

# 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  
カボザンチニブリンゴ酸塩錠

**カボメティクス<sup>®</sup>錠 20mg**

**カボメティクス<sup>®</sup>錠 60mg**

**CABOMETYX<sup>®</sup> tablets 20mg & 60mg**

剤形	フィルムコーティング錠
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	錠 20mg：1錠中カボザンチニブリンゴ酸塩として、25.34mg （カボザンチニブとして 20mg） 錠 60mg：1錠中カボザンチニブリンゴ酸塩として、76.03mg （カボザンチニブとして 60mg）
一般名	和名：カボザンチニブリンゴ酸塩（JAN） 洋名：Cabozantinib 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：2020年3月25日 薬価基準収載年月日：2020年5月20日 販売開始年月日：2020年5月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社 提携先 Exelixis, Inc.
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takedamed.com/">https://www.takedamed.com/</a> くすり相談チャットボット「DI-bot」 <a href="https://www.takedamed.com/contact/">https://www.takedamed.com/contact/</a> （二次元コード） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takedamed.com/">https://www.takedamed.com/</a>



本IFは2024年2月改訂の電子化された添付文書（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。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

# 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（<http://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て、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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. 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.....	3
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.....	4
(1) 承認条件.....	4
(2) 流通・使用上の制限事項.....	4
6. RMP の概要.....	4

## II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	5
(1) 和名.....	5
(2) 洋名.....	5
(3) 名称の由来.....	5
2. 一般名.....	5
(1) 和名（命名法）.....	5
(2) 洋名（命名法）.....	5
(3) ステム（stem）.....	5
3. 構造式又は示性式.....	5
4. 分子式及び分子量.....	5
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

1. 物理化学的性質.....	6
(1) 外観・性状.....	6
(2) 溶解性.....	6
(3) 吸湿性.....	6
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	6
(5) 酸塩基解離定数.....	6
(6) 分配係数.....	6
(7) その他の主な示性値.....	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

1. 剤形.....	8
(1) 剤形の区別.....	8
(2) 製剤の外観及び性状.....	8
(3) 識別コード.....	8
(4) 製剤の物性.....	8
(5) その他.....	8
2. 製剤の組成.....	8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	8
(2) 電解質等の濃度.....	9
(3) 熱量.....	9

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	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
(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	10
(2) 包装	11
(3) 予備容量	11
(4) 容器の材質	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	13
(1) 用法及び用量の解説	13
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	14
4. 用法及び用量に関連する注意	16
5. 臨床成績	19
(1) 臨床データパッケージ	19
(2) 臨床薬理試験	21
(3) 用量反応探索試験	22
(4) 検証的試験	26
(5) 患者・病態別試験	54
(6) 治療的使用	54
(7) その他	55
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	74
2. 薬理作用	74
(1) 作用部位・作用機序	74
(2) 薬効を裏付ける試験成績	74
(3) 作用発現時間・持続時間	81
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移	82
(1) 治療上有効な血中濃度	82
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	82
(3) 中毒域	83
(4) 食事・併用薬の影響	83
2. 薬物速度論的パラメータ	84
(1) 解析方法	84
(2) 吸収速度定数	84
(3) 消失速度定数	84
(4) クリアランス	84

(5) 分布容積.....	84
(6) その他.....	84
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	85
(1) 解析方法.....	85
(2) パラメータ変動要因.....	85
4. 吸収.....	86
5. 分布.....	86
(1) 血液－脳関門通過性.....	86
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	86
(3) 乳汁への移行性.....	86
(4) 髄液への移行性.....	86
(5) その他の組織への移行性.....	87
(6) 血漿蛋白結合率.....	87
6. 代謝.....	88
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	88
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	89
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	89
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	89
7. 排泄.....	90
8. トランスポーターに関する情報.....	90
9. 透析等による除去率.....	90
10. 特定の背景を有する患者.....	90
(1) 腎機能障害患者.....	90
(2) 肝機能障害患者.....	91
11. その他.....	91

## 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.....	92
2. 禁忌内容とその理由.....	92
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	92
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	92
5. 重要な基本的注意とその理由.....	93
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	95
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	95
(2) 腎機能障害患者.....	95
(3) 肝機能障害患者.....	95
(4) 生殖能を有する者.....	96
(5) 妊婦.....	96
(6) 授乳婦.....	96
(7) 小児等.....	96
(8) 高齢者.....	97
7. 相互作用.....	97
(1) 併用禁忌とその理由.....	97
(2) 併用注意とその理由.....	97
8. 副作用.....	98
(1) 重大な副作用と初期症状.....	98
(2) その他の副作用.....	141
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	147
10. 過量投与.....	147
11. 適用上の注意.....	148

12. その他の注意.....	148
(1) 臨床使用に基づく情報.....	148
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	148
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験.....	149
(1) 薬効薬理試験.....	149
(2) 安全性薬理試験.....	149
(3) その他の薬理試験.....	149
2. 毒性試験.....	150
(1) 単回投与毒性試験.....	150
(2) 反復投与毒性試験.....	150
(3) 遺伝毒性試験.....	151
(4) がん原性試験.....	151
(5) 生殖発生毒性試験.....	151
(6) 局所刺激性試験.....	152
(7) その他の特殊毒性.....	152
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分.....	153
2. 有効期間.....	153
3. 包装状態での貯法.....	153
4. 取扱い上の注意.....	153
5. 患者向け資材.....	153
6. 同一成分・同効薬.....	153
7. 国際誕生年月日.....	153
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.....	154
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.....	154
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	154
11. 再審査期間.....	154
12. 投薬期間制限に関する情報.....	154
13. 各種コード.....	154
14. 保険給付上の注意.....	154
<b>X I . 文献</b>	
1. 引用文献.....	155
2. その他の参考文献.....	155
<b>X II . 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況.....	156
2. 海外における臨床支援情報.....	158
<b>X III . 備考</b>	
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.....	162
(1) 粉碎.....	162
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	162
2. その他の関連資料.....	162

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

カボメティクス錠（一般名：カボザンチニブリンゴ酸塩；以下、本剤）は、米国 Exelixis 社により創製され、血管内皮細胞増殖因子受容体 2（VEGFR2）、肝細胞増殖因子受容体（MET）及び growth arrest-specific 6（GAS6）受容体（AXL）をはじめとする複数の受容体型チロシンキナーゼを阻害する経口抗悪性腫瘍剤である。

本剤開発以前から、血管新生及びリンパ脈管新生の中心的なメディエーターとして機能する VEGFR を標的とした抗悪性腫瘍剤は存在していたが、一度は奏効が得られた患者でも治療継続中に耐性を獲得し、病勢進行を経験することが報告されている。そのため、薬剤耐性機構の解明及び耐性を獲得した患者への有効な新規薬剤の開発が課題とされてきた。

これまでに得られた基礎研究の知見からは、腫瘍の生存・増殖・浸潤及び遠隔転移に関与する特定のシグナル伝達経路を阻害すると、腫瘍の恒常性維持のために阻害されていないシグナル伝達経路の活性化が誘導され、耐性を獲得することが示唆されている。したがって、耐性例への治療効果を得るためには VEGF シグナルのみならず、他の主要な受容体下流のシグナルへの阻害作用も重要であると考えられてきた。MET 及び AXL は、マウスにヒト腫瘍細胞株を経尾静脈接種した実験的転移モデル、ヒト肺癌由来細胞株やヒト腎癌由来細胞株を用いた *in vitro* の解析により、腫瘍の転移及び浸潤に関与する可能性があることが報告されている。そのため、これらは耐性克服に有望な治療標的と考えられ、VEGFR に加えて MET、AXL を同時に阻害する薬剤として本剤が開発された。本剤は以下のような臨床試験を経て、2023 年 4 月現在、腎細胞癌及び肝細胞癌の治療薬として米国や欧州連合（EU）を含む 60 カ国以上の国と地域で承認されている。

### <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の単独投与を検討するために、主要な臨床試験である国際共同第Ⅲ相試験（検証試験、XL184-308 試験；METEOR 試験）及び海外第Ⅱ相試験（A031203 試験；CABOSUN 試験）が実施された。その結果、本剤は標準治療薬を対照に腎細胞癌患者に対する二次治療以降の治療薬及び一次治療薬として、有効性及び安全性が示された。本剤（製品名：Cabometyx<sup>®</sup>）は、2019 年 12 月現在、腎細胞癌の治療薬として米国、EU 及びその他 40 カ国以上で承認されている。また、これらの海外臨床試験の結果を背景として、二次治療以降の腎細胞癌患者に対する国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2001 試験）が実施され、日本人患者においても同様に、本剤の有効性及び安全性が示された。以上の試験成績を踏まえて国内においても製造販売承認申請を行い、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能又は効果として 2020 年 3 月に承認を取得した。

さらに、本剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法に関しても検討が行われ、日本が参加した国際共同第Ⅲ相試験（検証試験、ONO-4538-81/CA2099ER 試験；CA2099ER 試験）において、本剤とニボルマブの併用は化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する一次治療として、有効性と安全性が示された。この結果を基に本邦で製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2021 年 8 月に承認を取得した。

### <がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌>

がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に対する本剤の単独投与を検討するために、主要な臨床試験である国際共同第Ⅲ相試験（検証試験、XL184-309 試験；CELESTIAL 試験）が実施され、本剤はプラセボを対照に肝細胞癌患者に対する二次治療以降の治療薬として、有効性及び安全性が示された。この結果に基づき、本剤（Cabometyx<sup>®</sup>）は、肝細胞癌の治療薬として 2018 年 11 月に EU、2019 年 1 月に米国で承認された。また、海外臨床試験の結果を受けて、抗がん薬による全身治療歴を有する進行性肝細胞癌患者に対する国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2003 試験）が実施され、日本人患者においても同様に、本剤の有効性及び安全性が示された。以上より、本邦でも上記の試験成績を踏まえて承認申請を行い、2020 年 11 月に「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」に対する効能又は効果が追加された。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) カボザンチニブは、複数の受容体型チロシンキナーゼを阻害する抗悪性腫瘍剤である。カボザンチニブは、VEGFR2、MET、AXL等の受容体型チロシンキナーゼに対する阻害作用を有する低分子化合物である。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

- (2) カボメティクス錠は、1日1回空腹時に経口投与する。

### <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### <がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌>

通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(「V. 3. 用法及び用量」及び「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

- (3) カボメティクス錠は、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する二次治療以降の治療薬及び一次治療薬として有効性が示された。

### <単独投与>

国際共同第Ⅲ相試験（検証試験、XL184-308試験；METEOR試験）（外国人データ）

根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者658例を対象とした国際共同第Ⅲ相ランダム化非盲検実薬対照試験において、二次治療以降の治療薬として本剤又はエベロリムスを投与した結果、無増悪生存期間の中央値は本剤群で7.4ヵ月、エベロリムス群で3.8ヵ月であった。また、ランダム化層別因子で調整したハザード比は0.59〔95%信頼区間(CI):0.46～0.76、 $p<0.001$ 、層別ログランク検定(両側)\*1〕であり、エベロリムス群に対する本剤群の優越性が検証された。

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2001試験）

日本人の根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者35例を対象とした第Ⅱ相多施設共同非盲検単群試験において、二次治療以降の治療薬として本剤を投与した結果、奏効率は20.0%（90%CI:9.8～34.3）であった。

(「V. 5. (7) その他」の項参照)

海外第Ⅱ相試験（A031203試験：CABOSUN試験）（外国人データ）

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者157例を対象とした第Ⅱ相多施設共同ランダム化非盲検実薬対照試験において、一次治療薬として本剤又はスニチニブを投与した結果、無増悪生存期間の中央値は本剤群で8.2ヵ月、スニチニブ群で5.6ヵ月であった。また、ランダム化層別因子で調整したハザード比は0.66〔95%CI:0.46～0.95、 $p=0.012$ 、層別ログランク検定(片側)\*2〕であった。

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

### <併用投与>

日本が参加した国際共同第Ⅲ相試験（検証試験、ONO-4538-81/CA2099ER試験）

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者651例（日本人46例を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相ランダム化非盲検実薬対照試験において、一次治療として本剤＋ニボルマブの併用投与又はスニチニブの単剤投与を行った結果、無増悪生存期間の中央値は、本剤＋ニボルマブ群で16.59ヵ月、スニチニブ群で8.31ヵ月であった。また、ランダム化層別因子で調整したハザード比は0.51〔95%CI:0.41～0.64、 $p<0.0001$ 、層別ログランク検定(両側)\*3〕であり、スニチニブ群に対する本剤＋ニボルマブ群の優越性が検証された。

(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

注意：電子添文の「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。特に、前治療歴がない患者への本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

\*1 層別因子は、ランダム化で用いた血管内皮細胞増殖因子受容体型チロシンキナーゼ阻害剤（VEGFR-TKI）による前治療歴数（1ライン vs. 2ライン以上）及び Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) 分類に基づく予後予測因子数（0 vs. 1 vs. 2 又は 3）とした。

\*2 層別因子は、ランダム化で用いたベースライン時の骨転移の有無及び International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) 分類で intermediate（1 又は 2 項目）又は poor（3 項目以上）とした。

\*3 層別因子は、ランダム化で用いた IMDC 分類 [favorable（0 項目） vs. intermediate（1～2 項目） vs. poor（3～6 項目）]、腫瘍の programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) 発現（1%以上 vs. 1%未満又は判定不能）及び地域（米国/カナダ/西欧/北欧 vs. 他の地域）とした。

- (4) カボメティクス錠は、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に対する治療薬として有効性が示された。

**<単独投与>**

国際共同第Ⅲ相試験（検証試験、XL184-309 試験；CELESTIAL 試験）（外国人データ）  
 ソラフェニブによる治療歴を有し、抗がん薬による全身治療後に増悪した進行性肝細胞癌患者 707 例を対象とした国際共同第Ⅲ相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験において、二次治療以降の治療薬として本剤又はプラセボを投与した結果、全生存期間の中央値は本剤群で 10.2 ヶ月、プラセボ群で 8.0 ヶ月であった。また、層別因子で調整したハザード比は 0.76 [95% CI : 0.63~0.92、p=0.0049、層別ログランク検定（両側）\*] であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

**国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2003 試験）**

抗がん薬による全身治療歴を有する日本人進行性肝細胞癌患者 34 例を対象とした第Ⅱ相多施設共同非盲検単群試験において、二次治療以降の治療薬として本剤を投与した結果、治療薬投与開始後 24 週時の無増悪生存率はソラフェニブを含む 1 又は 2 つの抗がん薬による全身治療歴を有する患者（20 例）では 59.8%（90%CI : 36.06~77.21）であった。

（「V. 5. (7) その他」の項参照）

注意：臨床試験の対象となった患者の前治療歴、肝機能障害の程度等について、電子添文の「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。（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）

\* 層別因子は、ランダム化で用いた肝細胞癌の病因 [B 型肝炎ウイルス (HBV) [C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染の有無は問わない]、HCV [非 HBV]、その他]、地域 (アジア、その他の地域)、並びに肝外進展及び/又は大血管浸潤の有無とした。

- (5) 重大な副作用として、消化管穿孔、瘻孔、出血、血栓塞栓症、高血圧、可逆性後白質脳症症候群、顎骨壊死、肺炎、腎障害、肝不全、肝機能障害、骨髄抑制、虚血性心疾患、不整脈、心不全、横紋筋融解症、間質性肺疾患、手足症候群、創傷治癒遅延、重度の下痢、動脈解離があらわれることがある。

また、主な副作用（10%以上）として、下痢、食欲減退、悪心、口内炎、嘔吐、腹痛、発疹、疲労、味覚異常、体重減少、甲状腺機能低下症、発声障害、粘膜の炎症、無力症の発現が報告された。

（「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料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（「I. 6. RMP の概要」の項参照）	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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

（2024 年 2 月時点）

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6.RMP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

### ■医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・消化管穿孔、瘻孔</li> <li>・出血</li> <li>・血栓塞栓症</li> <li>・高血圧</li> <li>・創傷治癒合併症</li> <li>・可逆性後白質脳症症候群</li> <li>・腎障害</li> <li>・肝不全、肝機能障害</li> <li>・顎骨壊死</li> <li>・重度の下痢</li> <li>・手足症候群</li> <li>・骨髄抑制</li> <li>・睇炎</li> <li>・虚血性心疾患、不整脈、心不全</li> <li>・間質性肺疾患</li> <li>・横紋筋融解症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑</li> <li>・胆嚢炎</li> <li>・副腎機能障害</li> <li>・肝機能障害患者における安全性</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・一般使用成績調査「腎細胞癌」</li> <li>・特定使用成績調査「肝細胞癌」</li> </ul>
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

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すること。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

カボメティクス錠 20mg

カボメティクス錠 60mg

#### (2) 洋名

CABOMETYX tablets 20mg

CABOMETYX tablets 60mg

#### (3) 名称の由来

本剤の一般名である"CABO"と、ターゲットキナーゼの一つである"MET"に由来している。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

カボザンチニブリンゴ酸塩（JAN）

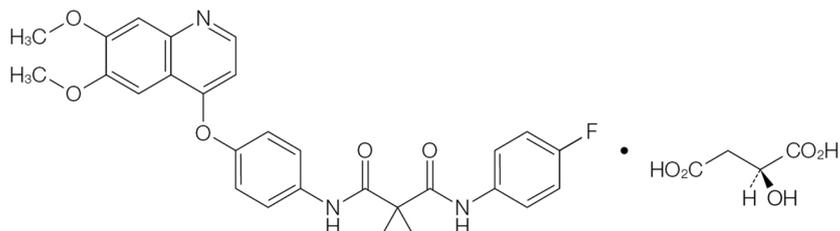
#### (2) 洋名（命名法）

Cabozantinib Malate（JAN）

#### (3) ステム（stem）

チロシンキナーゼ阻害薬：-tinib

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>・C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

分子量：635.59

### 5. 化学名（命名法）又は本質

*N*-{4-[(6,7-Dimethoxyquinolin-4-yl)oxy]phenyl}-*N'*-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide  
mono-(2*S*)-malate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：XL184

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

カボザンチニブリンゴ酸塩は白色～ほとんど白色の固体である。

##### (2) 溶解性

メチルエチルケトンに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

##### ■各種溶媒に対する溶解度

溶媒	溶解度 (mg/mL)
水	0.03
メチルエチルケトン	0.3

##### ■各種 pH における溶解度

pH	溶解度 (μg/mL)
pH3	約 100
pH4 以上	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 185.4℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：6.32（滴定法）

##### (6) 分配係数

log P：3.96（オクタノール/水）

log D<sub>7.4</sub>：3.92（pH=7.4）

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	—	二重のポリエチレン袋（密閉）/高密度ポリエチレンドラム（密栓）	36 ヶ月	遺伝毒性不純物である XL184-1-1 及び XL184-1-4 に経時的な増加が認められた。その他のすべての項目については 36 ヶ月まで規格内であった。
加速試験	40℃	75% RH	—		6 ヶ月	遺伝毒性不純物である XL184-1-1 及び XL184-1-4 に経時的な増加が認められた。その他のすべての項目については 6 ヶ月まで規格内であった。
光安定性試験	—	—	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	無包装	総照度： 120 万 lx・h  総近紫外線放射エネルギー： 200W・h/m <sup>2</sup>	遺伝毒性不純物である XL184-1-1 の経時的な増加（規格内）が認められたが、商用の包装形態（二重のポリエチレン袋／高密度ポリエチレンドラム）では、総照度 120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> まで、XL184-1-1 も増加しなかった。その他のすべての項目についても規格内であった。
			キセノンランプ	二重のポリエチレン袋（密閉）/高密度ポリエチレンドラム（密栓）		

測定項目：性状、含量、純度試験（類縁物質及び遺伝毒性不純物）、水分、結晶形（長期保存試験及び加速試験のみ）

## 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

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（絶対検量線法）

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		カボメティクス錠 20mg	カボメティクス錠 60mg
剤形		円形のフィルムコーティング錠	楕円形のフィルムコーティング錠
錠剤の色		黄色	黄色
形状	上面		
	下面		
	側面		
大きさ (mm)		約 5.6 (直径)	約 11.3 (長径) 約 6.3 (短径)
厚さ (mm)		約 3.8	約 5.0
質量 (mg)		83.2	249.6

#### (3) 識別コード

カボメティクス錠 20mg : XL 20

カボメティクス錠 60mg : XL 60

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	カボメティクス錠 20mg	カボメティクス錠 60mg
有効成分	1錠中 カボザンチニブリンゴ酸塩として、 25.34mg (カボザンチニブとして 20mg)	1錠中 カボザンチニブリンゴ酸塩として、 76.03mg (カボザンチニブとして 60mg)
添加剤	結晶セルロース、無水乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色三二酸化鉄	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤特有の分解生成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

カボメティクス錠 20mg 及び 60mg の安定性はいずれも以下のとおりであった。

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	—	PTP 包装	36 ヶ月	規格内
加速試験	40℃	75%RH	—	PTP 包装	6 ヶ月	規格内
光安定性試験	—	—	白色蛍光ランプ及び 近紫外蛍光ランプ*1	無包装	120 万 lx・h 以上及び 200W・h/m <sup>2</sup> 以上*1	規格内

測定項目：性状、含量、純度試験（類縁物質及び遺伝毒性不純物）、水分、溶出性

\*1：総近紫外線放射エネルギーは「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン：平成 9 年 5 月 28 日薬審第 422 号」のキニーネ化学光量測定システム（オプション 2）に準拠して測定し、総照度 120 万 lx・h で総近紫外線エネルギーが 200W・h/m<sup>2</sup>であることを確認した。

■無包装状態の安定性

カボメティクス錠 20mg 及び 60mg を 30℃/75%RH あるいは 40℃/75%RH で保存した場合、2 週間後以降、水分について増加が認められたものの、その他の外観、類縁物質、含量、溶出性については、30℃/75%RH では 6 ヶ月後、40℃/75%RH では 3 ヶ月後まで、特に問題となる変化は認められなかった。

保存条件：30℃/75%RH（高密度ポリエチレン容器・開栓）

カボメティクス錠 20mg（Lot No.：CCFZT）

測定項目	イニシャル	2 週間	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観 (色調・形状)	黄色の円形の フィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (総量) (%)	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満
含量 (%)	99.7	100.8	98.8	101.6	99.7	101.0
水分 (%)	1.30	4.94	5.09*	5.41*	5.04*	4.72
溶出性	適合	適合	適合	適合	適合	適合

\*承認された製剤規格の範囲外

カボメティクス錠 60mg (Lot No. : CCFZS)

測定項目	イニシャル	2週間	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観 (色調・形状)	黄色の楕円形の フィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (総量) (%)	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満
含量 (%)	98.3	100.2	98.2	100.6	100.3	100.9
水分 (%)	1.13	5.12*	5.31*	5.51*	5.31*	4.82
溶出性	適合	適合	適合	適合	適合	適合

\*承認された製剤規格の範囲外  
(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

保存条件：40℃/75%RH (高密度ポリエチレン容器・開栓)

カボメティクス錠 20mg (Lot No. : CCFZT)

測定項目	イニシャル	2週間	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観 (色調・形状)	黄色の円形の フィルム コーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (総量) (%)	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満
含量 (%)	99.7	101.3	98.6	102.0	99.6
水分 (%)	1.30	5.05*	5.13*	5.48*	4.46
溶出性	適合	適合	適合	適合	適合

\*承認された製剤規格の範囲外

カボメティクス錠 60mg (Lot No. : CCFZS)

測定項目	イニシャル	2週間	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
外観 (色調・形状)	黄色の楕円形の フィルムコーテ ィング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (総量) (%)	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満
含量 (%)	98.3	100.9	98.4	100.9	99.4
水分 (%)	1.13	5.34*	5.72*	5.44*	5.11*
溶出性	適合	適合	適合	適合	適合

\*承認された製剤規格の範囲外  
(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

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)

該当しない

9. 溶出性

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**

カボメテイクス錠 20mg

PTP 30錠 (10錠×3)

カボメテイクス錠 60mg

PTP 10錠 (10錠×1)

**(3) 予備容量**

該当しない

**(4) 容器の材質**

PTP シート、紙箱

**11. 別途提供される資材類**

該当資料なし

**12. その他**

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

### 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

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

- 5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 「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。特に、前治療歴がない患者への本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。[17.1.1-17.1.4 参照]

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

- 5.3 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.4 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.5 臨床試験の対象となった患者の前治療歴、肝機能障害の程度等について、「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。[17.1.5、17.1.6 参照]

<解説>

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

- 5.1 腎細胞癌に対する本剤の術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 本剤投与の適応となる患者の選択に当たっては、電子添文の「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行うこと。  
前治療歴がない患者への本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

腎細胞癌に対する本剤の有効性及び安全性を評価した国内外臨床試験の対象患者を以下に示す。

#### 単独投与

国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2001 試験）：

- ・血管新生阻害剤（スニチニブ、パゾパニブ等）による治療後に増悪した、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者

国際共同第Ⅲ相試験（METEOR 試験）：

- ・血管新生阻害剤（スニチニブ、パゾパニブ等）による治療後に増悪した、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者

海外第Ⅱ相試験（CABOSUN 試験）：

- ・化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者

#### 併用投与

日本が参加した国際共同第Ⅲ相試験（CA2099ER 試験）：

- ・化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

- 5.3 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.4 肝細胞癌に対する本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.5 本剤投与の適応となる患者の選択に当たっては、電子添文の「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行うこと。

肝細胞癌に対する本剤の有効性及び安全性を評価した国内外臨床試験の対象患者を以下に示す。

**国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2003 試験）：**

- ・全身化学療法歴を有する Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者  
 コホート A：ソラフェニブによる治療歴を有する患者  
 コホート B：ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者
- ・ベースライン時の Child-Pugh 分類は、いずれのコホートでもすべての被験者で A であった。

**国際共同第Ⅲ相試験（CELESTIAL 試験）：**

- ・ソラフェニブによる治療歴を有し、全身化学療法後に増悪した Child-Pugh 分類 A の切除不能な肝細胞癌患者

**3. 用法及び用量**

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量		
販売名	効能又は効果	用法及び用量
カボメティクス錠 20mg	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
	がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌	通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
カボメティクス錠 60mg	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌	通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<解説>

〈効能共通〉

食事の影響を受けるため、空腹時に経口投与する。（「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

本剤の単独投与において開始用量 60mg を減量した場合の有効性及び安全性は確認されていないので、開始用量はカボザンチニブとして 60mg とすること。また、本剤とニボルマブの併用投与においては、開始用量 40mg を増量又は減量した場合の有効性及び安全性は確認されていないので、開始用量はカボザンチニブとして 40mg とすること。

副作用発現時の休薬、減量又は中止については、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

開始用量 60mg を減量した場合の有効性及び安全性は確認されていないので、開始用量はカボザンチニブとして 60mg とすること。また、副作用発現時の休薬、減量又は中止については、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

単独投与

日本人固形がん患者を対象に、最大耐量及び第Ⅱ相試験での推奨用量の決定を目的とした第Ⅰ相試験（XL184-014 試験）並びに腎細胞癌以外の疾患を対象とした海外第Ⅰ相試験（XL184-001 試験）の結果を踏まえて、腎細胞癌を対象とした主要な試験である海外第Ⅱ相試験（A031203 試験；CABOSUN 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（XL184-308 試験；METEOR 試験）及び国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2001 試験）での開始用法及び用量を本剤 60mg（遊離塩基重量）1日1回投与と決定した。また、有害事象が発現した場合には、治験実施計画書に規定した用量調整基準に基づき減量又は休薬を可とした。患者の状態により適宜 20mg ずつ減量することを推奨した。

これら腎細胞癌患者を対象とした CABOSUN 試験及び METEOR 試験において良好な安全性及び臨床的に意義のある有効性が示され、また、Cabozantinib-2001 試験においても、日本人腎細胞癌患者での忍容性、安全性及び有効性が示されたことから、本剤の用法及び用量を「通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

併用投与

未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とし、本剤とニボルマブの併用療法の有効性及び安全性を評価した国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER；CA2099ER 試験）での用法及び用量は、難治性転移性尿路上皮癌及びその他の尿生殖器腫瘍患者を対象として本剤及びニボルマブの2剤併用療法等の有効性及び安全性を評価した第Ⅰb/Ⅱ相試験（CTEP-9681 試験）の結果を踏まえて、本剤 40mg、1日1回、経口投与及びニボルマブ 240mg、2週間間隔、静脈内投与と設定した。

CA2099ER 試験において、本剤とニボルマブの併用療法の安全性及び臨床的に意義のある有効性が示された。また、日本人集団の安全性プロファイルに関して、全体集団と比較して大きな差異はないと考えられたことから、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」での本剤とニボルマブとの併用療法の用法及び用量を「ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

#### 〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

最大耐量を決定した海外第Ⅰ相試験（XL184-001 試験）、肝細胞癌以外の疾患を対象とした臨床試験及び肝細胞癌患者を対象とした臨床試験結果を踏まえて、肝細胞癌を対象とした主要な試験である国際共同第Ⅲ相試験（XL184-309 試験；CELESTIAL 試験）及び国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2003 試験）の開始用法及び用量を本剤 60mg（遊離塩基重量）1日1回投与と設定した。有害事象が発現した場合には、治験実施計画書に規定した用量調整基準に基づき減量又は休薬を可とした。患者の状態により適宜 20mg ずつ減量することを推奨した。

進行肝細胞癌患者を対象とした CELESTIAL 試験において良好な安全性及び臨床的に意義のある有効性が示され、Cabozantinib-2003 試験においても、日本人進行肝細胞癌患者での忍容性、安全性及び有効性が示されたことから、本剤の用法及び用量を「通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

#### （「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「V. 5. 臨床成績」の項参照）

注意：本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は「通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は「通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

#### 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 食後に本剤を投与した場合、 $C_{max}$  及び AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1 参照]
- 7.2 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

###### 減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量	
	本剤単独投与の場合	ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合
通常投与量	60mg/日	40mg/日
1段階減量	40mg/日	20mg/日
2段階減量	20mg/日	20mg/日を隔日投与
中止	20mg/日で忍容不能な場合、投与を中止する。	20mg/日の隔日投与で忍容不能な場合、投与を中止する。

###### 副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与下の肝機能障害	ALT 若しくは AST が基準値上限の3倍超 5倍以下に増加、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超 3倍以下の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで1段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。
	ALT 又は AST が基準値上限の5倍超 8倍以下に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以下の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。
	ALT 若しくは AST が基準値上限の8倍超、又は ALT 若しくは AST が基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで1段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（単独投与の場合は休薬前の用量まで再増量可）。
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで1段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（単独投与の場合は休薬前の用量まで再増量可）。
	Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 に準じる。

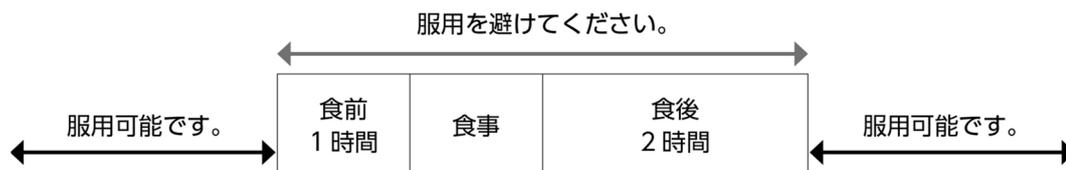
- 7.3 20mg 錠と 60mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、60mg を投与する際には 20mg 錠を使用しないこと。

###### 〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

- 7.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

<解説>

7.1 食事の影響を避けるため、患者に対し、食事の1時間前から食後2時間までの間は本剤の服用を避けるように指導すること。

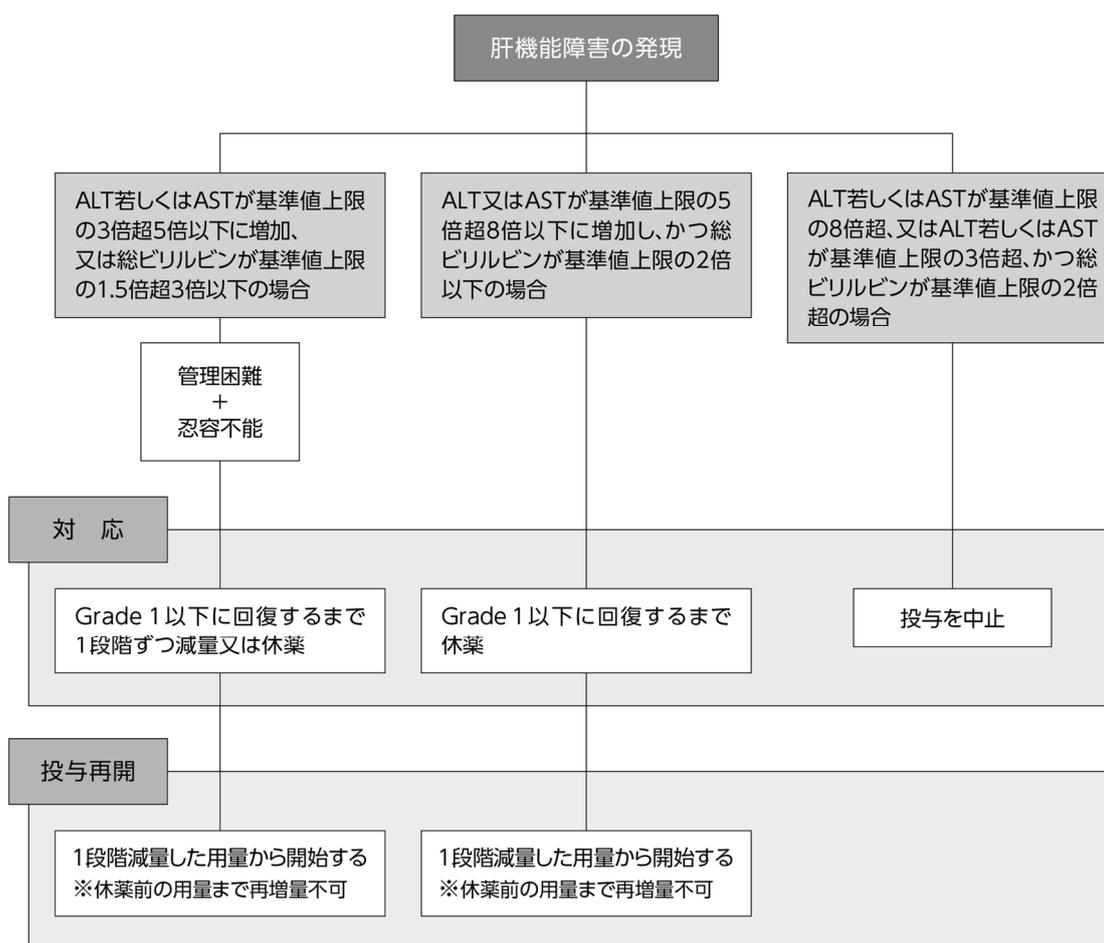


「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項1)を参照すること。

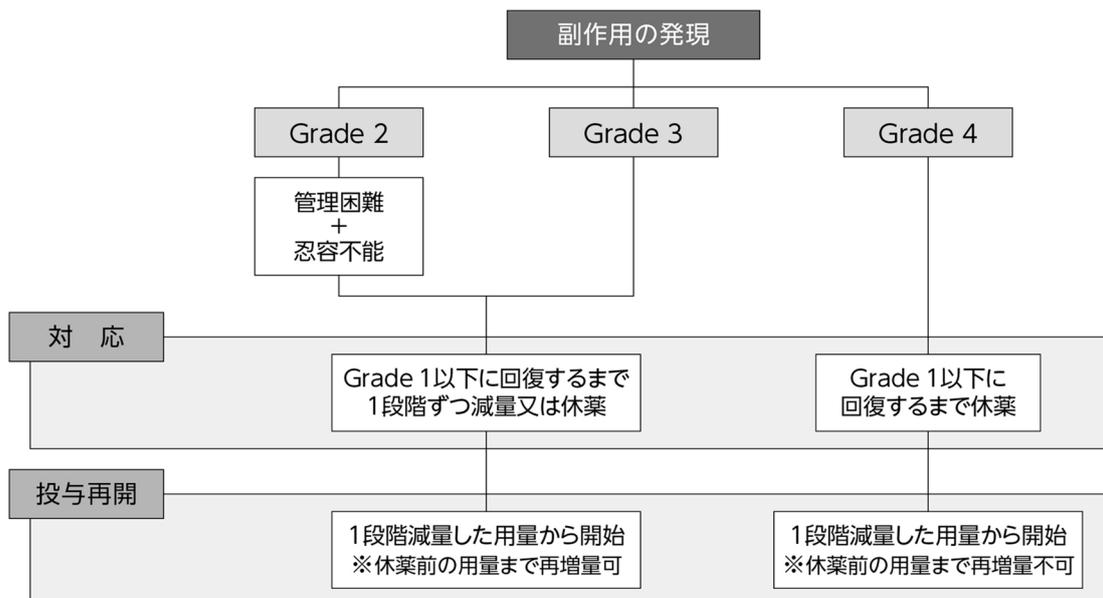
7.2 本剤の投与により副作用が発現した場合には、次のフローチャートを参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。

■副作用発現時の休薬・減量・中止フローチャート

ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与下の肝機能障害



ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与下の肝機能障害以外の副作用



7.3 本剤の 20mg 錠と 60mg 錠のヒト生物学的同等性試験は実施しておらず、両製剤間の生物学的同等性は確認していない。そのため、60mg を投与する際には、20mg 錠を使用しないよう注意すること。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

#### 単独投与

#### ■評価資料

地域	相試験番号	対象(例数) <sup>a)</sup>	目的	デザイン	用法・用量 <sup>b)</sup>
海外	国際共同第Ⅲ相 XL184-308 (METEOR 試験)	腎細胞癌(二次治療以降) (658 例)	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 非盲検 実薬対照	1 日 1 回投与 本剤 60mg (錠剤) エベロリムス 10mg (錠剤)
	第Ⅱ相 A031203 (CABOSUN 試験)	腎細胞癌(一次治療) (157 例)	有効性 安全性	ランダム化 非盲検 実薬対照	1 日 1 回投与 本剤 60mg (錠剤) スニチニブ 50mg(カプセル剤)
国内	第Ⅰ相 XL184-014	固形がん (43 例)	安全性 忍容性 MTD RP2D 薬物動態 予備の有効性	非盲検 用量漸増 反復投与	1 日 1 回投与 用量漸増期： 40、60、80mg (カプセル剤) 40、60mg (錠剤) 非小細胞肺癌拡大評価期： 60mg (錠剤)
	第Ⅱ相 Cabozantinib- 2001	腎細胞癌(二次治療以降) (35 例)	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 単群	1 日 1 回投与 60mg (錠剤)

MTD：最大耐量、RP2D：第Ⅱ相試験推奨用量、a) ランダム化あるいは登録例数 b) 本剤の用量は遊離塩基重量表記

#### ■参考資料

地域	相試験番号	対象(例数) <sup>a)</sup>	目的	デザイン	用法・用量 <sup>b)</sup>
海外	第Ⅰ相 XL184-001	進行性がん (甲状腺髄様癌患者の部分集団を含む) (85 例)	安全性 忍容性 MTD DLT 薬物動態 予備の有効性	非ランダム化 非盲検 用量漸増	間欠投与(1 日 1 回 5 日間投与、 9 日間休薬)： 0.064～9.22mg/kg (散剤) 1 日 1 回連日投与： 140mg 又は 212mg (散剤) 140mg 又は 200mg (カプセル剤)
	第Ⅱ相 XL184-203	去勢抵抗性前立腺癌、卵巣癌、 非小細胞肺癌、 肝細胞癌、黒色腫、乳癌、胃癌 ／食道胃接合部癌、小細胞肺癌、 膵臓癌、去勢抵抗性前立腺癌、 卵巣癌 (526 例)	安全性 有効性 薬物動態	ランダム化 治療中止試験	1 日 1 回投与 導入期(12 週間)： 本剤 100mg (カプセル剤) ランダム化期： 本剤 100mg (カプセル剤) プラセボ (カプセル剤) 非盲検継続投与期： 本剤 100mg (カプセル剤)
				非ランダム化 拡大試験	100mg 又は 40mg (カプセル剤) 1 日 1 回投与
第Ⅰ相 XL184-004	健康成人 (56 例)	食事の影響 検討	非盲検 ランダム化 単回投与 2 期クロス オーバー	140mg (カプセル剤) を空腹時 又は食後に各期単回投与	

MTD：最大耐量、DLT：用量制限毒性、a) 安全性解析対象集団 b) 本剤の用量は遊離塩基重量表記

注意：本剤のカプセル剤及び散剤は本邦未承認

注意：本剤の承認された効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」である。また、本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ(遺伝子組換え)と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

地域	相 試験番号	対象 (例数) a)	目的	デザイン	用法・用量 b)
海外	第 I 相 XL184-010	健康成人 (77 例)	錠剤及びカプセル剤の生物学的同等性の検討	非盲検 ランダム化単 回投与 2 剤 2 期クロ スオーバー	140mg(錠剤)又は 140mg(カ プセル剤)を各期単回投与
	第 I 相 XL184-016	健康成人 (53 例)	N-1 及び N-2 結晶形の生 物学的同等 性の検討	非盲検 ランダム化単 回投与 2 剤 2 期クロ スオーバー	80mg (以下のカプセル剤)を 各期単回投与
	第 I 相 XL184-012	健康成人男性 (8 例)	マスバラン ス検討	非盲検 単回投与	140mg [ <sup>14</sup> C 標識、100µCi] (液剤) 単回投与
	第 I 相 XL184-020	健康成人 (63 例)	薬物動態の 用量線形性 の検討	非盲検 ランダム化 単回投与 並行群間比較	単回投与 第 1 群: 20mg (錠剤) 第 2 群: 40mg (錠剤) 第 3 群: 60mg (錠剤)
	第 I 相 XL184-003	肝機能障害患者 及び健康成人 (26 例)	薬物動態に対 する肝機能障 害の影響検討	非盲検 単回投与 並行群間比較	60mg (カプセル剤) 単回投与
	第 I 相 XL184-017	腎機能障害患者 及び健康成人 (32 例)	薬物動態に対 する腎機能障 害の影響検討	非盲検 単回投与 並行群間比較	60mg (カプセル剤) 単回投与
	第 I 相 XL184-006	健康成人 (28 例)	CYP3A4 誘導 剤リファンピ シンの薬物 相互作用検討	非盲検 2 剤投与単一 シーケンス	本剤 140mg (カプセル剤) 単回投与 リファンピシン 600mg(カ プセル剤) 1 日 1 回反復投与
	第 I 相 XL184-007	健康成人 (28 例)	CYP3A4 阻 害剤ケトコ ナゾールと の薬物相互 作用検討	非盲検 2 剤投与単一 シーケンス	本剤 140mg (カプセル剤) 単 回投与 ケトコナゾール 400mg(カ プセル剤) 1 日 1 回反復投与
	第 I 相 XL184-008	分化型甲状腺癌 及び腎細胞癌 (40 例)	CYP2C8 基質 ロシグリタゾ ンとの薬物相 互作用検討 有効性及び安 全性の検討	非盲検 2 剤投与単一 シーケンス	本剤 140mg (カプセル剤) を Day2 から 1 日 1 回投与 ロシグリタゾン 4mg を Day1 に 1 回、Day22 に 1 回の計 2 回投与
	第 I 相 XL184-018	健康成人 (22 例)	エソメプラ ゾールとの 薬物相互作 用検討有効 性及び安全 性の検討	非盲検 2 剤投与単一 シーケンス	100mg (錠剤) 単回投与
第 III 相 XL184-301	甲状腺髄様癌 (323 例)	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	1 日 1 回投与 本剤 140mg (カプセル剤) プラセボ (カプセル剤)	

a) 安全性解析対象集団 b) 本剤の用量は遊離塩基重量表記

注意: 本剤のカプセル剤及び液剤は本邦未承認

注意: 本剤の承認された効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」である。また、本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## 併用投与

### ■ 評価資料

地域	相 試験番号	対象 (例数) <sup>a)</sup>	目的	デザイン	用法・用量 <sup>b)</sup>
国際 共同	第Ⅲ相 ONO-4538-81/ CA2099ER (CA2099ER 試験)	未治療の進行性 又は転移性の淡 明細胞型腎細胞 癌患者 (651 例、日本人 46 例)  ニボルマブと本 剤併用群 (323 例、日本人 22 例) スニチニブ群 (328 例、日本人 24 例)	有効性 安全性	ランダム化 非盲検 実薬対照	ニボルマブ 240mg 静脈内 投与 2 週間間隔 + 本剤 40mg 1 日 1 回経口投与 スニチニブ 50mg 1 日 1 回 経口投与 4 週間後、2 週間 休薬 (6 週間 1 サイクル)

a) 有効性評価対象集団 b) 本剤の用量は遊離塩基重量表記

注意：本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

注意：ニボルマブの (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」である。

## 〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

### ■ 評価資料

地域	相 試験番号	対象 (例数)	目的	デザイン	用法・用量 <sup>d)</sup>
海外	第Ⅱ相 XL184-203RDT	肝細胞癌コホ ート： 肝細胞癌 (二次 治療以降) (41 例) <sup>a)</sup>	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化治 療中止	1 日 1 回投与 導入期 (12 週間)： 本剤 100mg (カプセル剤) ランダム化期： 本剤 100mg (導入期終了時 点と同用量) 又はプラセボ (カプセル剤)
	国際共同第Ⅲ相 XL184-309 CELESTIAL 試験	肝細胞癌 (二次 治療以降) (707 例) <sup>b)</sup>	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	1 日 1 回投与 本剤 60mg (錠剤) プラセボ (錠剤)
国内	第Ⅱ相 Cabozantinib-2003	肝細胞癌 (二次 治療以降) (34 例) <sup>c)</sup>	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 単群	1 日 1 回投与 60mg (錠剤)

a) 安全性解析対象集団 b) ITT (intent-to-treat) population c) FAS (full analysis set) d) 本剤の用量は遊離塩基重量表記

