (3.2%)
	消化不良	96 (25.6%)	2 (0.5%)
	口内炎	94 (25.1%)	3 (0.8%)
	嘔吐	90 (24.0%)	13 (3.5%)
	腹痛*	45 (12.0%)	4 (1.1%)
	口内乾燥	40 (10.7%)	0 (0%)
	口腔内痛	35 (9.3%)	0 (0%)
	舌痛	34 (9.1%)	0 (0%)
	鼓腸	29 (7.7%)	0 (0%)
	便秘	29 (7.7%)	0 (0%)
	胃食道逆流性疾患	28 (7.5%)	0 (0%)
	皮膚及び皮下組織障害	発疹**	85 (22.7%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群		76 (20.3%)	19 (5.1%)
皮膚乾燥		60 (16.0%)	1 (0.3%)
皮膚変色		58 (15.5%)	0 (0%)
毛髪変色		54 (14.4%)	0 (0%)
脱毛症		29 (7.7%)	0 (0%)
紅斑		26 (6.9%)	1 (0.3%)
皮膚剥脱		25 (6.7%)	1 (0.3%)
そう痒症		21 (5.6%)	1 (0.3%)
四肢痛		42 (11.2%)	2 (0.5%)
関節痛		33 (8.8%)	1 (0.3%)
筋痛	20 (5.3%)	1 (0.3%)	
全身障害及び投与局所状態	疲労	191 (50.9%)	27 (7.2%)
	粘膜の炎症	75 (20.0%)	6 (1.6%)
	無力症	63 (16.8%)	17 (4.5%)
	浮腫***	29 (7.7%)	0 (0%)
	発熱	27 (7.2%)	3 (0.8%)
	悪寒	24 (6.4%)	2 (0.5%)
	インフルエンザ様疾患	2 (0.5%)	0 (0%)
臨床検査	駆出率減少	38 (10.1%)	8 (2.1%)
	体重減少	34 (9.1%)	0 (0%)
	血小板数減少	25 (6.7%)	9 (2.4%)

(CTCAE ver3.0)

* 次の用語を統合した: 腹痛, 上腹部痛

** 次の用語を統合した: 発疹, 紅斑性皮疹, 剥脱性発疹, 毛孔性皮疹, 丘疹, そう痒性皮疹, 斑状丘疹状皮疹, 乾癬様皮疹

*** 次の用語を統合した: 浮腫, 末梢性浮腫

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与¹⁾²⁾

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[妊婦における使用経験はない。動物実験(ラット及びウサギ)で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている。]
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[授乳婦における使用経験はない。動物実験(ラット)において、スニチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意³⁾

- 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、臨床用量 50 mg の約 0.4 倍以上の曝露量で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り、休業により回復した。
- ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、臨床用量の約 0.7 倍以上の曝露量で副腎皮質のうっ血・出血(サル)及び壊死(ラット)が認められた。
- ラットを用いた受胎能試験では臨床用量の約 5 倍の曝露量で生殖能への影響は認められなかったが、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ている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与⁴⁾

健康成人男性 12 例に本剤 50 mg を単回経口投与した時、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 33.4 ng/mL 及び 7.32 ng/mL であり、血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) はそれぞれ 1396 ng·h/mL 及び 692 ng·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。

(2) 反復投与⁵⁾

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

表 1. 日本人消化管間質腫瘍患者 9 例に反復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} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{max} (h)
1 日目 (3 例)	25	12.1±4.9	199±89	6 (4.8)	1.96±1.27	30.9±20.6	6 (4.8)
	50	22.8±6.4	374±69	7 (6.24)	4.13±0.93	70.0±14.4	9 (6.24)
28 日目 (3 例)	25	39.5±25.0	858±600	10 (6.10)	15.2±10.2	324±223	4 (2.8)
	50	69.3±18.9	1406±364	6 (1.24)	38.8±16.0	772±358	2.5 (0.48)

注 1) 中央値 (範囲)