注意：本剤のカプセル剤は本邦未承認

注意：本剤の承認された効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」である。また、〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## (2) 臨床薬理試験

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

### (3) 用量反応探索試験

#### 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

##### 国内第 I 相試験 (XL184-014 試験) <sup>1)</sup>

目的	日本人の進行性又は転移を有する固形がん患者を対象に、カボザンチニプリング酸塩（以下、本剤）を 1 日 1 回、反復経口投与したときの最大耐量（MTD）及び第 II 相試験での推奨用量（RP2D）又は至適用量範囲を決定する。
評価例数	43 例（用量漸増期：23 例、NSCLC 拡大評価期：20 例）
試験デザイン	第 I 相非盲検用量漸増反復投与試験
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20 歳以上の患者</li> <li>・ 以下の基準を満たす患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 標準治療に対して無効又は標準治療法がない、進行性又は転移を有する固形がん患者</li> <li>2. 組織学的又は細胞学的に固形がんと診断された患者</li> </ol> </li> <li>・ 細胞障害性化学療法（臨床試験用を含む）の最終実施日又は生物学的製剤（例：サイトカイン、抗体）の最終投与日から 4 週間以上経過している患者。ニトロソウレア系薬剤、マイトマイシン C 及びドキシソルビシンリポソーム製剤については最終投与日から 6 週間以上経過している患者</li> <li>・ 低分子キナーゼ阻害剤の最終投与日又はホルモン療法の最終実施日（いずれも臨床試験用を含む）から本剤の初回投与前までの期間が、28 日間以上又は当該化合物若しくは活性代謝物の半減期の 5 倍以上（いずれか短い方）である患者 注：前立腺癌患者で黄体形成ホルモン放出ホルモン又はゴナドトロピンアゴニストの投与を受けている場合、及び完全切除施行後の乳癌患者で内分泌療法を受けている場合は当該治療の継続を許容する。</li> <li>・ NSCLC 拡大コホートに登録する患者については、以下の基準に該当する者             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 病理学的又は細胞学的にステージ IIIb 又はステージ IV の NSCLC と診断され、RECIST version 1.0 (RECIST 1.0) に基づき測定可能病変を有する患者</li> <li>2. 以下のいずれかについて、文書による記録が確認できる者                 <ol style="list-style-type: none"> <li>i EGFR 遺伝子変異及び EGFR 阻害剤による治療歴（コホート 1E）</li> <li>ii KRAS 遺伝子変異（コホート 2E）</li> <li>iii ALK 融合遺伝子（かつ ALK 阻害剤による治療歴を有する）、RET 融合遺伝子又は ROS 融合遺伝子が陽性（コホート 3E）</li> </ol> </li> </ol> </li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 試験期間中及び本剤の最終投与から 4 ヶ月後まで、医学的に有効な方法による避妊を実施する意思がない、又は実施できない妊娠可能な女性</li> <li>・ 禁止されている方法を用いて避妊を実施している妊娠可能な女性</li> <li>・ 妊娠中の女性又は授乳中の女性</li> <li>・ 本試験への登録時又は本剤の初回投与前の妊娠検査結果が陽性の女性</li> <li>・ パートナーが妊娠可能な女性の場合で、試験期間中及び本剤の最終投与から 4 ヶ月後まで医学的に有効な方法による避妊を実施しない生殖能力を有する男性</li> <li>・ 本剤の初回投与前 2 週以内に骨転移に対して放射線療法を受けた患者。本剤の初回投与前 4 週以内にその他の外照射療法を受けた患者。本剤の初回投与前 6 週以内に放射性核種による全身治療を受けた患者。過去の放射線療法に起因する臨床的に問題となる合併症が持続している患者</li> <li>・ 過去に脳転移又は硬膜外転移が確認されている患者。ただし、放射線療法及び／又は手術（放射線手術を含む）により適切に治療され、かつ本剤の初回投与前の少なくとも 4 週間、症状が安定している場合は除外しない。本剤の初回投与前時点で神経学的に無症状であり、かつ副腎皮質ステロイドによる治療を受けていない場合は除外しない。</li> <li>・ NSCLC 拡大コホート：本剤の初回投与前 2 年以内に NSCLC 以外の悪性腫瘍と診断された患者。ただし、表在性皮膚癌又は限局性の低悪性度腫瘍（例：上皮内癌、粘膜内癌）と診断された患者で、全身治療を実施せず根治したと判断される場合は除外しない。</li> <li>・ コントロール不良かつ臨床的に問題となる疾患を併発している患者</li> </ul>

注意：本剤の承認された効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」である。また、本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

投与方法・投与量及び投与期間	<p>本試験では本剤の2種のカプセル剤（20mg カプセル、80mg カプセル）及び2種の錠剤（20mg 錠、60mg 錠）を使用した。</p> <p>用量漸増期： カプセル剤コホートの用量レベルを20、40、60及び80mg、錠剤コホートの用量レベルを20、40及び60mgとし、1日1回、経口投与した。</p> <p>カプセル剤及び錠剤コホートとも最初に3例を登録した。開始用量として40mgを投与し、規定に従って、用量の増減を行った。</p> <p>NSCLC 拡大評価期： 本剤（錠剤）60mgを1日1回、経口投与した。</p>
評価項目	<p>有効性評価項目： 腫瘍縮小効果</p> <p>安全性評価項目： 身体所見、バイタルサイン、身長及び体重、12誘導心電図、ECOG PS、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、甲状腺機能検査、血清妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）並びに血液凝固検査</p> <p>薬物動態： 血漿中カボザンチニブ濃度</p>
解析計画	<p>登録されたすべての被験者からなる集団（All Subjects Enrolled set）と本剤の投与を受けたすべての被験者からなる集団（Safety population）が同一であり、Safety populationを有効性及び安全性の解析に用いた。</p> <p>安全性 Safety populationを対象にすべての安全性の解析を行った。</p> <p>有効性 Safety populationを対象に医師判定による最良総合効果及び奏効率（ORR）に基づく腫瘍縮小効果について解析を行った。</p> <p>ORRについてClopper-Pearson法を用いて正確な90%信頼区間（CI）（両側）算出した。</p>

## 1) 患者背景

### ①用量漸増期の被験者

	カボザンチニブカプセル			カボザンチニブ錠		合計 n=23
	40mg n=3	60mg n=6	80mg n=5	40mg n=3	60mg n=6	
年齢中央値（範囲）、歳	64.0 (51~67)	49.5 (32~65)	59.0 (43~64)	65.0 (58~72)	56.5 (41~65)	58.0 (32~72)
性別、n (%)						
男性	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (60.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	16 (69.6)
女性	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (40.0)	0	0	7 (30.4)
ECOG PS、n (%)						
0	1 (33.3)	5 (83.3)	3 (60.0)	0	3 (50.0)	12 (52.2)
1	2 (66.7)	1 (16.7)	2 (40.0)	3 (100.0)	3 (50.0)	11 (47.8)
2	0	0	0	0	0	0

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status

注意：本剤のカプセル剤は本邦未承認

注意：本剤の承認された効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」である。また、本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## ②錠剤の RP2D（60mg）を投与した被験者

	NSCL 拡大コホート n=20	60mg 投与例合計 <sup>a)</sup> n=26
年齢中央値（範囲）、歳	64.5（46～77）	63.0（41～77）
性別、n（%）		
男性	7（35.0）	13（50.0）
女性	13（65.0）	13（50.0）
ECOG PS、n（%）		
0	10（50.0）	13（50.0）
1	10（50.0）	13（50.0）
2	0	0

a) 用量漸増期の 6 例を含む。

NSCL : non-small cell lung cancer

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status)

## 2) 有効性の結果

### 腫瘍縮小効果 [最良総合効果及び奏効率（ORR）]

#### ①用量漸増期の被験者

がん種の内訳は NSCLC が 39.1%（9/23 例）で最も多く、次いで消化管間質腫瘍 [17.4%（4/23 例）]、直腸癌 [13.0%（3/23 例）] であった。NSCLC の組織分類はすべて腺癌であった。

23 例中 22 例がベースライン時に測定可能病変を有していた。

全体の最良総合効果の内訳は、PR が 4 例（17.4%）、SD が 18 例（78.3%）、PD が 1 例（4.3%）であった。PR と判定された 4 例は、いずれもカプセル剤コホート（40、60 及び 80mg）の被験者であり、主診断はすべて NSCLC であった。ORR は全体で 17.4%（90%CI : 6.2～35.5）であった。

標的病変のサイズ縮小はカプセル剤及び錠剤のすべての用量コホートで認められ、すべての NSCLC 患者では効果が確定した。更に、甲状腺髄様癌及び NSCLC の各 1 例では、後続の評価で確定はされなかったものの、最大 30%以上の標的病変の縮小が認められた。

PR と判定された NSCLC の 4 例では、標的病変の最大変化率の範囲は -33.0%～-41.3%であり、最初の奏効判定から PD までの期間の範囲は 12.4～63.9 週間であった。最良総合効果がいずれも SD であった消化管間質腫瘍の 4 例では、本剤の初回投与から PD までの期間の範囲は 28.4～89.9 週間であった。最良総合効果が SD であり、PD が認められなかった胸腺癌の 1 例（本剤投与期間：156.1 週間）では、最終の腫瘍評価まで SD が持続しており、本試験終了時まで本剤の投与を継続していた。最良総合効果にかかわらず、PD と判定されたすべての被験者では、本剤の初回投与から PD までの期間の範囲は 4.0～89.9 週間であった。

注意：本剤のカプセル剤は本邦未承認

注意：本剤の承認された効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」である。また、本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## ②錠剤の RP2D (60mg) を投与した被験者

がん種の内訳は、ほとんどが NSCLC [92.3% (24/26 例)] であった。このうち 4 例は用量漸増期、残りの 20 例は NSCLC 拡大コホートの被験者であった。その他のがん種は直腸癌及び膵臓癌であった。また、NSCLC 拡大コホートの 20 例中 15 例はコホート 1E に組み入れられており、EGFR 遺伝子変異が確認された。NSCLC の組織分類は、すべて腺癌であった。

用量漸増期の錠剤 60mg コホートの 1 例を除き、26 例中 25 例がベースライン時に測定可能病変を有していた。

全体の最良総合効果の内訳は、PR が 4 例 (15.4%)、SD が 22 例 (84.6%) であり、最良総合効果が PD の被験者はいなかった。ORR は全体で 15.4% (90%CI : 5.4~31.8)、NSCLC 拡大コホートでは 20% (90%CI : 7.1~40.1) であった。

PR と判定された 4 例はすべて NSCLC 拡大コホート 1E (EGFR 遺伝子変異陽性) の被験者であった。なお、NSCLC 拡大コホートでは、20 例中 15 例の被験者がコホート 1E に登録された。PR と判定された NSCLC 拡大コホートの 4 例では、標的病変の最大変化率の範囲は-43.75%~81.82%であった。最初の奏効判定から PD までの期間の範囲は 13.0~20.3 週間であった。NSCLC 拡大コホートで PD と判定された被験者での本剤の初回投与から PD までの期間の範囲は 8.1~51.0 週間であった。本剤の初回投与から PD までの期間が最長 (51.0 週間) であったのは NSCLC 拡大コホート 3E (RET 融合遺伝子陽性) の 1 例で、最良総合効果は SD であった。本剤の初回投与から PD までの期間の範囲は、全体と NSCLC 拡大コホートで同程度であった。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」である。また、本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## 3) 安全性の結果

### ①用量漸増期の被験者

すべての被験者に副作用が発現した。重篤な副作用の発現割合は全体で 17.4% (4/23 例) であった。Grade 3 又は Grade 4 の副作用の発現割合は全体で 65.2% (15/23 例) であった。Grade 5 の副作用が発現した被験者はいなかった。また、死亡した被験者はいなかった。

全体で最も多く認められた副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (100.0%) であり、次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (95.7%) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (91.3%) であった。

### ②錠剤の RP2D (60mg) を投与した被験者

すべての被験者に副作用が発現した。重篤な副作用の発現割合は全体で 19.2% (5/26 例) であった。Grade 3 又は Grade 4 の副作用の発現割合は全体で 84.6% (22/26 例) であった。NSCLC 拡大コホートの 1 例 (3.8%) に Grade 5 の呼吸不全が発現し、本剤最終投与 30 日以内に死亡した。治験担当医師は、本剤と死亡との因果関係は否定できないと判断した。また、呼吸不全の他の原因として、原疾患の悪化又は虚血性心疾患などの可能性も挙げている。全体で最も多く認められた副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (各 92.3%) であり、次いで手掌・足底発赤知覚不全症候群 (84.6%) であった。

#### 4) 体内動態

定常状態と考えられる投与 19 日目でのカボザンチニブの血漿中曝露量 (AUC<sub>0-last</sub>) は、カプセル剤投与時には 40、60 及び 80mg の用量範囲 (用量比 1 : 1.5 : 2) で用量比例性をやや下回り (曝露量比 1 : 1.2 : 1.8)、また、錠剤投与時には 40 及び 60mg の用量範囲 (用量比 1 : 1.5) で用量比例性をやや上回った (曝露量比 1 : 1.8)。

錠剤 60mg コホートでは、投与 19 日目での平均曝露量 (AUC<sub>0-last</sub>) がカプセル剤 60mg コホートと比較して 31%大きかったが、この差は曝露量の個体間変動の範囲内 [変動係数 (%CV) : それぞれ 33.3%及び 35.6%] であったことから、カプセル剤及び錠剤投与時の曝露量に臨床的に意味のある差はないと考えられた。

注意：本剤のカプセル剤は本邦未承認

注意：本剤の承認された効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」である。また、本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

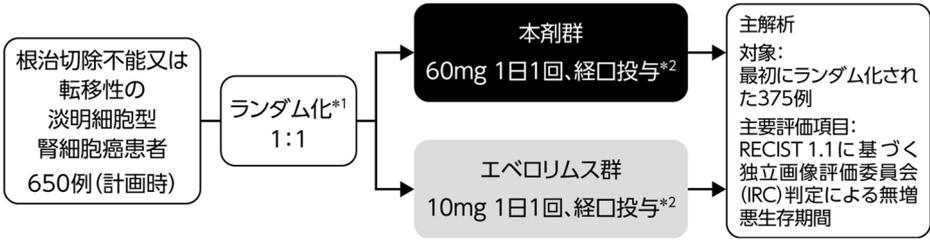
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

単独投与

##### ① 国際共同第Ⅲ相試験 (XL184-308 試験 ; METEOR 試験)<sup>2)</sup> (外国人データ)

目的	血管内皮細胞増殖因子受容体型チロシンキナーゼ阻害剤 (VEGFR-TKI) による治療後に増悪した、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象として、本剤とエベロリムスの有効性及び安全性を比較検討する。
評価例数	658 例 (本剤群 : 330 例、エベロリムス群 : 328 例)
試験デザイン	国際共同第Ⅲ相ランダム化非盲検実薬対照試験
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 同意取得時に 18 歳以上の患者</li> <li>・ 組織学的又は細胞学的に淡明細胞を含む腎細胞癌患者</li> <li>・ 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン 改訂版 version 1.1 (RECIST 1.1) に基づき、測定可能病変を有すると判断された患者</li> <li>・ VEGFR-TKI による前治療歴が 1 ライン以上ある患者 (サイトカイン、モノクローナル抗体及び細胞障害性化学療法を含むその他の抗がん治療による前治療は許容する)</li> <li>・ 直近の VEGFR-TKI による治療で、以下の基準を満たしている患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) VEGFR-TKI 投与期間中に病勢の進行*を認める、又は VEGFR-TKI の投与を 4 週間以上受け、最終投与後 6 ヶ月以内に病勢の進行*を認める</li> <li>b) VEGFR-TKI の最終投与がランダム化前 6 ヶ月以内</li> </ul> </li> <li>・ 前治療により発現した有害事象が臨床的に問題ではない又は支持療法により安定している場合を除き、当該有害事象がベースライン又は米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準 (NCI CTCAE) 第 4.0 版の Grade 1 以下まで回復している患者</li> <li>・ Karnofsky Performance Status (KPS) のスコアが 70%以上の患者</li> <li>・ ランダム化前 10 日以内に実施した以下の臨床検査項目の結果に基づき、適切な臓器機能及び骨髄機能を有すると判断された患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) ヘモグロビンが 9g/dL (90g/L) 以上</li> <li>b) 血清クレアチニンが基準値上限の 2 倍以下又は Cockcroft-Gault の式を用いたクレアチンクリアランス算出値が 30mL/min (0.5mL/sec) 以上</li> </ul> </li> </ul> <p>*病勢の進行は CT 又は MRI を用いて判定された、既存の腫瘍病変の明らかな増大又は新規の腫瘍病変の出現と定義</p>

注意：本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・エベロリムス、その他の特異的若しくは選択的ラパマイシン標的複合体 1/ホスホイノシタイド 3-キナーゼ/AKT 阻害剤、又は本剤による治療歴を有する患者</li> <li>・ランダム化前 2 週以内にいずれかの低分子キナーゼ阻害剤の投与を受けた患者</li> <li>・ランダム化前 4 週以内にいずれかの抗悪性腫瘍作用を有する抗体の投与を受けた患者</li> <li>・ランダム化前 2 週以内に骨転移に対して放射線療法を受けた患者、ランダム化前 4 週以内にその他の外照射療法を受けた患者、ランダム化前 6 週以内に放射性核種による全身治療を受けた患者、過去の放射線療法に起因する臨床的に問題のある合併症が持続している患者</li> <li>・過去に脳転移又は硬膜外転移が確認されている患者</li> <li>・妊娠中又は授乳中の女性</li> </ul>
<p>投与方法・投与量及び投与期間</p>	<p>本剤 60mg (本剤群) 又はエベロリムス 10mg (エベロリムス群) を 1 日 1 回、非盲検下で経口投与した。</p>  <p>*1 ランダム化層別因子は、VEGFR-TKI による前治療歴数 (1 ライン vs. 2 ライン以上) 及び Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) 分類に基づく予後予測因子数 (0 vs. 1 vs. 2 又は 3) とした。</p> <p>*2 薬剤の投与は以下のいずれかに該当するまで継続した: 臨床的ベネフィットを受けていないと判断された場合、許容できない毒性が認められた場合、後続の全身抗がん治療が開始された場合、治験実施計画書に規定された投与中止理由に該当した場合</p>
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目: 無増悪生存期間 [独立画像評価委員会 (IRC) 判定] RECIST 1.1 に基づくランダム化から進行 (PD) 又は死亡 (死因を問わない) のいずれか早い方までの期間</p> <p>副次評価項目: 全生存期間 ランダム化から死亡 (死因を問わない) までの期間</p> <p>奏効率 (IRC 判定): RECIST 1.1 に基づき、最良総合効果が完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) と判定され、かつ最初の判定から 28 日以降に実施した後続の評価で CR 又は PR が確定した患者の割合</p> <p>追加の評価項目 奏効期間、骨スキャンにおける変化、安全性及び忍容性など</p>

注意：本剤の（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

	[解析集団] 有効性及び安全性の解析集団は、下表のように定義した。												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>定義</th> <th>評価項目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Intent-to-treat (ITT) 集団</td> <td>ランダム化されたすべての患者</td> <td>無増悪生存期間の主解析を除く有効性の解析</td> </tr> <tr> <td>Primary endpoint ITT (PITT) 集団</td> <td>最初にランダム化された375例の患者</td> <td>無増悪生存期間の主解析</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象集団</td> <td>治験薬の投与を受けたすべての患者</td> <td>安全性のすべての解析</td> </tr> </tbody> </table>		定義	評価項目	Intent-to-treat (ITT) 集団	ランダム化されたすべての患者	無増悪生存期間の主解析を除く有効性の解析	Primary endpoint ITT (PITT) 集団	最初にランダム化された375例の患者	無増悪生存期間の主解析	安全性解析対象集団	治験薬の投与を受けたすべての患者	安全性のすべての解析
		定義	評価項目										
	Intent-to-treat (ITT) 集団	ランダム化されたすべての患者	無増悪生存期間の主解析を除く有効性の解析										
Primary endpoint ITT (PITT) 集団	最初にランダム化された375例の患者	無増悪生存期間の主解析											
安全性解析対象集団	治験薬の投与を受けたすべての患者	安全性のすべての解析											
[有効性] 主要評価項目： PITT 集団を対象とし、259 件の PD 又は死亡が発生した時点で主解析を行う計画とした。各投与群の無増悪生存期間（中央値）及び 95%信頼区間（CI）は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、層別ログランク検定*1（両側有意水準 0.05）を用いて比較した。また、投与群間のハザード比はランダム化層別因子で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。													
副次評価項目： 全生存期間の中間解析は、無増悪生存期間の主解析と同時点で、ITT 集団を対象として行う計画とした。また、最終解析は 408 件の死亡が発生した時点で実施する計画とした*2。各投与群の全生存期間（中央値）及び 95%CI は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、層別ログランク検定*1（両側有意水準 0.04、Lan-DeMets の方法による O'Brien-Fleming 型の $\alpha$ 消費関数を用いて制御）により比較した。投与群間のハザード比はランダム化層別因子で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。 奏効率の解析は ITT 集団を対象とし、無増悪生存期間の主解析と同時点で行う計画とした。各投与群の点推定値及び正確な 95%CI を算出し、カイ二乗検定（両側有意水準 0.01）により比較を行った。 *1 層別因子は、ランダム化で用いた VEGFR-TKI による前治療歴数（1 ライン vs. 2 ライン以上）及び MSKCC 分類に基づく予後予測因子数（0 vs. 1 vs. 2 又は 3）とした。 *2 全生存期間に関しては、当初の計画では中間解析と最終解析が予定されていたが、中間解析の結果、本剤群で全生存期間の延長傾向が確認されたことから、最終被験者のランダム化から 12 ヶ月以上経過後に 2 回目の中間解析を計画・実施した。これが最終解析と位置づけられたことから、規定の死亡イベント到達後（408 件の死亡が発生した時点）の解析は追加解析として実施された。													
多重性の調整： 本試験では、主要評価項目（無増悪生存期間）及び副次評価項目（全生存期間、奏効率）の検定での多重性を調整するために、固定順検定法及び Bonferroni 法を用いた。はじめに、無増悪生存期間の解析（両側有意水準 0.05）を実施し、本剤群とエベロリムス群の間で統計学的有意差が認められた場合のみ、全生存期間（両側有意水準 0.04）及び奏効率（両側有意水準 0.01）の検定を行う計画とした。													
[安全性] 有害事象は医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）第 17.0 版を用いて読み替え、NCI CTCAE 第 4.0 版を用いて重症度を評価した。													
解析計画													
試験期間	2013 年 8 月 8 日（最初の被験者が登録された日）～2016 年 10 月 2 日（全生存期間の追加解析のデータカットオフ日） [データカットオフ日] 2015 年 5 月 22 日：無増悪生存期間の主解析、全生存期間（中間解析）、奏効率、安全性 2015 年 12 月 31 日：全生存期間（2 回目の中間解析）、安全性 2016 年 10 月 2 日：全生存期間（追加解析）、安全性（最終解析）												

注意：本剤の（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

a) 患者背景 (ITT 集団及び PITT 集団)

患者背景因子	ITT 集団		PITT 集団	
	本剤群 (n=330)	エベロリムス群 (n=328)	本剤群 (n=187)	エベロリムス群 (n=188)
年齢中央値 (範囲)、歳	62.5 (32~86)	62.0 (31~84)	62.0 (36~83)	61.0 (31~84)
性別、n (%)				
男性	253 (77)	241 (73)	142 (76)	130 (69)
女性	77 (23)	86 (26)	45 (24)	57 (30)
欠測データ	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
人種 <sup>a</sup> 、n (%)				
白人	269 (82)	263 (80)	157 (84)	147 (78)
アジア人	21 (6.4)	26 (7.9)	12 (6.4)	20 (11)
黒人又はアフリカ系米国人	6 (1.8)	3 (0.9)	4 (2.1)	2 (1.1)
その他	19 (5.8)	13 (4.0)	10 (5.3)	6 (3.2)
報告なし	15 (4.5)	22 (6.7)	4 (2.1)	12 (6.4)
欠測データ	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
試験実施地域、n (%)				
欧州	167 (51)	153 (47)	83 (44)	84 (45)
北米	118 (36)	122 (37)	76 (41)	64 (34)
アジア太平洋	39 (12)	47 (14)	25 (13)	36 (19)
中南米	6 (1.8)	6 (1.8)	3 (1.6)	4 (2.1)
ランダム化層別因子、n (%)				
VEGFR-TKI 前治療歴数=1	235 (71)	229 (70)	137 (73)	136 (72)
VEGFR-TKI 前治療歴数≥2	95 (29)	99 (30)	50 (27)	52 (28)
MSKCC 予後予測因子数=0 (favorable) <sup>b</sup>	150 (45)	150 (46)	80 (43)	83 (44)
MSKCC 予後予測因子数=1 (intermediate)	139 (42)	135 (41)	80 (43)	75 (40)
MSKCC 予後予測因子数=2/3 (poor)	41 (12)	43 (13)	27 (14)	30 (16)
KPS <sup>c</sup> 、n (%)				
100%	99 (30)	74 (23)	57 (30)	35 (19)
90%	127 (38)	142 (43)	72 (39)	81 (43)
80%	75 (23)	90 (27)	43 (23)	56 (30)
70%	29 (8.8)	22 (6.7)	15 (8)	16 (8.5)
IRC 判定による転移部位、n (%)				
内臓	241 (73)	245 (75)	139 (74)	142 (76)
肺	204 (62)	212 (65)	115 (61)	126 (67)
肝臓	88 (27)	103 (31)	52 (28)	58 (31)
脳	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (1.1)	1 (0.5)
リンパ節	206 (62)	199 (61)	124 (66)	110 (59)
腎臓	70 (21)	66 (20)	46 (25)	36 (19)
骨 (CT 又は MRI)	77 (23)	65 (20)	39 (21)	32 (17)
その他	23 (7)	21 (6.4)	16 (8.6)	10 (5.3)
腫瘍径和の中央値 (範囲)、mm	65.2 (0~291)	65.0 (0~258)	70.0 (0~291)	77.0 (0~231)

VEGFR-TKI：血管内皮細胞増殖因子受容体型チロシンキナーゼ阻害剤、MSKCC：Memorial Sloan Kettering Cancer Center、KPS：Karnofsky Performance Status

a 人種の申告は複数選択も可とした。

b KPS<80%、ヘモグロビン<13g/dL (男性)、及び<11.5g/dL (女性)、補正血清カルシウム>基準値上限

c KPS：100% (正常の活動可能)、90% (正常の活動可能、軽い臨床症状あり)、80% (努力して正常の活動可能、かなりの臨床症状あり)、70% (正常の活動・労働は不可能、自分自身の世話はできる)

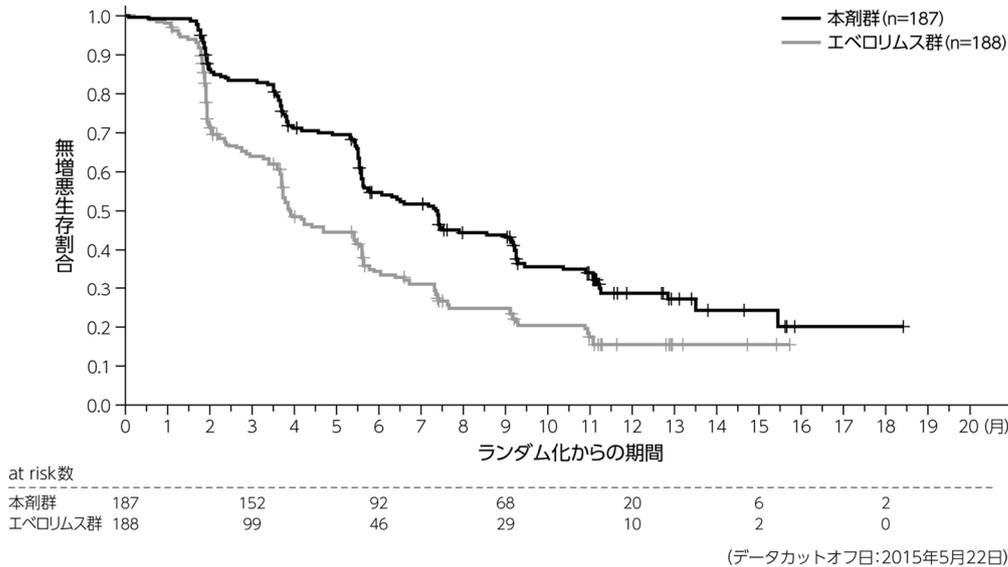
b) 有効性の結果

i) 無増悪生存期間 (IRC 判定、PITT 集団) (主要評価項目)

無増悪生存期間の中央値は本剤群で 7.4 カ月、エベロリムス群で 3.8 カ月であった。ランダム化層別因子で調整したハザード比は 0.59 [95%CI : 0.46~0.76、 $p < 0.001$ 、層別ログランク検定 (両側)] であり、エベロリムス群に対する本剤群の優越性が検証された。

※データカットオフ時点 (2015 年 5 月 22 日) までに、247 件の PD 又は死亡が発生した。259 件の目標数に対して十分と判断されたことから、無増悪生存期間の主解析を実施した。

■ 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (IRC 判定、PITT 集団)



■ 無増悪生存期間の主解析結果

	本剤群	エベロリムス群
PD 又は死亡	121	126
無増悪生存期間 <sup>a</sup> 、月 中央値 (95%CI)	7.4 (5.6~9.1)	3.8 (3.7~5.4)
ハザード比	0.59 (層別 Cox 比例ハザードモデル <sup>b</sup> )	
95%CI	0.46~0.76	
p 値 (両側)	<0.001 (層別ログランク検定 <sup>b,c</sup> )	

a Kaplan-Meier 法を用いて推定

b 層別因子は、ランダム化で用いた VEGFR-TKI による前治療歴数 (1 ライン vs. 2 ライン以上) 及び MSKCC 分類に基づく予後予測因子数 (0 vs. 1 vs. 2 又は 3) とした。

c 両側有意水準 0.05

(データカットオフ日 : 2015 年 5 月 22 日)

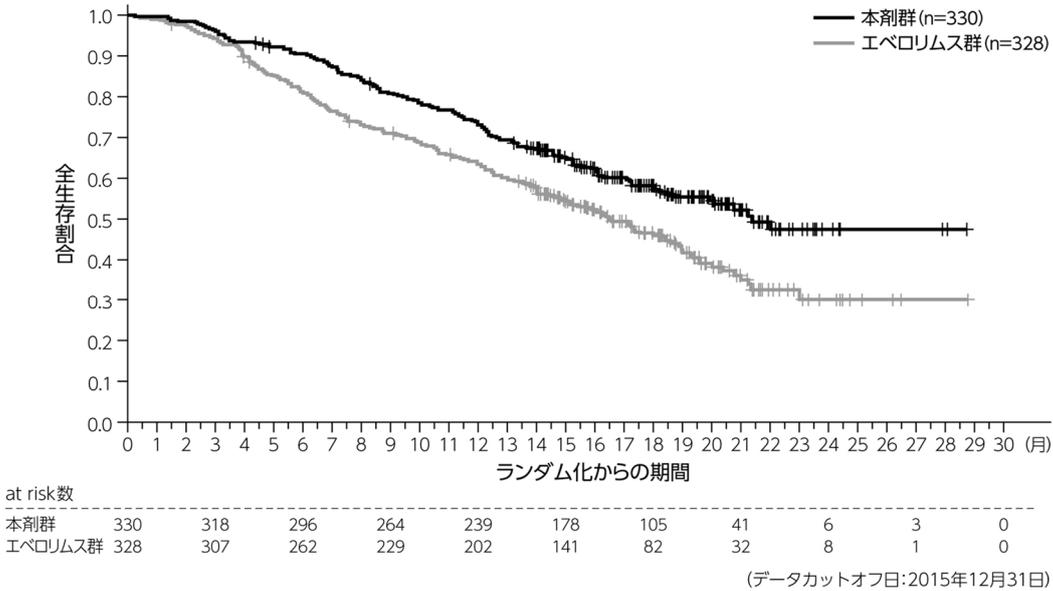
注意 : 本剤の (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

ii) 全生存期間 (ITT 集団) (副次評価項目)

全生存期間の中央値は本剤群で 21.4 ヶ月、エベロリムス群で 16.5 ヶ月であった。ランダム化層別因子で調整したハザード比は 0.67 [95%CI : 0.53~0.83、p=0.0003、層別ログランク検定 (両側)] であり、仮説検定の棄却域 [全生存期間の最終解析に必要な規定の死亡イベントに対する割合 78% (320/408 件) の場合、p<0.0163] を満たしたことから、本剤群でエベロリムス群に対して統計学的に有意な全生存期間の延長が認められた。

※無増悪生存期間の主解析と同時点 (2015 年 5 月 22 日) で実施された全生存期間の中間解析の結果、エベロリムス群と比較して本剤群での全生存期間の延長傾向が確認されたことから、2 回目の中間解析を計画し、解析を行った (データカットオフ日: 2015 年 12 月 31 日)。なお、規定の死亡イベント到達後に、計画された全生存期間の解析を行ったが (データカットオフ日: 2016 年 10 月 2 日)、2 回目の中間解析でエベロリムス群に対する本剤群の有意な全生存期間の延長が認められたことから、2 回目の中間解析を最終解析と位置付けた。

■全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



■全生存期間の最終解析結果

	本剤群	エベロリムス群
死亡	140	180
全生存期間 <sup>a</sup> 、月 中央値 (95%CI)	21.4 (18.7~NE)	16.5 (14.7~18.8)
ハザード比	0.67 (層別 Cox 比例ハザードモデル <sup>b</sup> )	
95%CI	0.53~0.83	
p 値 (両側)	0.0003 (層別ログランク検定 <sup>b,c</sup> )	

NE : 推定不能

a Kaplan-Meier 法を用いて推定

b 層別因子は、ランダム化で用いた VEGFR-TKI による前治療歴数 (1 ライン vs. 2 ライン以上) 及び MSKCC 分類に基づく予後予測因子数 (0 vs. 1 vs. 2 又は 3) とした。

c 両側有意水準 0.04、最終解析時の仮説検定の棄却域 : p<0.0163 (両側)

(データカットオフ日 : 2015 年 12 月 31 日)

注意 : 本剤の (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

### iii) 奏効率 (IRC 判定、ITT 集団) (副次評価項目)

奏効率は本剤群で 17% (57/330 例、95%CI: 13~22)、エベロリムス群で 3% (11/328 例、95% CI: 2~6) であった ( $p < 0.001$ 、非層別カイ二乗検定)。なお、本剤群及びエベロリムス群のいずれにおいても、客観的奏効はすべて PR であった。

※奏効率の解析は、無増悪生存期間の主解析と同時点 (2015 年 5 月 22 日) に実施した。

### c) 安全性の結果

本剤群 331 例中 322 例 (97%)、エベロリムス群 322 例中 293 例 (91%) に副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) が認められた。主な副作用 (20%以上) は、本剤群では、下痢 231 例 (70%)、疲労 174 例 (53%)、悪心 149 例 (45%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 142 例 (43%)、食欲減退 134 例 (40%)、高血圧 109 例 (33%)、体重減少 90 例 (27%)、嘔吐 79 例 (24%)、味覚異常 76 例 (23%)、甲状腺機能低下症 68 例 (21%) 及び口内炎 67 例 (20%) であった。エベロリムス群では、疲労 118 例 (37%)、貧血 92 例 (29%)、食欲減退 78 例 (24%)、口内炎 77 例 (24%)、発疹 74 例 (23%)、粘膜の炎症 71 例 (22%) 及び下痢 68 例 (21%) であった (データカットオフ日: 2016 年 10 月 2 日)。

本剤群 331 例中 56 例、エベロリムス群 322 例中 41 例に重篤な副作用が認められた。主な重篤な副作用 (1.0%以上) として、本剤群では下痢が 6 例、肺塞栓症が 5 例、疲労及び低ナトリウム血症が各 4 例に認められた。エベロリムス群では、貧血及び肺臓炎が各 8 例、脱水及び呼吸困難が各 4 例に認められた。

本剤群 331 例中 50 例、エベロリムス群 322 例中 38 例に投与中止に至った有害事象 (病勢の進行を除く) が認められた。主な投与中止に至った有害事象 (1.0%以上) として、本剤群では食欲減退及び下痢が各 7 例、疲労が 6 例、無力症及び蛋白尿が各 4 例に認められた。エベロリムス群では、肺臓炎が 7 例、間質性肺疾患が 4 例に認められた。

試験期間中の死亡は、本剤群 331 例中 199 例、エベロリムス群 322 例中 227 例に認められた。最終投与後 30 日以内の死亡は、本剤群で 21 例、エベロリムス群では 23 例に認められ、これらの患者の主な死因は病勢の進行であった。また、最終投与後 30 日以内の治験薬との因果関係が否定できない死亡は、本剤群で 1 例 (死亡)、エベロリムス群で 2 例 (アスペルギルス感染、誤嚥性肺炎) に認められた。

注意: 本剤の (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

② 海外第Ⅱ相試験（A031203 試験；CABOSUN 試験）<sup>3, 4)</sup>（外国人データ）

目的	化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象として、本剤とスニチニブの有効性を比較検討する。
評価例数	157 例（本剤群：79 例、スニチニブ群：78 例）
試験デザイン	第Ⅱ相多施設共同ランダム化非盲検実薬対照試験
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳以上の患者</li> <li>・ 組織学的に淡明細胞を含む腎細胞癌患者</li> <li>・ 根治切除不能（根治的外科手術又は放射線療法を適用できない疾病と定義）又は転移性（米国対がん合同委員会の病期分類によるステージⅣの腎細胞癌に相当）の腎細胞癌患者</li> <li>・ International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) 分類で intermediate 又は poor risk の患者</li> <li>・ 腎細胞癌に対する化学療法歴がない患者</li> <li>・ 登録/ランダム化前 6 週以内に大手術若しくは重大な外傷を受けていないこと、又はこのような手術などによる創傷が完全に治癒していること</li> <li>・ 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン 改訂版 version 1.1 (RECIST 1.1) に基づいた測定可能病変を有する患者</li> <li>・ 活動性の脳転移を有さない患者</li> <li>・ Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) が 0~2 の患者</li> <li>・ 初回の検査値で、ヘモグロビンが 9g/dL 以上、血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍以下、又はクレアチンクリアランス算出値が 30mL/min 以上の患者</li> </ul>
投与方法・投与量及び投与期間	<p>本剤 60mg を 1 日 1 回経口投与（本剤群）又はスニチニブ 50mg を 1 日 1 回経口投与した（4 週間投与後 2 週間休薬：スニチニブ群）。投与は非盲検下で行い、1 サイクルは 6 週間とした。</p> <pre> graph LR     A[化学療法歴のない 根治切除不能又は 転移性の 淡明細胞型 腎細胞癌患者 150例(計画時)] --&gt; B[ランダム化*1 1:1]     B --&gt; C[本剤群 60mg 1日1回 経口投与*2]     B --&gt; D[スニチニブ群 50mg 1日1回 (4週間投与後2週間休薬) 経口投与*2]     C --&gt; E[主要評価項目 RECIST 1.1 に基づく 無増悪生存期間 (治験責任医師 判定)]     D --&gt; E     </pre> <p>*1 ランダム化層別因子は、ベースライン時の骨転移の有無及び IMDC 分類で intermediate (1 又は 2 項目) 又は poor (3 項目以上) とした。 *2 薬剤の投与は以下のいずれかに該当するまで継続した：進行 (PD) 若しくは治療不耐容が認められた場合、又は患者が同意を撤回した場合</p>
評価項目	<p>主要評価項目： 無増悪生存期間（治験責任医師判定） ランダム化から RECIST 1.1 に基づく進行 (PD) 又は死亡（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間*</p> <p>* 本試験では、データカットオフ時点で PD 又は死亡が認められなかった患者については、直近の適切な腫瘍評価日で打ち切りとした。また、治験実施計画書外の化学療法を施行された患者、腫瘍評価が欠測/不適切であった患者は打ち切りの対象に含めないこととした。</p> <p>副次評価項目： 全生存期間 ランダム化から死亡（死因を問わない）までの期間 奏効率（治験責任医師判定） RECIST 1.1 に基づき、最良総合効果が完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) と判定され、かつ最初の判定から 4 週間以降に実施した後続の評価で CR 又は PR が確定した患者の割合</p>

注意：本剤の（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

	<p>[解析集団] 有効性及び安全性の解析集団は、下表のように定義した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>定義</th> <th>評価項目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Intent-to-treat (ITT) 集団</td> <td>ランダム化されたすべての患者</td> <td>すべての有効性の解析</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象集団</td> <td>1 回以上治験薬の投与を受けたすべての患者</td> <td>すべての安全性の解析</td> </tr> </tbody> </table>		定義	評価項目	Intent-to-treat (ITT) 集団	ランダム化されたすべての患者	すべての有効性の解析	安全性解析対象集団	1 回以上治験薬の投与を受けたすべての患者	すべての安全性の解析
		定義	評価項目							
Intent-to-treat (ITT) 集団	ランダム化されたすべての患者	すべての有効性の解析								
安全性解析対象集団	1 回以上治験薬の投与を受けたすべての患者	すべての安全性の解析								
解析計画	<p>[有効性] 主要評価項目 ITT 集団を対象とし、123 件の PD 又は死亡が発生した時点で解析を行う計画とした。各投与群の無増悪生存期間（中央値）及び 95%信頼区間（CI）は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、層別ログランク検定*1（片側有意水準 0.12）を用いて比較した。また、投与群間のハザード比及び 95%CI はランダム化層別因子*1 で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。PD 及び死亡は治験責任医師が判定した。</p> <p>副次評価項目 副次評価項目については、ITT 集団を対象とした解析を実施する計画とした（仮説検定の事前規定なし）。 全生存期間の解析は ITT 集団を対象とし、各投与群の全生存期間（中央値）及び 95% CI は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。また、投与群間のハザード比及び 95%CI はランダム化層別因子*1 で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。 奏効率については ITT 集団を対象とし、治験責任医師判定によるデータを用いて投与群間を比較した。</p> <p>[安全性] 安全性解析対象集団を対象とし、予測される有害事象として 11 の有害事象*2 を「治験実施計画書に規定した有害事象」と定義し、自発的な報告によって収集したその他の有害事象とは区別して集計した。 有害事象は医薬品規制調和国际会議国際医薬用語集（MedDRA）第 17.0 版を用いて読み替え、米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）第 4.0 版を用いて重症度を評価した。 なお、Grade 3 以上の有害事象はすべて記録することとしたが、Grade 2 以下の自発的な報告によって収集したその他の有害事象については、治験薬との因果関係が否定できないと治験責任医師又は治験分担医師により判断された場合のみ記録を必須とした。また、有害事象に対する治験薬の処置、転帰、発現日及び消失日に関する情報の収集は必須としなかった。 *1 層別因子は、ランダム化で用いたベースライン時の骨転移の有無及び IMDC 分類〔intermediate（1 又は 2 項目）又は poor（3 項目以上）〕とした。 *2 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、下痢、心電図 QT 延長、疲労、高血圧、膵炎、好中球数減少、手足症候群、血小板数減少</p>									
試験期間	<p>2013 年 7 月 9 日（最初の被験者の登録日）～2016 年 9 月 15 日（全生存期間の解析のデータカットオフ日） [データカットオフ日] 2016 年 4 月 11 日：無増悪生存期間、奏効率 2016 年 9 月 15 日：全生存期間、安全性</p>									

注意：本剤の（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

a) 患者背景 (ITT 集団)

患者背景因子	本剤群 (n=79)	スニチニブ群 (n=78)
年齢中央値 (範囲)、歳	63.0 (40~82)	64.0 (31~87)
性別、n (%)		
男性	66 (84)	57 (73)
女性	13 (16)	21 (27)
人種、n (%)		
白人	70 (89)	75 (96)
黒人又はアフリカ系米国人	3 (4)	2 (3)
アジア人	2 (3)	0
その他 <sup>a</sup>	5 (6)	1 (1)
ランダム化層別因子、n (%)		
ベースライン時の骨転移あり	29 (37)	28 (36)
ベースライン時の骨転移なし	50 (63)	50 (64)
IMDC 分類 (intermediate、リスク因子数 1~2)	64 (81)	63 (81)
IMDC 分類 (poor、リスク因子数≥3)	15 (19)	15 (19)
ECOG PS <sup>b</sup> 、n (%)		
0	36 (46)	36 (46)
1	33 (42)	32 (41)
2	10 (13)	10 (13)
腎摘出術歴あり、n (%)	57 (72)	60 (77)

IMDC : International Metastatic RCC Database Consortium、ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

a アメリカンインディアン又はアラスカネイティブ、ネイティブハワイアン又はその他の太平洋諸島先住民、報告なし、不明を含む。また、本剤群のうち 1 例は複数の人種カテゴリー (アジア人、ネイティブハワイアン又はその他の太平洋諸島先住民) に登録された。

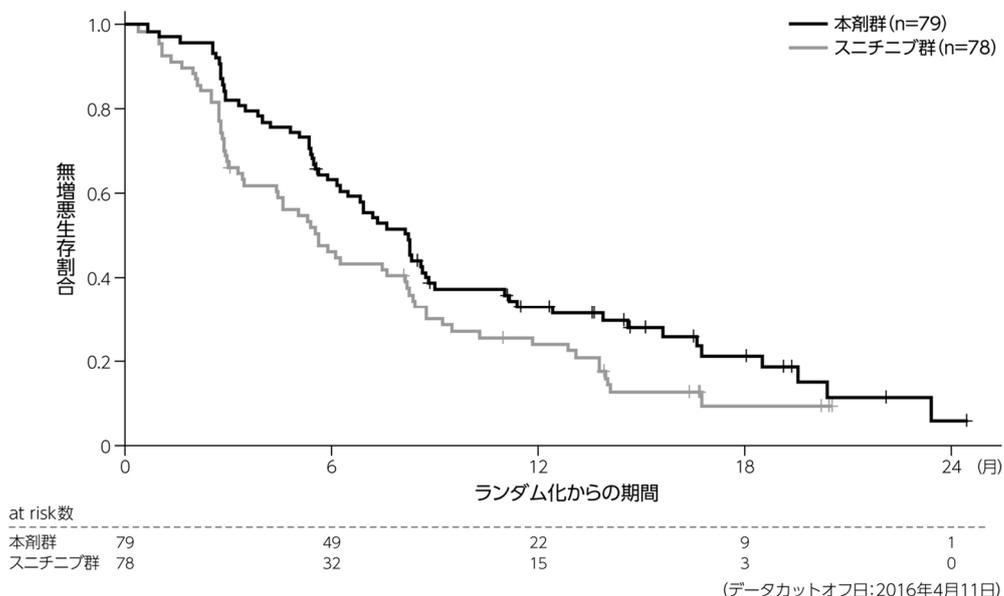
b ECOG PS 0 又は 1 は Karnofsky Performance Status (KPS) ≥80%に相当 ; ECOG PS2 は KPS 60~70%に相当  
ECOG PS : 0 (全く問題なく活動できる)、1 (症状はあるが歩行可能)、2 (日中の 50%以上はベッド外で過ごす。歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない)

b) 有効性の結果

i) 無増悪生存期間（治験責任医師判定、ITT 集団）（主要評価項目）

無増悪生存期間の中央値は本剤群 8.2 ヶ月、スニチニブ群 5.6 ヶ月であった。ランダム化層別因子で調整したハザード比は 0.66 [95%CI : 0.46~0.95、p=0.012、層別ログランク検定（片側）] であり、スニチニブ群と比較して本剤群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。

■ 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（治験責任医師判定、ITT 集団）



■ 無増悪生存期間の主解析結果

	本剤群	スニチニブ群
PD 又は死亡	123	
無増悪生存期間 <sup>a</sup> 、月 中央値 (95%CI)	8.2 (6.2~8.8)	5.6 (3.4~8.1)
ハザード比	0.66 (層別 Cox 比例ハザードモデル <sup>b</sup> )	
95%CI	0.46~0.95	
p 値 (片側)	0.012 (層別ログランク検定 <sup>b,c</sup> )	

a Kaplan-Meier 法を用いて推定

b 層別因子は、ランダム化で用いたベースライン時の骨転移の有無及び IMDC 分類 intermediate (1 又は 2 項目) 又は poor (3 項目以上) とした。

c 片側有意水準 0.12

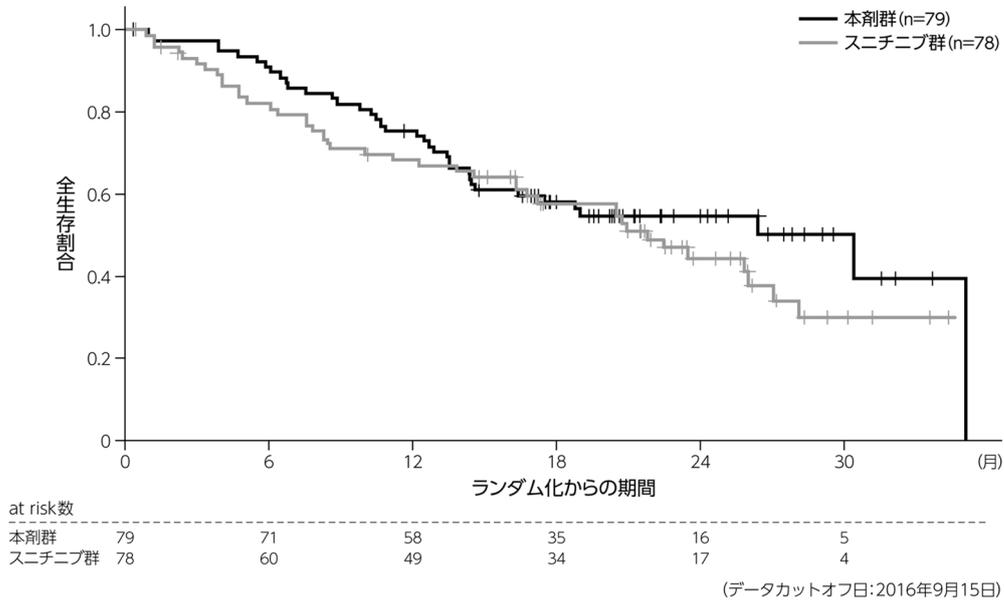
(データカットオフ日 : 2016 年 4 月 11 日)

注意 : 本剤の (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

ii) 全生存期間 (ITT 集団) (副次評価項目)

全生存期間の中央値は本剤群で 30.3 カ月、スニチニブ群で 21.8 カ月あった。また、ランダム化層別因子で調整したハザード比は 0.80 であった (95%CI : 0.50~1.26)。

■全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



■全生存期間の解析結果

	本剤群	スニチニブ群
死亡	37	41
全生存期間 <sup>a</sup> 、月 中央値 (95%CI)	30.3 (14.6~35.0)	21.8 (16.3~27.0)
ハザード比	0.80 (層別 Cox 比例ハザードモデル <sup>b</sup> )	
95%CI	0.50~1.26	

a Kaplan-Meier 法を用いて推定

b 層別因子は、ランダム化で用いたベースライン時の骨転移の有無及び IMDC 分類で intermediate (1 又は 2 項目) 又は poor (3 項目以上) とした。

(データカットオフ日 : 2016 年 9 月 15 日)

iii) 奏効率 (治験責任医師判定、ITT 集団) (副次評価項目)

奏効率は本剤群で 33% (26/79 例、95%CI : 23~44)、スニチニブ群で 12% (9/78 例、95%CI : 5.4~21) であった。また、最良総合効果として完全奏効 (CR) が得られたのは本剤群の 1%、安定 (SD) が得られたのは本剤群で 46%及びスニチニブ群 42%、進行 (PD) はそれぞれの群で 18% 及び 26%で認められた。

注意 : 本剤の (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

### c) 安全性の結果

本剤群 78 例中 74 例 (95%)、スニチニブ群 72 例中 70 例 (97%) に副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) が認められた。主な副作用 (20%以上) は、本剤群では、下痢 56 例 (72%)、疲労 48 例 (62%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 47 例 (60%)、高血圧 44 例 (56%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 42 例 (54%)、食欲減退 35 例 (45%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 33 例 (42%)、味覚異常 32 例 (41%)、血小板数減少及び口内炎各 29 例 (各 37%)、悪心及び体重減少各 24 例 (各 31%)、貧血 23 例 (29%)、消化不良及び低リン酸血症各 18 例 (各 23%)、甲状腺機能低下症 17 例 (22%)、血中クレアチニン増加、発声障害及び低マグネシウム血症各 16 例 (各 21%) であった。

スニチニブ群では、疲労 48 例 (67%)、血小板数減少 42 例 (58%)、下痢 35 例 (49%)、貧血 32 例 (44%)、高血圧 27 例 (38%)、悪心 26 例 (36%)、好中球数減少及び白血球数減少各 25 例 (各 35%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 23 例 (32%)、食欲減退 22 例 (31%)、味覚異常及び口内炎各 21 例 (各 29%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 18 例 (各 25%)、嘔吐 15 例 (21%) であった (データカットオフ日：2016 年 9 月 15 日)

重篤な副作用は、本剤群では 78 例中 28 例、スニチニブ群では 72 例中 26 例に認められた。主な重篤な副作用 (5%以上) として、本剤群では高血圧が 7 例、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び塞栓症が各 4 例に認められた。スニチニブ群では、下痢及び疲労が各 4 例に認められた。

投与中止に至った有害事象 (病勢の進行を含む) は、本剤群では 78 例中 16 例、スニチニブ群では 72 例中 16 例に認められた\*。

\*本試験では、有害事象に対する治験薬の処置 (減量、休薬、中止) に関する情報の収集は必須としなかったため、投与中止に至った有害事象の事象名及び例数は示していない。

安全性のデータカットオフ日 (2016 年 9 月 15 日) までに、本剤群 78 例中 38 例、スニチニブ群 72 例中 43 例で死亡が認められた。

治験薬最終投与後 30 日以内の死亡のうち Grade 5 の有害事象は、本剤群で 3 例、スニチニブ群で 6 例に認められた (この死亡例数には臨床データベースに Grade 5 の有害事象として記録されなかった本剤群の 1 例及びスニチニブ群の 2 例は含まない)。

注意：本剤の (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

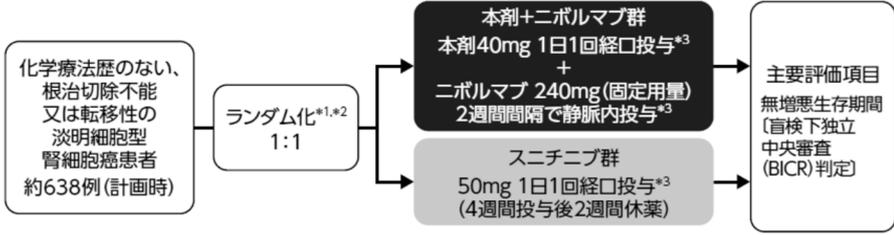
## 併用投与

### 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER 試験：CA2099ER 試験）<sup>5)</sup>

目的	化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とし、本剤とニボルマブの併用療法とスニチニブ単独療法の有効性及び安全性を比較検討する。
評価例数	651 例（日本人 46 例） 本剤＋ニボルマブ群：323 例（日本人 22 例）、スニチニブ群：328 例（日本人 24 例）
試験デザイン	国際共同第Ⅲ相ランダム化非盲検実薬対照試験
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳以上又は成人の男女</li> <li>・ 組織学的に淡明細胞型腎細胞癌であることが確認されている患者。肉腫様の特徴を示す患者も含む</li> <li>・ 進行性（治癒切除又は放射線療法の適応なし）又は転移性（American Joint Committee on Cancer IV期）の腎細胞癌患者</li> <li>・ 腎細胞癌に対する全身療法の治療歴がない患者。ただし、以下を除く。 <ul style="list-style-type: none"> <li>－ 完全切除可能な腎細胞癌に対して 1 種類の術後又は術前補助療法 [ただし、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 又は VEGF 受容体を標的とした薬剤を除く] が施行され、かつ術後又は術前補助療法の最終投与から 6 ヶ月以上経過後に再発した場合</li> </ul> </li> <li>・ Karnofsky Performance Status (KPS) のスコアが 70%以上の患者</li> <li>・ 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン 改訂版 version 1.1 (RECIST 1.1) に基づき、治験責任医師が測定可能病変を有すると判定した患者</li> <li>・ programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) 発現の判定のために、少なくとも登録前 12 ヶ月以内（望ましいのは 3 ヶ月以内）に腫瘍組織を採取され、スクリーニング期間中に腫瘍組織と関連する病理報告書がともに中央検査機関に受領された患者</li> <li>・ International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) 基準で favorable、intermediate 及び poor リスクの患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 活動性の中樞神経系の転移が認められている患者</li> <li>・ 上大静脈又はその他の主要血管、あるいは消化管に浸潤している腫瘍が認められている患者。あるいは気管内又は気管支内の腫瘍が確認されている患者</li> <li>・ VEGF、MET、AXL、KIT 又は RET を標的とした全身療法の治療歴を有する患者</li> <li>・ 抗 programmed cell death 1 (PD-1) 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 programmed cell death 1 ligand 2 (PD-L2) 抗体、抗 CD137 抗体又は抗 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) 抗体による治療歴を有する患者、若しくは T 細胞共刺激経路又はシグナル調節機構を特異的に標的とする他の抗体若しくは薬剤による治療歴を有する患者</li> <li>・ 活動性の自己免疫疾患を有する患者又は自己免疫疾患の診断を受けた又は疑いのある患者、若しくはランダム化前 14 日以内に副腎皮質ステロイド（プレドニゾン*相当量として 10mg/日超）又はその他の免疫抑制剤の投与を必要とする症状を有する患者</li> </ul> <p>*プレドニゾンは本邦未承認</p>

注意：本剤の（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

注意：ニボルマブの（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」である。

<p>投与方法・ 投与量及び 投与期間</p>	<p>以下のように各薬剤を非盲検下で投与した。          本剤+ニボルマブ群：本剤 40mg の 1 日 1 回経口投与、ニボルマブ 240mg（固定用量）の 2 週間間隔での静脈内投与を併用          スニチニブ群：スニチニブ 50mg の 1 日 1 回経口投与（4 週間投与後 2 週間休薬）。1 サイクルは 6 週間とした。</p>  <p>※1 本試験開始時には本剤、ニボルマブ、イピリムマブの 3 剤を併用する投与群も設定されていたが、試験中に治験実施計画書を改訂し、その群へのランダム化は中止した。改訂前に 3 剤併用の群に割り付けられた被験者は治験薬の投与を継続したが、本稿ではこの群の結果は示していない。</p> <p>※2 ランダム化層別因子は、IMDC 分類 [favorable (0 項目) vs. intermediate (1~2 項目) vs. poor (3~6 項目)]、腫瘍の PD-L1 発現 (1%以上 vs. 1%未満又は判定不能) 及び地域 (米国/カナダ/西欧/北欧 vs. 他の地域) とした。</p> <p>※3 薬剤の投与は RECIST 1.1 に基づく進行 (PD) 又は許容できない毒性が認められるまで継続した。ただし、ニボルマブの最長投与期間は合計 2 年間 (サイクル 1 から) とした。いずれの投与群においても、PD と評価された後でも臨床的有用性と治験薬に対する忍容性が認められる場合等には、初回投与から最長 24 ヶ月まで治験薬の投与を継続できることとした。</p>
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目：          無増悪生存期間 [盲検下独立中央審査 (BICR) 判定]          RECIST 1.1 に基づき、ランダム化から進行 (PD) 又は死亡 (死因を問わない) のいずれか早い方までの期間</p> <p>副次評価項目：          全生存期間          ランダム化から死亡 (死因を問わない) までの期間          奏効率 (BICR 判定)          RECIST 1.1 に基づき、最良総合効果が完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) と判定された患者の割合</p> <p>安全性及び忍容性          有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬又は減量に至った有害事象、留意すべき有害事象、免疫介在性有害事象、死亡、臨床検査値及びバイタルサイン</p>

注意：本剤の（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

注意：ニボルマブの（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」である。

	<p>[解析集団] 有効性及び安全性の解析集団は、下表のように定義した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>定義</th> <th>評価項目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Intent-to-treat (ITT) 集団</td> <td>ランダム化されたすべての患者</td> <td>無増悪生存期間 全生存期間 奏効率</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象集団</td> <td>1 回以上治験薬の投与を受けたすべての患者</td> <td>安全性のすべての解析</td> </tr> </tbody> </table>		定義	評価項目	Intent-to-treat (ITT) 集団	ランダム化されたすべての患者	無増悪生存期間 全生存期間 奏効率	安全性解析対象集団	1 回以上治験薬の投与を受けたすべての患者	安全性のすべての解析
		定義	評価項目							
Intent-to-treat (ITT) 集団	ランダム化されたすべての患者	無増悪生存期間 全生存期間 奏効率								
安全性解析対象集団	1 回以上治験薬の投与を受けたすべての患者	安全性のすべての解析								
解析計画	<p>[有効性] 本試験では、主要評価項目（無増悪生存期間）及び副次評価項目（全生存期間、奏効率）の解析は階層的検定手順に従って実施した。はじめに、無増悪生存期間の解析（最終解析 1 回のみ）を実施し、本剤+ニボルマブ群とスニチニブ群の間で統計学的有意差が認められた場合に全生存期間の解析を行う計画とした。次に、全生存期間の解析（2 回の中間解析又は最終解析のいずれか早い方）で、本剤+ニボルマブ群とスニチニブ群の間で統計学的有意差が認められた場合に奏効率の検証的な解析（最終解析）を行う計画とした。</p> <p>なお、全生存期間の中間解析で統計学的に有意な延長が認められた場合には、データモニタリング委員会からの勧告に基づき、本試験の早期中止を可能とした。</p> <p>主要評価項目： ITT 集団を対象とし、約 350 件の PD 又は死亡が発生した時点で最終解析を行う計画とした。各投与群の無増悪生存期間（中央値）は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、両側 95%信頼区間（CI）は二重対数変換法を用いて算出した。群間比較には層別ログランク検定（*両側有意水準 0.05）を用いた。ハザード比及び 95%CI は層別 Cox 比例ハザードモデル*を用いて推定した。</p> <p>*層別因子は、ランダム化で用いた IMDC 分類 [favorable (0 項目) vs. intermediate (1~2 項目) vs. poor (3~6 項目)]、腫瘍の PD-L1 発現 (1%以上 vs. 1%未満又は判定不能) 及び地域 (米国/カナダ/西欧/北欧 vs. 他の地域) とした。</p> <p>副次評価項目： 全生存期間は ITT 集団を対象とし、最大 3 回まで解析を実施する計画とした。1 回目の中間解析は無増悪生存期間の最終解析時点で実施することとし、その時点で約 165 件の死亡（必要なイベント数の約 65%）の発生が予測された。2 回目の中間解析及び最終解析はそれぞれ、約 211 件及び 254 件の死亡（それぞれ、必要なイベント数の約 83%及び 100%）が発生した時点で実施することとした。各投与群の全生存期間（中央値）は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、両側 95%CI は二重対数変換法を用いて算出した。群間比較には層別ログランク検定*を用いた（両側有意水準 0.05、各解析時点の両側有意水準は O'Brien-Fleming 型の <math>\alpha</math> 消費関数を用いて実際の死亡数に基づき算出）。ハザード比及び両側 <math>100 \times (1-\alpha)</math> %CI は層別 Cox 比例ハザードモデル*を用いて推定した。</p> <p>奏効率の解析は ITT 集団を対象とし、全生存期間の解析で統計学的有意差が認められた時点で行う計画とした。各投与群の奏効率及び正確な両側 95%CI (Clopper-Pearson 法) を算出し、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定* (両側有意水準 0.05) を用いて比較した。</p> <p>*層別因子は、ランダム化で用いた IMDC 分類 [favorable (0 項目) vs. intermediate (1~2 項目) vs. poor (3~6 項目)]、腫瘍の PD-L1 発現 (1%以上 vs. 1%未満又は判定不能) 及び地域 (米国/カナダ/西欧/北欧 vs. 他の地域) とした。</p> <p>[安全性] 安全性解析対象集団を対象とし、無増悪生存期間の最終解析と同時点で解析を行う計画とした。有害事象は医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集 (MedDRA) 第 22.1 版を用いて読み替え、米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準 (NCI CTCAE) 第 4.0 版を用いて重症度を評価した。</p>									
試験期間	<p>2017 年 8 月 22 日（治験開始日）～試験継続中 [データカットオフ日] 2020 年 2 月 12 日：無増悪生存期間（最終解析）、全生存期間（1 回目の中間解析）、奏効率（最終解析）、安全性</p>									

注意：本剤の（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

注意：ニボルマブの（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」である。

a) 患者背景 (ITT 集団)

患者背景因子	本剤＋ ニボルマブ群 (n=323)	スニチニブ群 (n=328)	全体 (n=651)
年齢中央値 (範囲)、歳	62.0 (29～90)	61.0 (28～86)	61.0 (28～90)
性別、n (%)			
男性	249 (77.1)	232 (70.7)	481 (73.9)
女性	74 (22.9)	96 (29.3)	170 (26.1)
人種、n (%)			
白人	267 (82.7)	266 (81.1)	533 (81.9)
黒人又はアフリカ系米国人	1 (0.3)	4 (1.2)	5 (0.8)
アジア人	26 (8.0)	25 (7.6)	51 (7.8)
アメリカンインディアン又はアラスカネイティブ	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (0.8)
その他 <sup>a</sup>	26 (8.0)	30 (9.1)	56 (8.6)
報告なし	0	1 (0.3)	1 (0.2)
試験実施地域、n (%)			
米国／カナダ／西欧／北欧	158 (48.9)	161 (49.1)	319 (49.0)
その他の地域	165 (51.1)	167 (50.9)	332 (51.0)
KPS <sup>b</sup> 、n (%)			
70	14 (4.3)	18 (5.5)	32 (4.9)
80	52 (16.1)	67 (20.4)	119 (18.3)
90	110 (34.1)	112 (34.1)	222 (34.1)
100	147 (45.5)	129 (39.3)	276 (42.4)
報告なし	0	2 (0.6)	2 (0.3)
IMDC 分類、n (%)			
0 項目 (favorable)	74 (22.9)	73 (22.3)	147 (22.6)
1～2 項目 (intermediate)	189 (58.5)	186 (56.7)	375 (57.6)
3～6 項目 (poor)	60 (18.6)	68 (20.7)	128 (19.7)
報告なし	0	1 (0.3)	1 (0.2)
腫瘍の PD-L1 発現			
1%以上	81 (25.1)	81 (24.7)	162 (24.9)
1%未満又は判定不能	232 (71.8)	240 (73.2)	472 (72.5)
報告なし	10 (3.1)	7 (2.1)	17 (2.6)
転移の好発部位、n (%)			
肺	238 (73.7)	249 (75.9)	487 (74.8)
リンパ節	130 (40.2)	131 (39.9)	261 (40.1)
骨	78 (24.1)	72 (22.0)	150 (23.0)
肝臓	73 (22.6)	53 (16.2)	126 (19.4)
副腎	36 (11.1)	36 (11.0)	72 (11.1)

IMDC : International Metastatic RCC Database Consortium、KPS : Karnofsky Performance Status、PD-L1 : programmed cell death 1 ligand 1

a ヒスパニック、ラティーン、不明、人種の特定不能に分類された患者が含まれる。

b KPS : 100% (正常の活動可能)、90% (正常の活動可能、軽い臨床症状あり)、80% (努力して正常の活動可能、かなりの臨床症状あり)、70% (正常の活動・労働は不可能、自分自身の世話はできる)

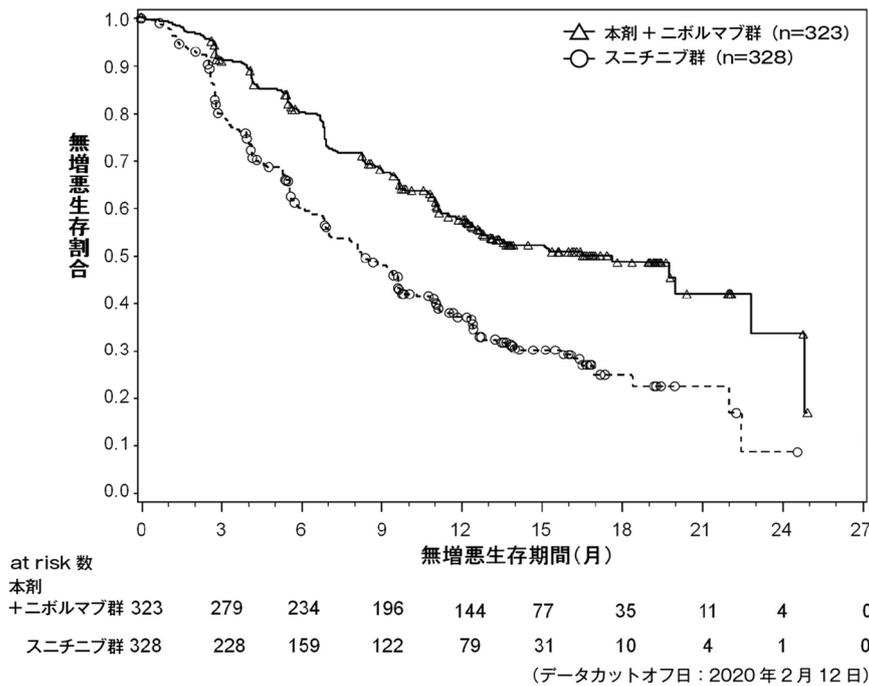
b) 有効性の結果

i) 無増悪生存期間 (BICR 判定、ITT 集団) (主要評価項目)

無増悪生存期間の中央値は、本剤+ニボルマブ群で 16.59 ヶ月、スニチニブ群で 8.31 ヶ月であった。ランダム化層別因子で調整したハザード比は 0.51 [95%CI : 0.41~0.64、両側 p<0.0001、層別ログランク検定 (両側)] であり、スニチニブ群に対する本剤+ニボルマブ群の優越性が検証された。

※本試験では、約 350 件の PD 又は死亡が発生した時点で無増悪生存期間の最終解析を行う計画としていた。無増悪生存期間の最終解析時点までに、335 件の PD 又は死亡が発生した。

■無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、ITT 集団)



■無増悪生存期間 (BICR 判定、ITT 集団)

	本剤+ニボルマブ群	スニチニブ群
PD 又は死亡、n	144	191
無増悪生存期間 <sup>a</sup> 、月 中央値 (95%CI)	16.59 (12.45~24.94)	8.31 (6.97~9.69)
ハザード比	0.51 (層別 Cox 比例ハザードモデル <sup>b</sup> )	
95%CI	0.41~0.64	
p 値 (両側)	<0.0001 (層別ログランク検定 <sup>b,c</sup> )	

a Kaplan-Meier 法を用いて推定

b 層別因子は、ランダム化で用いた IMDC 分類 [favorable (0 項目) vs. intermediate (1~2 項目) vs. poor (3~6 項目)]、腫瘍の PD-L1 発現 (1%以上 vs. 1%未満又は判定不能) 及び地域 (米国/カナダ/西欧/北欧 vs. 他の地域) とした。

c 両側有意水準 0.05

(データカットオフ日: 2020年2月12日)

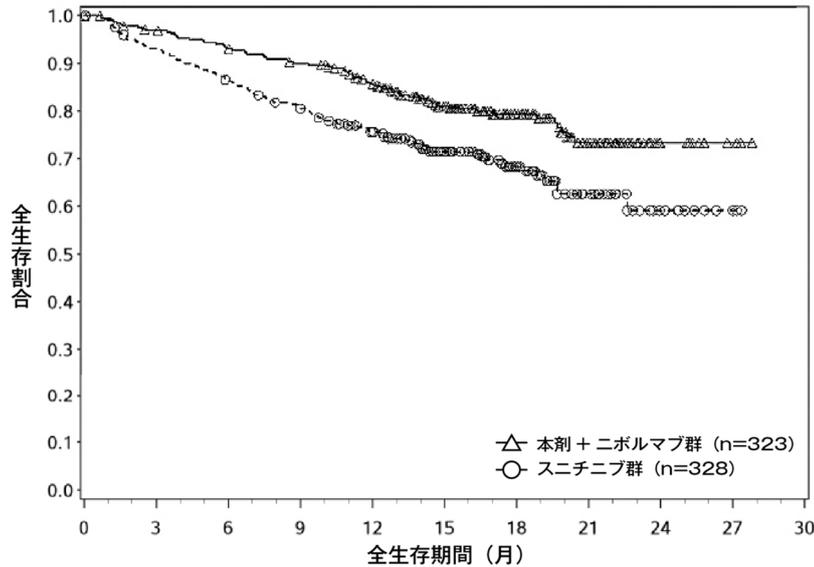
注意: 本剤の (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

注意: ニボルマブの (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」である。

ii) 全生存期間 (ITT 集団) (副次評価項目)

全生存期間の中央値はいずれの投与群においても推定不能であった。ランダム化層別因子で調整したハザード比は 0.60 [98.89%CI: 0.40~0.89, p=0.0010、層別ログランク検定 (両側)] であり、本剤+ニボルマブ群でスニチニブ群に対して統計学的に有意な全生存期間の延長が認められた。 ※本試験ではイベント (死亡) の発生数に基づき、解析を最大 3 回行う計画とした。1 回目の中間解析は無増悪生存期間の最終解析時点に実施することとし、その時点で約 165 件の死亡 (必要なイベント数の約 65%) の発生が予測された。2 回目の中間解析及び最終解析はそれぞれ、約 211 件及び 254 件の死亡 (それぞれ、必要なイベント数の約 83%及び 100%) が発生した時点で実施することとした。本解析は 1 回目の中間解析に該当し、166 件の死亡 (必要なイベント数の約 65%) が発生した時点で実施されたが、スニチニブ群に対する本剤+ニボルマブ群の統計学的に有意な全生存期間の延長が認められたことから、1 回目の中間解析を最終解析と位置付けた。

■全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



at risk 数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
本剤+ニボルマブ群	323	308	295	283	259	184	106	55	11	3	0
スニチニブ群	328	296	273	253	223	154	83	36	10	3	0

(データカットオフ日: 2020年2月12日)

■全生存期間 (ITT 集団)

	本剤+ニボルマブ群	スニチニブ群
死亡、n	67	99
全生存期間 <sup>a</sup> 、月 中央値 (95%CI)	NE (NE~NE)	NE (22.60~NE)
ハザード比	0.60 (層別 Cox 比例ハザードモデル <sup>b</sup> )	
98.89%CI	0.40~0.89	
p 値 (両側)	0.0010 (層別ログランク検定 <sup>b,c</sup> )	

NE: 推定不能

a Kaplan-Meier 法を用いて推定

b 層別因子は、ランダム化で用いた IMDC 分類 [favorable (0 項目) vs. intermediate (1~2 項目) vs. poor (3~6 項目)], 腫瘍の PD-L1 発現 (1%以上 vs. 1%未満又は判定不能) 及び地域 (米国/カナダ/西欧/北欧 vs. 他の地域) とした。

c 本解析時の両側有意水準は 0.0111

(データカットオフ日: 2020年2月12日)

注意: 本剤の (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

注意: ニボルマブの (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」である。

### iii) 奏効率 (BICR 判定、ITT 集団) (副次評価項目)

奏効率は、本剤+ニボルマブ群で 55.7% (180/323 例、95%CI : 50.1~61.2)、スニチニブ群で 27.1% (89/328 例、95%CI : 22.4~32.3) であり、本剤+ニボルマブ群でスニチニブ群に対して奏効率が有意に高かった (層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定\*、 $p < 0.0001$ )。

なお、最良総合効果として CR が得られたのは本剤+ニボルマブ群で 8.0% (26 例)、スニチニブ群で 4.6% (15 例)、PR はそれぞれの群で 47.7% (154 例)、22.6% (74 例) であった。

\*層別因子は、ランダム化で用いた IMDC 分類 [favorable (0 項目) vs. intermediate (1~2 項目) vs. poor (3~6 項目)]、腫瘍の PD-L1 発現 (1%以上 vs. 1%未満又は判定不能) 及び地域 (米国/カナダ/西欧/北欧 vs. 他の地域) とした。  
※奏効率の解析は、全生存期間の 1 回目の中間解析と同時点 (無増悪生存期間の最終解析と同時点) に実施した。

### c) 安全性の結果

<全体>

本剤+ニボルマブ群 320 例 (日本人 22 例を含む) 中 309 例 (96.6%)、スニチニブ群 320 例 (日本人 24 例を含む) 中 298 例 (93.1%) に副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) が認められた。主な副作用 (15%以上) は、本剤+ニボルマブ群では、下痢 182 例 (56.9%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 122 例 (38.1%)、甲状腺機能低下症 107 例 (33.4%)、高血圧 97 例 (30.3%)、疲労 86 例 (26.9%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 80 例 (25.0%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 75 例 (23.4%)、味覚不全 69 例 (21.6%)、悪心 68 例 (21.3%)、食欲減退 65 例 (20.3%)、発疹 62 例 (19.4%)、粘膜の炎症 61 例 (19.1%)、無力症 57 例 (17.8%)、そう痒症 52 例 (16.3%)、口内炎 50 例 (15.6%)、リパーゼ増加 48 例 (15.0%) であった。スニチニブ群では、下痢 136 例 (42.5%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 129 例 (40.3%)、高血圧 107 例 (33.4%)、疲労 97 例 (30.3%)、甲状腺機能低下症 90 例 (28.1%)、悪心 81 例 (25.3%)、粘膜の炎症 80 例 (25.0%)、口内炎 74 例 (23.1%)、味覚不全 65 例 (20.3%)、貧血及び血小板減少症各 61 例 (19.1%)、血小板数減少 59 例 (18.4%)、食欲減退 53 例 (16.6%)、嘔吐 52 例 (16.3%)、無力症 48 例 (15.0%) であった (データカットオフ日 : 2020 年 2 月 12 日)。本剤+ニボルマブ群 320 例中 78 例、スニチニブ群 320 例中 41 例に重篤な副作用が認められた。主な重篤な副作用 (1%以上) として、本剤+ニボルマブ群では下痢が 11 例、肺臓炎が 9 例、肺塞栓症及び副腎機能不全が各 6 例、低ナトリウム血症が 4 例に認められた。スニチニブ群では、貧血が 5 例に認められた。

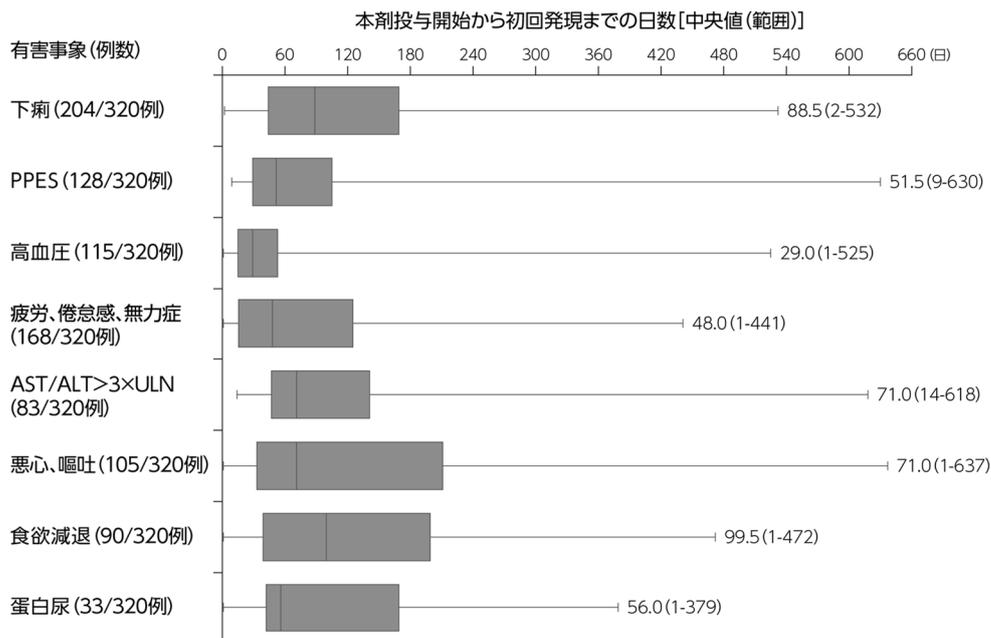
本剤+ニボルマブ群 320 例中 49 例、スニチニブ群 320 例中 28 例に投与中止に至った副作用が認められた。主な投与中止に至った副作用 (1%以上) として、本剤+ニボルマブ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 6 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び蛋白尿が各 5 例に認められた。スニチニブ群では蛋白尿が 6 例に認められた。

安全性のデータカットオフ時点 (無増悪生存期間の最終解析時点、2020 年 2 月 12 日) までに、本剤+ニボルマブ群 320 例中 67 例、スニチニブ群 320 例中 99 例に死亡が認められた。最終投与終了後 30 日以内の死亡は、本剤+ニボルマブ群で 22 例、スニチニブ群では 30 例で認められ、このうち治験薬の毒性による死亡は、スニチニブ群で 2 例 (呼吸窮迫及び肺炎各 1 例) であった。また、本剤+ニボルマブ群では、最終投与終了後 30 日以降に治験薬の毒性による死亡が 1 例 (小腸穿孔) 報告された。

注意 : 本剤の (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

注意 : ニボルマブの (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」である。

## ■有害事象の発現時期



有害事象による初回用量調整 (減量又は休薬) までの日数 中央値 (範囲)	64.0日 (3-440)
有害事象による2回目の用量調整 (減量又は休薬) までの日数 中央値 (範囲)	106.0日 (9-609)

PPES : 手掌・足底発赤知覚不全症候群  
 AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ  
 ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ  
 ULN : 基準値上限

### <日本人>

本剤+ニボルマブ群 22 例、スニチニブ群 24 例では、全例に副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) が認められた。主な副作用 (15%以上) は、本剤+ニボルマブ群では、高血圧 14 例 (63.6%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 9 例 (40.9%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 8 例 (36.4%)、発疹、リパーゼ増加、肝機能異常及び蛋白尿各 7 例 (31.8%)、血小板数減少、下痢及び甲状腺機能低下症各 6 例 (27.3%)、血中アルカリホスファターゼ増加、血中甲状腺刺激ホルモン増加、発声障害及び味覚不全各 5 例 (22.7%)、血中乳酸脱水素酵素増加及び好中球数減少各 4 例 (18.2%) であった。スニチニブ群では、血小板数減少 14 例 (58.3%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 13 例 (54.2%)、下痢 11 例 (45.8%)、高血圧、口内炎及び甲状腺機能低下症各 10 例 (41.7%)、白血球数減少及び味覚不全各 8 例 (33.3%)、好中球数減少、倦怠感及び蛋白尿各 7 例 (29.2%)、リパーゼ増加及び肝機能異常各 5 例 (20.8%)、血中甲状腺刺激ホルモン増加、アミラーゼ増加、血中クレアチニン増加、リンパ球数減少及び貧血各 4 例 (16.7%) であった (データカットオフ日 : 2020 年 2 月 12 日)。

本剤+ニボルマブ群 22 例中 4 例、スニチニブ群 24 例中 3 例に重篤な副作用が認められた。発現頻度の高い (2 例以上) 重篤な副作用は認められなかった。

本剤+ニボルマブ群 22 例中 7 例、スニチニブ群 24 例中 6 例に投与中止に至った副作用が認められた。主な投与中止に至った副作用 (2 例以上) として、本剤+ニボルマブ群では蛋白尿 3 例、スニチニブ群では蛋白尿 5 例が認められた。

本剤+ニボルマブ群では、最終投与後 30 日以内の死亡は 1 例で、死亡理由は病勢進行であった。スニチニブ群では、最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

注意 : 本剤の (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

注意 : ニボルマブの (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはニボルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 240mg を 2 週間間隔又は 1 回 480mg を 4 週間間隔で点滴静注する。」である。

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

国際共同第Ⅲ相試験（XL184-309 試験；CELESTIAL 試験）<sup>6,7)</sup>（外国人データ）

目的	ソラフェニブの治療歴を有し、抗がん薬による全身治療後に増悪した進行性肝細胞癌を対象として、本剤が全生存期間に及ぼす効果をプラセボと比較して評価する。
評価例数	707 例（本剤群：470 例、プラセボ群：237 例）
試験デザイン	国際共同第Ⅲ相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得時に 18 歳以上である患者</li> <li>組織学的又は細胞学的に肝細胞癌と診断された患者</li> <li>肝細胞癌に対する根治的治療（肝移植、外科的切除、ラジオ波焼灼療法など）の適応とならない患者 注：局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる患者は除外された</li> <li>ソラフェニブの治療歴がある患者</li> <li>肝細胞癌に対して抗がん薬による全身治療を実施した後に肝細胞癌の進行が認められた患者</li> <li>前治療により発現した有害事象が臨床的に問題ではない及び／又は支持療法により安定している場合を除き、Grade 1 以下まで回復している患者</li> <li>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) のスコアが 0 又は 1 である患者</li> <li>Child-Pugh 分類 A の患者</li> <li>ランダム化前 7 日以内に実施した以下の臨床検査項目の結果に基づき、適切な腎機能を有すると判断された患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 血清クレアチニンが基準値上限 (ULN) の 1.5 倍以下又は Cockcroft-Gault の式を用いたクレアチンクリアランス算出値が 40mL/min 以上かつ</li> <li>b. 尿蛋白／クレアチニン比が 1mg/mg 以下又は 24 時間蓄尿による尿蛋白が 1g 未満</li> </ul> </li> <li>活動性 B 型肝炎の患者の場合、実施医療機関の標準治療に従って抗ウイルス治療を受けている患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>線維層状型又は混合型肝癌（肝細胞癌と肝内胆管癌の混合型）と診断された患者</li> <li>進行肝細胞癌に対して 3 ライン以上の抗がん薬による全身治療歴を有する患者。術後補助療法としての全身療法及び局所療法はこれに含めない</li> <li>ランダム化前 2 週間以内に抗悪性腫瘍作用を有する薬剤（治験薬を含む）の投与を受けた患者</li> <li>ランダム化前 4 週間以内に放射線療法を受けた患者（骨転移に対する放射線療法はランダム化前 2 週間以内）。ランダム化前 6 週間以内に放射性核種（I-131 又は Y-90 など）による治療を受けた患者（過去の放射線療法に起因する臨床的に問題のある合併症が持続している患者を除く）</li> <li>本剤による治療歴がある患者</li> <li>過去に脳転移又は硬膜外転移が確認されている患者。ただし、放射線療法及び／又は手術（放射線手術を含む）により適切に治療され、かつランダム化前の少なくとも 3 ヶ月間、症状が安定している場合は登録可とする。ランダム化時点で副腎皮質ステロイドによる治療を受けている場合は除外する</li> <li>妊娠中又は授乳中の女性</li> </ul>
投与方法・投与量及び投与期間	<p>本剤 60mg（本剤群）又はプラセボ（プラセボ群）を 1 日 1 回、二重盲検下で経口投与した。</p> <p>*1 層別因子として、肝細胞癌の病因 [B 型肝炎ウイルス (HBV) [C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染の有無は問わない]、HCV [非 HBV]、その他]、地域 (アジア、その他の地域)、並びに肝内進展及び／又は大血管浸潤の有無を用いた。</p> <p>*2 薬剤の投与は以下のいずれかに該当するまで継続した：臨床的ベネフィットを受けていないと判断されるまで、許容できない毒性が認められるまで、後続の全身抗がん治療又は肝臓に対する局所的な抗がん治療が開始されるまで、治験実施計画書に規定された投与中止理由に該当するまで</p>