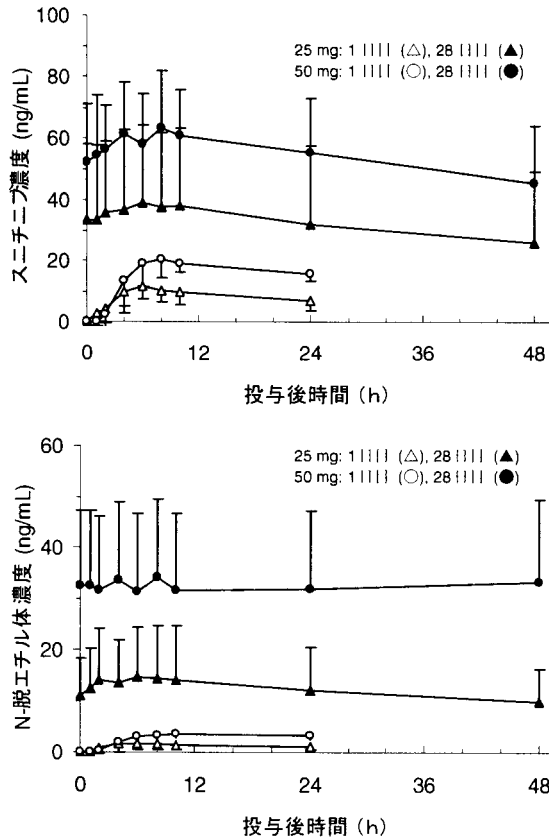


図 1. 日本人消化管間質腫瘍患者に本剤 25mg (3 例) 及び 50mg (6 例) を反復投与したときの 1 日目及び 28 日目におけるスニチニブ及び N-脱エチル体の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

(3) 食事の影響 (外国人データ)⁶⁾

健康成人 16 例に空腹時あるいは食後に本剤 50 mg を単回経口投与したとき、スニチニブの薬物動態に対する食事の影響はみられなかった。

2. 蛋白結合率

In vitro におけるスニチニブ及び N-脱エチル体 (100ng/mL ~ 4000ng/mL) のヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ約 95% 及び 90% であった。

3. 代謝・排泄^{5,7-8)}

(1) *In vitro* の試験において、本剤は主に CYP3A4 によって N-脱エチル体に代謝され、N-脱エチル体も主に CYP3A4 により代謝されることが示唆されている。日本人消化管間質腫瘍患者に本剤 25 mg 及び 50 mg を反復投与したとき、N-脱エチル体の AUC₀₋₂₄ 値はスニチニブの 48.5% であった。

(2) 外国人健康成人男性 6 例に [¹⁴C]-標識スニチニブ 50 mg を単回経口投与したとき、投与後 21 日目までに投与放射能の 61% が糞中、16% が尿中に排泄された。また、血漿、尿及び糞中にスニチニブ及び N-脱エチル体が主な成分として検出された。

4. 薬物相互作用

(1) ケトコナゾール (外国人データ)⁹⁾

健康成人男性 26 例に、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、単独投与時と比べ、スニチニブの C_{max} 及び AUC_{0-∞} 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-∞} はそれぞれ 49% 及び 51% 増加した。

(2) リファンピシン⁴⁾

日本人及び外国人健康成人男性 25 例に本剤 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-∞} 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-∞} はそれぞれ 23% 及び 46% 低下した。

5. 特殊集団における薬物動態

(1) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態 (外国人データ)¹⁰⁾

本剤 50mg を軽度及び中等度 (Child-Pugh 分類 A 及び B) の肝機能障害を有する被験者 (各 8 例) に単回投与したとき、スニチニブ及び N-脱エチル体の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、健康被験者 (7 例) とほぼ同様であった。重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施していない。

(2) 腎機能障害を有する被験者における薬物動態¹¹⁾

腎機能障害を有する被験者のデータは得られていない。母集団薬物動態解析の結果、スニチニブ及び N-脱エチル体の経口クリアランスとクレアチニン・クリアランス (32 ~ 347 mL/min) との関連性はみられなかった。

6. QT 間隔に対する影響 (外国人データ)¹²⁾

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、9.6 msec (90% 信頼区間の上限 15.1 msec) 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、15.4 msec (90% 信頼区間の上限 22.4 msec) 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 5.6 msec であった。グレード 2 (CTCAE version 3.0) 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。