<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目： 全生存期間 ランダム化から死亡（死因を問わない）までの期間</p> <p>副次評価項目： 無増悪生存期間（治験責任医師判定） 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン 改訂版 version 1.1（RECIST 1.1）に基づくランダム化から進行（PD）又は死亡（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間 奏効率（治験責任医師判定） RECIST 1.1に基づき、最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定され、かつ最初の判定から28日後以降に実施した後続の評価でCR又はPRが確定した患者の割合</p> <p>追加の評価項目： 本剤の安全性及び忍容性、本剤の薬物動態特性、ベースライン時のバイオマーカー及びその変化と治験薬又は臨床転帰との関連性、EuroQol Health questionnaire instrument（EQ-5D-5L）判定による健康関連 QoL</p>									
<p>解析計画</p>	<p>[解析集団] 有効性及び安全性の解析集団は、下表のように定義した。</p> <table border="1" data-bbox="451 640 1377 792"> <thead> <tr> <th></th> <th>定義</th> <th>評価項目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Intent-to-treat（ITT）集団</td> <td>ランダム化されたすべての患者</td> <td>有効性のすべての解析</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象集団</td> <td>ランダム化され治験薬の投与を受けたすべての患者</td> <td>安全性のすべての解析</td> </tr> </tbody> </table> <p>[有効性] 本試験では、主要評価項目（全生存期間）の中間又は最終解析で本剤群とプラセボ群に統計学的有意差が認められた場合に副次評価項目（無増悪生存期間、奏効率）について検定を行うこととした（固定順検定法）。無増悪生存期間及び奏効率の仮説は同列とし、多重性を考慮して有意水準を修正 Bonferroni 法により調整した。 また、全生存期間の中間解析の結果は独立データモニタリング委員会が評価し、全生存期間の帰無仮説が棄却された場合、試験中止を勧告できることとした。Futility 解析は計画しなかった。</p> <p>主要評価項目： ITT 集団を対象とし、2 回の中間解析及び最終解析を、それぞれ約 311、466、621 件の死亡が発生した時点で実施することとした*1。各投与群の全生存期間（中央値）及び 95%信頼区間（CI）は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、層別ログランク検定*2（両側有意水準 0.05、Lan-DeMets の方法による O'Brien-Fleming 型の <math>\alpha</math> 消費関数を用いて制御）を用いて比較した。また、投与群間のハザード比及び 95%CI はランダム化で用いた層別因子で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。</p> <p>*1 全生存期間に関しては、当初の計画では 2 回の中間解析と最終解析が予定されていたが、2 回目の中間解析の結果、本剤群でプラセボ群に対し統計学的に有意な全生存期間の延長が認められたことから、独立データモニタリング委員会により本試験の中止が勧告された。その後、本試験は被験者の登録を終了し、非盲検期に移行した。 盲検解除の結果、プラセボ群の被験者と判明した場合は本剤群へのクロスオーバーを許容した。</p> <p>*2 層別因子は、肝細胞癌の病因〔HBV（HCV 感染の有無は問わない）、HCV（非 HBV）、その他〕、地域（アジア、その他の地域）、並びに肝外進展及び/又は大血管浸潤の有無とした。</p> <p>副次評価項目： 無増悪生存期間は ITT 集団を対象に解析を行う計画とした。各群の無増悪生存期間（中央値）及び 95%CI は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、層別ログランク検定*（両側有意水準 0.04）を用いて比較した。また、投与群間のハザード比はランダム化で用いた層別因子で調整した Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。 奏効率は ITT 集団を対象に解析を行う計画とした。奏効率の点推定値及び投与群間差、95%CI（正確法）を算出し、Fisher の直接確率検定（両側有意水準 0.01）を用いて比較した。 * 層別因子は、肝細胞癌の病因〔HBV（HCV 感染の有無は問わない）、HCV（非 HBV）、その他〕、地域（アジア、その他の地域）、並びに肝外進展及び/又は大血管浸潤の有無とした。</p> <p>[安全性] 投与群ごとに治験薬の曝露状況（投与期間、治験薬の 1 日投与量の平均値及び用量強度）を評価した。有害事象の評価期間は、治験薬の初回投与日から投与中止決定日の 30 日後までとした。有害事象は医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）第 17.0 版を用いて読み替え、米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）第 4.0 版を用いて重症度を評価した。</p>		定義	評価項目	Intent-to-treat（ITT）集団	ランダム化されたすべての患者	有効性のすべての解析	安全性解析対象集団	ランダム化され治験薬の投与を受けたすべての患者	安全性のすべての解析
	定義	評価項目								
Intent-to-treat（ITT）集団	ランダム化されたすべての患者	有効性のすべての解析								
安全性解析対象集団	ランダム化され治験薬の投与を受けたすべての患者	安全性のすべての解析								
<p>試験期間</p>	<p>2013 年 9 月 26 日（最初の被験者がランダム化された日）～2018 年 9 月 17 日（非盲検期終了時のデータカットオフ日） [データカットオフ日] 2016 年 6 月 15 日：全生存期間（1 回目の中間解析） 2017 年 6 月 1 日：全生存期間（2 回目の中間解析）、無増悪生存期間、奏効率、安全性</p>									

a) 患者背景 (ITT 集団、全生存期間の 2 回目の中間解析時)

患者背景因子	本剤群 (n=470)	プラセボ群 (n=237)
年齢中央値 (範囲)、歳	64.0 (22~86)	64.0 (24~86)
性別、n (%)		
男性	379 (81)	202 (85)
女性	91 (19)	35 (15)
人種、n (%)		
アメリカンインディアン又はアラスカネイティブ	0	0
アジア人	159 (34)	82 (35)
黒人又はアフリカ系米国人	8 (2)	11 (5)
ネイティブハワイアン又はその他の太平洋諸島先住民	3 (0.6)	0
白人	264 (56)	130 (55)
Multiple	0	1 (0.4)
その他	5 (1)	1 (0.4)
報告なし	31 (7)	12 (5)
ランダム化で用いた層別因子、n (%)		
病因		
HBV (HCV 感染の有無は問わない)	182 (39)	90 (38)
HCV (非 HBV)	100 (21)	51 (22)
その他 (HBV 及び HCV 以外)	188 (40)	96 (41)
試験実施地域		
アジア	116 (25)	59 (25)
その他の地域	354 (75)	178 (75)
肝外進展及び/又は大血管浸潤		
あり	368 (78)	186 (78)
なし	102 (22)	51 (22)
ECOG PS <sup>a</sup> 、n (%)		
0	245 (52)	131 (55)
1	224 (48)	106 (45)
2	1 (0.2) <sup>b</sup>	0
進行性肝細胞癌に対する抗がん薬による全身治療歴数 (放射線療法を除く)、n (%)		
0	3 (0.6) <sup>c</sup>	0
1 ライン	335 (71)	174 (73)
2 ライン	130 (28)	62 (26)
≥3 ライン <sup>d</sup>	2 (0.4)	1 (0.4)
肝細胞癌の進行度、n (%) <sup>e</sup>		
門脈浸潤	100 (21)	66 (28)
胆管浸潤	10 (2)	14 (6)
大血管浸潤	129 (27)	81 (34)
肝外進展	369 (79)	182 (77)
その他	5 (1)	2 (0.8)
ソラフェニブ治療歴、n (%)		
一次治療	454 (97)	228 (96)
二次治療	25 (5.3)	18 (7.6)
投与期間中央値 (範囲)、月	5.32 (0.3~70.0)	4.80 (0.2~76.8)

HBV: B 型肝炎ウイルス、HCV: C 型肝炎ウイルス、ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

a ECOG PS: 0 (全く問題なく活動できる)、1 (症状はあるが歩行可能)、2 (日中の 50% 以上はベッド外で過ごす。歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない)

b ベースラインで ECOG PS2 の 1 例は、スクリーニング時点では ECOG PS1 であった。

c 症例報告書には本剤群の 3 例は抗がん薬による全身治療が肝細胞癌に対する補助療法として実施された旨の記載があったことから、進行性肝細胞癌に対する抗がん薬による全身治療歴数は 0 とカウントされた。

d 本剤群には、ソラフェニブ (複数の異なる投与方法) 及びドキシソルピシンの治療を受けた患者 1 例、ソラフェニブ及びペバシズマブ+ラパマイシン併用 (別々のレジメンとして記録) の治療を受けた患者 1 例が含まれる。プラセボ群には、スニチニブ及びソラフェニブ (複数の異なる投与方法) による治療を受けた患者 1 例が含まれる。

e 複数の項目への登録も可とした。

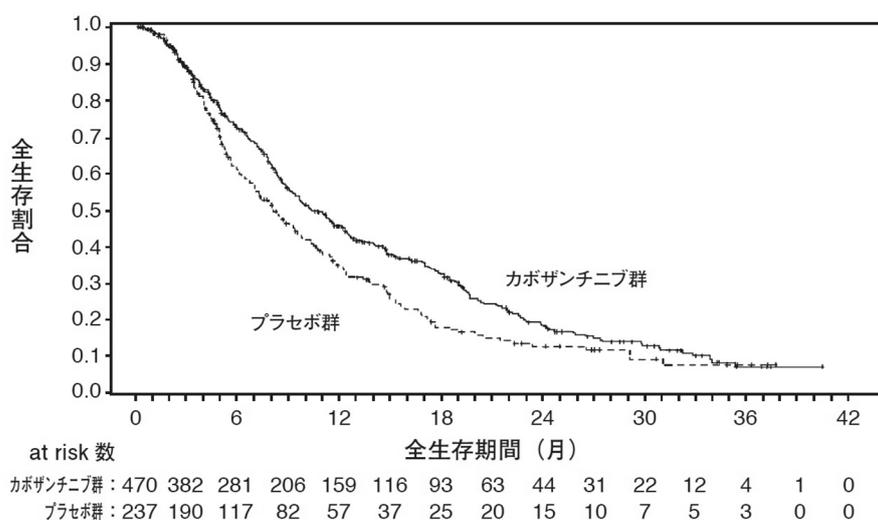
b) 有効性の結果

i) 全生存期間（2 回目の中間解析時、ITT 集団）（主要評価項目）

全生存期間の中央値は、本剤群で 10.2 ヶ月、プラセボ群で 8.0 ヶ月であった。ランダム化で用いた層別因子で調整したハザード比は 0.76 [95%CI : 0.63~0.92、両側 p=0.0049、層別ログランク検定（両側）] であり、仮説検定の棄却域（全生存期間の 2 回目の中間解析で層別ログランク検定の p 値が棄却限界値 0.021 を下回り、かつハザード比が 1 未満）を満たしたことから、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

※本試験ではイベント（死亡）の発生数に基づき、解析を最大 3 回行う計画とした。2 回の中間解析及び最終解析をそれぞれ約 311、466、621 件の死亡（それぞれ、必要なイベント数の約 50%、75%、100%）が発生した時点で実施することとした。2 回目の中間解析は 484 件の死亡（必要なイベント数の 78%）が発生した時点で実施され（データカットオフ日：2017 年 6 月 1 日）、本剤群でプラセボ群に対し統計学的に有意な全生存期間の延長が認められたことから、独立データモニタリング委員会により最終解析は不要と判断され、本試験の中止が勧告された。

■2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 全生存曲線（データカットオフ日：2017 年 6 月 1 日、ITT 集団）



■2 回目の中間解析時の全生存期間（ITT 集団）

	本剤群 (n=470)	プラセボ群 (n=237)
死亡、n	317	167
全生存期間 <sup>a</sup> 、月	10.2	8.0
中央値 (95%CI)	(9.1~12.0)	(6.8~9.4)
ハザード比	0.76 (層別 Cox 比例ハザードモデル <sup>b,c</sup> )	
95%CI	0.63~0.92	
p 値	0.0049 (層別ログランク検定 <sup>b,c</sup> )	

a Kaplan-Meier 法を用いて推定

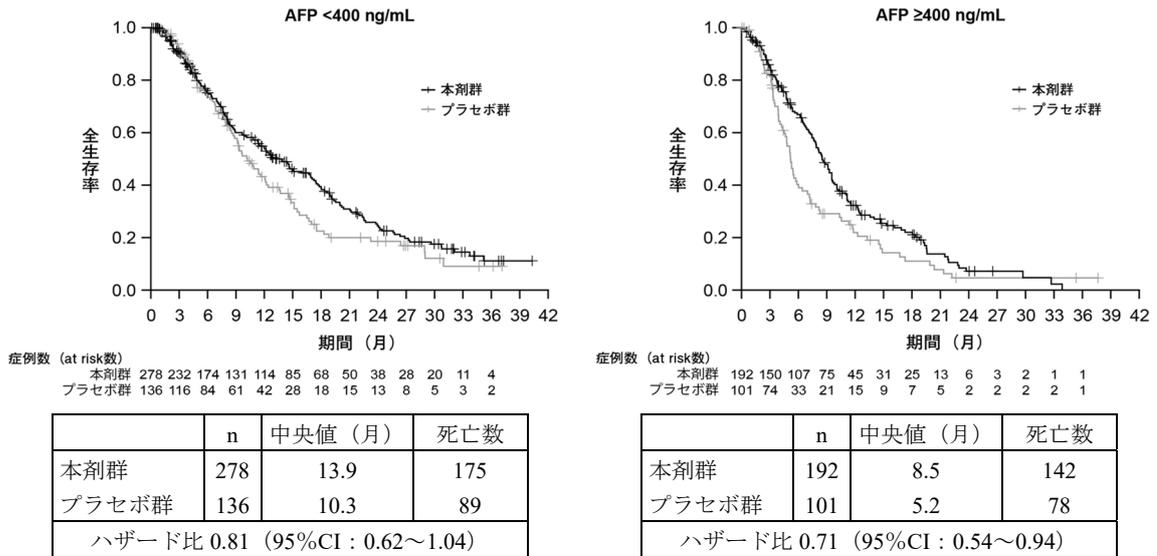
b 層別因子は、ランダム化で用いた肝細胞癌の病因 [HBV (HCV 感染の有無は問わない)、HCV (非 HBV)、その他]、地域 (アジア、その他の地域)、並びに肝外進展及び/又は大血管浸潤の有無とした。

c 両側有意水準は 0.05、2 回目の中間解析時の仮説検定の棄却域：p<0.021 (両側)

(データカットオフ日：2017 年 6 月 1 日)

また、ITT 集団を対象に、ベースライン時の AFP (α フェトプロテイン) 値別の全生存期間のサブグループ解析を行った結果、ベースライン時の AFP<400ng/mL の患者における全生存期間 (中央値) は、本剤群で 13.9 ヶ月、プラセボ群で 10.3 ヶ月であった (ハザード比 0.81、95%CI : 0.62~1.04)。ベースライン時の AFP≥400ng/mL の患者における全生存期間 (中央値) は、本剤群で 8.5 ヶ月、プラセボ群で 5.2 ヶ月であった (ハザード比 0.71、95%CI : 0.54~0.94)。

■ベースライン時の AFP 値別の全生存期間（サブグループ解析、ITT 集団）

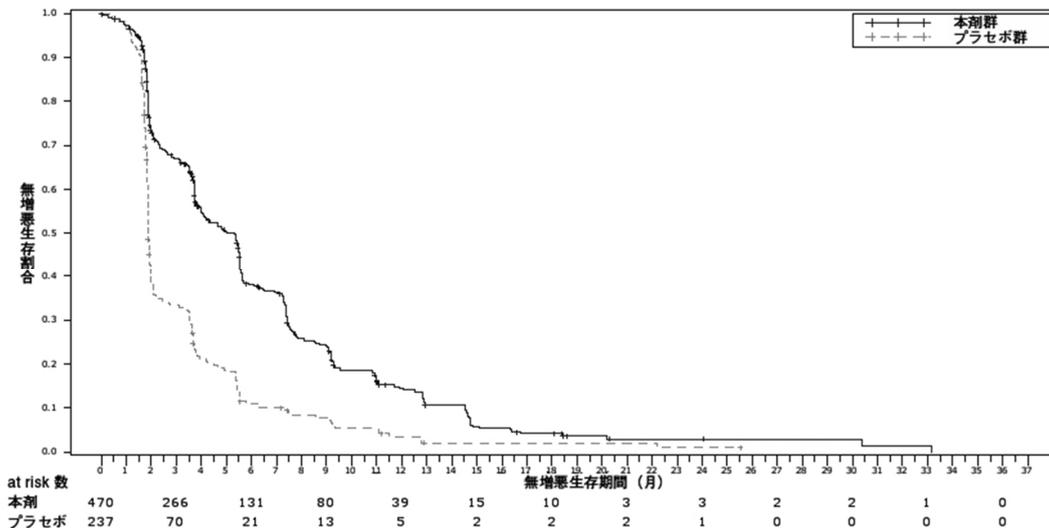


ii) 無増悪生存期間（治験責任医師判定、ITT 集団）（副次評価項目）

無増悪生存期間の中央値は、本剤群で 5.2 ヶ月、プラセボ群で 1.9 ヶ月であった。ランダム化で用いた層別因子で調整したハザード比は 0.44 [95%CI : 0.36~0.52、p<0.0001、層別ログランク検定（両側）] であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。

※無増悪生存期間の解析は、全生存期間の 2 回目の中間解析（データカットオフ日：2017 年 6 月 1 日）と同時点に実施した。

■無増悪生存期間（治験責任医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（データカットオフ日：2017 年 6 月 1 日、ITT 集団）



■無増悪生存期間（治験責任医師判定）（ITT 集団）

	本剤群 (n=470)	プラセボ群 (n=237)
PD 又は死亡、n	349	205
無増悪生存期間 <sup>a</sup> (月) 中央値 (95%CI)	5.2 (4.0~5.5)	1.9 (1.9~1.9)
ハザード比	0.44 (層別 Cox 比例ハザードモデル <sup>b</sup> )	
95%CI	0.36~0.52	
p 値	<0.0001 (層別ログランク検定 <sup>b,c</sup> )	

a Kaplan-Meier 法を用いて推定

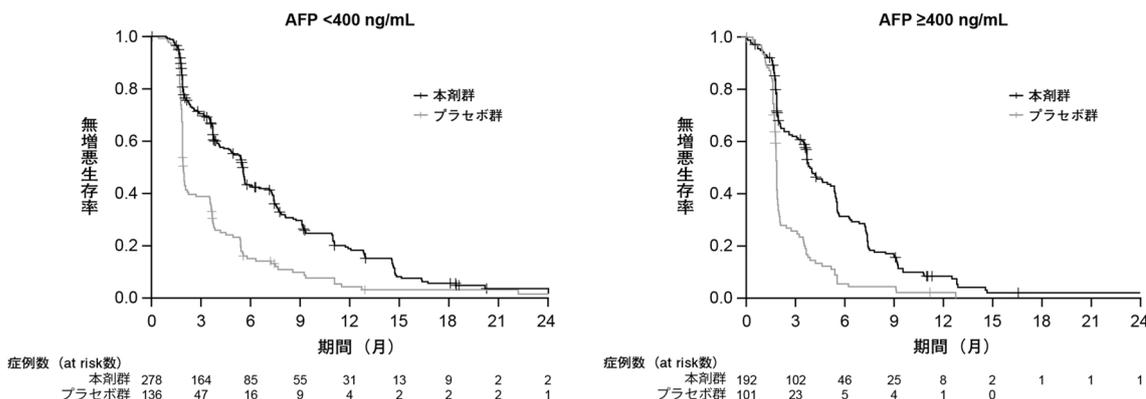
b 層別因子は、ランダム化で用いた肝細胞癌の病因 [HBV (HCV 感染の有無は問わない)、HCV (非 HBV)、その他]、地域 (アジア、その他の地域)、並びに肝外進展及び/又は大血管浸潤の有無とした。

c 両側有意水準は 0.04

(データカットオフ日：2017年6月1日)

また、ITT 集団を対象に、ベースライン時の AFP ( $\alpha$  フェトプロテイン) 値別の無増悪生存期間のサブグループ解析を行った結果、ベースライン時の AFP<400ng/mL の患者における無増悪生存期間 (中央値) は、本剤群で 5.5 カ月、プラセボ群で 1.9 カ月であった (ハザード比 0.47、95% CI : 0.37~0.60)。ベースライン時の AFP $\geq$ 400ng/mL の患者における無増悪生存期間 (中央値) は、本剤群で 3.9 カ月、プラセボ群で 1.9 カ月であった (ハザード比 0.42、95% CI : 0.32~0.55)。

■ベースライン時の AFP 値別の無増悪生存期間（サブグループ解析、ITT 集団）



	n	中央値 (月)	イベント数
本剤群	278	5.5	199
プラセボ群	136	1.9	115
ハザード比 0.47 (95%CI : 0.37~0.60)			

	n	中央値 (月)	イベント数
本剤群	192	3.9	150
プラセボ群	101	1.9	90
ハザード比 0.42 (95%CI : 0.32~0.55)			

iii) 奏効率（治験責任医師判定、ITT 集団）（副次評価項目）

奏効率は本剤群で 4% (95%CI : 2.3~6.0) (18/470 例)、プラセボ群で 0.4% (95%CI : 0.0~2.3) (1/237 例) であり、本剤群でプラセボ群に対して奏効率が有意に高かった (p=0.0059、非層別 Fisher の直接確率検定)。奏効はすべて PR であり、CR は認められなかった。

※奏効率の解析は、全生存期間の 2 回目の中間解析 (データカットオフ日：2017年6月1日) と同時点に実施した。

### c) 安全性の結果

#### i) 全生存期間の2回目の中間解析時（データカットオフ日：2017年6月1日）

本剤群 467 例中 439 例（94%）、プラセボ群 237 例中 148 例（62%）に副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）が認められた。主な副作用（20%以上）は、本剤群では、下痢及び手掌・足底発赤知覚不全症候群が各 216 例（46%）、疲労 178 例（38%）、食欲減退 174 例（37%）、高血圧 128 例（27%）、並びに悪心 115 例（25%）であった。プラセボ群で発現割合が 20%以上の副作用はなかった。

重篤な副作用は、本剤群では 467 例中 82 例、プラセボ群では 237 例中 14 例に認められた。本剤群における主な重篤な副作用（1%以上）として、肝性脳症 7 例、手掌・足底発赤知覚不全症候群 6 例、無力症及び下痢が各 5 例に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象（病勢の進行に関連する有害事象を除く）は、本剤群で 467 例中 96 例、プラセボ群で 237 例中 10 例に認められた。主な投与中止に至った有害事象（1%以上）として、本剤群では、手掌・足底発赤知覚不全症候群が 11 例、疲労が 7 例、食欲減退、下痢及び悪心が各 5 例に認められた。プラセボ群では、発現割合が 1%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

データカットオフ時点までに本剤群 467 例中 314 例、プラセボ群 237 例中 167 例で死亡が認められた。治験薬最終投与後 30 日以内の死亡は、本剤群 57 例、プラセボ群 28 例であり、最終投与後 30 日以内の病勢進行以外の理由による死亡は本剤群 27 例、プラセボ群 7 例であった。このうち治験薬との因果関係が否定できない死亡は、本剤群では肝不全、肝腎症候群、食道気管支瘻、門脈血栓症、肺塞栓症及び上部消化管出血（各 1 例）、プラセボ群では肝不全（1 例）であった。治験薬の最終投与後 30 日の翌日以降の死亡は、本剤群で 257 例、プラセボ群で 139 例に認められた。

#### ii) 盲検解除時（データカットオフ日：2017年12月1日）

本剤群 509 例中 482 例（95%）、プラセボ群 261 例中 168 例（64%）に副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）が認められた。主な副作用（20%以上）は、本剤群では、下痢及び手掌・足底発赤知覚不全症候群が各 237 例（47%）、疲労 197 例（39%）、食欲減退 189 例（37%）、高血圧 138 例（27%）、並びに悪心 125 例（25%）であった。プラセボ群で発現割合が 20%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

重篤な副作用は、本剤群では 509 例中 93 例、プラセボ群では 261 例中 15 例に認められた。主な重篤な副作用（2%以上）として、本剤群では肝性脳症 7 例、無力症 6 例、全身健康状態低下、肺炎、呼吸困難及び肝不全の各 2 例、並びに腹水が 1 例に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象（病勢の進行に関連する有害事象を除く）は、本剤群で 509 例中 106 例、プラセボ群で 261 例中 11 例に認められた。

全生存期間の2回目中間解析時（データカットオフ日：2017年6月1日）以降、盲検解除時（データカットオフ日：2017年12月1日）までに、本剤群 509 例中 64 例、プラセボ群 261 例中 30 例の死亡が認められた。

治験薬最終投与後 30 日以内の死亡のうち Grade 5 の有害事象は、本剤群では、全生存期間の2回目の中間解析時以降、盲検解除時までに 13 例で Grade 5 の有害事象が報告された〔ただし、肝細胞癌の 1 例は治験薬の最終投与 31 日後の発現であったが、集計に含む〕。治験薬の最終投与後 30 日以内に Grade 5 の有害事象が発現した 12 例のうち、8 例で病勢の進行以外の Grade 5 の有害事象が認められた。内訳は、肝不全が 2 例、並びに敗血症、消化管穿孔、全身健康状態低下、肝肺症候群、悪性胸水及び肺炎が各 1 例であった。

#### iii) 非盲検期終了時（データカットオフ日：2018年9月17日）

本剤群 509 例中 482 例（95%）に副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）が認められた。盲検解除時の本剤群の発現割合〔509 例中 482 例（95%）〕と同じであった。主な副作用（20%以上）は、下痢 240 例（47%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群が 238 例（47%）、疲労 198 例（39%）、食欲減退 191 例（38%）、高血圧 139 例（27%）、及び悪心 127 例（25%）であり、

盲検解除時の本剤群と同じであった。これらのうち発現割合が盲検解除時と比較して1%を超えて増加した事象はなかった。クロスオーバー群では、19例中17例(89%)に副作用(治験薬との因果関係が否定できない有害事象)が認められた。主な副作用(20%以上)は、下痢8例(42%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群6例(32%)、高血圧5例(26%)、並びに口内炎及び粘膜の炎症が各4例(21%)であった。

重篤な副作用は、本剤群では509例中96例に認められた。主な重篤な副作用(2%以上)として、本剤群では肝性脳症7例、無力症6例、全身健康状態低下、肺炎、呼吸困難及び肝不全の各2例、並びに腹水1例が、クロスオーバー群では、下痢及び皮膚潰瘍、肝性脳症、急性腎不全及び食道カンジダ症、蜂巣炎、並びに細菌性腸炎の各1例が認められた。

本剤群での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合(509例中111例)は、盲検解除時の本剤群の発現割合(509例中106例)と同程度であった。

非盲検期終了時までには本剤が投与された被験者528例中(本剤群509例、クロスオーバー群19例)447例(本剤群444例、クロスオーバー群3例)で死亡が認められた。本剤群では、盲検解除後、非盲検期終了時までには66例の死亡が認められた。プラセボ群(クロスオーバーした被験者を除く)では、盲検解除後、非盲検期終了時までには22例の死亡が認められ、非盲検期終了時までには合計219例の死亡が認められた。

治験薬最終投与後30日以内の死亡のうちGrade5の有害事象は、本剤群で5例に認められた[ただし、胆管炎の1例は治験薬の最終投与31日後の発現であったが、集計に含む]。このうち、3例で病勢の進行以外のGrade5の有害事象が認められた。内訳は、肝不全、食道静脈瘤出血及び胆管炎が各1例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。クロスオーバー群では、治験薬の最終投与後30日以内にGrade5の有害事象が報告された被験者はいなかった。

## 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

#### ①一般使用成績調査「腎細胞癌」(実施中)

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対し、本剤使用実態下での副作用(有害事象)、特に肝不全、肝機能障害、膵炎の発現状況(発現頻度、重症度、処置、経過、転帰等に関する情報)を検討する(ニボルマブ併用療法症例も含む)。

#### ②特定使用成績調査「肝細胞癌」(実施中)

がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に対し、本剤使用実態下での副作用(有害事象)、特に肝不全、肝機能障害、膵炎の発現状況(発現頻度、重症度、処置、経過、転帰等に関する情報)を検討する。なお、本剤使用実態下での有効性についても合わせて検討する。

## 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

該当しない

(7) その他

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2001 試験)<sup>8)</sup>

目的	血管内皮細胞増殖因子受容体型チロシンキナーゼ阻害剤 (VEGFR-TKI) による治療後に増悪した、根治切除不能又は転移性の日本人淡明細胞型腎細胞癌患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する。
評価例数	35 例
試験デザイン	第Ⅱ相多施設共同非盲検単群試験
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 同意取得時に 20 歳以上である日本人男女</li> <li>・ 組織学的又は細胞学的に淡明細胞を含む腎細胞癌患者</li> <li>・ 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン 改訂版 version 1.1 (RECIST 1.1) に基づいた測定可能病変を有する患者</li> <li>・ VEGFR-TKI による前治療歴が 1 ライン以上ある患者 (サイトカイン、モノクローナル抗体及び細胞障害性化学療法を含むその他の抗がん治療による前治療は許容する)</li> <li>・ 直近の VEGFR-TKI による治療で、以下の基準を満たしている患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) VEGFR-TKI 投与期間中に病勢の進行*を認める、又は VEGFR-TKI の投与を 4 週間以上受け、最終投与後 6 ヶ月以内に病勢の進行*を認める</li> <li>b) VEGFR-TKI の最終投与が治験薬の初回投与前 6 ヶ月以内</li> </ul> </li> <li>・ 前治療により発現した有害事象が臨床的に問題ではない又は支持療法により安定している場合を除き、当該有害事象がベースライン又は米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準 (NCI CTCAE) 第 4.03 版の Grade 1 以下まで回復している患者</li> <li>・ Karnofsky Performance Status (KPS) のスコアが 70%以上の患者</li> <li>・ スクリーニング時に適切な臓器及び骨髄の機能を有している患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) ヘモグロビンが 9g/dL 以上</li> <li>b) 血清クレアチニンが基準値上限の 2 倍以下又は Cockcroft-Gault の式を用いたクレアチンクリアランス算出値が 30mL/min 以上</li> </ul> </li> </ul> <p>*病勢の進行は CT 又は MRI を用いて判定された、既存の腫瘍病変の明らかな増大又は新規の腫瘍病変の出現と定義</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ エベロリムス、その他の特異的若しくは選択的ラパマイシン標的複合体 1/ホスホイノシタイド 3-キナーゼ/AKT 阻害剤、又は本剤による治療歴を有する患者</li> <li>・ 初回投与前 14 日以内にいずれかの低分子キナーゼ阻害剤の投与を受けた患者</li> <li>・ 初回投与前 28 日以内にいずれかの抗悪性腫瘍作用を有する抗体の投与を受けた患者</li> <li>・ 初回投与前 28 日以内に他の臨床試験用薬剤の投与を受けた患者</li> <li>・ 初回投与前 14 日以内に骨転移に対して放射線療法を受けた患者、及び/又は初回投与前 28 日以内にその他の外照射療法を受けた患者、初回投与前 42 日以内に放射性核種による全身治療を受けた患者、過去の放射線療法に起因する臨床的に問題のある合併症が持続している患者</li> <li>・ 過去に脳転移又は硬膜外転移が確認されている患者</li> <li>・ 授乳中の女性。スクリーニング期間中の血清妊娠反応検査が陽性の女性</li> </ul>
投与方法・投与量及び投与期間	<p>本剤 60mg を 1 日 1 回、非盲検下で経口投与した。</p> <p>治験薬の投与は、被験者が臨床的ベネフィットを受けていると治験責任医師又は治験分担医師により判断されている限り、許容できない毒性が認められるまで、後続の全身抗がん治療が開始されるまで、又は治験実施計画書に規定された投与中止理由のいずれかに該当するまで継続した。</p>

注意：本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目： 奏効率〔独立画像評価委員会（IRC）判定〕 RECIST 1.1 に基づき、最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定され、かつ最初の判定から 28 日以降に実施した後続の評価で CR 又は PR が確定した患者の割合</p> <p>副次評価項目： 臨床的ベネフィット率（IRC 判定） RECIST 1.1 に基づき、最良総合効果が CR、PR 又は安定（SD）と判定された患者の割合。CR 及び PR は最初の判定から 28 日以降に実施した後続の評価での確定を必須とし、SD は初回投与から 8 週（51 日）以上経過後に判定</p> <p>無増悪生存期間（IRC 判定） 初回投与日から RECIST 1.1 に基づく進行（PD）又は死亡（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間</p> <p>全生存期間 初回投与日から死亡（死因を問わない）までの期間</p> <p>安全性</p>												
<p>解析計画</p>	<p>〔被験者数の設定根拠〕 XL184-308 試験（METEOR 試験）で、IRC 判定による奏効率が本剤群で 17%〔95%信頼区間（CI）：13～22〕、エベロリムス群で 3%（95%CI：2～6）であったことから、本試験では奏効率の想定値を 17%、閾値奏効率を 3%とした。本試験の脱落率を 10%と仮定して、有意水準を片側 5%とした二項検定において検出力を 80%確保するために、約 35 例の被験者を本試験に組み入れることとした。</p> <p>〔解析集団〕 有効性及び安全性の解析集団は、下表のように定義した。</p> <table border="1" data-bbox="467 875 1377 1189"> <thead> <tr> <th></th> <th>定義</th> <th>評価項目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Full analysis set（FAS）</td> <td>1 回以上治験薬の投与を受けたすべての患者</td> <td>奏効率の主解析 臨床的ベネフィット率 無増悪生存期間 全生存期間</td> </tr> <tr> <td>Response-evaluable analysis set</td> <td>FAS のうち、ベースライン時に測定可能病変を有し、ベースライン後に 1 回以上腫瘍評価を受けたすべての患者</td> <td>奏効率の副解析 臨床的ベネフィット率</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象集団</td> <td>1 回以上治験薬の投与を受けたすべての患者</td> <td>安全性のすべての解析</td> </tr> </tbody> </table> <p>〔有効性〕 主要評価項目 奏効率について、FAS を対象に主解析を行った。最良総合効果は RECIST 1.1 に基づいて CR（確定）、PR（確定）、SD、PD、評価不能及び欠測に分類し、奏効率の点推定値及び正確な 90%CI（両側）を算出した。また、Response-evaluable analysis set を対象に主解析と同様の手法を用いて副解析を行った。標的病変サイズのベースラインからの最大変化率については waterfall plot にて示した。</p> <p>副次評価項目 臨床的ベネフィット率については、FAS 及び Response-evaluable analysis set を対象とし、奏効率の解析と同じデータを用いて点推定値及び正確な 95%CI（両側）を算出した。無増悪生存期間は、FAS を対象として Kaplan-Meier 法を用いた解析を行い、中央値、25 及び 75 パーセンタイル値、6、12、18、24 ヶ月時点の無増悪生存割合、並びにそれぞれの 95%CI を示した。 全生存期間は、FAS を対象に無増悪生存期間と同様の手法を用いて解析を行った。</p> <p>〔安全性〕 治験薬の曝露状況（投与期間、治験薬の平均 1 日投与量及び用量強度）を評価した。有害事象は、別途明記する場合を除き、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の結果を示した。TEAE は治験薬の初回投与から最終投与 30 日後までに発現した有害事象と定義した。医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）第 21.0 版を用いて有害事象を読み替え、NCI CTCAE 第 4.03 版を用いて重症度を評価した。</p>		定義	評価項目	Full analysis set（FAS）	1 回以上治験薬の投与を受けたすべての患者	奏効率の主解析 臨床的ベネフィット率 無増悪生存期間 全生存期間	Response-evaluable analysis set	FAS のうち、ベースライン時に測定可能病変を有し、ベースライン後に 1 回以上腫瘍評価を受けたすべての患者	奏効率の副解析 臨床的ベネフィット率	安全性解析対象集団	1 回以上治験薬の投与を受けたすべての患者	安全性のすべての解析
	定義	評価項目											
Full analysis set（FAS）	1 回以上治験薬の投与を受けたすべての患者	奏効率の主解析 臨床的ベネフィット率 無増悪生存期間 全生存期間											
Response-evaluable analysis set	FAS のうち、ベースライン時に測定可能病変を有し、ベースライン後に 1 回以上腫瘍評価を受けたすべての患者	奏効率の副解析 臨床的ベネフィット率											
安全性解析対象集団	1 回以上治験薬の投与を受けたすべての患者	安全性のすべての解析											
<p>試験期間</p>	<p>2017 年 12 月 13 日（最初の被験者の同意取得日）～2018 年 10 月 23 日（データカットオフ日） 〔データカットオフ日〕 2018 年 10 月 23 日：有効性（奏効率、臨床的ベネフィット率、無増悪生存期間、全生存期間）及び安全性</p>												

注意：本剤の（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

a) 患者背景 (FAS 及び安全性解析対象集団)

患者背景因子	FAS 及び安全性解析対象集団 (n=35)
年齢中央値 (範囲)、歳	63.0 (42~84)
性別、n (%)	
男性	24 (68.6)
女性	11 (31.4)
MSKCC 予後予測因子数、n (%)	
0 (favorable)	11 (31.4)
1 (intermediate)	19 (54.3)
2/3 (poor)	5 (14.3)
KPS <sup>a</sup> 、n (%)	
100%	24 (68.6)
90%	5 (14.3)
80%	5 (14.3)
70%	1 (2.9)
ECOG PS <sup>b</sup> 、n (%)	
0	26 (74.3)
1	9 (25.7)
2	0
IRC 判定による転移部位、n (%)	
骨 (CT 又は MRI)	8 (22.9)
肺	21 (60.0)
肝臓	9 (25.7)
肺又は肝臓	25 (71.4)
肺又は肝臓及び骨 (CT 又は MRI)	4 (11.4)
脳	0
リンパ節	11 (31.4)
腎臓	9 (25.7)
その他	15 (42.9)
腫瘍径和の中央値 (範囲)、mm	31.60 (14.9~219.6)

MSKCC : Memorial Sloan Kettering Cancer Center、KPS : Karnofsky Performance Status、

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

a KPS : 100% (正常の活動可能)、90% (正常の活動可能、軽い臨床症状あり)、80% (努力して正常の活動可能、かなりの臨床症状あり)、70% (正常の活動・労働は不可能、自分自身の世話はできる)

b ECOG PS : 0 (全く問題なく活動できる)、1 (症状はあるが歩行可能)、2 (日中の 50%以上はベッド外で過ごす。歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない)

## b) 有効性の結果

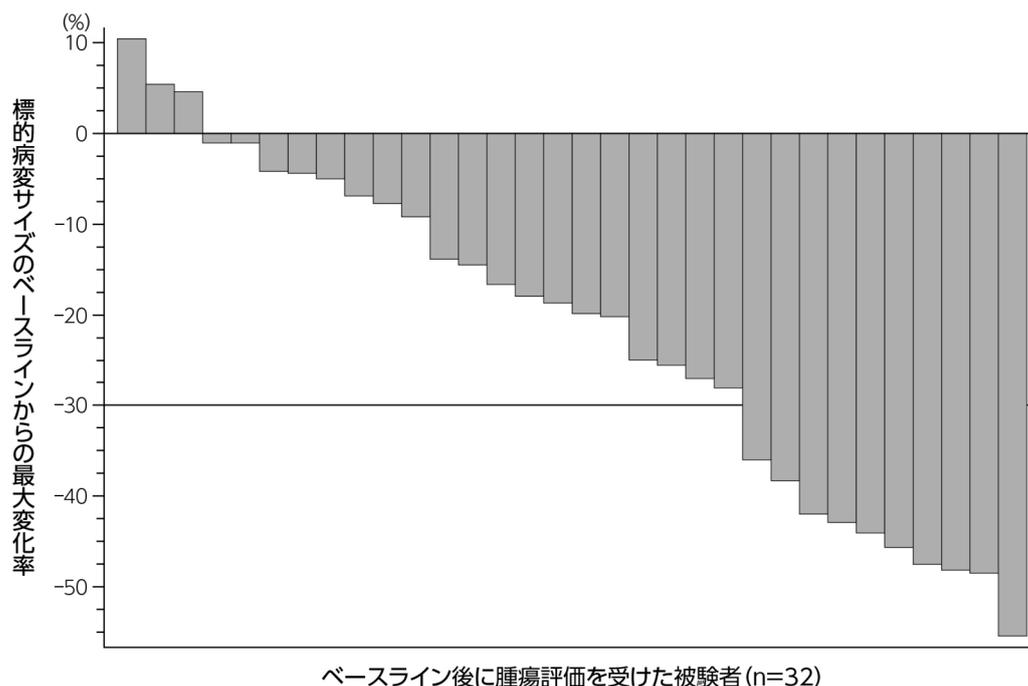
### i) 奏効率 (IRC 判定、FAS/Response-evaluable analysis set) (主要評価項目)

FAS (35 例) を対象とした主解析を行った結果、奏効率は 20.0% (90%CI : 9.8~34.3) であり、90%CI の下限 (9.8%) は事前に規定した閾値奏効率である 3% よりも高かった。奏効はすべて PR であり、CR は認められなかった。

また、Response-evaluable analysis set (34 例) を対象に主解析と同一の手法を用いて副解析を行った結果、奏効率は 20.6% (90%CI : 10.1~35.2) であった。

32 例中 29 例において、ベースライン後に腫瘍サイズの減少が認められた。

### ■腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率 (IRC 判定) (FAS)



ベースライン後の腫瘍評価の結果が得られなかった1例、IRCに標的病変を設定されなかった2例は除外した。

### ii) 臨床的ベネフィット率 (IRC 判定、FAS/Response-evaluable analysis set) (副次評価項目)

FAS を対象とした解析を行った結果、臨床的ベネフィット率は 85.7% (95%CI : 69.7~95.2) であった。また、最良総合効果が SD であった患者の割合は 65.7% (23/35 例) であった。

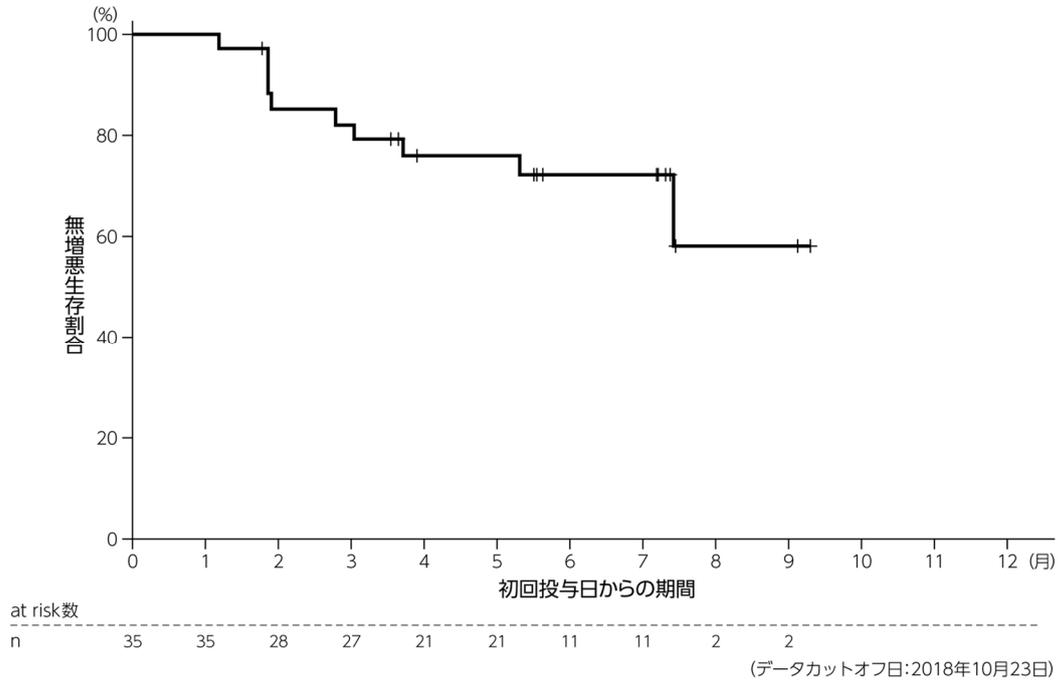
Response-evaluable analysis set を対象に同一の手法を用いて解析を行った結果、臨床的ベネフィット率は 88.2% (95%CI : 72.6~96.7) であった。

注意：本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

iii) 無増悪生存期間 (IRC 判定、FAS) (副次評価項目)

本解析のデータカットオフ時点で、無増悪生存期間の中央値は推定不能であった。6 ヶ月無増悪生存率は 72.3% (95%CI : 53.3~84.6) と推定された。

■無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (IRC 判定、FAS)



■無増悪生存期間の解析結果

	本剤投与例 (n=35)
イベント、n	
PD 又は死亡	10
無増悪生存期間 <sup>a</sup> 、月	
75 パーセンタイル (95%CI)	5.3 (1.9~NE)
中央値 (95%CI)	NE (7.4~NE)
25 パーセンタイル (95%CI)	NE (NE~NE)

NE : 推定不能

a Kaplan-Meier 法を用いて推定

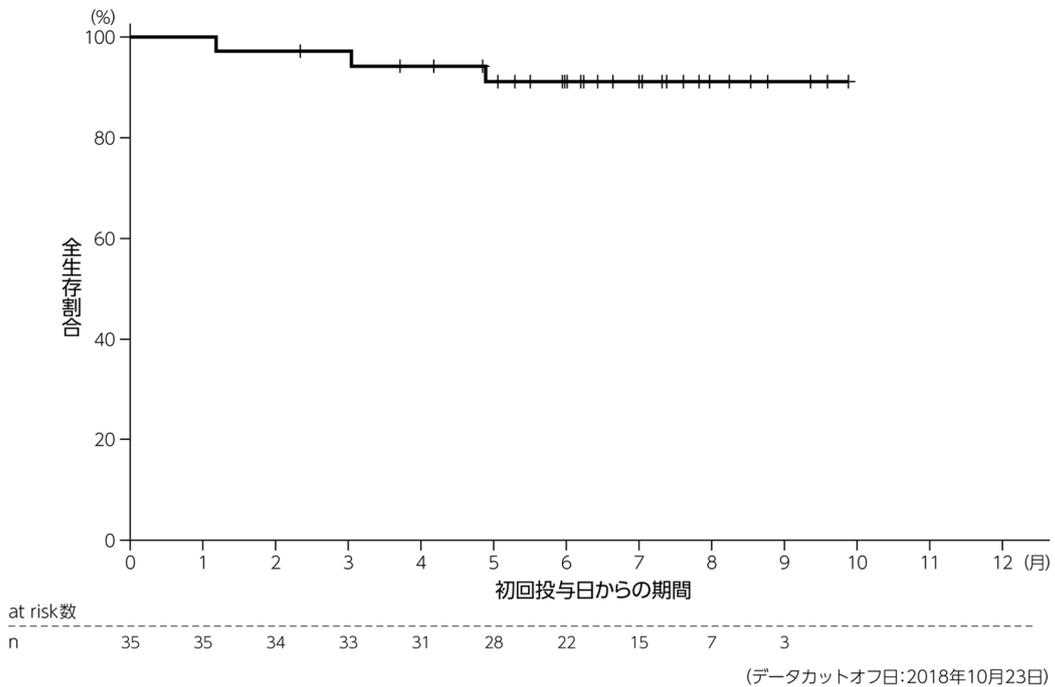
(データカットオフ日 : 2018 年 10 月 23 日)

注意 : 本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

iv) 全生存期間 (FAS) (副次評価項目)

本解析のデータカットオフ時点で、全生存期間の中央値は推定不能であった。

■全生存期間のKaplan-Meier 曲線 (FAS)



■全生存期間の解析結果

	本剤投与例 (n=35)
イベント、n (%)	
死亡	3 (8.6)
全生存期間 <sup>a</sup> 、月 中央値 (95%CI) 25パーセンタイル、75パーセンタイル	NE (NE~NE) NE、NE

NE：推定不能

<sup>a</sup> Kaplan-Meier 法を用いて推定

(データカットオフ日：2018年10月23日)

注意：本剤の（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

### c) 安全性の結果

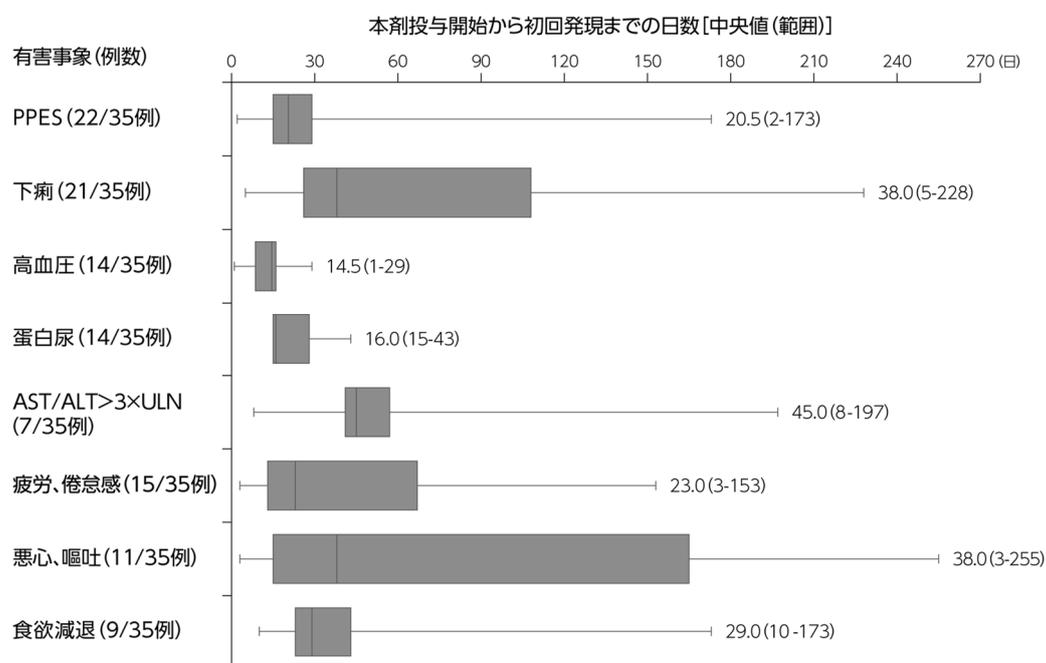
本剤を投与した 35 例中 34 例 (97.1%) に副作用 (治験薬との因果関係が否定できない有害事象) が認められた。主な副作用 (20%以上) は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 22 例 (62.9%)、下痢 19 例 (54.3%)、高血圧及び蛋白尿各 14 例 (40.0%)、肝機能異常及び口内炎各 12 例 (34.3%)、味覚異常 11 例 (31.4%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退各 9 例 (25.7%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7 例 (20.0%) であった (データカットオフ日：2018 年 10 月 23 日)

重篤な副作用は 35 例中 3 例 (胆嚢炎、肺炎、アミラーゼ増加：各 1 例) で発現した。

投与中止に至った有害事象 (病勢の進行を除く) は、35 例中 2 例 [胃瘻 (内視鏡検査により、胃の瘻孔を認めたとの報告)、蛋白尿：各 1 例] で発現した。

試験期間中の死亡は 35 例中 3 例で認められた。このうち 1 例は最終投与後 30 日以内に死亡し、死因は病勢の進行であった (本剤との因果関係は否定された)。残りの 2 例は最終投与後 30 日の翌日以降の死亡であり、死因はいずれも病勢の進行であった。

### ■有害事象の発現時期



有害事象による初回用量調整 (減量又は休薬) までの日数 中央値 (範囲)	25.0日 (2-87)
有害事象による2回目の用量調整 (減量又は休薬) までの日数 中央値 (範囲)	47.0日 (21-150)

PPES：手掌・足底発赤知覚不全症候群  
 AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ  
 ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ  
 ULN：基準値上限

注意：本剤の (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

1) 海外第Ⅱ相試験（海外第Ⅱ相（XL184-203RDT 試験）<sup>9)</sup>（外国人データ）

目的	進行性固形がん患者を対象に、カボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）の有効性及び安全性を評価する。
評価例数	41 例
試験デザイン	第Ⅱ相多施設共同ランダム化治療中止試験
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 同意取得時に 18 歳以上の患者</li> <li>・ 1 回以下の標準的な前治療歴を有し、コア生検又は血管造影法を含む適切な画像法 (CT 又は MRI) により診断された肝細胞癌、かつ、肝硬変及び/又は慢性ウイルス性肝炎 (B 型又は C 型) を有し、血清中 <math>\alpha</math>-フェトプロテインが 400ng/mL 以上の患者</li> <li>・ Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) が 0~1 の患者</li> <li>・ 以下の臨床検査値に基づき、適切な臓器及び骨髄機能を有すると判断された患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 好中球絶対数が 1,500/mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>b. 血小板数が 60,000/mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>c. ヘモグロビンが 9g/dL 以上</li> <li>d. 総ビリルビンが基準値上限 (ULN) の 1.5 倍以下</li> <li>e. 血清アルブミンが 2.8g/dL 超</li> <li>f. 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下、クレアチニークリアランス算出値が 60mL/min 以上又は糸球体ろ過率が 40mL/min 超</li> <li>g. ALT 及び AST が ULN の 2.5 倍以下 (肝障害がない場合) 又は ULN の 5 倍以下 (肝障害がある場合)</li> </ul> </li> <li>・ スクリーニング時に、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン version 1.0 改訂版 (modified RECIST version 1.0 : mRECIST 1.0) に基づいて CT、MRI、骨スキャン又は X 線撮影により進行 (PD) が確認された患者</li> <li>・ これまでの放射線療法で放射線照射領域外であった病変で、mRECIST 1.0 に基づいて CT、MRI 及び/又は骨スキャンで測定が可能な病変を 1 つ以上有する患者</li> <li>・ 脱毛症、爪の変化及びその他の臨床的に問題とならない有害事象を除き、前治療に関連する毒性がベースライン又は米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準 (NCI CTCAE) の Grade 1 まで回復している患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤の初回投与前 4 週以内に全身抗がん治療を受けた患者、本剤の初回投与前 6 週以内にニトロソウレア系薬剤若しくはマイトマイシン C の投与を受けた患者、又は本剤の初回投与前 6 週以内にモノクローナル抗体の投与を受けた患者 注：前立腺癌患者で黄体形成ホルモン放出ホルモン又はゴナドトロピン放出ホルモンの投与を受けている場合は当該薬剤の投与継続を許容する</li> <li>・ 本剤の初回投与前 14 日以内に放射線療法を受けた患者</li> <li>・ 本剤の初回投与前 28 日以内又は化合物/活性代謝物の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内にその他の臨床試験用薬剤の投与を受けた患者</li> <li>・ 過去 2 年以内に全身抗がん治療を要する別の悪性腫瘍の診断を受けた患者 (ただし非黒色腫皮膚癌及び子宮頸部上皮内癌は除く)</li> </ul>

注意：本剤の承認された効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」である。また、本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

<p>投与方法・ 投与量及び 投与期間</p>	<p>[導入期 (12 週間)] 本剤を開始用量 100mg/日で 1 日 1 回 12 週間、非盲検下で投与した。腫瘍評価は、Week 6 及び 12 に実施した。</p> <p>[ランダム化期 (又は非盲検継続投与期)] 導入期終了時点で安定 (SD) が認められた被験者をランダム化期に移行させ、1:1 の比で本剤又はプラセボ 1 日 1 回投与のいずれかにランダムに割り付け、盲検下で投与した。ランダム化後に PD が確認された場合は、投与を中止し盲検を解除した。盲検解除の結果、プラセボ群の被験者と判明した場合は、実薬投与を受けられるよう本剤群へのクロスオーバーの機会を与えた。本剤群の被験者と判明した場合は、本剤の投与を中止した。</p> <p>導入期終了時点で完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) が確定した被験者 (又は未確定でも可) にはランダム化は行わず非盲検継続投与期へ移行させ本剤の非盲検投与を継続した。</p> <p>非盲検試験への切替え (ランダム化期の中止) 後は、すべての被験者に本剤の非盲検投与を開始し、治験実施計画書に規定した中止の基準に合致するまで投与を継続した。治験薬の投与中止後は、投与中止の決定日から 30 日 (+7 日) 後に被験者の来院日を設けた。</p>
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・導入期：mRECIST 1.0 に基づく医師判定による客観的奏効率 12 週間の導入期間中に、mRECIST 1.0 に基づき最良総合効果が CR 又は PR と判定され、かつ最初の判定から 28 日後以降に実施した後続の評価で CR 又は PR が確定した被験者の割合</li> <li>・ランダム化期：mRECIST 1.0 に基づく医師判定による無増悪生存期間 ランダム化から mRECIST 1.0 に基づく医師判定による PD 又は死亡 (死因を問わない) のいずれか早い方までの期間</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Week 12 の疾患安定化率 (DSR) 導入期で投与を受け、Week 12 で最良総合効果が CR、PR 又は SD と判定された被験者の割合</li> <li>・12 週間の導入期での最良総合効果</li> <li>・客観的奏効期間 客観的奏効 (mRECIST 1.0 に基づき CR 又は PR と判定され、かつ最初の判定から 28 日後以降に実施した後続の評価で CR 又は PR が確定した場合) と最初に判定された日から PD と判定される日までの期間</li> <li>・初回投与からの無増悪生存期間 (区分的解析)</li> </ul> <p>安全性： 有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査及び併用薬</p>

注意：本剤の承認された効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」である。また、本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

解析計画	<p><b>解析集団</b>  安全性解析対象集団及び <b>Randomized population</b> を主要な解析対象集団とした。  安全性解析対象集団は、本剤の投与を受けたすべての被験者と定義した。本剤の投与を受けた時点に登録と定義したため、有効性の解析対象集団は設定せず、安全性解析対象集団を対象に主な有効性の解析を行った。<b>Randomized population</b> は、本剤投与又はプラセボ投与に割り付けられたすべての安全性解析対象集団の被験者と定義し、ランダム化期が中止される前までにランダム化されたすべての被験者のランダム化期のデータを含めた。</p> <p><b>有効性</b>  導入期での客観的奏効率は、安全性解析対象集団を用いて解析した。ランダム化期では、<b>Randomized population</b> を用いてログランク検定により本剤群とプラセボ群の無増悪生存期間を比較し、Kaplan-Meier 法を用いて各投与群の ((中央値) 及び 95%信頼区間 (CI) を推定した。また、治療のみを共変量とした Cox 回帰モデルによる解析を行い、ハザード比を推定した。  初回投与からの無増悪生存期間 (試験期間全体の無増悪生存期間) は、安全性解析対象集団を用いて区分的な手法を用いて推定した。本剤投与開始から最初の 12 週間の無増悪生存期間はすべての被験者のデータを用いて推定した。Week 12 からの無増悪生存期間は、本剤を継続して投与された 2 つのグループ (非盲検継続投与期に移行して本剤の投与を継続したグループ及びランダム化期で本剤群に割り付けられたグループ) のデータから加重平均により推定した。加重平均の算出では、非盲検継続投与期の被験者数と本剤群に割り付けられた被験者数の割合を重みとした。</p> <p><b>安全性</b>  安全性解析対象集団を対象に安全性の解析を行った。MedDRA 第 16.0 版を用いて有害事象を読み替えた。NCI CTCAE 第 3.0 版を用いて重症度を評価した。</p>
	試験期間

#### 1) 患者背景 (安全性解析対象集団)

患者背景因子	安全性解析対象集団 (n=41)
年齢中央値 (範囲)、歳	60.0 (32~82)
性別、n (%)	
男性	31 (75.6)
女性	10 (24.4)
人種、n (%)	
白人	22 (53.7)
アジア人	15 (36.6)
黒人又はアフリカ系米国人	3 (7.3)
報告なし	1 (2.4)
試験実施国、n (%)	
米国	28 (68.3)
台湾	11 (26.8)
ベルギー	2 (4.9)
体重中央値 (範囲)、kg	71.50 (51.1~126.3)
ECOG PS <sup>a</sup> 、n (%)	
0	18 (43.9)
1	23 (56.1)
喫煙歴、n (%)	
なし	10 (24.4)
過去有	22 (53.7)
現在有	9 (22.0)

ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

a ECOG PS : 0 (全く問題なく活動できる)、1 (症状はあるが歩行可能)

## 2) 有効性の結果

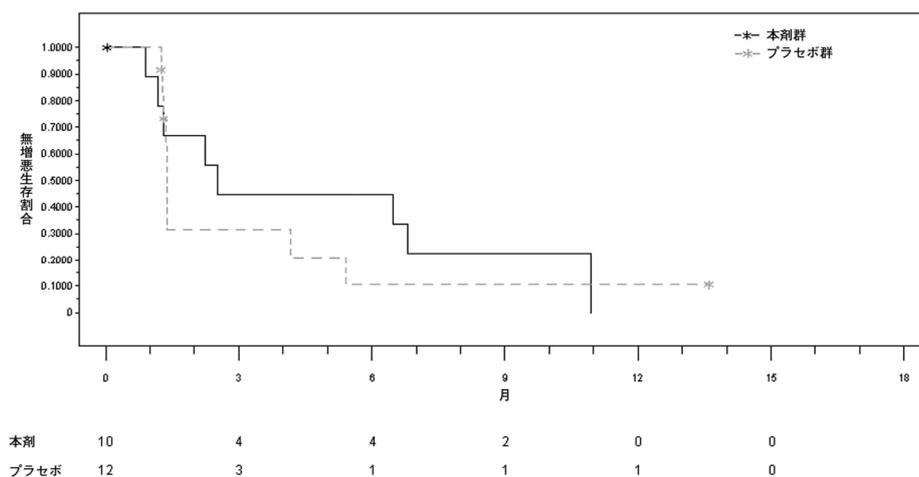
### a) 導入期の医師判定による客観的奏効率（安全性解析対象集団）[主要評価項目]

客観的奏効率は 4.9% (2/41/例、95%CI : 0.9~16.1) であった。

### b) ランダム化期の医師判定による無増悪生存期間（Randomized population）[主要評価項目]

導入期に登録された 41 例のうち 22 例が 12 週間の導入期終了時点で SD であり、ランダム化期に移行し、本剤群（10 例）又はプラセボ群（12 例）に割り付けられた（Randomized Population）。Randomized Population において、Kaplan-Meier 法により推定されたランダム化後の無増悪生存期間の中央値は、本剤群で 2.5 ヶ月（95%CI : 1.31~6.80）、プラセボ群で 1.4 ヶ月（95%CI : 1.31~4.17）であった。

#### ■ランダム化期の無増悪生存期間（医師判定）の Kaplan-Meier 曲線



### c) Week 12 の疾患安定化率（安全性解析対象集団）[副次評価項目]

Week 12 の疾患安定化率は、65.9% (27/41 例、95%CI : 50.0~79.5) であった。

### d) 初回投与からの無増悪生存期間（安全性解析対象集団）[副次評価項目]

安全性解析対象集団での Kaplan-Meier 法により推定された本剤初回投与からの無増悪生存期間の中央値は、5.2 ヶ月であった。6 ヶ月時点の無増悪生存率は、32.8%であった。

## 3) 安全性の結果

41 例中 41 例 (100.0%) に副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢 28 例（68.3%）、疲労及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 22 例（53.7%）、嘔吐 15 例（36.6%）、悪心 13 例（31.7%）、発疹 12 例（29.3%）、食欲減退及び血小板減少症各 10 例（24.4%）、並びに味覚異常、高血圧及び口内炎各が 9 例（22.0%）であった。

41 例中 6 例に重篤な副作用が認められた。発現した重篤な副作用は、下痢、起立性低血圧、手掌・足底発赤知覚不全症候群、急性膵炎、発疹、血小板減少症、四肢膿瘍、脱水、悪心、敗血症、尿路感染及び嘔吐が各 1/41 例（2.4%）であった。

本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。最終投与後 30 日以内の死亡は、3 例に認められ、これらの患者の主な死因は病勢の進行であった。また、最終投与後 30 日以内の治験薬との因果関係が否定できない死亡は認められなかった。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」である。本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2) 国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2003 試験) <sup>10)</sup>

目的	抗がん薬による全身治療歴を有する日本人進行性肝細胞癌患者を対象として、治験薬投与開始後 24 週時の無増悪生存率に基づき、本剤の有効性を評価する。
評価例数	34 例 (コホート A : 20 例、コホート B : 14 例)
試験デザイン	第Ⅱ相多施設共同非盲検単群試験
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・同意取得時に 20 歳以上である日本人男女</li> <li>・組織学的又は細胞学的に肝細胞癌と診断された患者 (過去の生検結果での確認を許容する)</li> <li>・固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン 改訂版 version 1.1 (RECIST 1.1) に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が測定可能病変を有すると判断した患者</li> <li>・肝細胞癌に対する根治的治療 (肝移植、外科的切除、ラジオ波焼灼療法など) の適応とならない患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>注 : 局所療法 (経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等) の適応となる患者は除外された</li> </ul> </li> <li>・進行性肝細胞癌に対して 1 ライン又は 2 ラインの抗がん薬による全身治療歴を有する患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>-コホート A : ソラフェニブを含む 1 又は 2 つの抗がん薬による全身治療歴を有する患者</li> <li>-コホート B : ソラフェニブ以外の 1 又は 2 つの抗がん薬による全身治療歴を有する患者</li> <li>注 : 術後補助療法としての全身療法及び局所療法はこれに含めない</li> </ul> </li> <li>・進行性肝細胞癌に対して抗がん薬による全身治療を実施した後に、放射線画像診断で肝細胞癌の増悪が認められた患者</li> <li>・前治療により発現した有害事象が臨床的に問題ではない又は支持療法により安定している場合を除き、当該有害事象が米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準 (NCI CTCAE) 第 4.03 版の Grade 1 以下まで回復している患者</li> <li>・Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) のスコアが 0 又は 1 であり、3 ヶ月以上の生存が見込まれる患者</li> <li>・Child-Pugh 分類 A の患者</li> <li>・活動性 B 型肝炎の患者の場合、実施医療機関の標準治療に従って抗ウイルス治療を受けている患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・線維層状型又は混合型肝癌 (肝細胞癌と肝内胆管癌の混合型) と診断された患者</li> <li>・初回投与前 14 日以内に抗悪性腫瘍作用を有するいずれかの薬剤の投与を受けた患者</li> <li>・初回投与前 28 日以内に放射線療法を受けた患者 (骨転移に対する放射線療法は前 14 日以内)。初回投与前 42 日以内に放射性核種 (I-131 又は Y-90 など) による治療を受けた患者。過去の放射線療法に起因する臨床的に問題のある合併症が持続している患者</li> <li>・本剤による治療歴がある患者</li> <li>・初回投与前 28 日以内に他の臨床試験用薬剤 (抗悪性腫瘍作用を有する既承認薬は該当しない) の投与を受けた患者</li> <li>・過去に脳転移又は硬膜外転移が確認されている患者。ただし、放射線療法及び/又は手術 (放射線手術を含む) により適切に治療され、かつ初回投与前の少なくとも 3 ヶ月間、症状が安定している場合は登録可とする。初回投与前時点で副腎皮質ステロイドによる治療を受けている場合は除外する</li> <li>・授乳中の女性。スクリーニング期間中の血清妊娠検査が陽性の女性             <ul style="list-style-type: none"> <li>注 : 授乳期の女性は、授乳を中止した場合であっても、本試験の対象から除外する</li> </ul> </li> </ul>
投与方法・投与量及び投与期間	<p>本剤の 2 種の錠剤 (20mg 錠、60mg 錠) を使用した。</p> <p>初回投与前量として 60mg (60mg 錠 1 錠) を 1 日 1 回経口投与した。治験薬投与後に毒性が認められない限り、投与量は 60mg を維持することとし、有害事象が発現した場合には治験実施計画書の規定に基づき治験薬の用量調整 (休薬又は減量) を行った。</p> <p>減量後の用量は、1 段階目を 40mg、2 段階目を 20mg とした。有害事象が消失又は Grade 1 (又はベースラインの値) まで回復後、当該有害事象が忍容可能かつ最適な支持療法によって管理が容易であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合、治験依頼者の承諾を得たうえで、治験薬を前回の用量 (ただし 60mg/日を超えない) まで増量することを可とした。</p> <p>治験薬の投与は、被験者が臨床的ベネフィットを受けていると治験責任医師又は治験分担医師により判断されている限り、許容できない毒性が認められるまで、後続の全身抗がん治療若しくは肝臓に対する局所的な抗がん治療が開始されるまで、又は治験実施計画書に規定された治験薬の投与中止理由のいずれかに該当するまで継続した。</p>

<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RECIST 1.1 に基づく独立画像評価委員会（IRC）判定による 24 週時の無増悪生存率 25 週 1 日目+7 日時点の無増悪生存率</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による無増悪生存期間 治験薬の初回投与日から RECIST 1.1 に基づく進行（PD）又は死亡（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間</li> <li>・ RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による客観的奏効率 RECIST 1.1 に基づく最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定され、かつ最初の判定から 28 日後以降に実施した後続の評価で CR 又は PR が確定した被験者の割合</li> <li>・ RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による病勢コントロール率 RECIST 1.1 に基づく最良総合効果が CR、PR 又は安定（SD）と判定された被験者の割合（CR 及び PR は、最初の判定から 28 日後以降に実施した後続の評価により結果を確定する。SD の判定は、SD が治験薬の初回投与日から 8 週（51 日）以上維持されていること）</li> <li>・ 全生存期間 治験薬の初回投与日から死亡（死因を問わない）までの期間</li> </ul> <p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬投与後に発現した有害事象、治験薬の投与中止、治験薬の用量調整（減量又は休業）、臨床検査値異常、バイタルサイン値の異常</li> </ul> <p>追加の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RECIST 1.1 に基づく治験責任医師又は治験分担医師の判定による無増悪生存期間</li> <li>・ RECIST 1.1 に基づく治験責任医師又は治験分担医師の判定による客観的奏効率</li> <li>・ RECIST 1.1 に基づく治験責任医師又は治験分担医師の判定による病勢コントロール率</li> <li>・ 本剤の血漿中濃度</li> <li>・ EQ-5D-5L 判定による HRQOL</li> <li>・ 有効性バイオマーカー</li> <li>・ バイオマーカー候補</li> <li>・ 安全性バイオマーカー候補</li> <li>・ 薬物代謝酵素及び／又はトランスポーターをコードする遺伝子の遺伝子多型と、本剤の投与及び／又は臨床転帰との関連性</li> </ul>
-------------	--

	<p>[被験者数の設定根拠]  XL184-309 試験で、治験責任医師判定による治験薬投与開始後 24 週時の無増悪生存率が本剤群で 38.4% [95%信頼区間 (CI) : 33.5~43.3]、プラセボ群で 11.1% (95%CI : 7.2~15.8) であったことから、本試験では、コホート A (ソラフェニブを含む 1 又は 2 つの抗がん薬による全身治療歴を有する患者) の治験薬投与開始後 24 週時の無増悪生存率を 38.4% と想定し、閾値を 11.1% とした。本試験に 17 例の患者を組み入れた場合、真の治験薬投与開始後 24 週時の無増悪生存率を 38.4% 以上と想定したとき、Kaplan-Meier 法を用いて推定した治験薬投与開始後 24 週時の無増悪生存率の 90%CI (両側) の下限値が 11.1% 以上となる確率は 80% 以上となる。  以上より、ソラフェニブを含む 1 又は 2 つの抗がん薬による全身治療歴を有する患者を 17 例以上コホート A に組み入れた。加えて、日本人患者における本剤の有効性及び安全性プロファイルをさらに検討するため、ソラフェニブ以外の 1 又は 2 つの抗がん薬による全身治療歴を有する患者を同程度コホート B に組み入れることとし、本試験の組み入れ予定被験者数を約 32 例とした。</p> <p>[解析集団]  有効性及び安全性の解析集団は、下表のように定義した。</p> <table border="1" data-bbox="448 685 1377 828"> <thead> <tr> <th></th> <th>定義</th> <th>評価項目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Full Analysis Set (FAS)</td> <td>1 回以上治験薬を投与されたすべての患者</td> <td>有効性のすべての解析</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象集団</td> <td>1 回以上治験薬を投与されたすべての患者</td> <td>安全性のすべての解析</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお、本試験はコホート A 及び B から構成されるが、承認審査過程において、有効性は検証試験である XL184-309 試験と同様の患者背景を有するコホート A を中心に評価され、安全性は全体 (コホート A+コホート B) の結果を基に評価された。</p> <p>[有効性]  主要評価項目：  治験薬投与開始後 24 週時の無増悪生存率について、FAS を対象に解析を実施する計画とした。主解析として、コホート A を対象に Kaplan-Meier 推定値を示し、Greenwood の公式及び二重対数変換を用いて 90%CI (両側) を算出した。また、コホート B を対象に主解析と同様の解析を行った。XL184-309 試験で、治験責任医師判定による治験薬投与開始後 24 週時の無増悪生存率が本剤群で 38.4% (95%CI : 33.5~43.3)、プラセボ群で 11.1% (95%CI : 7.2~15.8) であったことから、本試験ではコホート A の 24 週時の無増悪生存率を 38.4% と想定し、閾値を 11.1% とした。</p> <p>副次評価項目：  RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による無増悪生存期間、客観的奏効率及び病勢コントロール率、並びに全生存期間について、FAS を対象に解析を行った。無増悪生存期間について、Kaplan-Meier 法を用いて中央値を推定し、各コホートの Kaplan-Meier プロットを示した。  客観的奏効率及び病勢コントロール率について、各コホートの点推定値及び正確な 95%CI (両側) を算出した。  全生存期間について、無増悪生存期間と同じ解析を行った。</p> <p>[安全性]  安全性解析対象集団を対象に、全体 (コホート A + コホート B) の治験薬の曝露状況 ((投与期間、治験薬の 1 日投与量の平均値及び用量強度) を評価した。有害事象は、別途明記する場合を除き、治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) の結果を示した。TEAE は、治験薬の初回投与から最終投与 30 日後までに発現した有害事象と定義した。医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集 (MedDRA) 第 22.0 版を用いて読み替え、NCI CTCAE 第 4.03 版を用いて重症度を評価した。</p>		定義	評価項目	Full Analysis Set (FAS)	1 回以上治験薬を投与されたすべての患者	有効性のすべての解析	安全性解析対象集団	1 回以上治験薬を投与されたすべての患者	安全性のすべての解析
	定義	評価項目								
Full Analysis Set (FAS)	1 回以上治験薬を投与されたすべての患者	有効性のすべての解析								
安全性解析対象集団	1 回以上治験薬を投与されたすべての患者	安全性のすべての解析								
<p>解析計画</p>	<p>2018 年 8 月 6 日 (最初の被験者の同意取得日) ~2019 年 7 月 23 日 (データカットオフ日) [データカットオフ日]  2019 年 7 月 23 日 : 有効性 (治験薬投与開始後 24 週時の無増悪生存率、無増悪生存期間、奏効率、病勢コントロール率、全生存期間) 及び安全性</p>									

a) 患者背景（FAS 及び安全性解析対象集団）

患者背景因子	コホート A (n=20)	コホート B (n=14)	全体 (n=34)
年齢中央値（範囲）、歳	73.0 (59~82)	73.0 (55~81)	73.0 (55~82)
性別、n (%)			
男性	17 (85.0)	14 (100.0)	31 (91.2)
女性	3 (15.0)	0 (0.0)	3 (8.8)
ECOG PS <sup>a</sup> 、n (%)			
0	20 (100.0)	11 (78.6)	31 (91.2)
1	0 (0.0)	3 (21.4)	3 (8.8)
病因、n (%)			
B 型肝炎（非 C 型肝炎）	5 (25.0)	1 (7.1)	6 (17.6)
C 型肝炎（非 B 型肝炎）	7 (35.0)	3 (21.4)	10 (29.4)
B 型肝炎及び C 型肝炎	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (2.9)
アルコール関連	5 (25.0)	5 (35.7)	10 (29.4)
NASH	1 (5.0)	2 (14.3)	3 (8.8)
その他	3 (15.0)	2 (14.3)	5 (14.7)
Child-Pugh 分類、n (%)			
A	20 (100.0)	14 (100.0)	34 (100.0)
B	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疾患の進行度、n (%)			
門脈浸潤	1 (5.0)	1 (7.1)	2 (5.9)
胆管浸潤	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (2.9)
大血管浸潤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝外進展	7 (35.0)	6 (42.9)	13 (38.2)
肝外進展及び／又は大血管浸潤	7 (35.0)	6 (42.9)	13 (38.2)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍径和の中央値（範囲）、mm	48.40 (19.7~96.4)	53.50(20.4~148.8)	48.40 (19.7~148.8)
AFP (ng/mL)、n (%)			
<400	16 (80.0)	8 (57.1)	24 (70.6)
≥400	4 (20.0)	6 (42.9)	10 (29.4)
抗がん薬による全身治療歴数、n (%)			
1 ライン	13 (65.0)	13 (92.9)	26 (76.5)
2 ライン	7 (35.0)	1 (7.1)	8 (23.5)
手術以外の前治療歴、n (%)			
抗がん薬による全身治療	20 (100.0)	14 (100.0)	34 (100.0)
ソラフェニブ	20 (100.0)	0 (0.0)	20 (58.8)
レンバチニブ	2 (10.0)	10 (71.4)	12 (35.3)
PD-1 阻害剤又は PD-L1/L2 阻害剤	1 (5.0)	4 (28.6)	5 (14.7)
肝動脈化学塞栓療法	17 (85.0)	11 (78.6)	28 (82.4)
放射線療法	14 (70.0)	6 (42.9)	20 (58.8)
ソラフェニブ治療歴、n (%)			
一次治療	19 (95.0)	0 (0.0)	19 (55.9)
二次治療	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
投与期間中央値（範囲）、月	7.85 (0.4~24.0)	NA	7.85 (0.4~24.0)
レンバチニブ治療歴、n (%)			
一次治療	0 (0.0)	10 (71.4)	10 (29.4)
二次治療	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (5.9)
投与期間中央値（範囲）、月	2.23 (0.1~4.4)	3.45 (1.3~6.5)	3.45 (0.1~6.5)

コホート A：ソラフェニブを含む 1 又は 2 つの抗がん薬による全身治療歴を有する患者、コホート B：ソラフェニブ以外の 1 又は 2 つの抗がん薬による全身治療歴を有する患者

ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status、NASH：非アルコール性脂肪肝炎、AFP：α-フェトプロテイン、PD-1：programmed cell death 1、PD-L1/L2：programmed cell death 1 ligand 1/ligand 2、NA：該当せず  
a ECOG PS：0（全く問題なく活動できる）、1（症状はあるが歩行可能）

b) 有効性の結果

i) RECIST 1.1に基づく IRC 判定による 24 週時の無増悪生存率 (FAS) (主要評価項目)

コホート A における 24 週時の無増悪生存率は、59.8% (90%CI : 36.06~77.21) であった。90% CI の下限 (36.06%) は事前に規定した閾値である 11.1% を超えていた。

<参考>コホート B では、24 週時の無増悪生存率は 16.7% (90%CI : 4.02~36.82) であった。

■RECIST 1.1 に基づく 治験薬投与開始後 24 週時の無増悪生存率 (IRC 判定、FAS)

	コホート A (n=20)	<参考>コホート B (n=14)
無増悪生存率 (%)	59.8	16.7
標準誤差	12.82	10.60
90%CI	36.06~77.21	4.02~36.82

(データカットオフ日 : 2019 年 7 月 23 日)

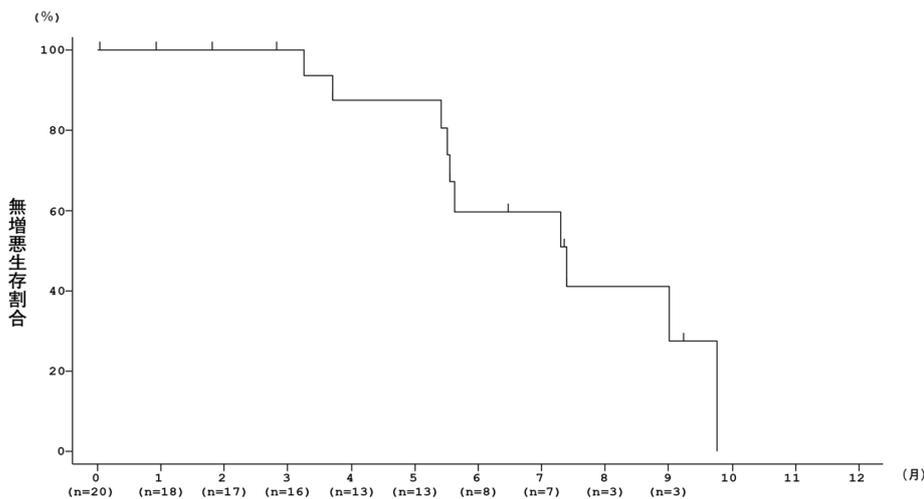
ii) RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による無増悪生存期間 (FAS) (副次評価項目)

コホート A では、Kaplan-Meier 法により推定された無増悪生存期間の中央値は、7.4 カ月 (95% CI : 5.5~9.8) であった。3 カ月時点の無増悪生存率は、100.0% (95%CI : 100.00~100.00) と推定された。

<参考>コホート B では、Kaplan-Meier 法により推定された無増悪生存期間の中央値は、3.6 カ月 (95%CI : 1.8~5.6) であった。3 カ月時点の無増悪生存率は、57.1% (95%CI : 28.40~77.97) と推定された。

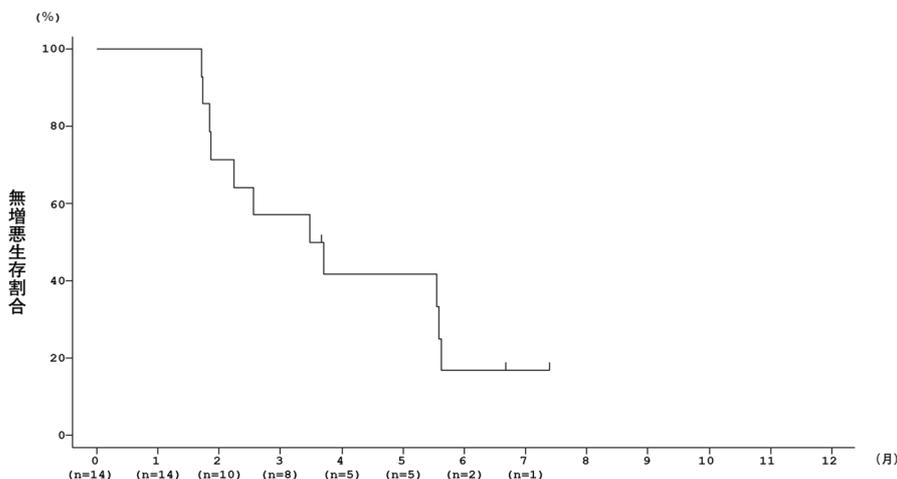
■無増悪生存期間 (IRC 判定) の Kaplan-Meier 曲線 (FAS) (ITT 集団)

コホート A



(データカットオフ日 : 2019 年 7 月 23 日)

<参考>コホート B



(データカットオフ日 : 2019 年 7 月 23 日)

■RECIST 1.1に基づく無増悪生存期間（IRC判定、FAS）

	コホート A (n=20)	<参考>コホート B (n=14)
イベント、n PD 又は死亡	10 (50.0)	11 (78.6)
無増悪生存期間、月		
75 パーセンタイル (95%CI)	5.5 (3.3~7.3)	1.9 (1.7~3.5)
中央値 (95%CI)	7.4 (5.5~9.8)	3.6 (1.8~5.6)
25 パーセンタイル (95%CI)	9.8 (7.3~9.8)	5.6 (3.5~NE)

(データカットオフ日：2019年7月23日)

iii) RECIST 1.1に基づくIRC判定による客観的奏効率（FAS）（副次評価項目）

コホート A では、客観的奏効率は 0.0% (95%CI : 0.000~16.843) (0/20 例) であった。最良総合効果は、SD が 85.0% (17/20 例)、PD が 5.0% (1/20 例)、欠測が 10.0% (2/20 例) であり、CR 又は PR が認められた被験者はいなかった。

<参考>コホート B では、客観的奏効率は 0.0% (95%CI : 0.000~23.164) (0/14 例) であった。最良総合効果は、SD が 64.3% (9/14 例)、PD が 28.6% (4/14 例)、欠測が 7.1% (1/14 例) であり、CR 又は PR が認められた被験者はいなかった。

■RECIST 1.1に基づく腫瘍縮小効果（IRC判定、FAS）

	コホート A (n=20)	<参考>コホート B (n=14)
最良総合効果		
CR	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	0 (0.0)	0 (0.0)
SD <sup>a</sup>	17 (85.0)	9 (64.3)
PD	1 (5.0)	4 (28.6)
評価せず	0 (0.0)	0 (0.0)
欠測	2 (10.0)	1 (7.1)
客観的奏効率		
n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
95%CI	(0.000~16.843)	(0.000~23.164)

iv) RECIST 1.1に基づくIRC判定による病勢コントロール率（FAS）（副次評価項目）

コホート A では、病勢コントロール率は 85.0% (95%CI : 62.107~96.793) (17/20 例) であった。

<参考>コホート B では、病勢コントロール率は 64.3% (95%CI : 35.138~87.240) (9/14 例) であった。

■RECIST 1.1に基づく病勢コントロール率（IRC判定、FAS）

	コホート A (n=20)	<参考>コホート B (n=14)
病勢コントロール率		
n (%)	17 (85.0)	9 (64.3)
95%CI	(62.107~96.793)	(35.138~87.240)

v) 全生存期間（FAS）（副次評価項目）

コホート A では、Kaplan-Meier 法により推定された全生存期間の中央値は、10.9 カ月 (95%CI : 9.8~10.9) であった。6 カ月時点の生存率は、100.0% (95%CI : 100.00~100.00) と推定された。

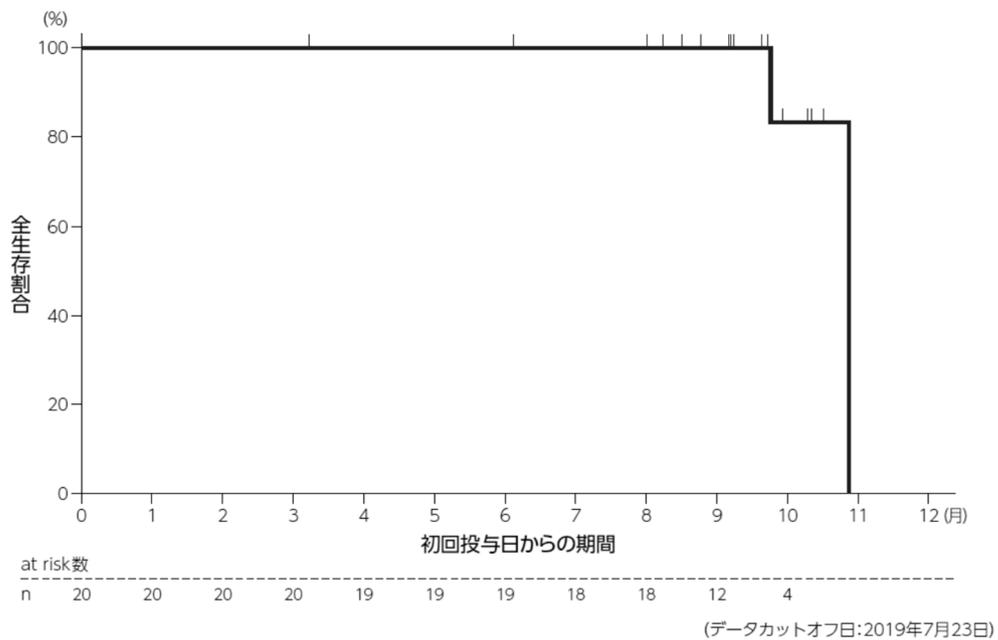
<参考>コホート B では、Kaplan-Meier 法により全生存期間の中央値は推定不能であった。6 カ月時点の生存率は、78.6% (95%CI : 47.25~92.54) と推定された。

■全生存期間 (FAS)

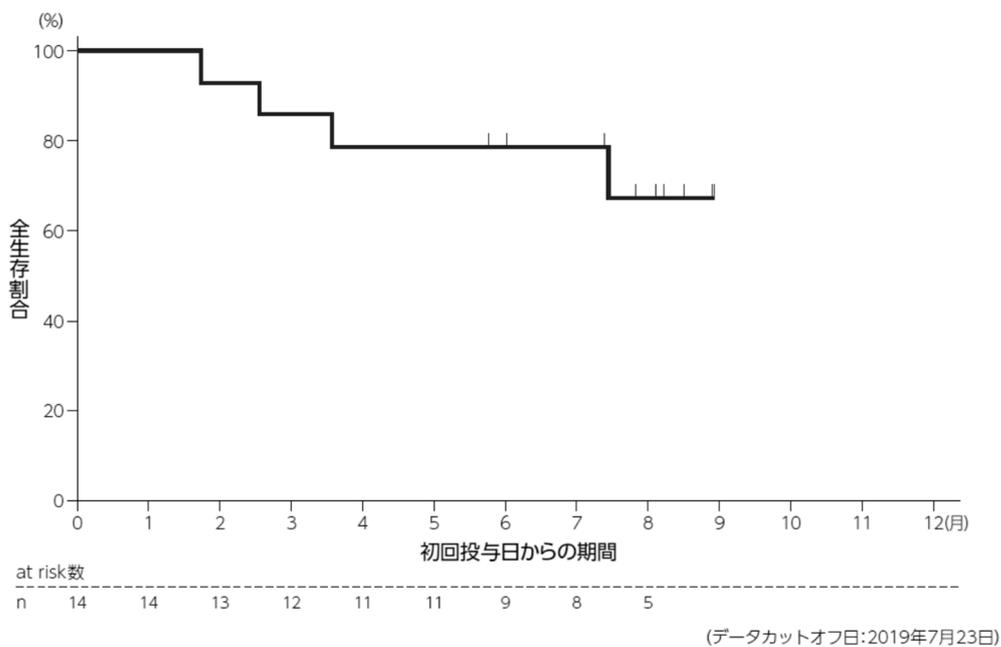
	コホート A (n=20)	<参考>コホート B (n=14)
イベント、n	2 (10.0)	4 (28.6)
死亡	2 (10.0)	4 (28.6)
全生存期間、月		
75 パーセンタイル (95%CI)	10.9 (9.8~10.9)	7.5 (1.7~NE)
中央値 (95%CI)	10.9 (9.8~10.9)	NE (3.6~NE)
25 パーセンタイル (95%CI)	10.9 (NE~NE)	NE (NE~NE)

■全生存期間 (IRC 判定) の Kaplan-Meier 曲線 (FAS) (ITT 集団)

コホート A



<参考>コホート B



### c) 安全性の結果

本剤の投与を受けた安全性評価対象 34 例のうち、全例 (100%) に副作用 (本剤との因果関係が否定できない有害事象) が認められた。主な副作用 (20%以上) は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 26 例 (76.5%)、下痢 19 例 (55.9%)、高血圧 16 例 (47.1%)、食欲減退 15 例 (44.1%)、血小板数減少 13 例 (38.2%)、AST 増加 12 例 (35.3%)、ALT 増加及び甲状腺機能低下症各 10 例 (29.4%)、発声障害及び倦怠感各 8 例 (23.5%)、味覚異常、疲労、好中球数減少、蛋白尿及び発疹各 7 例 (20.6%) であった。