【 臨床成績 】

1. 国内臨床試験

消化管間質腫瘍⁵⁾

承認申請時までの国内第 I/II 相試験において、メシル酸イマチニブの治療歴を有する消化管間質腫瘍患者 (30 例) を対象として、本剤 50 mg/日を 4 週間連日投与と 2 週間休薬スケジュール (4/2 スケジュール) で投与した結果、4 例 (13.3%) が部分奏効、8 例 (26.7%) が 4 コース (22 週) 以上持続する病状安定化であり、これを合わせたクリニカルベネフィット率は 40.0% であった。

投与量	50 mg (30例)
奏効率 ⁽¹⁾ (95%信頼区間)	13.3% (4例) (3.8-30.7)
クリニカルベネフィット率 ⁽²⁾ (95%信頼区間)	40.0% (12例) (22.7-59.4)
完全奏効 (CR)	0%
部分奏効 (PR)	13.3% (4例)
病状安定化 (SD) ≥ 4コース (22週)	26.7% (8例)

注1) RECISTによるCR+PRの症例の占める割合

注2) RECISTによるCR+PR+4コース(22週)以上持続するSDの症例の占める割合

腎細胞癌⁽¹³⁾

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 ⁽¹⁾ (95%信頼区間)	48.0% (12例) (27.8-68.7)	46.2% (12例) (26.6-66.6)
完全奏効 (CR)	4.0% (1例)	0%
部分奏効 (PR)	44.0% (11例)	46.2% (12例)

注1) RECISTによるCR+PRの症例の占める割合

2. 外国臨床試験

消化管間質腫瘍^(14,15)

(1) メシル酸イマチニブの治療に抵抗性又は不耐容の消化管間質腫瘍患者における第I/II相試験
本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与された55例中5例(9.1%)が部分奏効、28例(50.9%)が22週以上持続する病状安定化であり、クリニカルベネフィット率は60.0%であった。
無増悪期間中央値は34週(95%信頼区間:22.0-46.0)であった。

(2) メシル酸イマチニブの治療に抵抗性又は不耐容の消化管間質腫瘍患者における第III相無作為化二重盲検プラセボ比較試験
本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、第III相試験(スニチニブ群207例、プラセボ群105例)における無増悪期間中央値はスニチニブ群で27.3週、プラセボ群で6.4週であった。奏効率は、それぞれ6.8%(14/207)(95%信頼区間:3.7-11.1)、0%(0/105)であった。(2005年1月時点の中間解析結果)

	スニチニブ群 (207例)	プラセボ群 (105例)	p-値 ⁽¹⁾	ハザード比
無増悪期間中央値(週) (95%信頼区間)	27.3 (16.0-32.1)	6.4 (4.4-10.0)	<0.001	0.329 (0.233-0.466)

注1) ログランク検定

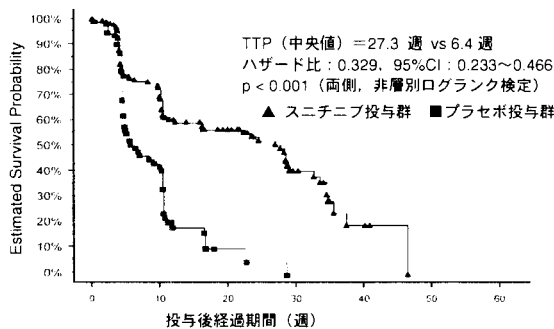


図1 独立効果判定機関の評価に基づく無増悪期間(TTP)のKaplan-Meier曲線

腎細胞癌^(16~18)

(1) 腎細胞癌患者(既治療患者群)における第II相試験(2試験)

第II相試験において、腎細胞癌患者(106例*, 63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、奏効率はそれぞれ、25.5%(27/106)、36.5%(23/63)であり、無増悪期間中央値はそれぞれ、34.0週(95%信頼区間:24.1-36.0)、37.7週(95%信頼区間:24.0-46.4)であった。組織分類では淡明細胞癌がそれぞれ91.5%(97/106)、87.3%(55/63)であった。(*2005年1月時点の中間解析結果)

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

第III相試験において、本剤(50mg/日、4/2スケジュール)また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)

	スニチニブ群 (375例)	インターフェロン アルファ-2a群 (375例)	p-値 ⁽¹⁾	ハザード比
無増悪生存期間 中央値(週) (95%信頼区間)	47.3 (42.6-50.7)	22.0 (16.4-24.0)	<0.001	0.415 (0.320-0.539)