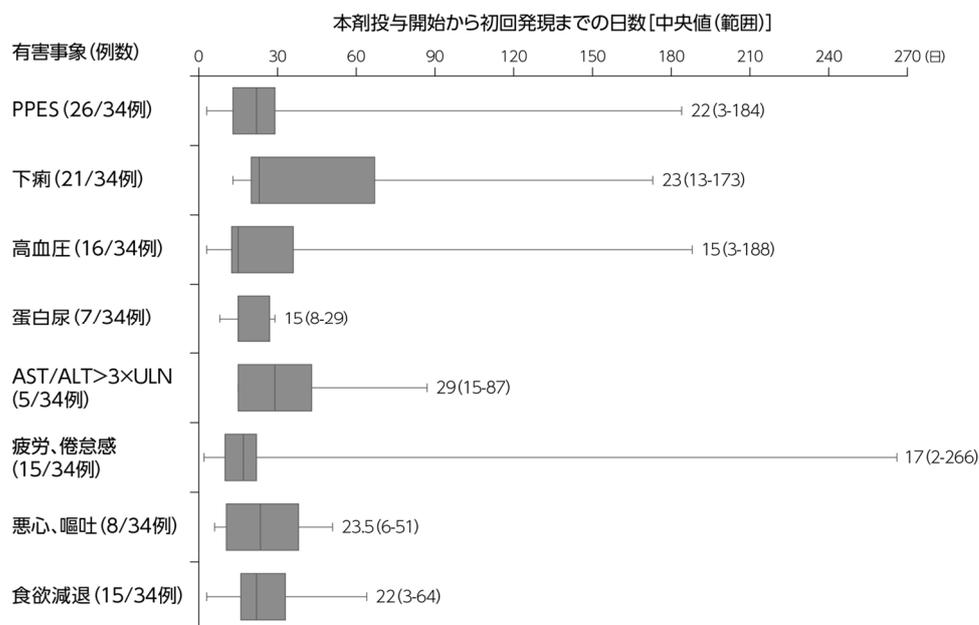
コホート A では 20 例 (100%) に、コホート B では 14 例 (100%) に副作用が認められた。コホート A の主な副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 80% (16 例)、下痢 70% (14 例)、高血圧 45% (9 例)、食欲減退、発声障害 [以上 40% (それぞれ 8 例)]、甲状腺機能低下症 35% (7 例)、血小板数減少、AST 増加、倦怠感 [以上 30% (それぞれ 6 例)]、ALT 増加、疲労、好中球数減少 [以上 25% (それぞれ 5 例)]、味覚異常、口内炎、体重減少 [以上 20% (それぞれ 4 例)] であった。コホート B の主な副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 71% (10 例)、高血圧、食欲減退、血小板数減少 [以上 50% (それぞれ 7 例)]、AST 増加 43% (6 例)、下痢、ALT 増加 [以上 36% (それぞれ 5 例)]、蛋白尿、発疹 [以上 29% (それぞれ 4 例)]、甲状腺機能低下症、味覚異常、血中甲状腺刺激ホルモン増加 [以上 21% (3 例)] であった。(データカットオフ日：2019 年 7 月 23 日)

重篤な副作用は、34 例中 5 例に認められた。胃腸潰瘍、イレウス、細菌性腹膜炎、低カルシウム血症及び肝性脳症が各 1 例であった。このうち、肝性脳症の 1 例がコホート B で認められ、その他の事象はコホート A で認められた。

本剤の投与中止に至った有害事象 (病勢の進行に関連する有害事象を除く) は、34 例中 3 例に認められた。手掌・足底発赤知覚不全症候群が 2 例、胃腸潰瘍及び倦怠感が各 1 例であった。いずれもコホート A で認められ、本剤との因果関係が否定できないと判断された。

安全性のデータカットオフ時点 (2019 年 7 月 23 日) までに 34 例中 6 例 (コホート A 2 例、コホート B 4 例) の死亡が認められた。本剤の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者はなく、いずれも本剤の最終投与後 30 日の翌日以降の死亡であり、死因は病勢の進行であった。

#### ■有害事象の発現時期



有害事象による初回用量調整 (減量又は休薬) までの日数	中央値 (範囲)	21.5 日 (2-46)
------------------------------	----------	---------------

PPES：手掌・足底発赤知覚不全症候群  
 AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ  
 ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ  
 ULN：基準値上限

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

受容体型チロシンキナーゼ (RTK) 阻害剤:

アキシチニブ、スニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、パゾパニブ塩酸塩、レゴラフェニブ水和物

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用機序<sup>11)</sup>

カボザンチニブは、血管内皮細胞増殖因子受容体2 (VEGFR2)、肝細胞増殖因子受容体 (MET)、growth arrest-specific 6 (GAS6) 受容体 (AXL) 等のキナーゼに対する阻害作用を有する低分子化合物である。カボザンチニブは、VEGFR2 等を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) プロテインキナーゼ酵素阻害活性 (*in vitro*)<sup>11)</sup>

カボザンチニブにより活性が阻害される受容体型チロシンキナーゼ及び50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は下表のとおりであった。

##### ■カボザンチニブによるプロテインキナーゼの阻害

受容体型チロシンキナーゼ	IC <sub>50</sub> ±SEM、nmol/L	実験の繰り返し回数
MET	1.8±0.2	53
VEGFR2/KDR	0.035±0.007	7
VEGFR1	12.2±0.7	10
VEGFR3	6.0±0.6	14
RET	9.8±2.3	12
KIT	4.6±0.5	10
FLT-3	14.4±0.8	18
TIE-2	14.3±2.8	4
AXL	7	1
MER	0.3	1
TYRO3/RSE/SKY	12	1
ROS1	24	1
TRKB	7	1
FMS/CSF1R	9	1
RON	46	1

IC<sub>50</sub>: 活性を50%阻害する濃度、SEM: 標本平均の標準誤差

IC<sub>50</sub>は平均値±標準誤差 (実験の繰り返し回数=1の場合は個別値を示した)

MET、VEGFR2/KDR、VEGFR1、VEGFR3、RET、KIT、FLT-3、TIE-2の阻害活性の評価とそれ以外の受容体型チロシンキナーゼの阻害活性の評価は異なる研究グループによって実施されたため、表を分割して提示している。

[試験方法]

カボザンチニブ存在下で受容体型チロシンキナーゼのリン酸化反応を行い、キナーゼ活性の IC<sub>50</sub> を算出した。各受容体型チロシンキナーゼについて、活性の測定法は次の4つのうち1つ~複数を使用した：1) リン酸化反応で残存した ATP 量依存的にルシフェラーゼが発光するシステムを用いた蛍光活性測定法 (MET、VEGFR2/KDR、RET、FLT-3)、2) AlphaScreen®アッセイキット (PerkinElmer 社) を用いた測定法 (VEGFR2/KDR、VEGFR1、VEGFR3、KIT)、3) [ $\gamma$ -33P]-ATP 存在下でリン酸化反応を行い、33P 標識された基質を指標とした放射性活性測定法 (TIE-2)、4) KinaseProfiler™ (Upstate 社) のプロトコールを用いた測定法 (その他のキナーゼ)。

## 2) 細胞内プロテインキナーゼ阻害作用 (*in vitro*)<sup>11)</sup>

腫瘍細胞株を用いて、受容体型チロシンキナーゼに対するカボザンチニブのリン酸化阻害作用及びその下流の extracellular signal-regulated kinase (ERK) に対する影響を検討した。リン酸化アッセイはリガンド刺激の存在下/非存在下で実施し、それぞれの阻害活性 (細胞内 IC<sub>50</sub>) は下表のとおりであった。

### ■細胞内でのカボザンチニブによる受容体型チロシンキナーゼの活性阻害

リン酸化アッセイ (細胞株)	リガンド刺激	細胞内 IC <sub>50</sub> , nmol/L	実験の繰り返し回数
VEGFR2 (HUE)	VEGFA	<3	1
AXL (MEF/AXL)	なし	<3	1
RON (T47D)	MSP	70	1
RET (TT)	なし	85 <sup>a</sup>	2
AXL (A172)	GAS6	77 <sup>a</sup>	1
AXL (Hs 683)	GAS6	372 <sup>a</sup>	1
AXL (M059J)	GAS6	128 <sup>a</sup>	1
MER (QBI-HEK 293A/MER)	なし	4	2
FLT-3 ITD (BaF3/FLT-3 ITD)	なし	11 <sup>a</sup>	2
KIT (MDA-MB-231T/KIT)	SCF	5	2
ROS1 (HCC-78)	なし	26	1
TIE-2 (COS1/TIE-2)	なし	101	3

IC<sub>50</sub> : 活性を 50% 阻害する濃度、GAS6 : growth arrest-specific 6、ITD : 遺伝子内縦列重複、SCF : 幹細胞因子

IC<sub>50</sub> は平均値 (実験の繰り返し回数=1 又は 2 の場合は個別値を示した)

a 免疫プロット法により測定した IC<sub>50</sub>。他の IC<sub>50</sub> は ELISA 法により測定

試験に用いた細胞株を括弧内に示す。トランスフェクションを実施した細胞株の場合は、導入遺伝子名をスラッシュ以下に記載した。

VEGFR2 (HUE)、AXL (MEF/AXL)、RON (T47D) のリン酸化アッセイとそれ以外の受容体型チロシンキナーゼのリン酸化アッセイは異なる研究グループによって実施されたため、表を分割して提示している。

### ■カボザンチニブによる受容体型チロシンキナーゼ及び ERK の活性阻害

リン酸化アッセイ (細胞株)	リガンド刺激	細胞内 IC <sub>50</sub> , nmol/L	実験の繰り返し回数
MET (PC3)	HGF	8	21
ERK (HUVEC)	VEGF165	2	13

IC<sub>50</sub> : 活性を 50% 阻害する濃度、HGF : 肝細胞増殖因子、VEGF165 : 血管内皮細胞増殖因子 165kD アイソフォーム

IC<sub>50</sub> は平均値

[試験方法]

ヒト及びマウスの腫瘍細胞株を用いて、無刺激時又はリガンド (増殖因子) 誘導性の受容体型チロシンキナーゼ自己リン酸化に対するカボザンチニブの作用を評価した。また、VEGF 刺激時の細胞内シグナル伝達に対するカボザンチニブの作用を検討するため、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて ERK のリン酸化を評価した。

細胞株は、内因性に受容体型チロシンキナーゼ (MET、VEGFR2、RON、RET、AXL、ROS1) 又は ERK を発現する細胞、若しくは受容体型チロシンキナーゼ [AXL、MER、FLT-3 (遺伝子内で縦列重複を生じた変異型)、KIT、TIE-2] を遺伝子導入により発現させた細胞を用いた。リン酸化アッセイは無血清条件下で実施し、蛋白質のリン酸化レベルは免疫プロット法又は ELISA 法により定量した。

### 3) 癌細胞増殖抑制作用 (*in vitro*)<sup>11)</sup>

ヒト及びマウス腫瘍細胞株を用いて、カボザンチニブの癌細胞増殖抑制作用を検討した。カボザンチニブは、MET、FLT3、RET 及び ROS1 のシグナルに依存する各種癌細胞の増殖を抑制し、IC<sub>50</sub>は1.2 から >30,000nmol/L であった。

#### [試験方法]

ヒト腫瘍細胞株を用いた癌細胞増殖抑制作用の検討

ヒト腫瘍細胞〔由来組織：肺、胃、食道、脳（中枢神経系）、造血（好塩基球）、造血（巨核球）、造血（単球）、造血（T細胞）、造血（赤血球）、造血（骨髄球）、乳管（basal B）、乳管（luminal）甲状腺、腎臓、皮膚〕にカボザンチニブ又はジメチルスルホキシド（DMSO：溶媒対照）を添加し、48又は72時間インキュベートした。これらの細胞にプロモデオキシウリジン（BrdU）を添加して2~4時間インキュベートし、細胞を固定後にペルオキシダーゼ（POD）標識抗BrdU抗体と反応させ、POD基質を添加した。得られた発光産物の吸光度を測定することで細胞増殖能を評価した。

マウス腫瘍細胞株を用いた癌細胞増殖抑制作用の検討

マウス腫瘍細胞株〔由来組織：造血（マウスプロB細胞株）〕にカボザンチニブ又はジメチルスルホキシド（DMSO：溶媒対照）を添加し、MTSアッセイ（吸光度490nmを測定）により生細胞数を評価した。

### 4) 異種移植モデルにおける抗腫瘍効果（マウス）

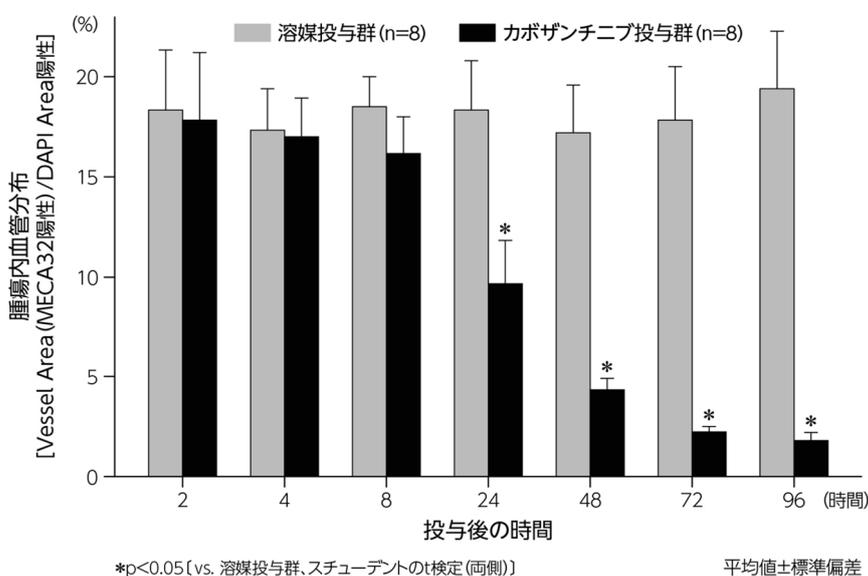
#### ①MDA-MB-231 ヒト乳癌マウス異種移植モデル<sup>11)</sup>

##### a) 腫瘍内血管密度に対する作用

ヒト乳癌細胞株 MDA-MB-231\*を移植した無胸腺ヌードマウスにカボザンチニブ 100mg/kg を1日1回経口投与した結果、溶媒投与マウスと比較して、投与開始後24時間時点で有意な腫瘍内血管密度の低下が認められた（47%）。血管密度は時間依存的にさらに低下し、72時間及び96時間の時点でそれぞれ87%及び91%となった。

\*無胸腺ヌードマウスにおいて腫瘍形成能を示すヒト乳癌細胞株

#### ■MDA-MB-231 異種移植腫瘍における平均血管密度の定量



#### [試験方法]

*In vivo* の腫瘍細胞とそれらを支持する血管構造に対するカボザンチニブの急性作用を検討するため、MDAMB-231 ヒト乳癌細胞移植雌無胸腺ヌードマウスに、カボザンチニブ 100mg/kg 又は溶媒 10mL/kg (0.9%生理食塩水) を1日1回、5日間経口投与した (カボザンチニブ投与群 n=8、溶媒投与群 n=8)。

投与は腫瘍が約 100mg に達した時点で開始し、投与開始 2、4、8 (1回目投与後 2、4、8時間)、24 (2回目投与後 4時間)、48 (3回目投与後 4時間)、72 (4回目投与後 4時間) 及び 96 (5回目投与後 4時間) 時間の時点で腫瘍を摘出した。摘出腫瘍は MECA32 染色及び 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) 染色による免疫組織化学解析を用いて、それぞれ血管密度及び全体の細胞充実性を検出し、腫瘍内血管密度 [腫瘍内血管分布 = MECA32 陽性 (Vessel Area) / DAPI Area 陽性] を評価した。

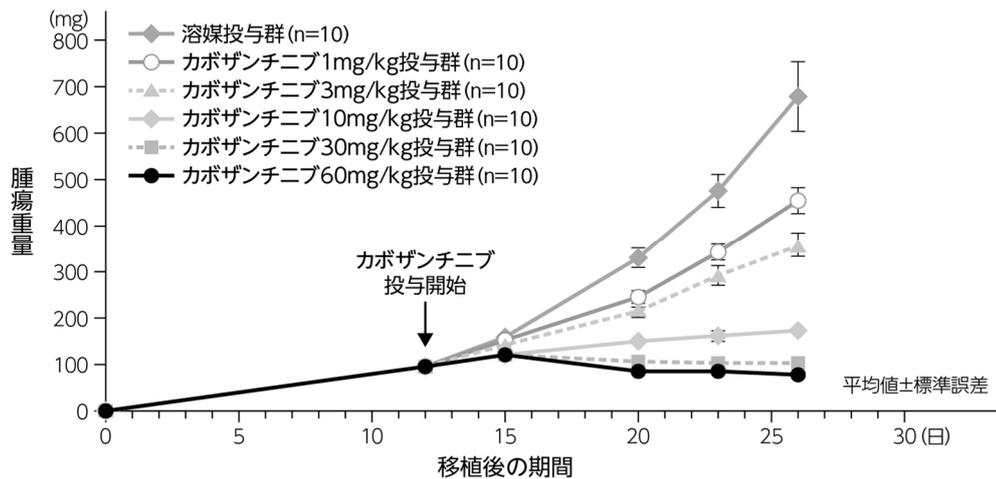
腫瘍内血管密度はスチューデントの t 検定を用いて群間で比較した (両側有意水準 0.05)

## b) 腫瘍増殖阻害作用

ヒト乳癌細胞株 MDA-MB-231\*を移植した無胸腺ヌードマウスにカボザンチニブ 1、3、10 及び 30mg/kg を 1 日 1 回、14 日間経口投与したとき、用量依存性の腫瘍増殖阻害が認められた（腫瘍増殖阻害率：それぞれ 39%、55%、86%、99%）。また、60mg/kg を 1 日 1 回投与したとき、有意な腫瘍退縮が得られた（腫瘍退縮率 18%）。用量反応関係に基づくと、カボザンチニブの 50% 有効量（ED<sub>50</sub> 値）の予測値は 2mg/kg/日、90%抑制に必要な用量予測値は 17mg/kg/日であった。

\*無胸腺ヌードマウスにおいて腫瘍形成能を示すヒト乳癌細胞株

### ■MDA-MB-231 異種移植モデルにおける腫瘍重量の変化



### ■MDA-MB-231 異種移植モデルにおける腫瘍阻害率及び腫瘍退縮率

カボザンチニブ用量	腫瘍増殖阻害率 (%)	腫瘍退縮率 (%)	p 値 (スチューデントの t 検定、両側)
1mg/kg	39	NA	0.1
3mg/kg	55	NA	<0.005 <sup>a</sup>
10mg/kg	86	NA	<0.005 <sup>a</sup>
30mg/kg	99	NA	<0.005 <sup>a</sup>
60mg/kg	>100	18	<0.005 <sup>b</sup>

NA：該当せず

a 試験最終日の溶媒投与との比較

b 投与前の腫瘍重量との比較

#### [試験方法]

MDA-MB-231 ヒト乳癌細胞移植無胸腺ヌードマウスに、カボザンチニブ 1、3、10、30、60mg/kg 又は溶媒（0.9%生理食塩水）10mL/kg を 1 日 1 回、14 日間経口投与した（各群 n=10、投与開始時の平均腫瘍重量は各群約 95mg）。

投与期間中は 1 週間に 2 回、腫瘍重量を評価し、腫瘍増殖阻害率  $\{1 - [(\text{投与群の Day } f \text{ の腫瘍重量} - \text{投与前の全平均腫瘍重量}) / (\text{溶媒群の Day } f \text{ の腫瘍重量} - \text{投与前の全平均腫瘍重量})] \times 100\}$  を算出した。

Day f 時の腫瘍重量が投与開始時と比較して減少していた場合は、腫瘍退縮率  $\{[(\text{投与前の全平均腫瘍重量} - \text{投与群の Day } f \text{ の腫瘍重量}) / \text{投与前の平均腫瘍重量}] \times 100\}$  を算出した。

腫瘍重量はスチューデントの t 検定を用いて群間で比較した（両側有意水準 0.05）。

## ②H441 異種移植モデル<sup>11)</sup>

### a) MET 阻害の薬力学

カボザンチニブの用量と MET の内因性のリン酸化を検討する用量反応試験と、カボザンチニブによる MET リン酸化阻害の作用持続時間を検討する試験を実施した。

i) 用量反応試験

ヒト肺腺癌細胞株 H441\* を移植した無胸腺ヌードマウスにカボザンチニブ 3、10、30、100mg/kg を単回経口投与したとき、投与 4 時間後の腫瘍溶解物における MET の内因性リン酸化は低下した (MET リン酸化阻害率：それぞれ 32%、43%、87%、96%)。用量反応関係に基づくと、カボザンチニブの MET リン酸化阻害の ED<sub>50</sub> 予測値は 9mg/kg、血漿中濃度と阻害反応の関係に基づくと、IC<sub>50</sub> 予測値は 7μmol/L であった。

\*ヒト肺腺癌細胞株。リン酸化 MET を高発現しており、無胸腺ヌードマウスに移植された異種移植片は腫瘍形成能を示す。

ii) MET リン酸化阻害の作用持続時間

ヒト肺腺癌細胞株 H441 を移植した無胸腺ヌードマウスにカボザンチニブ 100mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2 時間後に MET リン酸化の最大阻害 (92%) が認められ、投与 8 時間後まで 50%超の阻害を持続した。また、MET リン酸化を約 90%阻害するために必要な血漿中濃度は約 25μmol/L であった。

■H441 異種移植モデルにおける MET 阻害の用量反応 (投与 4 時間後)

カボザンチニブ 用量	カボザンチニブ濃度 (μmol/L)		MET リン酸化阻害率 (%) <sup>a</sup>
	血漿中濃度 (平均±標準偏差)	腫瘍溶解物中濃度 (平均±標準偏差)	
溶媒	NA	NA	0
3mg/kg	2.52±0.30	1.84±1.25	32
10mg/kg	8.12±2.47	3.78±1.52	43
30mg/kg	23.6±4.94	11.5±4.45	87
100mg/kg	31.5±3.83	17.4±5.78	96
ED <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>b</sup>	9	—	—
IC <sub>50</sub> (μmol/L) <sup>c</sup>	7	—	—

NA：該当せず

a 阻害率 (%) は対応する時点の溶媒投与群 (対照) の値で標準化

b リン酸化を 50%阻害する用量

c リン酸化を 50%阻害する血漿中濃度

血漿中カボザンチニブの定量下限は 0.004μmol/L

■H441 移植モデルにおける MET 阻害の作用持続時間 (100mg/kg 単回投与時)

経過時間	カボザンチニブ濃度 (μmol/L)		MET リン酸化阻害率 (%) <sup>a</sup>
	血漿中濃度 (平均±標準偏差)	腫瘍溶解物中濃度 (平均±標準偏差)	
2 時間	24.4±2.60	40.0±8.90	92
4 時間	25.0±5.60	43.2±9.70	87
8 時間	20.4±5.00	43.4±19.0	60
24 時間	9.42±6.60	14.5±2.30	45
48 時間	0.14±0.19	1.10±1.40	0

血漿中カボザンチニブの定量下限は 0.004μmol/L

a 阻害率 (%) は対応する時点の溶媒投与群 (対照) の値で標準化

[試験方法]

用量反応試験では、H441 ヒト肺腺癌細胞移植雌無胸腺ヌードマウスに、カボザンチニブ 3、10、30、100mg/kg 又は溶媒 [食塩水 (最終濃度 10mM の塩酸添加)] 10mL/kg を単回経口投与した (各群 n=5)。経口投与後 4 時間で組織検体を採取し、腫瘍溶解物におけるカボザンチニブの内因性 MET リン酸化阻害率 (対照である溶媒投与群の値で標準化) を検討した。また、血漿中及び腫瘍溶解物中のカボザンチニブ濃度も測定した。

カボザンチニブの作用持続時間の測定では、H441 ヒト肺腺癌細胞移植雌無胸腺ヌードマウスに、カボザンチニブ 100mg/kg を単回経口投与して 2、4、8、24、48 時間後に腫瘍を採取し、腫瘍溶解物におけるカボザンチニブの MET リン酸化阻害率 (対照である溶媒投与群の値で標準化)、血漿中及び腫瘍溶解物中のカボザンチニブ濃度を測定した。用量反応試験及びカボザンチニブの作用持続時間の測定において統計学的解析は実施されなかった。

## b) 腫瘍増殖阻害作用

ヒト肺腺癌細胞株 H441 を移植した無胸腺ヌードマウスにカボザンチニブ 3、10 及び 30mg/kg を 1 日 1 回、14 日間経口投与したとき、有意な腫瘍増殖阻害が認められた（腫瘍増殖阻害率：それぞれ 56%、58% 及び 97%）。腫瘍増殖阻害の用量比例性は 10 及び 30mg/kg 投与で認められた。用量反応関係に基づくと、カボザンチニブの異種移植腫瘍増殖に対する ED<sub>50</sub> 予測値は 3mg/kg であった。また、60mg/kg を 1 日 1 回、14 日間投与したとき、有意な腫瘍退縮が認められた（腫瘍退縮率 33%）。

### ■H441 移植モデルにおける腫瘍増殖阻害率及び腫瘍退縮率

カボザンチニブ 用量	腫瘍増殖阻害率 (%)	腫瘍退縮率 (%)	p 値 (スチューデントの t 検定、両側)
1mg/kg	31	NA	0.07 (NS)
3mg/kg	56	NA	<0.005 <sup>a</sup>
10mg/kg	58	NA	<0.005 <sup>a</sup>
30mg/kg	97 <sup>b</sup>	NA	<0.00005 <sup>a</sup>
60mg/kg	>100	33	<0.005 <sup>c</sup>

NA：該当せず、NS：有意差なし

a 試験最終日の溶媒投与群との比較

b 有意差あり (vs. 10mg/kg 投与群)

c 投与前の腫瘍重量との比較

#### [試験方法]

H441 ヒト肺腺癌細胞移植雌無胸腺ヌードマウスに、カボザンチニブ 1、3、10、30、60mg/kg 又は溶媒 (0.9%生理食塩水) 10mL/kg を 1 日 1 回、14 日間経口投与した (各群 n=10、投与開始時の平均腫瘍重量は各群約 96mg)。

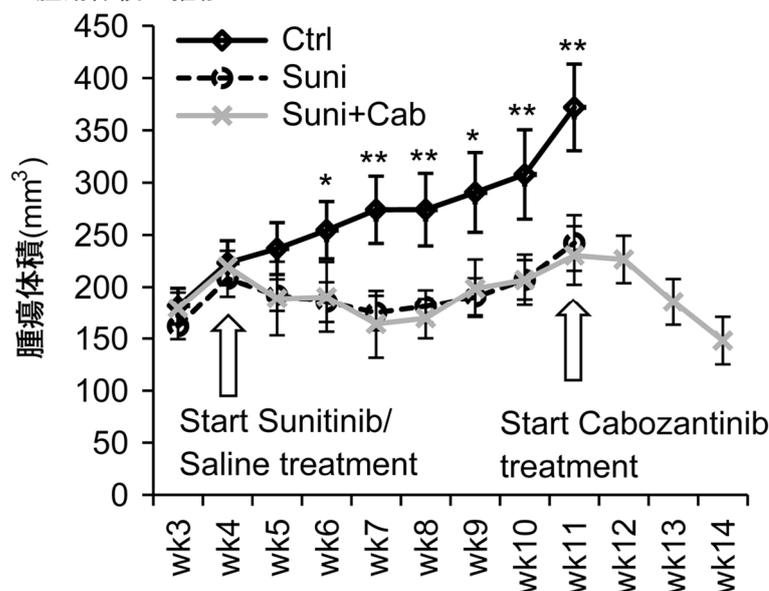
投与期間中は 1 週間に 2 回、腫瘍重量を評価し、腫瘍増殖阻害率  $\{1 - [(Day f \text{ の投与群の腫瘍重量} - \text{投与前の全平均腫瘍重量}) / (Day f \text{ の溶媒群の腫瘍重量} - \text{投与前の全平均腫瘍重量})] \times 100\}$  を算出した。

Day f 時の腫瘍重量が投与開始時と比較して減少していた場合は、腫瘍退縮率  $\{[(\text{投与前の全平均腫瘍重量} - Day f \text{ の投与群の腫瘍重量}) / \text{投与前の全平均腫瘍重量}] \times 100\}$  を算出した。腫瘍重量はスチューデントの t 検定を用いて群間で比較した (両側有意水準 0.05)。

## ③ キナーゼ阻害剤抵抗性 786-O 移植モデル<sup>12)</sup>

ヒト腎細胞由来 786-O 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いた検討で、スニチニブ 20mg/kg/日を投与され、スニチニブ抵抗性を獲得した腎細胞癌株に対するカボザンチニブ 40mg/kg/日の影響は以下のとおりであった。

### ■腫瘍体積の推移



エラーバーは標準誤差を示す。

\*p < 0.05、 \*\*p < 0.01 (t 検定)

【試験方法】

ヒト腎細胞癌由来細胞（786-O 株、 $1 \times 10^7$  細胞）を4週齢の NCr-nu/nu ノドマウス（n=30）の脇腹に皮下注入し腫瘍を生着させた。

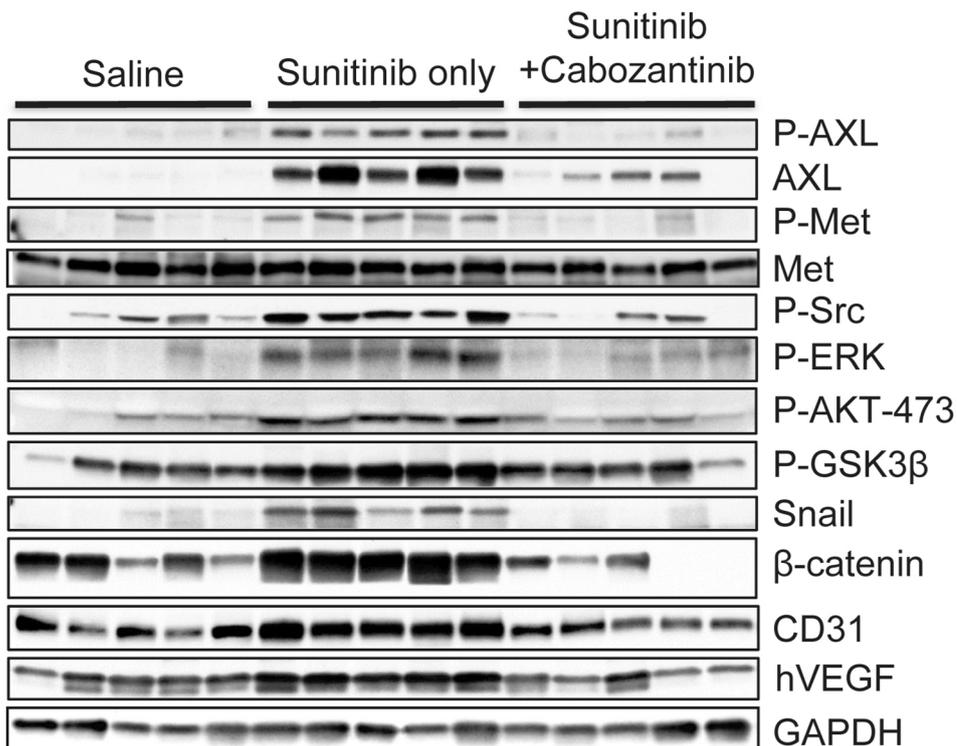
腫瘍体積が  $200\text{mm}^3$  に達した後、wk4~wk11 の間、無作為に選択した 20 匹にスニチニブ 20mg/kg/日を腫瘍が再増殖するまで経口投与した。対照として、無作為に選択した 10 匹に生理食塩水を経口投与した（Ctrl 群）。

スニチニブ投与後、腫瘍が再増殖したマウスの半数（n=10）には wk11 以降に、カボザンチニブに切り替え 40mg/kg/日を経口投与した（Suni+Cabo 群）、残りの半数（n=10）はスニチニブ 20mg/kg/日の投与を継続した（Suni 群）。

腫瘍体積の変化はスチューデントの t 検定を用いて群間で比較した。

また、生理食塩水／スニチニブ又はカボザンチニブ治療後にマウスを安楽死し、得られた腫瘍細胞をウエスタンブロッティングにより分析したところ、カボザンチニブの AXL/MET シグナル伝達カスケード並びに血管新生関連因子（CD31・hVEGF）への影響は以下のとおりであった。

■異種移植マウスモデルにおける AXL 及び MET シグナル伝達と血管新生



P - : 蛋白質がリン酸化されて活性型になっていることを示す。

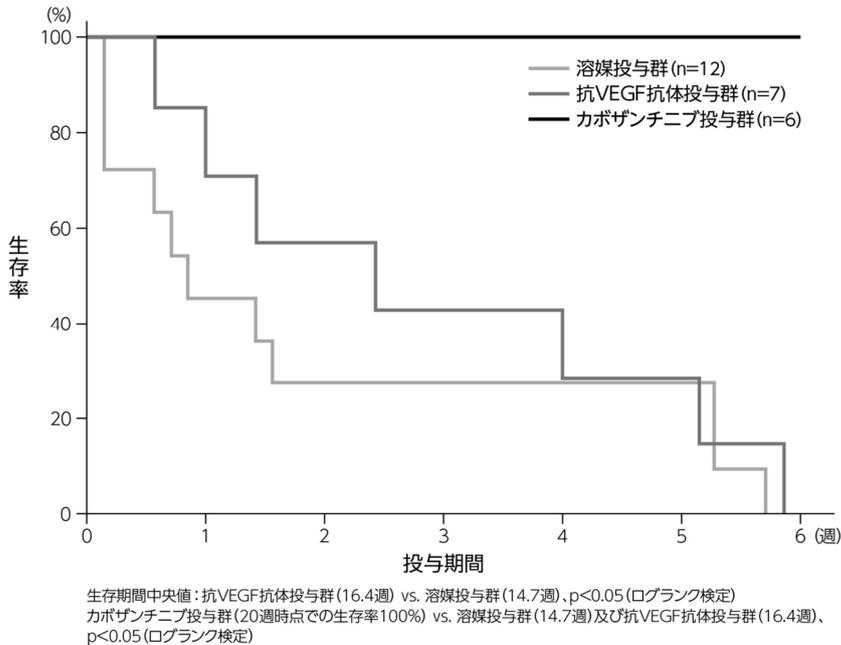
## 5) 自然発生腫瘍モデルにおける延命効果 (マウス)<sup>11)</sup>

自然発生腫瘍トランスジェニックマウス RIP-Tag2\*にカボザンチニブ 40mg/kg を3週間経口投与した結果、RIP-Tag2 マウスでは腫瘍サイズが平均断面積  $0.7 \pm 0.1 \text{mm}^2$  であったのに対し、抗 VEGF 抗体投与群では  $4.3 \pm 0.8 \text{mm}^2$ 、溶媒投与対照群では  $17.3 \pm 6.5 \text{mm}^2$  であった。

また、RIP-Tag2 マウスに14週齢からカボザンチニブ 40mg/kg を1日1回経口投与した結果、カボザンチニブ投与群は20週時点で全例が生きていた。一方で、対照群である抗 VEGF 抗体投与群の生存期間中央値は16.4週、溶媒投与群は14.7週であった。

\*遺伝子改変によって膵β細胞でSV40 Large T 抗原が発現するマウスで、膵島腫瘍が自然発症する。

### ■RIP-Tag2 自然発生腫瘍トランスジェニックマウスモデルにおける延命効果



#### [試験方法]

14週齢の担癌 RIP-Tag2 トランスジェニックマウスに、3週間 (腫瘍サイズの検討) 又は6週間 (生存率の検討) にわたってカボザンチニブ 40mg/kg を1日1回経口投与、抗 VEGF 抗体 150µg を週に3回腹腔内投与又は溶媒 (食塩水) を1日1回経口投与した (腫瘍サイズの検討: 各群 n=4~5、生存率の検討: 各群 n=6~12)。生存期間はログランク検定を用いて群間で比較した (有意水準 0.05)。

## 6) 代謝物の薬理作用 (*in vitro*)

*In vitro* の試験において、カボザンチニブの主要代謝物 (N-酸化体、一水酸化及び硫酸抱合体、アミド結合開裂体及び、脱メチルアミド結合開裂硫酸抱合体) の MET、RET 及び VEGFR2 に対するプロテインキナーゼ阻害作用はカボザンチニブと比べいづれも弱かった。

(承認時資料: 2020年3月)

## (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) 単独投与

##### ■単回及び反復投与（日本人固形癌患者）<sup>1)</sup>

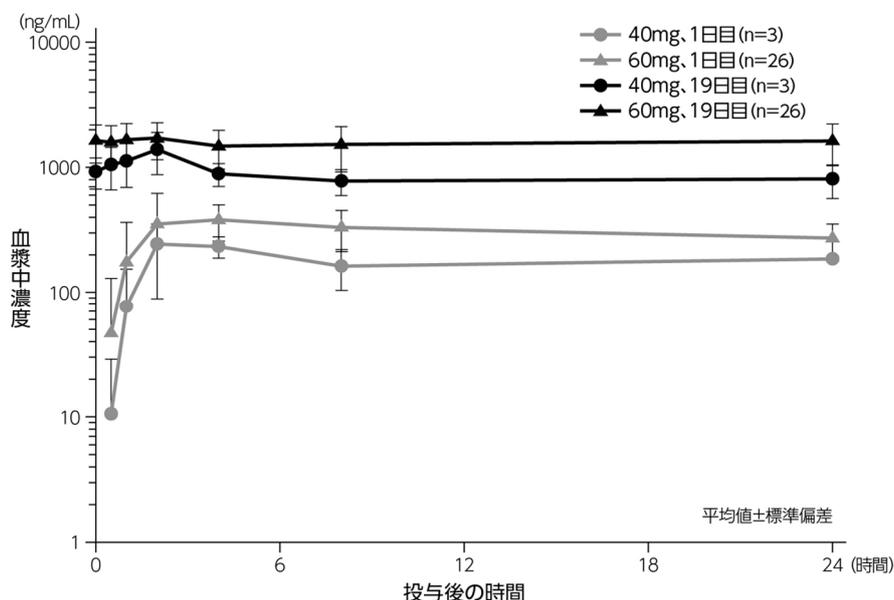
日本人の進行性又は転移性固形癌患者（29例）に対し、本剤40mg及び60mgを1日1回反復経口投与したときカボザンチニブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。また、本剤60mgを1日1回反復経口投与した際の投与19日目におけるカボザンチニブの蓄積率の幾何平均値は5.07であった。

##### ■血漿中薬物動態パラメータ

用量	Day	n	t <sub>max</sub> (時間)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>24h</sub> (h・ng/mL)	R <sub>ac</sub> (AUC)
40mg	1	3	4 (2, 4)	251 (8.3)	4158 (17.6)	—
	19	3	2 (2, 2)	1327 (36.8)	20031 (25.7)	4.82 (21.72)
60mg	1	26	4 (1, 24)	459 (39.2)	7002 (26.2)	—
	19	26	2 (0, 24)	1969 (28.6)	35494 (33.3)	5.07 (47.30)

幾何平均（%変動係数）[t<sub>max</sub>は中央値（最小値，最大値）]、R<sub>ac</sub>：累積係数

##### ■本剤40mg及び60mg反復投与時のカボザンチニブの血漿中濃度推移



注意：本剤の承認された効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」である。また、本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## 2) 併用投与（日本人及び外国人データ）

日本人を含む未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象に、ニボルマブ 240mg 2 週間間隔静脈内投与と本剤 40mg の 1 日 1 回経口投与を併用し、5 週目、7 週目及び 13 週目の Day1 血漿中濃度を検討した。

用量の変更の有無に関わらない被験者集団及び本剤用量 40mg を継続した被験者集団において、各時点の平均血漿中カボザンチニブ濃度を算出した結果、それぞれ 5 週目は 863ng/mL 及び 937ng/mL、7 週目は 805ng/mL 及び 929ng/mL、13 週目は 657ng/mL 及び 797ng/mL であり、大きな違いは認められなかった。

（腎細胞癌における用法及び用量追加承認時資料：2021 年 8 月）

## (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<sup>13)</sup>（外国人データ）

健康成人 47 例に空腹時又は食後に本剤（カプセル剤）140mg を単回経口投与したとき、食後では空腹時に比べてカボザンチニブの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  はそれぞれ 40.5% 及び 57.0% 増加した。

### ■食後及び空腹時に投与したときのカボザンチニブの薬物動態パラメータの統計学的比較 （薬物動態解析対象集団）（外国人データ）

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何平均値の比 (%) (食後/空腹時)	比の 90%信頼区間
	食後投与	空腹時投与		
$C_{max}$ (ng/mL) (n=47)	709	505	140.5	117.9, 167.4
$AUC_{last}$ (h·ng/mL) (n=47)	89800	57000	157.4	135.8, 182.4
$AUC_{inf}$ (h·ng/mL) (n=46)	95200	60700	157.0	135.1, 182.3

注意：本剤のカプセル剤は本邦未承認

注意：本剤の（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、（がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## 2) 薬物相互作用

### ① ケトコナゾール（外国人データ）

健康成人 28 例を対象に CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回 27 日間反復経口投与時に本剤（カプセル剤）140mg を併用投与したとき、カボザンチニブの  $C_{max}$  に対する影響は認められなかったが、 $AUC_{inf}$  は 38% 増加した<sup>14)</sup>。（「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

注意：本剤のカプセル剤及びケトコナゾールの内服剤は本邦未承認

注意：本剤の（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、（がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

### ② リファンピシン（外国人データ）

健康成人 28 例を対象に CYP3A 誘導剤であるリファンピシン 600mg を 1 日 1 回 31 日間反復経口投与時に本剤（カプセル剤）140mg 併用投与したとき、カボザンチニブの  $C_{max}$  に対する影響は認められなかったが、 $AUC_{inf}$  は 77% 減少した<sup>14)</sup>。（「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

注意：本剤のカプセル剤は本邦未承認

注意：本剤の（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、（がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

### ③ その他

外国人の固形癌患者 32 例を対象に本剤（カプセル剤）140mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与時に rosiglitazone 4mg を併用投与したとき、rosiglitazone の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  に対する影響は認められなかった<sup>14)</sup>。（外国人データ）

外国人の健康成人 22 例を対象にプロトポンプ阻害剤であるエソメプラゾール 40mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与時に本剤 100mg を併用投与したとき、カボザンチニブの  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  に対する影響は認められなかった<sup>14)</sup>。（外国人データ）

*In vitro* 試験において、CYP3A4 誘導作用及び P-糖蛋白質に対する阻害作用（ $IC_{50}$  : 7.0 $\mu$ mol/L）が認められた<sup>15)</sup>。

注意：本剤のカプセル剤及び rosiglitazone は本邦未承認

注意：本剤の承認された効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」である。また、本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

ノンコンパートメント解析により算出した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

外国人健康成人 20 例に本剤 60mg を単回経口投与したとき、見かけの終末消失相の消失速度定数 [平均値±標準偏差 (CV%)] は  $0.00642 \pm 0.00113$  (18) /h であった。（外国人データ）

（承認時資料：2020 年 3 月）

### (4) クリアランス

外国人健康成人 20 例に本剤 60mg を単回経口投与したとき、見かけの血漿クリアランス (CL/F) [平均値±標準偏差 (CV%)] は  $2.35 \pm 1.56$  (67) L/h であった。（外国人データ）

（承認時資料：2020 年 3 月）

### (5) 分布容積

外国人健康成人 20 例に本剤 60mg を単回経口投与したとき、終末相の見かけの分布容積 ( $V_z/F$ ) [平均値±標準偏差 (CV%)] は  $363 \pm 219$  (60) L であった。（外国人データ）

（承認時資料：2020 年 3 月）

### (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

##### 1) 単独投与

母集団薬物動態解析は非線形混合効果モデル法を用いた。解析には外国人腎細胞癌患者（XL184-308 試験；METEOR 試験）及び外国人健康成人（XL184-020 試験）から収集されたデータを用いた。

##### 2) 併用投与

腎細胞癌及び肝細胞癌を含む種々の悪性腫瘍を有する癌患者、並びに健康成人から得られたデータを用いて以前に構築された本剤の母集団薬物動態モデルに、国際共同第Ⅲ相試験（CA2099ER 試験）のデータを加えて母集団薬物動態モデルを更新した。本モデルには、臨床試験 11 試験（第Ⅰ相試験 3 試験、第Ⅱ相試験 2 試験、第Ⅲ相試験 6 試験）に組み入れられた被験者 2331 例（うち 308 例がニボルマブとの併用）から得られた 10333 点（うち 823 点がニボルマブとの併用）の血漿中カボザンチニブ濃度が含まれた。観察された血漿中カボザンチニブ濃度データは、1 次の速度過程による消失及び 2 種の吸収（1 次及び 0 次の速度過程）プロセスを伴う 2-コンパートメントモデルにより適切に記述された。

#### (2) パラメータ変動要因

##### 1) 単独投与

カボザンチニブの母集団薬物動態解析の結果、見かけの血漿クリアランス（CL/F）に対して性別及び人種（アジア人）が統計学的に有意な共変量として選択された。

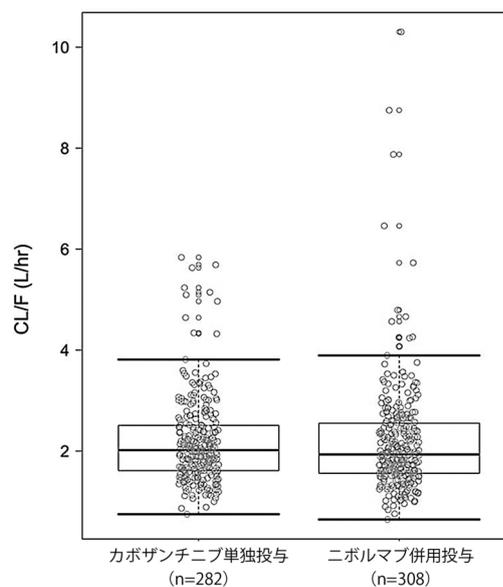
女性被験者は男性被験者と比べて CL/F が 21% 低く、アジア人被験者は白人被験者と比べて CL/F が 27% 低かった。

（承認時資料：2020 年 3 月）

##### 2) 併用投与

国際共同第Ⅲ相試験（CA2099ER 試験）のデータを加えた母集団薬物動態解析から推定された腎細胞癌患者における本剤単独投与時とニボルマブと併用した場合のカボザンチニブの見かけの血漿クリアランス（CL/F）の分布は以下のとおりであった。両群間に明らかな差異は認められず、カボザンチニブのクリアランス、すなわち曝露が併用投与の影響を受けないことが示された。

#### ■ 腎細胞癌患者にカボザンチニブ単独投与もしくはニボルマブと併用投与した際のカボザンチニブの推定 CL/F の分布



（腎細胞癌における用法及び用量追加承認時資料：2021 年 8 月）

## 4. 吸収

### 薬物吸収の特徴

外国人健康成人に本剤 20、40 及び 60mg 錠を単回投与した XL184-020 試験において、カボザンチニブの  $t_{max}$  の中央値は 3~4 時間であった。単回経口投与後の血漿中濃度-時間プロファイルに複数のピークが現れたことから、カボザンチニブは腸肝循環しているか、吸収に遅延が生じているか、又は吸収部位が複数あることが示唆され、一部の被験者で最高濃度への到達が大幅に遅れたことに関連している可能性が考えられた。(外国人データ)

注意：本剤の〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

### バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考> [イヌ]

カボザンチニブを静脈内投与及びカプセル剤として経口投与後のカボザンチニブの血漿中動態を、イヌ (n=5) を用いて検討した。静脈内投与は 50mg の用量で実施し、7 日間の休薬期間後に、同じイヌに 25mg のカプセル 2 個を経口投与したとき、カボザンチニブカプセル剤の絶対的バイオアベイラビリティは 50.6%であった。

(承認時資料：2020 年 3 月)

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (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

該当資料なし

<参考> [ラット]

雄白色ラット〔Sprague-Dawley (SD) ; n=3〕及び雄有色ラット (Long Evans ; n=14) に<sup>14</sup>Cカボザンチニブ (遊離塩基重量として 10mg/kg ; 100 $\mu$ Ci/kg) を単回経口投与後のカボザンチニブ由来放射能の組織分布を、定量的全身オートラジオグラフィにより測定した。

放射能濃度は基質 1 グラムあたりのカボザンチニブの  $\mu$ g 等量として表した ( $\mu$ g equiv./g)。有色及び白色ラットにおいて、カボザンチニブ由来の放射能は急速に吸収され、組織に広く分布し、早期の試料採取時点 (1 時間) から投与 2 日後までほぼすべての組織において濃度が確認された。有色及び白色ラットのほとんどの組織において放射能の C<sub>max</sub> はそれぞれ投与 1 時間及び 2 時間後にみられた。有色ラットでは最高血液中濃度は投与 2 時間後にみられ (10.519 $\mu$ g equiv./g)、投与 5 日後まで検出された (0.080 $\mu$ g equiv./g)。各組織における最高放射能濃度 ( $\geq 15\mu$ g equiv./g) は眼球血管膜 (投与 24 時間後に 196.935 $\mu$ g equiv./g)、眼全体 (投与 24 時間後に 33.673 $\mu$ g equiv./g)、小腸 (投与 4 時間後に 29.934 $\mu$ g equiv./g)、ハーダー腺 (投与 8 時間後に 25.392 $\mu$ g equiv./g)、肝臓 (投与 2 時間後に 24.061 $\mu$ g equiv./g)、白色脂肪組織 (投与 2 時間後に 17.890 $\mu$ g equiv./g)、副腎 (投与 2 時間後に 17.396 $\mu$ g equiv./g)、褐色脂肪組織 (投与 2 時間後に 17.231 $\mu$ g equiv./g) 及び胃 (投与 2 時間後に 16.029 $\mu$ g equiv./g) でみられた。中枢神経系における最高濃度はすべての組織の中で最も低値であり (0.85 $\mu$ g equiv./g 未満)、投与 2 日後までに定量下限未満となった (定量下限=0.068 $\mu$ g equiv./g)。

カボザンチニブ由来放射能は、有色ラットでは投与 28 日後でも消失しておらず、眼球血管膜で 12.034 $\mu$ g equiv./g を示したが、C<sub>max</sub> からは大幅に低下していた。白色ラットの組織分布パターンは有色ラットとほぼ同様であることが示された。しかし、有色ラットの眼球血管膜などの眼組織は、カボザンチニブ由来放射能濃度が白色ラットの眼組織よりも高かった。

(承認時資料 : 2020 年 3 月)

## (6) 血漿蛋白結合率

カボザンチニブの血漿蛋白結合率を検討した結果、検討したすべての濃度 (0.2、1.0、10.0 $\mu$ mol/L) で 99.7%以上であった<sup>16)</sup>。(in vitro)

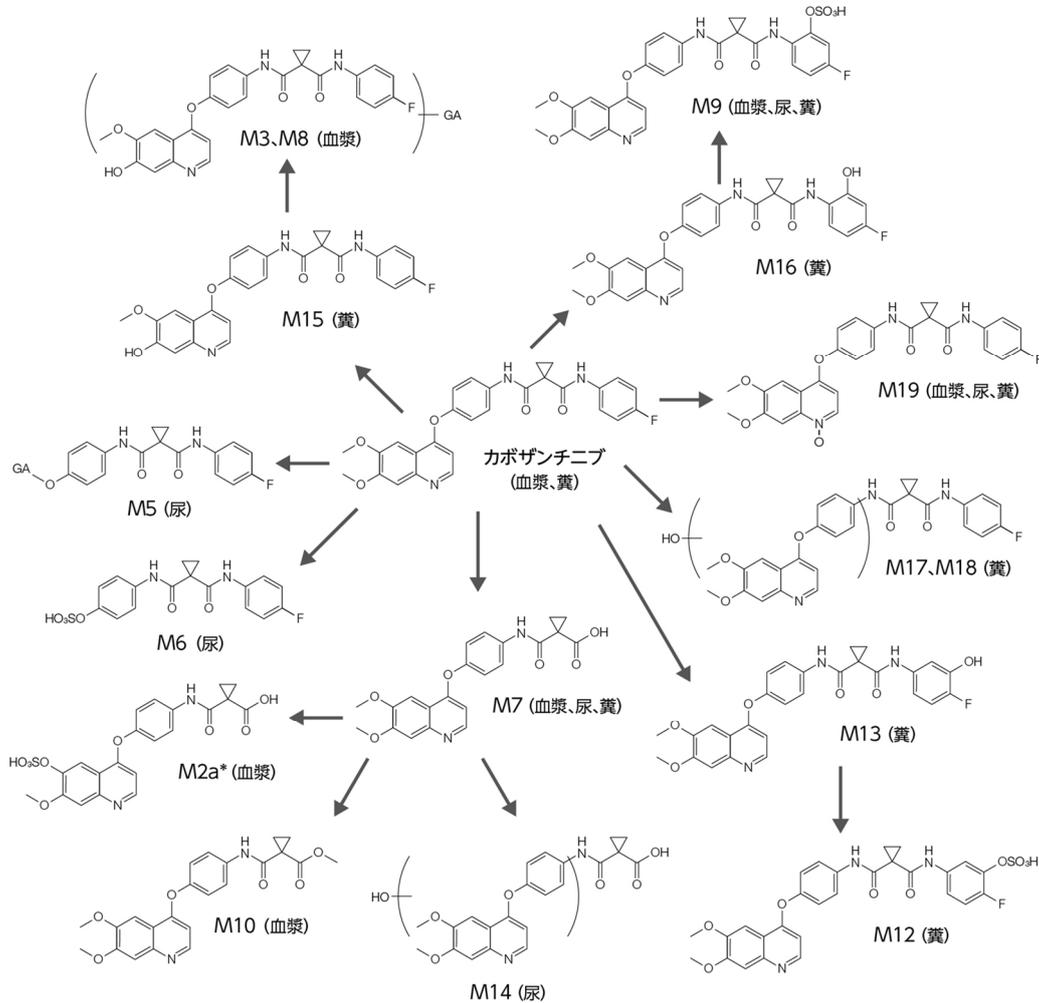
腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者から採取した血液検体を用いて、カボザンチニブの血漿蛋白結合率を投与前の検体及び投与後 4 時間の検体で評価した。カボザンチニブ血漿中蛋白結合率は投与前及び投与後 4 時間ともに健康成人、腎機能障害患者及び肝機能障害患者で同程度 (99.43%~99.86%) であった<sup>17,18)</sup>。(外国人データ)

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

血漿中、尿中及び糞中で 17 の代謝物が同定された。ヒトにおけるカボザンチニブの推定代謝経路を下図に示す。

#### ■ヒト血漿、尿及び糞中で同定されたカボザンチニブ代謝物



(承認時資料：2020年3月)

## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する中和抗体を用いて、CYP によるカボザンチニブ代謝物の生成を探索的に評価した。中和抗体の存在下でヒト肝ミクロソームをプレインキュベーションした後に、カボザンチニブ代謝物である M1～M5 の生成量をモニターした。代謝物 M1～M5 の生成は、抗 CYP3A4 抗体の添加によって顕著に阻害された。抗 CYP2C9 及び CYP2D6 抗体は、代謝物 M1～M5 の生成に影響を及ぼさなかった。また、CYP3A4 に対する中和抗体は、これらのカボザンチニブ由来代謝物の生成を 80% 超阻害した。一方、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 に対する中和抗体はカボザンチニブの代謝物生成に影響を及ぼさなかった。CYP2C9 に対する中和抗体のカボザンチニブの代謝物生成に対する影響は小さい (20% 未満の阻害) ことが示された<sup>19)</sup>。

以上の結果から、カボザンチニブは主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、弱いながら CYP2C9 の基質であると推定された。(in vitro)

## (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

健康成人 8 例に <sup>14</sup>C 標識したカボザンチニブ 140mg を単回経口投与したとき、投与 7 日後までの血漿中において、主に未変化体、EXEL-1644 (6-脱メチル化及びアミド結合加水分解体の硫酸抱合体) 及び EXEL-1646 (一水酸化及び硫酸抱合体) が認められた (未変化体及び主要代謝物由来の総放射能の AUC<sub>168h</sub> に対する割合は、それぞれ 27.2、32.3 及び 25.2%)<sup>20)</sup>。(外国人データ)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」である。また、本剤の (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ (遺伝子組換え) と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、(がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌) に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

血漿中、尿中及び糞中で 17 の代謝物が同定された。LC-MS/MS 分析により測定した各被験物質の濃度から算出した相対的な血漿中放射能 (被験物質の AUC<sub>last</sub>/カボザンチニブ + 主要代謝物の総 AUC<sub>last</sub>) は、カボザンチニブ及び主要代謝物である一水酸化及び硫酸抱合体 (EXEL-1646/M9)、6-脱メチル化及びアミド結合加水分解体の硫酸抱合体 (EXEL-1644/M2a)、N-オキシド (EXEL-5162/M19) 及びアミド結合加水分解体 (EXEL-5366/M7) で、それぞれ 32.4%、13.8%、45.9%、4.9% 及び 3.1% であった。(in vitro)

In vitro 試験において、カボザンチニブ主要な標的である MET、RET 及び VEGFR2/KDR に対する IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 1.8、9.8 及び 0.035nmol/L であった。

一方、カボザンチニブの代謝物の MET、RET 及び VEGFR2/KDR に対する IC<sub>50</sub> 値は、EXEL-5162/M19 が、それぞれ 190nmol/L、>1µmol/L 及び 140nmol/L、EXEL-5366/M7 が、それぞれ 5、>1 及び >10µmol/L であり、キナーゼ阻害作用はカボザンチニブの 100 分の 1 未満であった。

EXEL-1646/M9 の MET、RET 及び VEGFR2 (KDR) に対する IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 199、234 及び 308nmol/L であり、キナーゼ阻害作用はカボザンチニブと比較して著しく弱かった。

EXEL-1644/M2a については、1µmol/L でのみ、キナーゼパネルに対する阻害作用を測定したが、1µmol/L の濃度で VEGFR2/KDR 活性に対する明らかな阻害作用を示さず、EXEL-1646/M9 1µmol/L (MET、RET、AXL、FLT4 を >90% 阻害) と比較して、更に阻害作用は弱かった。(in vitro)

(承認時資料：2020 年 3 月)

## 7. 排泄

排泄率（外国人データ）

健康成人 8 例に  $^{14}\text{C}$  標識したカボザンチニブ 140mg を単回経口投与したとき、投与 48 日後までに総投与と放射能の約 81% が回収された（糞中 54%、尿中 27%）<sup>20)</sup>。

注意：本剤の（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」、〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉に対して承認された用法及び用量は、「通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## 8. トランスポーターに関する情報

カボザンチニブは MRP2 の基質である可能性はあるが、評価された他のトランスポーターの基質ではないことが示された (*in vitro*)。

カボザンチニブは MATE1 及び MATE2-K に対する強い阻害作用 ( $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 5.94 $\mu\text{mol/L}$  及び 3.12 $\mu\text{mol/L}$ ) を示したが、OAT1、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP ( $\text{IC}_{50}$  値は試験を行った最高濃度である 15 $\mu\text{mol/L}$  超) 並びに MRP2 及び BCRP ( $\text{IC}_{50}$  値は試験を行った最高濃度である 50 $\mu\text{mol/L}$  超) に対しては顕著な阻害はみられなかった。

CHO 細胞由来の発現細胞（添加濃度：5 及び 15 $\mu\text{mol/L}$ ）において OAT3 阻害作用（5 $\mu\text{mol/L}$  で >50%）を示したが、濃度依存的ではなかった。OAT3 の  $\text{IC}_{50}$  値は MDCK 細胞由来の発現系（添加濃度：0.1~20 $\mu\text{mol/L}$ ）において 20 $\mu\text{mol/L}$  以上であった。P-gp については、MDCK-II 細胞を用いた探索的試験では  $\text{IC}_{50}$  値 7.0 $\mu\text{mol/L}$  及び Caco-2 細胞を用いた試験では  $\text{IC}_{50}$  値 50 $\mu\text{mol/L}$  超が算出された。 (*in vitro*)

（承認時資料：2020 年 3 月）

## 9. 透析等による除去率

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<sup>17, 21)</sup>

本剤（カプセル剤）60mg を軽度腎機能障害患者 [eGFR ( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) が 60 以上 89 以下] 10 例又は中等度腎機能障害患者 [eGFR ( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) が 30 以上 59 以下] 10 例に投与したとき、腎機能正常被験者 10 例と比較して、 $C_{\text{max}}$  の幾何平均値はそれぞれ 19% 及び 3% 増加し、 $\text{AUC}_{\text{inf}}$  の幾何平均値はそれぞれ 30% 及び 6% 増加した。なお、重度腎機能障害患者 [eGFR ( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) が 29 以下] に与える影響については検討していない。（外国人データ）

### ■腎機能障害患者と健康成人におけるカボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータの比較 （薬物動態解析対象集団）（外国人データ）

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何平均値の比 (%) (対健康成人)	比の 90%信頼区間
	軽度の障害 (n=10)	健康成人 (n=10)		
$C_{\text{max}}$ (ng/mL)	391.6	328.1	119.4	91.6, 155.5
$\text{AUC}_{\text{last}}$ (h·ng/mL)	37524.4	28777.0	130.4	100.6, 169.1
$\text{AUC}_{\text{inf}}$ (h·ng/mL)	40194.1	30900.9	130.1	98.8, 171.3

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何平均値の比 (%) (対健康成人)	比の 90%信頼区間
	中等度の障害 (n=10)	健康成人 (n=10)		
$C_{\text{max}}$ (ng/mL)	336.2	328.1	102.5	78.6, 133.5
$\text{AUC}_{\text{last}}$ (h·ng/mL)	30697.7	28777.0	106.7	82.3, 138.3
$\text{AUC}_{\text{inf}}$ (h·ng/mL)	32634.9	30900.9	105.6	79.6, 140.1

注意：本剤のカプセル剤は本邦未承認

(2) 肝機能障害患者<sup>18, 21)</sup>

本剤（カプセル剤）60mg を軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）8 例又は中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）8 例に単回経口投与したとき、肝機能正常被験者 10 例と比較して、C<sub>max</sub> の幾何平均値はそれぞれ 10%増加及び 29%低下し、AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値はそれぞれ 81%及び 63%増加した。なお、重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）に与える影響については検討していない。（外国人データ）（「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

■肝機能障害患者と健康成人におけるカボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータの比較  
（薬物動態解析対象集団）（外国人データ）

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何平均値の比（%） （対健康成人）	比の 90%信頼区間
	軽度の障害 (n=8)	健康成人 (n=10)		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	383.3	347.2	110.4	82.4, 148.0
AUC <sub>last</sub> (h・ng/mL)	47369.7	30059.8	157.6	109.6, 226.6
AUC <sub>inf</sub> (h・ng/mL)	57061.2	31492.5	181.2	121.4, 270.3

パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何平均値の比（%） （対健康成人）	比の 90%信頼区間
	中等度の障害 (n=8)	健康成人 (n=9)		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	234.7	330.9	70.9	52.7, 95.4
AUC <sub>last</sub> (h・ng/mL)	41127.9	28952.0	142.1	97.6, 206.9
AUC <sub>inf</sub> (h・ng/mL)	49517.2	30426.5	162.7	107.4, 246.7

注意：本剤のカプセル剤は本邦未承認

肝機能障害の重症度は Child-Pugh 分類に基づき、以下のとおり定義した。

	Child-Pugh 分類
軽度	A
中等度	B
重度	C

参考：〈Child-Pugh 分類〉

	1 点	2 点	3 点
脳 症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹 水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0~3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	2.8~3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値 (%)	70 超	40~70	40 未満

各項目のポイントを加算してその合計点で分類する。

- ・Child-Pugh A：5~6 点
- ・Child-Pugh B：7~9 点
- ・Child-Pugh C：10~15 点

出典：日本肝癌研究会編、「臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約 第 6 版補訂版（2019 年）」（金原出版）

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

本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又は患者の家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

#### <解説>

他の抗悪性腫瘍剤と同様に、本剤についても、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもと、本剤による治療が適切と判断される症例についてのみ投与すること。

また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対して、副作用発現の可能性も含め本剤の治療による有効性及び危険性について十分説明し理解を得た上で、同意を得られた患者に対して本剤を投与すること。本剤の投与により発現する可能性のある副作用については、具体的な説明を行うこと。

### 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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### <解説>

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により重篤なアレルギー反応が発現する可能性がある。投与前には十分な問診を行い、本剤の成分を含む製剤に対し過敏症の既往歴がないか確認すること。

本剤の成分については「Ⅳ. 2. 製剤の組成」の項を参照すること。

### 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 高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。[9.1.1、11.1.4 参照]
- 8.2 蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察すること。[11.1.8 参照]
- 8.3 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。なお、主に肝細胞癌患者において肝性脳症が報告されているので、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.9 参照]
- 8.4 血清アミラーゼ、血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に膵酵素を含む検査を行うこと。[11.1.7 参照]
- 8.5 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。[9.1.6、11.1.15 参照]
- 8.6 顎骨壊死があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて患者に対して適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するよう指導すること。[11.1.6 参照]
- 8.7 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10 参照]

#### <解説>

- 8.1 本剤の投与により高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。（「**Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1**」及び「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.4**」の項参照）  
VEGFR-TKI の副作用として高血圧が知られている。承認時の臨床試験 5 試験（Cabozantinib-2001 試験、METEOR 試験、CABOSUN 試験、Cabozantinib-2003 試験及び CELESTIAL 試験）及び CA2099ER 試験のいずれにおいても、高血圧が認められた。  
高血圧の発現状況については「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.4**」の項を参照すること。
- 8.2 本剤の投与により蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察すること。（「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.8**」の項参照）  
VEGFR-TKI の副作用として腎機能への影響が知られている。承認時の臨床試験 5 試験及び CA2099ER 試験のいずれにおいても、蛋白尿が認められた。  
蛋白尿の発現状況については「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.8**」の項を参照すること。
- 8.3 本剤の投与により肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。主に肝細胞癌患者において肝性脳症が報告されているので、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。（「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.9**」の項参照）  
承認時の臨床試験 5 試験及び CA2099ER 試験のいずれにおいても、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加を含め「肝機能障害」に分類される副作用が認められた。また、Cabozantinib-2003 試験及び CELESTIAL

試験のいずれにおいても、肝性脳症が認められた。

「肝機能障害」に分類される副作用の発現状況については「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.9**」の項を参照すること。

- 8.4 本剤の投与により血清アミラーゼ、血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に膵酵素を含む検査を行うこと。（「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.7**」の項参照）

承認時の臨床試験 5 試験及び CA2099ER 試験のいずれにおいても、アミラーゼ増加、リパーゼ増加が認められた。また、METEOR 試験及び CELESTIAL 試験では膵炎及び急性膵炎、CABOSUN 試験では膵炎、CA2099ER 試験では急性膵炎も認められた。

アミラーゼ増加、リパーゼ増加、急性膵炎及び膵炎の発現状況については「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.7**」の項を参照すること。

- 8.5 本剤の投与により創傷治癒が遅れる可能性がある。そのため、外科的処置が予定されている患者に対しては、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開については、患者の状態に応じて判断すること。（「**Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.6**」及び「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.15**」の項参照）

VEGFR-TKI の副作用として創傷治癒遅延が知られている。METEOR 試験では治癒不良及び術後創感染、CELESTIAL 試験では膿創及び創合併症、CA2099ER 試験では創傷感染及びブドウ球菌性創感染が認められた。

「創傷治癒遅延」に分類される副作用の発現状況については「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.15**」の項を参照すること。

- 8.6 本剤投与により顎骨壊死があらわれることがある。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて患者に対して適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくように指導すること。

本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明すること。

異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するよう指導すること。（「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.6**」の項参照）

METEOR 試験及び CA2099ER 試験では顎骨壊死が認められた。

顎骨壊死の発現状況については「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.6**」の項を参照すること。

- 8.7 本剤投与により骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。（「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.10**」の項参照）

承認時の臨床試験 5 試験及び CA2099ER 試験のいずれにおいても、貧血、好中球減少、リンパ球減少及び血小板減少等の「骨髄抑制」に分類される副作用が認められた。

「骨髄抑制」に分類される副作用の発現状況については「**Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.10**」の項を参照すること。

## 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 高血圧の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.4 参照]

##### 9.1.2 消化管等腹腔内の炎症を合併している患者、消化管に腫瘍の浸潤を認める患者

消化管穿孔、瘻孔のおそれがある。[11.1.1 参照]

##### 9.1.3 血栓塞栓症又はその既往のある患者

血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。[11.1.3 参照]

##### 9.1.4 脳転移を有する患者

脳出血のおそれがある。[11.1.2 参照]

##### 9.1.5 肺転移を有する患者

肺出血のおそれがある。[11.1.2 参照]

##### 9.1.6 外科処置後、創傷外科的処置後、創傷が治癒していない患者

創傷治癒遅延があらわれることがある。[8.5、11.1.15 参照]

#### <解説>

9.1.1 VEGFR-TKI のリスクとして高血圧が知られている。「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.4」の項参照)

9.1.2 VEGFR-TKI のリスクとして消化管穿孔、瘻孔が知られている。消化管等腹腔内の炎症を有する患者、消化管に腫瘍の浸潤を認める患者では、消化管穿孔、瘻孔のリスクが高いと考えられる。「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照)

9.1.3 VEGFR-TKI のリスクとして血栓塞栓症が知られている。「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」の項参照)

9.1.4 VEGFR-TKI のリスクとして出血が知られている。一般に、転移病巣では正常組織よりも出血しやすい傾向にあり、脳転移のある患者では本剤投与により脳出血があらわれるおそれがある。「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項参照)

9.1.5 VEGFR-TKI のリスクとして出血が知られている。一般に、転移病巣では正常組織よりも出血しやすい傾向にあり、肺転移のある患者では本剤投与により肺出血があらわれるおそれがある。「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項参照)

9.1.6 VEGFR-TKI のリスクとして創傷治癒遅延が知られている。「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.5」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.15」の項参照)

### (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

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) 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>

肝機能障害患者に対して本剤を投与する際には、血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるので、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察すること。「VII. 10. (2) 肝機能障害患者」の項参照)

#### (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>

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、胚・胎児毒性がみられた。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。  
(「VIII. 6. (5) 妊婦」及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

#### (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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

胚・胎児発生毒性試験において、ラットでは最大臨床用量（60mg/日）におけるカボザンチニブの曝露量（AUC）の0.5倍の曝露量で着床後胚死亡率の増加が認められている。また、ヒトでの相当量は不明であるが、胎児の外表異常（浮腫、口蓋裂、口唇裂、曲尾／痕跡尾、皮膚形成不全）が認められている。ウサギでは、最大臨床用量（60mg/日）におけるカボザンチニブの曝露量（AUC）の0.1倍の曝露量で胎児の内臓異常（肺中葉の矮小化又は欠損、脾臓の小型化）が認められている。[9.4 参照]

<解説>

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、本剤の最大臨床用量（60mg/日）における曝露量（AUC）の0.1～0.5倍の曝露量で、ラット及びウサギに胚・胎児毒性がみられた。本剤は妊娠女性に投与した場合、胎児に有害である可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は投与しないこと。  
(「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

#### (6) 授乳婦

##### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットの出生前及び出生後の生殖毒性試験で授乳期に本剤を母動物に投与したとき、出生児の血漿中に本剤が検出されている。

<解説>

本剤のヒト母乳中への移行は検討していないが、ラットの出生前及び出生後の生殖毒性試験で授乳期に本剤を母動物に投与したとき、出生児の血漿中に本剤が検出されたことから、本剤の乳汁中への移行が示唆される。(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

#### (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>

本剤は、小児等に対する臨床試験は実施しておらず、小児等での安全性は確立していない。

- (8) 高齢者  
設定されていない

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

- (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
CYP3A 阻害剤 リトナビル イトラコナゾール クラリスロマイシン 等 グレープフルーツ（ジュース） [16.7.1 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、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、副作用の発現に十分注意すること。	左記薬剤等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おそれがある。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン デキサメタゾン カルバマゼピン 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]	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	左記薬剤等との併用により本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

#### <解説>

本剤は、主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。そのため、CYP3A 阻害剤やグレープフルーツ（ジュース）との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、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、副作用の発現に十分注意すること。また、CYP3A 誘導剤やセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品との併用では、本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項2)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 消化管穿孔 (0.9%)、瘻孔 (0.7%)

[9.1.2 参照]

###### 11.1.2 出血 (7.7%)

消化管出血 (0.9%)、脳出血 (0.2%) 等の出血があらわれることがある。[9.1.4、9.1.5 参照]

###### 11.1.3 血栓塞栓症 (4.1%)

肺塞栓症 (1.7%)、深部静脈血栓症 (0.7%)、虚血性脳卒中 (0.2%) 等の血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3 参照]

###### 11.1.4 高血圧 (32.6%)

高血圧、高血圧クリーゼ (頻度不明) があらわれることがある。必要に応じて降圧剤の投与を行うなど適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止すること。また、高血圧クリーゼ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。[8.1、9.1.1 参照]

###### 11.1.5 可逆性後白質脳症症候群 (頻度不明)

痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。

###### 11.1.6 顎骨壊死 (0.2%)

[8.6 参照]

###### 11.1.7 膵炎 (0.6%)

[8.4 参照]

###### 11.1.8 腎障害 (13.6%)

急性腎障害 (1.3%)、蛋白尿 (8.7%) 等の腎障害があらわれることがある。[8.2 参照]

###### 11.1.9 肝不全 (0.1%)、肝機能障害 (34.8%)

肝不全、AST、ALT 等の上昇を伴う肝機能障害、肝性脳症 (0.7%)、胆汁うっ滞性肝炎 (0.1%) 等があらわれることがある。[8.3 参照]

###### 11.1.10 骨髄抑制

貧血 (9.2%)、好中球減少 (8.1%)、血小板減少 (13.3%)、リンパ球減少 (2.5%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.7 参照]

###### 11.1.11 虚血性心疾患 (0.1%)、不整脈 (1.3%)、心不全 (0.2%)

###### 11.1.12 横紋筋融解症 (0.2%)

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。

###### 11.1.13 間質性肺疾患 (1.4%)

###### 11.1.14 手足症候群 (44.3%)

###### 11.1.15 創傷治癒遅延 (0.6%)

創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。[8.5、9.1.6 参照]

###### 11.1.16 重度の下痢 (8.7%)

###### 11.1.17 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<sup>22)</sup>。

<解説>

11.1.1 本剤の投与により消化管穿孔や瘻孔があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」の項参照）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

**単独投与**

Cabozantinib-2001 試験では、「消化管穿孔」に分類される副作用は認められていない。「瘻孔」に分類される副作用は 35 例中 1 例 (2.9%) (胃瘻) に認められた (Grade 2、非重篤)。METEOR 試験では、「消化管穿孔」に分類される副作用として 331 例中消化管穿孔 1 例 (0.3%)、穿孔性虫垂炎 1 例 (0.3%)、小腸穿孔 1 例 (0.3%) がみられ、すべて重篤と判定され、消化管穿孔の 1 例 (0.3%) と小腸穿孔の 1 例 (0.3%) は Grade 3 と判定された。また、「瘻孔」に分類される副作用として痔瘻 3 例 (0.9%)、胃腸管瘻 1 例 (0.3%) がみられ、痔瘻 3 例のうち 2 例 (0.6%) は Grade 3 と判定され、そのうち 1 例 (0.3%) は重篤と判定されている。

CABOSUN 試験では、「消化管穿孔」に分類される副作用として 78 例中空腸穿孔 1 例 (1.3%)、大腸穿孔 1 例 (1.3%) がみられ、すべて重篤かつ Grade 4 と判定された。「瘻孔」に分類される副作用は認められなかった。

なお、CABOSUN 試験において空腸穿孔を発現した 1 例は、当初、病勢の進行による死亡と記録されていたが、後日、空腸穿孔による死亡に変更され、Grade は 4 から 5 に再判定された。

■ 「消化管穿孔」又は「瘻孔」に分類される副作用

	Cabozantinib-2001 試験 安全性解析対象例数：35		METEOR 試験 安全性解析対象例数：331		CABOSUN 試験 安全性解析対象例数：78	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
<b>「消化管穿孔」に分類される副作用</b>						
消化管穿孔	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
重篤例	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
穿孔性虫垂炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	1 (0.3)	0	0	0
小腸穿孔	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
重篤例	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
空腸穿孔	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
重篤例	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
大腸穿孔	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
重篤例	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
<b>「瘻孔」に分類される副作用</b>						
胃瘻 <sup>注)</sup>	1 (2.9)	0	0	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
痔瘻	0	0	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0
重篤例	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
胃腸管瘻	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0

注) 内視鏡検査により、胃の瘻孔を認めたとの報告である。

## 併用投与

### ■「消化管穿孔」又は「瘻孔」に分類される副作用

	国際共同第Ⅲ相試験 (CA2099ER 試験) 安全性解析対象例数：320	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
「消化管穿孔」に分類される副作用		
穿孔性虫垂炎	1 (0.3)	1 (0.3)
小腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)
「瘻孔」に分類される副作用		
瘻孔	1 (0.3)	0

#### 〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 承認時〉

「消化管穿孔」に分類される副作用として、Cabozantinib-2003 試験では、全体で 34 例中、細菌性腹膜炎 1 例 (2.9%) が認められた (Grade 3、重篤例、コホート A)。また、「瘻孔」に分類される副作用は認められなかった。

CELESTIAL 試験では、467 例中、胃穿孔 2 例 (0.4%)、大腸穿孔及び腹膜炎それぞれ 1 例 (0.2%) が認められ、いずれも Grade 3 以上の重篤例であった。また、「瘻孔」に分類される副作用として、痔瘻 2 例 (0.4%)、食道気管支瘻 1 例 (0.2%) が認められ、痔瘻及び食道気管支瘻それぞれ 1 例 (0.2%) は Grade 3 以上で重篤であった。

### ■「消化管穿孔」又は「瘻孔」に分類される副作用

		国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2003 試験)						国際共同第Ⅲ相試験 (CELESTIAL 試験)	
		コホート A n=20		コホート B n=14		全体 n=34		n=467	
		すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
消化管穿孔	胃穿孔	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
	重篤例	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
	細菌性腹膜炎	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
	重篤例	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
	大腸穿孔	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	腹膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	
瘻孔	痔瘻	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
	重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	食道気管支瘻	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
	重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

コホート A：ソラフェニブによる治療歴を有する患者

コホート B：ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者

11.1.2 本剤の投与により消化管出血や脳出血等の出血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。重大な出血<sup>注)</sup>がみられた場合は、本剤の投与を中止すること。（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.4 及び 9.1.5」の項参照）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

単独投与

Cabozantinib-2001 試験では、「出血」に分類される副作用で Grade 3 以上の事象は認められなかった。

METEOR 試験では、「出血」に分類される副作用で Grade 3 以上の事象として胃出血が 331 例中 1 例 (0.3%)、脳血腫が 1 例 (0.3%)、潰瘍性出血が 1 例 (0.3%) にみられ、すべて重篤と判定された。

CABOSUN 試験では、「出血」に分類される副作用で Grade 3 以上の事象として血栓性血小板減少性紫斑病が 78 例中 1 例 (1.3%) に認められたが、非重篤と判定されている。

注) Cabozantinib-2001 試験では、重大な出血を伴う合併症 (Grade 2 の中枢神経系又は肺出血、若しくは Grade 3 又は Grade 4 の出血) と診断された場合、投与を中止することとしていた。

■ 「出血」に分類される副作用

	Cabozantinib-2001 試験 安全性解析対象例数：35		METEOR 試験 安全性解析対象例数：331		CABOSUN 試験 安全性解析対象例数：78	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
鼻出血	1 (2.9)	0	12 (3.6)	0	7 (9.0)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	4 (1.2)	0	1 (1.3)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	4 (1.2)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
喀血	0	0	4 (1.2)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
脳血腫	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
重篤例	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
結膜出血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
胃出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
重篤例	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
痔出血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
メレナ	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	0	0	0	0	1 (1.3)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
咽頭出血	0	0	0	0	1 (1.3)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
血栓性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
重篤例	0	0	0	0	0	0
舌出血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
潰瘍性出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
重篤例	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

## 併用投与

### ■ 「出血」に分類される副作用

	国際共同第Ⅲ相試験 (CA2099ER 試験) 安全性解析対象例数：320	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
鼻出血	13 (4.1)	0
歯肉出血	6 (1.9)	0
出血性静脈瘤	1 (0.3)	1 (0.3)
頭蓋内出血	1 (0.3)	1 (0.3)
血腫	1 (0.3)	0
喀血	1 (0.3)	0
痔出血	1 (0.3)	0
処置後出血	1 (0.3)	0

#### 〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 承認時〉

「出血」に分類される副作用として、Cabozantinib-2003 試験では、全体で 34 例中、尿中血陽性 1 例 (2.9%) が認められた (Grade 2 以下、非重篤、コホート B)。

CELESTIAL 試験では、467 例中、鼻出血 16 例 (3.4%)、歯肉出血 6 例 (1.3%)、上部消化管出血、喀血及びメレナそれぞれ 2 例 (0.4%)、マロリー・ワイス症候群、眼出血、吐血、血腫、口腔内出血、特発性血腫及び膿出血それぞれ 1 例 (0.2%) が認められた。鼻出血 2 例 (0.4%) は Grade 3 で、3 例 (0.6%) は重篤であった [うち 2 例 (0.4%) は Grade 3]。上部消化管出血 2 例 (0.4%)、マロリー・ワイス症候群 1 例 (0.2%) は Grade 3 以上で重篤であった。

注) Cabozantinib-2003 試験では、重大な出血を伴う合併症 (Grade 2 の中枢神経系又は肺出血、若しくは Grade 3 又は Grade 4 の出血) と診断された場合、投与を中止することとしていた。

■ 「出血」に分類される副作用

	国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2003 試験)						国際共同第Ⅲ相試験 (CELESTIAL 試験)	
	コホート A n=20		コホート B n=14		全体 n=34		n=467	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
鼻出血	0	0	0	0	0	0	16 (3.4)	2 (0.4)
重篤例	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	2 (0.4)
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	6 (1.3)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
重篤例	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
喀血	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
マロリー・ワイス症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿中血陽性	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.9)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
眼出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
吐血	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
特発性血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
膣出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0

コホート A：ソラフェニブによる治療歴を有する患者

コホート B：ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者

11.1.3 本剤の投与により肺塞栓症、深部静脈血栓症、虚血性脳卒中等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。致命的な肺塞栓症又は深部静脈血栓症が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。また、抗凝固療法中は、出血のリスク及び出血の徴候をモニタリングすること。（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3」の項参照）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

**単独投与**

Cabozantinib-2001 試験では、「血栓塞栓症」に分類される副作用は認められなかった。

METEOR 試験では、「血栓塞栓症」に分類される副作用として 331 例中肺塞栓症 7 例 (2.1%)、深部静脈血栓症 3 例 (0.9%)、血栓性痔核 1 例 (0.3%) が認められ、肺塞栓症の 6 例 (1.8%) は Grade 3、肺塞栓症の 5 例 (1.5%) (すべて Grade 3) と深部静脈血栓症の 1 例 (0.3%) (Grade 2 以下) は重篤と判定された。

CABOSUN 試験では、「血栓塞栓症」に分類される副作用は認められなかった。

Cabozantinib-2001 試験、METEOR 試験及び CABOSUN 試験のいずれにおいても「虚血性脳卒中」に分類される副作用は認められていないが、上記以外の海外臨床試験や海外の製造販売後の使用経験において、報告されている。

■ 「血栓塞栓症」に分類される副作用

	Cabozantinib-2001 試験 安全性解析対象例数：35		METEOR 試験 安全性解析対象例数：331		CABOSUN 試験 安全性解析対象例数：78	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
肺塞栓症	0	0	7 (2.1)	6 (1.8)	0	0
重篤例	0	0	5 (1.5)	5 (1.5)	0	0
深部静脈血栓症	0	0	3 (0.9)	0	0	0
重篤例	0	0	1 (0.3)	0	0	0
血栓性痔核	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0

**併用投与**

■ 「血栓塞栓症」に分類される副作用

	国際共同第Ⅲ相試験 (CA2099ER 試験) 安全性解析対象例数：320	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
肺塞栓症	9 (2.8)	9 (2.8)
深部静脈血栓症	4 (1.3)	0
塞栓症	2 (0.6)	2 (0.6)
門脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)
動脈血栓症	1 (0.3)	0
虚血性脳卒中	1 (0.3)	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.3)	0
肺動脈血栓症	1 (0.3)	0
腎静脈血栓症	1 (0.3)	0
血栓症	1 (0.3)	0
大静脈血栓症	1 (0.3)	0

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 承認時〉

「血栓塞栓症」に分類される副作用として、Cabozantinib-2003 試験では、全体で 34 例中、門脈血栓症 1 例 (2.9%) が認められた (Grade 2、非重篤、コホート B)。

CELESTIAL 試験では、467 例中、門脈血栓症 5 例 (1.1%)、肺塞栓症 4 例 (0.9%)、深部静脈血栓症 2 例 (0.4%)、急性心筋梗塞、脳血管発作、腸間膜動脈血栓症、腸間膜血栓症、肺静脈血栓症、虚血性脳卒中、大動脈血栓症、腸間膜静脈血栓症及び血栓性静脈炎それぞれ 1 例 (0.2%) が認められた。門脈血栓症 5 例 (1.1%)、肺塞栓症 4 例 (0.9%) は Grade 3 以上で、このうち、それぞれ 3 例 (0.6%) は重篤であった。深部静脈血栓症、急性心筋梗塞、脳血管発作、腸間膜動脈血栓症及び腸間膜血栓症それぞれ 1 例 (0.2%) は Grade 3 で重篤であった。虚血性脳卒中 1 例 (0.2%) は Grade 2 で重篤であった。

■ 「血栓塞栓症」に分類される副作用

	国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2003 試験)						国際共同第Ⅲ相試験 (CELESTIAL 試験)	
	コホート A n=20		コホート B n=14		全体 n=34		n=467	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
門脈血栓症	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.9)	0	5 (1.1)	5 (1.1)
重篤例	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	4 (0.9)	4 (0.9)
重篤例	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腸間膜動脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腸間膜血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
大動脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0

コホート A：ソラフェニブによる治療歴を有する患者

コホート B：ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者

11.1.4 本剤の投与により高血圧及び高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、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には、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、本剤を休薬、減量又は中止すること。また、高血圧クリーゼがあらわ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。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」及び「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」の項参照）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

**単独投与**

Cabozantinib-2001 試験では、「高血圧」に分類される副作用として高血圧が 35 例中 14 例（40.0%）に発現したが、重篤例はなく、Grade 3 が 4 例（11.4%）であった。

METEOR 試験では、「高血圧」に分類される副作用として高血圧が 331 例中 109 例（33%）に発現し、このうち Grade 3 が 49 例（15%）、重篤が 1 例（0.3%）（Grade 3）であった。

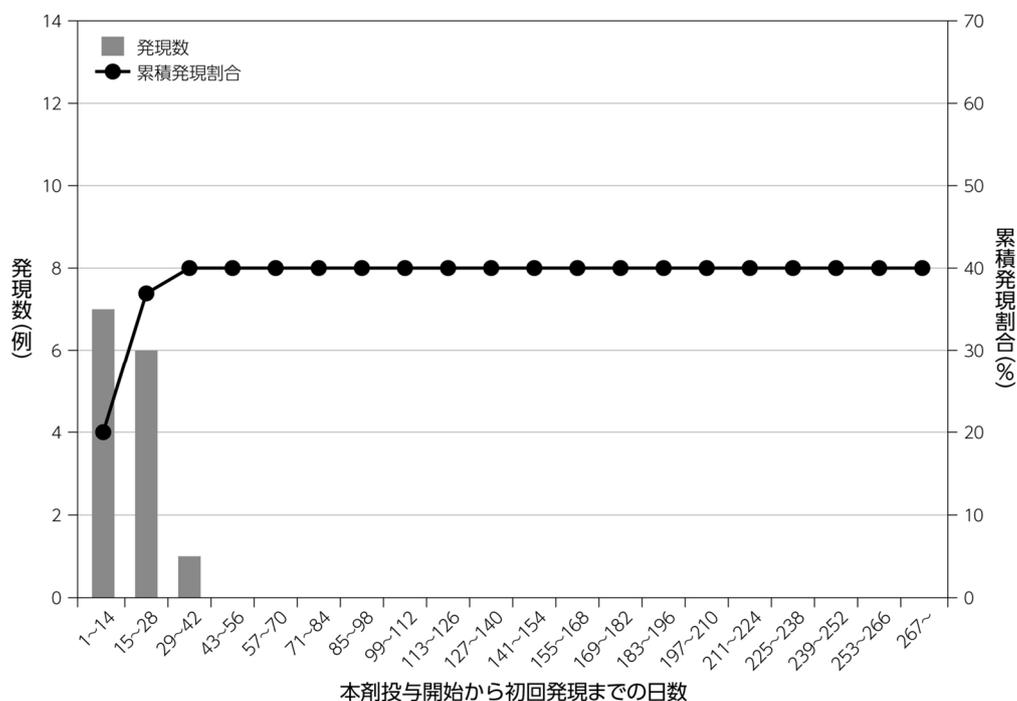
CABOSUN 試験では、「高血圧」に分類される副作用として高血圧が 78 例中 44 例（56%）に発現し、このうち Grade 3 が 17 例（22%）、重篤が 7 例（9.0%）〔うち Grade 3 が 6 例（7.7%）〕であった。