注1) ログランク検定

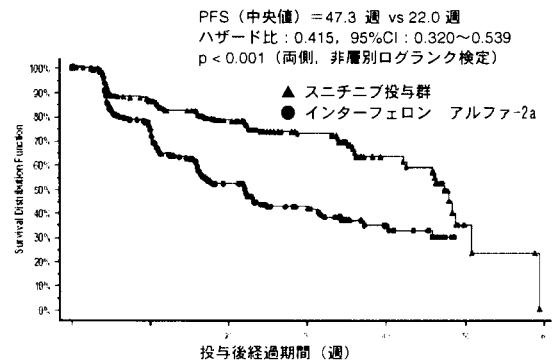


図2 独立効果判定機関の評価に基づく無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線

【薬効薬理】⁽¹⁹⁾

1. 抗腫瘍効果

ヒト腫瘍異種移植、マウス同系白血病、トランスジェニックマウス、及び化学発癌の各げっ歯類腫瘍モデルにおいて腫瘍増殖阻害、腫瘍の退縮の効果を示した。

2. 血管新生阻害効果

*In vitro*において、VEGFによる血管内皮細胞の増殖及び内皮細胞による血管芽生を阻害した。また、ヒト腫瘍異種移植ヌードマウス及びヒト新生児包皮を移植したSCIDマウスにおいて、移植部位における血管新生を阻害した。

3. 作用機序

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) 及びグリア細胞由来神経栄養因子受容体 (RET) の受容体チロシンキナーゼ活性を阻害した。また、*in vivo* の腫瘍においても PDGFR- β , VEGFR-2, KIT 及び FLT3 のリン酸化を阻害した。

4. 代謝物の薬理作用

In vitro の試験において、無細胞系又は細胞系における VEGFR-2, PDGFR- β 及び KIT のリン酸化に対する本剤及び主要代謝物 (N-脱エチル体) の K_i 値又は IC_{50} 値はそれぞれ 3~13 nmol/L 及び 2~20 nmol/L, VEGFR-2, PDGFR- α 又は PDGFR- β を発現した細胞の増殖に対する IC_{50} 値はそれぞれ 4~69 nmol/L 及び 20~100 nmol/L であった。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

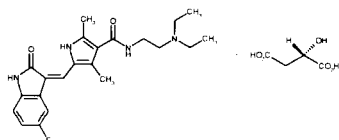
一般名：スニチニブリンゴ酸塩 (Sunitinib Malate)

化学名：N-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide mono[(2S)-2-hydroxysuccinate]

分子式：C₂₂H₂₇FN₄O₂ · C₄H₆O₅

分子量：532.56

構造式：



性状：スニチニブリンゴ酸塩は黄色~だいたい色の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

分配係数 (log D)：2.7 (pH 7.4, 1-オクタノール/水)

【 承認条件 】

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ずること。

【 包装 】

12.5mg カプセル：14 カプセル×4 シート (PTP)

【 主要文献 】

- 社内資料 胚・胎児発生に関する試験
- 社内資料 排泄の検討 (ラット)
- 社内資料 反復投与毒性試験
- 社内資料 健康成人における薬物動態 (単回投与)
- 社内資料 国内第 I / II 相試験 (消化管間質腫瘍)
- 社内資料 健康成人における薬物動態 (食事の影響)
- 社内資料 代謝物の検討
- 社内資料 健康成人における薬物動態
- 社内資料 ケトコナゾールとの薬物相互作用
- 社内資料 肝機能障害者における薬物動態
- 社内資料 ポピュレーション PK 解析
- 社内資料 固形がん患者における QT 間隔に対する影響
- 社内資料 国内第 II 相試験 (腎細胞癌)
- 社内資料 外国 I/II 相試験 (消化管間質腫瘍)
- 社内資料 外国 III 相試験 (消化管間質腫瘍)
- 社内資料 外国 II 相試験 (腎細胞癌)
- 社内資料 外国 II 相試験 (腎細胞癌)
- 社内資料 外国 III 相試験 (腎細胞癌)
- 社内資料 薬効薬理試験

【 文献請求先・製品情報お問い合わせ先 】

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号 (平成 18 年 3 月 6 日付) に基づき、平成●年●月末日までは投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。



【 製造販売 】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7