■ 「高血圧」に分類される副作用

	Cabozantinib-2001 試験 安全性解析対象例数：35		METEOR 試験 安全性解析対象例数：331		CABOSUN 試験 安全性解析対象例数：78	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
高血圧	14 (40.0)	4 (11.4)	109 (33)	49 (15)	44 (56)	17 (22)
重篤例	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (9.0)	6 (7.7)

■ 時期別にみた高血圧の発現状況（有害事象）（Cabozantinib-2001 試験）

高血圧がみられた患者の多くは、最初の発現が投与開始後 4 週間以内であった。異常が認められた場合には、休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

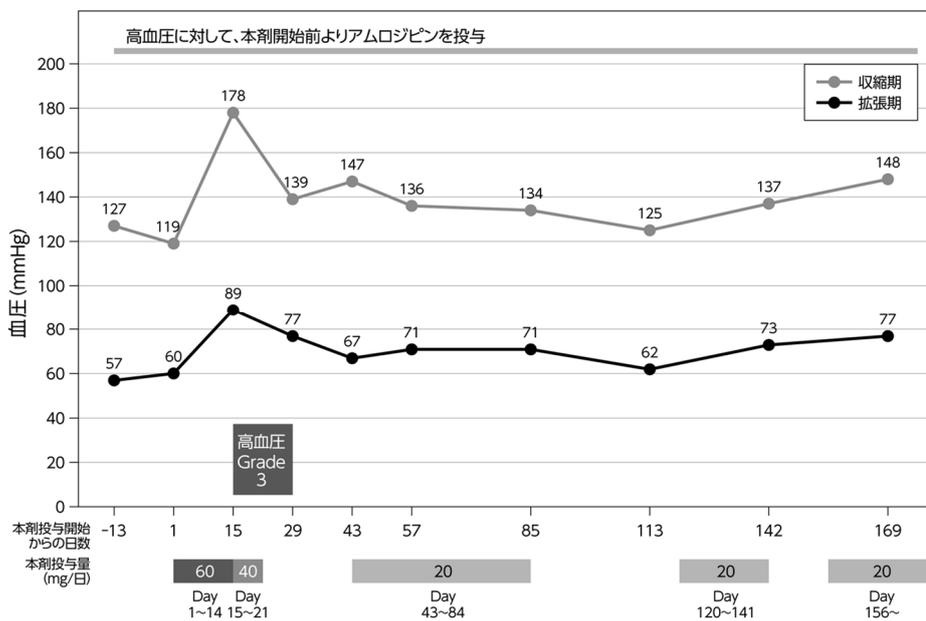


注意：本剤投与開始から初回発現までの日数を示している。同一患者に複数回発現した場合でも、最初に発現した事象のみを 1 例とカウントし、以降は重複してカウントしていない。

■ 症例概要 (Cabozantinib-2001 試験)

Cabozantinib-2001 試験において、本剤の投与により Grade 3 以上の高血圧があらわれた後に本剤の用量調整が実施され、投与継続された症例のうち 1 例について、休薬及び減量の実施状況を示している (当該事象及び用量調整を必要とした事象のみ記載している)。異常が認められた場合には、休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

性別、年齢	女性、80 代
原疾患、合併症	腎細胞癌、貧血、便秘、末梢性浮腫、高血圧、不眠症、背部痛、卵巣嚢胞
当該副作用に対して使用された薬剤	アムロジピンベシル酸塩 (本剤開始前より継続)
症状経過	
Day 1	本剤を投与開始 (60mg/日)
Day 15	高血圧 (Grade 3)、蛋白尿 (Grade 1)、血小板数減少 (Grade 2)、肝機能異常 (Grade 1) が発現。本剤を減量 (40mg/日)
Day 22	蛋白尿 (Grade 2)、血小板数減少 (Grade 3) が発現。本剤を休薬
Day 43	本剤を再開 (20mg/日)
Day 85	本剤を休薬
Day 99	貧血 (Grade 2) が発現
Day 120	本剤を再開 (20mg/日)
Day 142	血小板数減少 (Grade 2) が発現。本剤を休薬
Day 156	本剤を再開 (20mg/日)



併用投与

■ 「高血圧」に分類される副作用

	国際共同第Ⅲ相試験 (CA2099ER 試験) 安全性解析対象例数: 320	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
高血圧	97 (30.3)	35 (10.9)
血圧上昇	4 (1.3)	2 (0.6)

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 承認時〉

「高血圧」に分類される副作用として、Cabozantinib-2003 試験では、全体で 34 例中、高血圧 16 例 (47.1%) が認められた。このうち 8 例 (23.5%) は Grade 3 であった (いずれも非重篤)。

CELESTIAL 試験では、467 例中、高血圧 128 例 (27%) が認められた。高血圧 69 例 (15%) は Grade 3 以上で、このうち 2 例 (0.4%) が重篤であった。血圧上昇は 1 例 (0.2%) 認められた。

■「高血圧」に分類される副作用

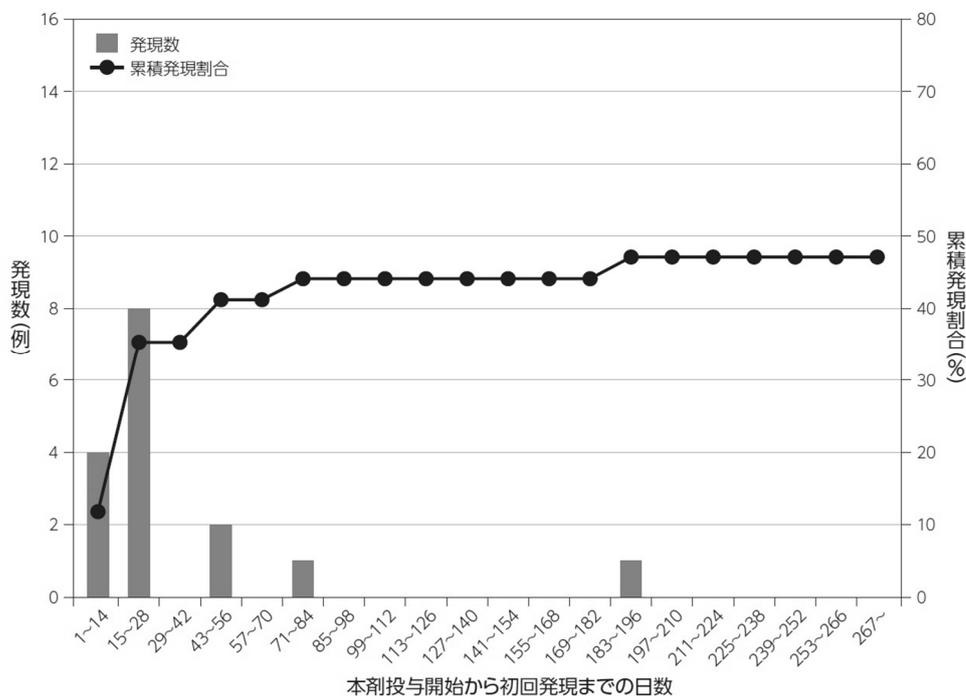
	国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2003 試験)						国際共同第Ⅲ相試験 (CELESTIAL 試験)	
	コホート A n=20		コホート B n=14		全体 n=34		n=467	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
高血圧	9 (45.0)	4 (20.0)	7 (50.0)	4 (28.6)	16 (47.1)	8 (23.5)	128 (27)	69 (15)
重篤例	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0

コホート A：ソラフェニブによる治療歴を有する患者

コホート B：ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者

■時期別にみた高血圧の発現状況 (有害事象) (Cabozantinib-2003 試験)

高血圧がみられた患者の多くは、最初の発現が投与開始後 4 週間以内であったが、それ以降も初回発現が認められている。異常が認められた場合には、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。



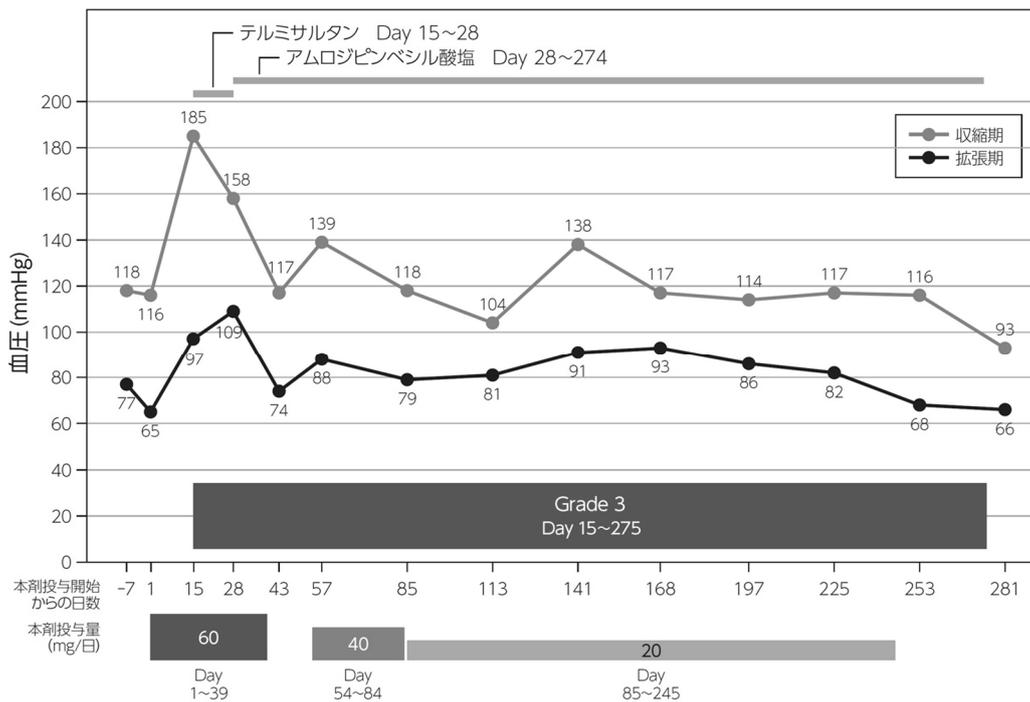
注意：本剤投与開始から初回発現までの日数を示している。同一患者に複数回発現した場合でも、最初に発現した事象のみを 1 例とカウントし、以降は重複してカウントしていない。

■症例概要 (Cabozantinib-2003 試験)

Cabozantinib-2003 試験において、本剤の投与により Grade 3 の高血圧があらわれた後に本剤の用量調整が実施され、投与継続された症例のうち 1 例について、休薬及び減量の実施状況を示している (当該事象及び用量調整を必要とした事象のみ記載している)。

異常が認められた場合には、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

性別、年齢	男性、60 代
原疾患、合併症	肝細胞癌、慢性胃炎、食道静脈瘤、低アルブミン血症、低リン酸血症、甲状腺機能低下症、不眠症
当該副作用に対して使用された薬剤	テルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩
<b>症状経過</b>	
Day 1	本剤を投与開始 (60mg/日)
Day 15	高血圧 (Grade 3) が発現
Day 24	下痢 (Grade 2) が発現
Day 36	低カルシウム血症 (Grade 4) が発現
Day 40	本剤を休薬
Day 54	本剤を再開 (40mg/日)
Day 85	低マグネシウム血症 (Grade 4) が発現。本剤を減量 (20mg/日)
Day 246	本剤を休薬
Day 267	PD のため、本剤を中止



11.1.5 本剤の投与により可逆性後白質脳症症候群（以下、RPLS）があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には、投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。

VEGFR-TKI 投与後に RPLS が発現した例が報告されている。

Cabozantinib-2001 試験、METEOR 試験、CABOSUN 試験、CA2099ER 試験、Cabozantinib-2003 試験及び CELESTIAL 試験のいずれにおいても「RPLS」に分類される事象は認められていないが、上記以外の海外臨床試験や海外の製造販売後の使用経験において、報告されている。

11.1.6 本剤の投与により顎骨壊死があらわれることがあるので、患者の状態を十分に確認し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するよう指導すること。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.6」の項参照）

Cabozantinib-2001 試験及び CABOSUN 試験では、「骨壊死」に分類される副作用は認められなかった。

METEOR 試験では、「骨壊死」に分類される副作用として顎骨壊死が 331 例中 1 例 (0.3%)

(Grade 3 かつ重篤)に認められた。CA2099ER 試験では、顎骨壊死が 320 例中 1 例 (0.3%)

に認められた。また、Cabozantinib-2003 試験及び CELESTIAL 試験のいずれにおいても「骨壊死」に分類される副作用は認められていない。

11.1.7 本剤の投与により血清アミラーゼ、血清リパーゼの上昇や膵炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」の項参照）

#### 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

##### 単独投与

Cabozantinib-2001 試験では、「膵炎」に関連する副作用として膵酵素増加が 35 例中 1 例 (2.9%) に認められ、Grade 4 かつ重篤と判定された。また、アミラーゼ増加が 3 例 (8.6%) (すべて Grade 2 以下、非重篤) に、リパーゼ増加が 2 例 (5.7%) に認められ、リパーゼ増加は Grade 3 が 1 例 (2.9%)、Grade 4 が 1 例 (2.9%) (いずれも非重篤) と判定されている。

METEOR 試験では、331 例中膵炎 2 例 (0.6%) [うち 1 例 (0.3%) は Grade 3 かつ重篤] 及び急性膵炎 1 例 (0.3%) (Grade 3 かつ重篤) が認められた。アミラーゼ増加は 11 例 (3.3%) に認められ、このうち 6 例 (1.8%) は Grade 3 で、重篤例はみられなかった。また、リパーゼ増加は 9 例 (2.7%) に認められ、このうち 7 例 (2.1%) は Grade 3 であったが、9 例すべて非重篤と判定されている。

CABOSUN 試験では、膵炎が 78 例中 1 例 (1.3%) (Grade 2 以下、非重篤) に認められている。アミラーゼ増加は 2 例 (2.6%) に、リパーゼ増加は 2 例 (2.6%) に認められ、すべて Grade 2 以下で、非重篤と判定されている。

#### ■ 「膵炎」に関連する副作用

	Cabozantinib-2001 試験 安全性解析対象例数：35		METEOR 試験 安全性解析対象例数：331		CABOSUN 試験 安全性解析対象例数：78	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
膵炎	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.3)	0
重篤例	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
急性膵炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
重篤例	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
アミラーゼ増加	3 (8.6)	0	11 (3.3)	6 (1.8)	2 (2.6)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	2 (5.7)	2 (5.7)	9 (2.7)	7 (2.1)	2 (2.6)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
膵酵素増加	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0
重篤例	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0

## 併用投与

### ■「膵炎」に関連する副作用

	国際共同第Ⅲ相試験 (CA2099ER 試験) 安全性解析対象例数：320	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
リパーゼ増加	48 (15.0)	17 (5.3)
アミラーゼ増加	39 (12.2)	8 (2.5)
高アミラーゼ血症	6 (1.9)	2 (0.6)
高リパーゼ血症	4 (1.3)	3 (0.9)
急性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)

#### 〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 承認時〉

「膵炎」に関連する副作用として、Cabozantinib-2003 試験では、全体で 34 例中、アミラーゼ増加 4 例 (11.8%)、リパーゼ増加 3 例 (8.8%) が認められた。アミラーゼ増加 2 例 (5.9%)、リパーゼ増加 3 例 (8.8%) は Grade 3 以上であった (いずれも非重篤)。

CELESTIAL 試験では、467 例中、膵炎及び急性膵炎それぞれ 1 例 (0.2%) が認められた (いずれも Grade 3 で重篤)。また、アミラーゼ増加 7 例 (1.5%) 及びリパーゼ増加 5 例 (1.1%) が認められた。それぞれ 4 例 (0.9%) は Grade 3 以上で、このうちアミラーゼ増加 1 例 (0.2%) は重篤であった。

### ■「膵炎」に関連する副作用

	国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2003 試験)						国際共同第Ⅲ相試験 (CELESTIAL 試験)	
	コホート A n=20		コホート B n=14		全体 n=34		n=467	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
膵炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
アミラーゼ増加	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	4 (11.8)	2 (5.9)	7 (1.5)	4 (0.9)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
リパーゼ増加	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (14.3)	2 (14.3)	3 (8.8)	3 (8.8)	5 (1.1)	4 (0.9)
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0

コホート A：ソラフェニブによる治療歴を有する患者

コホート B：ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者

11.1.8 本剤の投与により急性腎障害や蛋白尿等の腎障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」の項参照）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

**単独投与**

Cabozantinib-2001 試験、METEOR 試験及び CABOSUN 試験のいずれにおいても、副作用として蛋白尿が認められた。

蛋白尿以外の「腎障害」に分類される副作用として、Cabozantinib-2001 試験では、血中クレアチニン増加が 35 例中 1 例（2.9%）（Grade 2、非重篤）に認められた。

METEOR 試験では、血中クレアチニン増加が 331 例中 10 例（3.0%）に認められ、このうち 1 例（0.3%）は Grade 3 と判定されたが、10 例すべて非重篤であった。さらに、血中尿素増加、腎クレアチニン・クリアランス減少及び糸球体濾過率減少及び尿中蛋白陽性がそれぞれ 1 例（0.3%）に発現したが、いずれも Grade 2 以下で、非重篤であった。

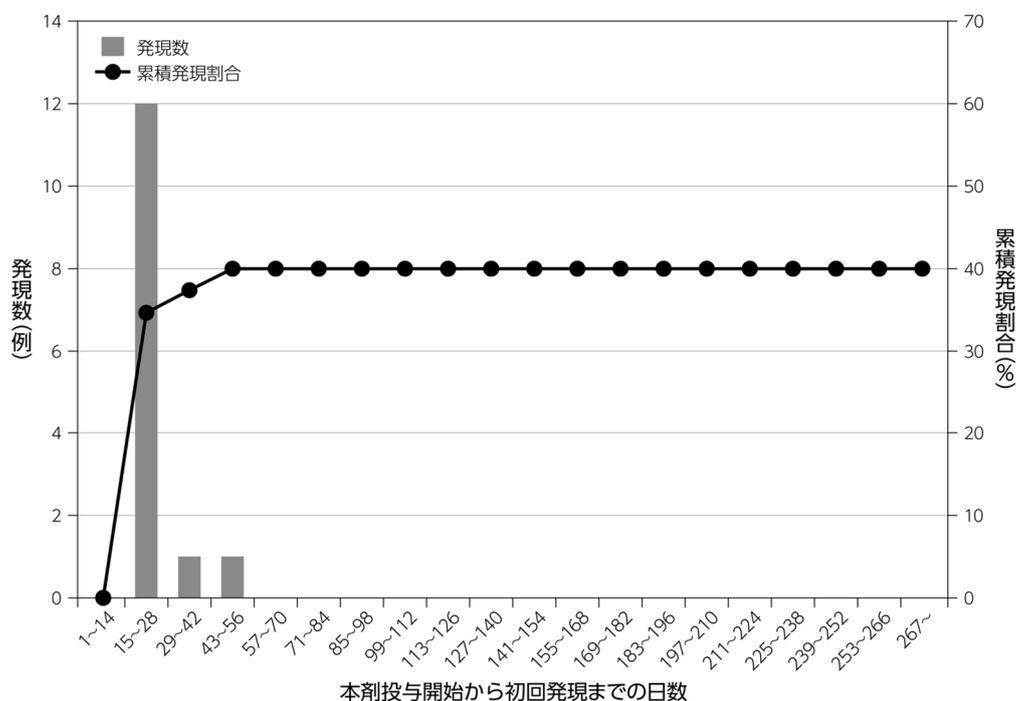
CABOSUN 試験では、血中クレアチニン増加が 78 例中 16 例（21%）に認められ、このうち Grade 3 が 1 例（1.3%）、重篤が 1 例（1.3%）であった。さらに、急性腎不全が 3 例（3.8%）に認められ、このうち 1 例（1.3%）は Grade 3、1 例（1.3%）は Grade 5 で、2 例（2.6%）は重篤と判定されている。また、慢性腎不全が 1 例（1.3%）（Grade 3 かつ重篤）に認められた。

■ 「腎障害」に分類される副作用

	Cabozantinib-2001 試験 安全性解析対象例数：35		METEOR 試験 安全性解析対象例数：331		CABOSUN 試験 安全性解析対象例数：78	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
蛋白尿	14 (40.0)	3 (8.6)	44 (13)	9 (2.7)	5 (6.4)	2 (2.6)
重篤例	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (2.9)	0	10 (3.0)	1 (0.3)	16 (21)	1 (1.3)
重篤例	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
血中尿素増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・ク リアランス減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	0	0	3 (3.8)	2 (2.6)
重篤例	0	0	0	0	2 (2.6)	2 (2.6)
慢性腎不全	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
重篤例	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

### ■時期別にみた蛋白尿の発現状況（有害事象）（Cabozantinib-2001 試験）

蛋白尿がみられた患者の多くは、最初の発現が投与開始後 4 週間以内であった。投与開始早期は特に患者の状態に注意し、異常が認められた場合には、休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

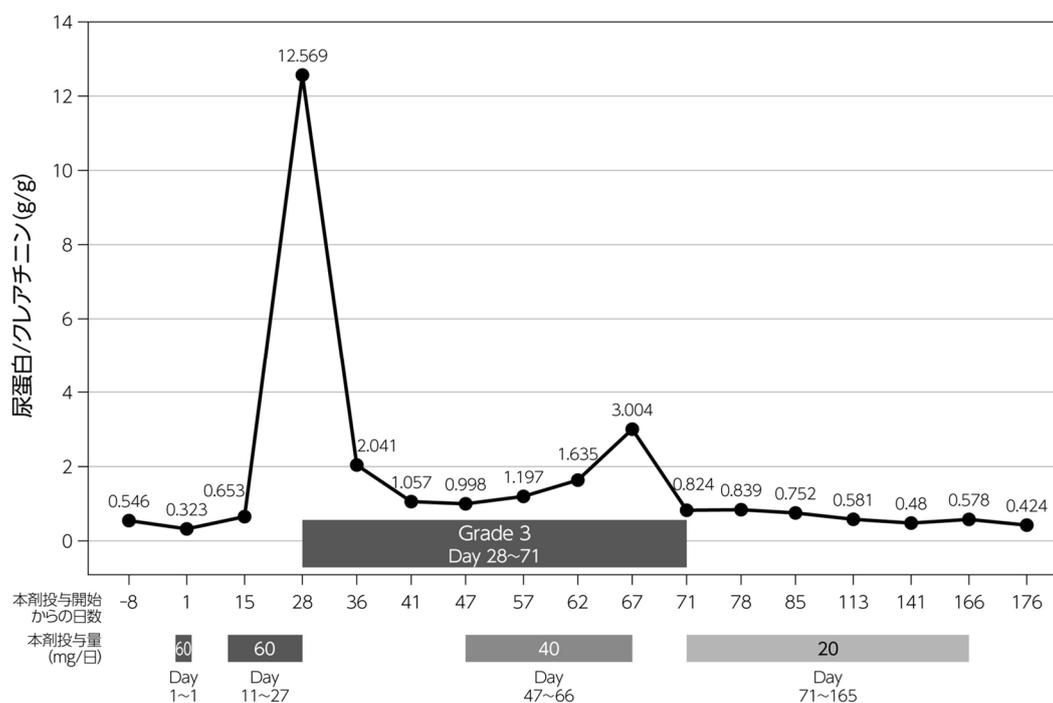


注意：本剤投与開始から初回発現までの日数を示している。同一患者に複数回発現した場合でも、最初に発現した事象のみを 1 例とカウントし、以降は重複してカウントしていない。

### ■症例概要（Cabozantinib-2001 試験）

Cabozantinib-2001 試験において、本剤の投与により Grade 3 以上の蛋白尿があらわれた後に本剤の用量調整が実施され、投与継続された症例のうち 1 例について、休薬及び減量の実施状況を示している（当該事象及び用量調整を必要とした事象のみ記載している）。異常が認められた場合には、休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

性別、年齢	女性、60 代
原疾患、合併症	腎細胞癌、造影剤アレルギー、皮膚乾燥、腹痛
当該副作用に対して使用された薬剤	該当なし
<b>症状経過</b>	
Day 1	本剤を投与開始（60mg/日）
Day 2	アミラーゼ増加（Grade 4）、リパーゼ増加（Grade 4）が発現。本剤を休薬
Day 11	本剤を再開（60mg/日）
Day 28	蛋白尿（Grade 3）が発現。本剤を休薬
Day 47	本剤を再開（40mg/日）
Day 67	本薬を休薬
Day 71	本剤を再開（20mg/日）
Day 166	PD（Progressive disease）のため、投与中止



### 併用投与

#### ■ 「腎障害」に分類される副作用

	国際共同第Ⅲ相試験 (CA2099ER 試験) 安全性解析対象例数：320	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
蛋白尿	26 (8.1)	9 (2.8)
血中クレアチニン増加	20 (6.3)	2 (0.6)
腎不全	8 (2.5)	1 (0.3)
急性腎障害	4 (1.3)	1 (0.3)
中毒性ネフロパシー	3 (0.9)	0
腎機能障害	3 (0.9)	0
腎炎	2 (0.6)	1 (0.3)
ネフローゼ症候群	1 (0.3)	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	1 (0.3)
血中尿素増加	1 (0.3)	0

#### 〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 承認時〉

Cabozantinib-2003 試験及び CELESTIAL 試験のいずれにおいても、副作用として蛋白尿が認められた。

蛋白尿以外の「腎障害」に分類される副作用として、Cabozantinib-2003 試験では、全体で 34 例中、血中クレアチニン増加 2 例 (5.9%)、糸球体濾過率減少及び腎機能障害それぞれ 1 例 (2.9%) が認められた。

CELESTIAL 試験では、467 例中、血中クレアチニン増加 3 例 (0.6%)、急性腎不全 2 例 (0.4%)、尿中蛋白陽性、高窒素血症及び腎不全それぞれ 1 例 (0.2%) が認められた。このうち、急性腎不全 1 例 (0.2%) は Grade 3 で重篤であった。

■「腎障害」に分類される副作用

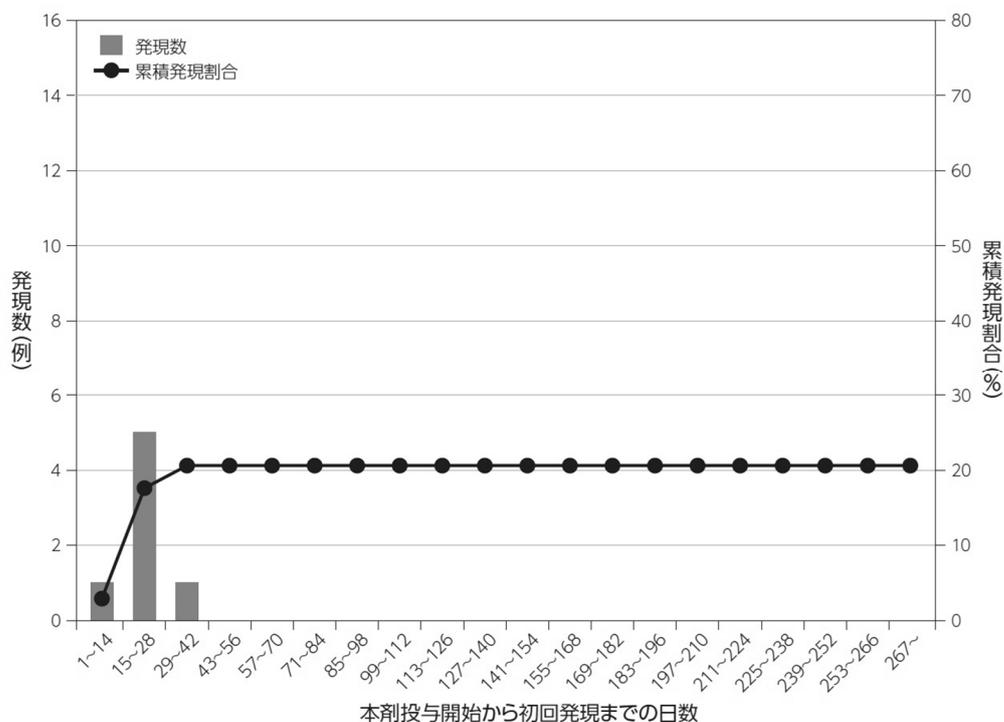
	国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2003 試験)						国際共同第Ⅲ相試験 (CELESTIAL 試験)	
	コホート A n=20		コホート B n=14		全体 n=34		n=467	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
蛋白尿	3 (15.0)	2 (10.0)	4 (28.6)	1 (7.1)	7 (20.6)	3 (8.8)	14 (3.0)	6 (1.3)
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (5.0)	0	1 (7.1)	0	2 (5.9)	0	3 (0.6)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
糸球体濾過率減少	1 (5.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	1 (5.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
高窒素血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0

コホート A：ソラフェニブによる治療歴を有する患者

コホート B：ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者

■時期別にみた蛋白尿の発現状況（有害事象）(Cabozantinib-2003 試験)

蛋白尿がみられた患者の多くは、最初の発現が投与開始後 4 週間以内であった。投与開始早期は特に患者の状態に注意し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。



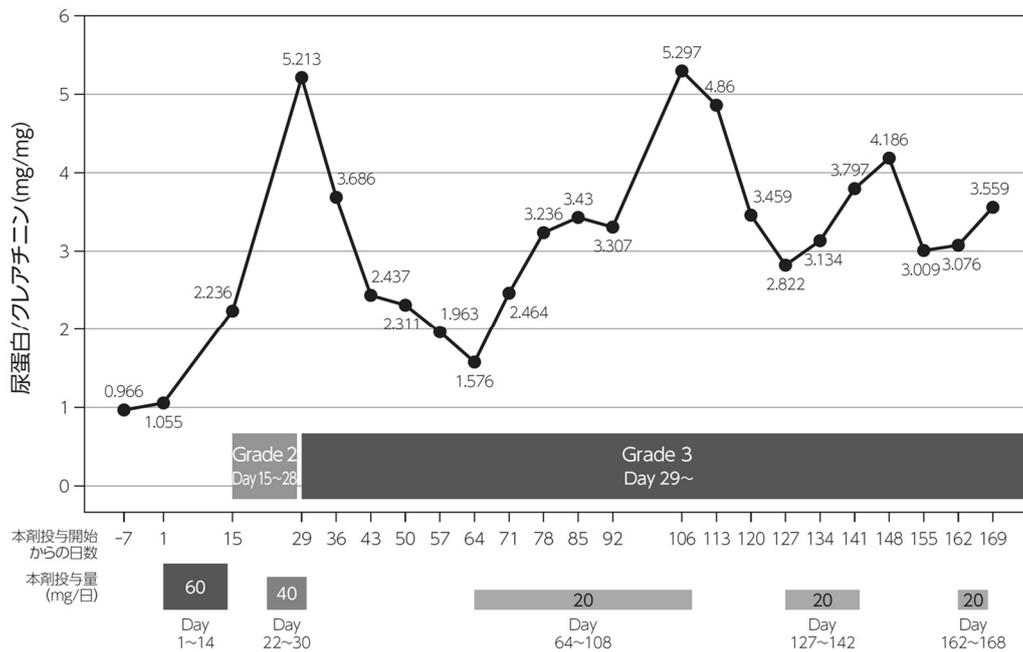
注意：本剤投与開始から初回発現までの日数を示している。同一患者に複数回発現した場合でも、最初に発現した事象のみを 1 例とカウントし、以降は重複してカウントしていない。

■症例概要 (Cabozantinib-2003 試験)

Cabozantinib-2003 試験において、本剤の投与により Grade 3 の蛋白尿があらわれた後に本剤の用量調整が実施され、投与継続された症例のうち 1 例について、休薬及び減量の実施状況を示している (当該事象及び用量調整を必要とした事象のみ記載している)。

異常が認められた場合には、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

性別、年齢	男性、70 代
原疾患、合併症	肝細胞癌、便秘、ヨウ素アレルギー、食道静脈瘤、高脂血症、高血圧
当該副作用に対して使用された薬剤	該当なし
症状経過	
Day 1	本剤を投与開始 (60mg/日)
Day 15	蛋白尿 (Grade 2) が発現。本剤を休薬
Day 22	本剤を再開 (40mg/日)
Day 29	蛋白尿 (Grade 3) が発現
Day 31	本剤を休薬
Day 64	本剤を再開 (20mg/日)
Day 109	本剤を休薬
Day 127	本剤を再開 (20mg/日)
Day 143	本剤を休薬
Day 162	本剤を再開 (20mg/日)
Day 169	PD のため、本剤を中止



11.1.9 本剤の投与により肝不全、肝機能障害、肝性脳症、胆汁うっ滞性肝炎等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」の項参照）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

単独投与

Cabozantinib-2001 試験、METEOR 試験及び CABOSUN 試験のいずれにおいても、副作用として AST 増加、ALT 増加及び血中ビリルビン増加が認められた。

AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加以外の「肝機能障害」に分類される副作用として、Cabozantinib-2001 試験では、肝機能異常が 35 例中 12 例（34.3%）に発現し、このうち 3 例（8.6%）は Grade 3 と判定されたが、12 例すべて非重篤であった。さらに、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（ $\gamma$ -GT）増加 2 例（5.7%）、肝胆道系疾患 2 例（5.7%）、肝酵素上昇 1 例（2.9%）（いずれも Grade 2 以下、非重篤）が認められた。

METEOR 試験では、胆汁うっ滞性肝炎が 331 例中 1 例（0.3%）に発現し、Grade 4 かつ重篤と判定された。さらに、 $\gamma$ -GT 増加が 17 例（5.1%）、トランスアミナーゼ上昇が 6 例（1.8%）、肝酵素上昇及び高ビリルビン血症がそれぞれ 2 例（0.6%）、肝細胞損傷、黄疸及び肝機能検査値異常がそれぞれ 1 例（0.3%）（ $\gamma$ -GT 増加 3 例、トランスアミナーゼ上昇 1 例、肝機能検査値異常は Grade 3、他は Grade 2 以下、すべて非重篤）に認められた。

Cabozantinib-2001 試験、METEOR 試験及び CABOSUN 試験のいずれにおいても「肝不全」に分類される副作用は認められていないが、上記以外の海外臨床試験や海外の製造販売後の使用経験において、報告されている。

■ 「肝機能障害」に分類される副作用

	Cabozantinib-2001 試験 安全性解析対象例数：35		METEOR 試験 安全性解析対象例数：331		CABOSUN 試験 安全性解析対象例数：78	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
AST 増加	9 (25.7)	1 (2.9)	55 (17)	3 (0.9)	47 (60)	1 (1.3)
重篤例	0	0	0	0	0	0
ALT 増加	7 (20.0)	1 (2.9)	52 (16)	6 (1.8)	42 (54)	3 (3.8)
重篤例	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)
$\gamma$ -GT 増加	2 (5.7)	0	17 (5.1)	3 (0.9)	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (2.9)	0	4 (1.2)	1 (0.3)	11 (14)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	12 (34.3)	3 (8.6)	0	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	6 (1.8)	1 (0.3)	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (2.9)	0	2 (2.6)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
肝胆道系疾患	2 (5.7)	0	0	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	2 (2.6)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞性肝炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
重篤例	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝細胞損傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
黄疸	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
肝機能検査値異常	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、 $\gamma$ -GT= $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ

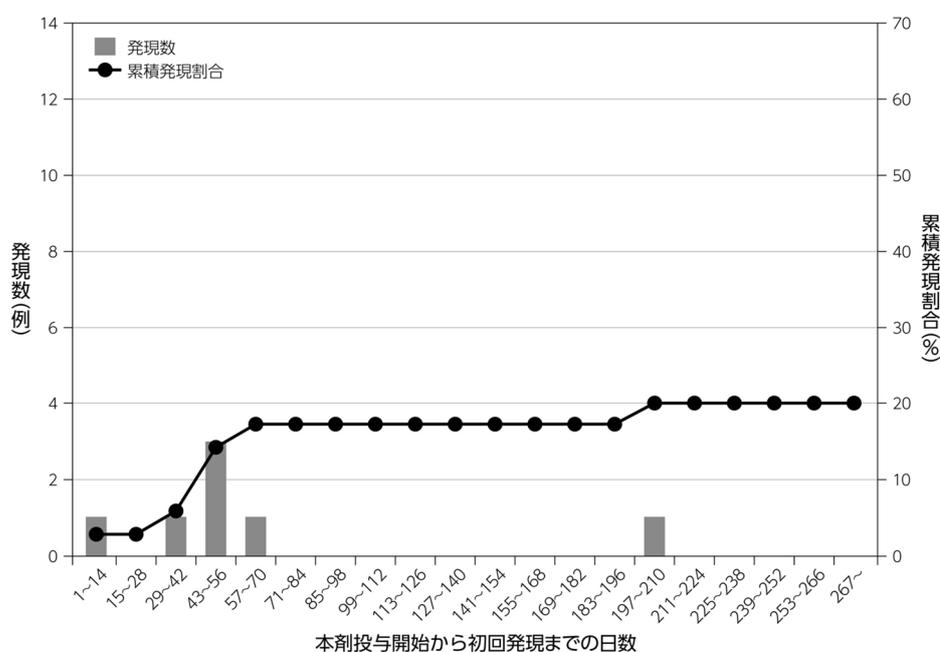
また、Cabozantinib-2001 試験における臨床検査結果では、基準値上限の 3 倍を超える AST 増加及び ALT 増加がそれぞれ 6 例 (17.1%) に、5 倍を超える AST 増加及び ALT 増加がそれぞれ 3 例 (8.6%) に認められた。

■Cabozantinib-2001 試験における肝機能検査値異常 (安全性解析対象例数 : 35)

	例数 (%)
AST 増加	
>基準値上限の 3 倍	6 (17.1)
>基準値上限の 5 倍	3 (8.6)
ALT 増加	
>基準値上限の 3 倍	6 (17.1)
>基準値上限の 5 倍	3 (8.6)

■時期別にみた AST 又は ALT 上昇 (>3×基準値上限) の発現状況 (有害事象) (Cabozantinib-2001 試験)

AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超となった患者の多くは、最初の発現が投与開始後 10 週間以内であった。本剤の投与期間中は患者の状態に注意し、異常が認められた場合には、休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

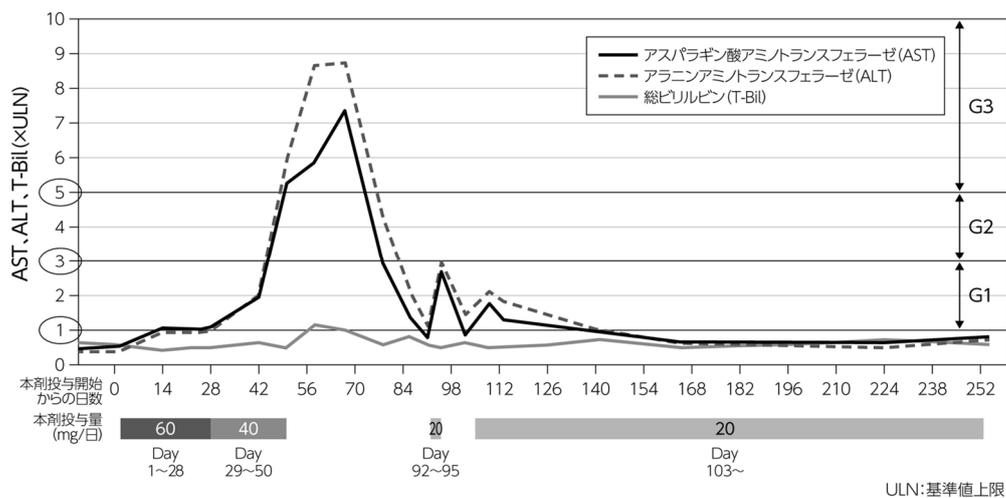


注意：本剤投与開始から初回発現までの日数を示している。同一患者に複数回発現した場合でも、最初に発現した事象のみを 1 例とカウントし、以降は重複してカウントしていない。

### ■ 症例概要 (Cabozantinib-2001 試験)

Cabozantinib-2001 試験において、本剤の投与により AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超となった後に本剤の用量調整が実施された症例のうち 1 例について、用量調整の実施状況を示している (当該事象及び用量調整を必要とした事象のみ記載している)。本剤の投与期間中は患者の状態に注意し、異常が認められた場合には、休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

性別、年齢	男性、60 代
原疾患、合併症	腎細胞癌、味覚異常、関節周囲炎、口腔ヘルペス、高血圧、高尿酸血症、低アルブミン血症、歯周病
当該副作用に対して使用された薬剤	ウルソデオキシコール酸
<b>症状経過</b>	
Day 1	本剤を投与開始 (60mg/日)
Day 14	ALT 増加 (Grade 1)、AST 増加 (Grade 1) 発現
Day 28	皮膚障害 (Grade 2) が発現
Day 29	本剤を減量 (40mg/日)
Day 42	ALP 増加 (Grade 1)、 $\gamma$ -GT 増加 (Grade 1) 発現
Day 50	ALT 増加 (Grade 3)、AST 増加 (Grade 3)、 $\gamma$ -GT 増加 (Grade 2) 発現
Day 51	本剤を休薬
Day 92	本剤を再開 (20mg/日)
Day 96	本剤を休薬
Day 103	本剤を再開 (20mg/日)



### 併用投与

ニボルマブとの併用により、Grade 3 又は 4 の AST 又は ALT の臨床検査値異常の発現頻度の上昇が認められている。ニボルマブとの併用投与下で肝機能障害があらわれた場合は、休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。本剤単独投与の場合と基準が異なるため、注意すること。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」7.2 の項参照)

■「肝機能障害」に分類される副作用

	国際共同第Ⅲ相試験（CA2099ER 試験） 安全性解析対象例数：320	
	すべての副作用 例数（%）	Grade 3 以上 例数（%）
ALT 増加	80 (25.0)	15 (4.7)
AST 増加	75 (23.4)	10 (3.1)
肝毒性	18 (5.6)	8 (2.5)
血中ビリルビン増加	16 (5.0)	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	12 (3.8)	2 (0.6)
γ-GT 増加	11 (3.4)	3 (0.9)
高トランスアミナーゼ血症	8 (2.5)	0
肝機能異常	7 (2.2)	2 (0.6)
肝酵素上昇	7 (2.2)	0
肝炎	6 (1.9)	3 (0.9)
高ビリルビン血症	4 (1.3)	1 (0.3)
肝機能検査値上昇	3 (0.9)	0
自己免疫性肝炎	2 (0.6)	2 (0.6)
肝機能検査異常	1 (0.3)	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

■CA2099ER 試験における肝機能検査値異常（安全性解析対象例数：320）

	発現数及び割合	
ALT または AST	> 基準値上限の 3 倍	83/317 例 (26.2%)
	> 基準値上限の 5 倍	35/317 例 (11.0%)
	> 基準値上限の 10 倍	12/317 例 (3.8%)
	> 基準値上限の 20 倍	2/317 例 (0.6%)

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 承認時〉

「肝機能障害」に分類される副作用について、Cabozantinib-2003 試験では全体で 34 例中、AST 増加 12 例 (35.3%)、ALT 増加 10 例 (29.4%)、肝機能異常 4 例 (11.8%)、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常、肝性脳症、腹水、高アンモニア血症及び肝機能検査値上昇それぞれ 1 例 (2.9%) が認められた。肝機能異常 2 例 (5.9%) は Grade 3 以上であった（いずれも非重篤）。肝性脳症 1 例 (2.9%) は Grade 2 で重篤であった。

CELESTIAL 試験では、467 例中、AST 増加 65 例 (14%)、ALT 増加 54 例 (12%)、血中ビリルビン増加 27 例 (5.8%)、γ-GT 増加 17 例 (3.6%)、肝性脳症及び高ビリルビン血症それぞれ 8 例 (1.7%)、トランスアミナーゼ上昇 7 例 (1.5%)、腹水 5 例 (1.1%)、肝酵素上昇、肝機能検査異常及び高トランスアミナーゼ血症それぞれ 2 例 (0.4%)、肝不全、肝腎症候群、肝胆道系疾患、肝毒性、アンモニア増加、黄疸及び門脈圧亢進症それぞれ 1 例 (0.2%) が認められた。AST 増加 36 例 (7.7%)、ALT 増加 16 例 (3.4%)、γ-GT 増加 9 例 (1.9%)、肝性脳症 5 例 (1.1%)、血中ビリルビン増加 4 例 (0.9%)、高ビリルビン血症 3 例 (0.6%)、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常及び高トランスアミナーゼ血症それぞれ 2 例 (0.4%)、肝胆道系疾患、腹水、肝不全、肝腎症候群及び肝毒性それぞれ 1 例 (0.2%) は Grade 3 以上であった。肝性脳症 7 例 (1.5%)、AST 増加、腹水、肝不全及び肝腎症候群それぞれ 1 例 (0.2%) は重篤であった。

■「肝機能障害」に分類される副作用

	国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2003 試験)						国際共同第Ⅲ相試験 (CELESTIAL 試験)	
	コホート A n=20		コホート B n=14		全体 n=34		n=467	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
AST 増加	6 (30.0)	0	6 (42.9)	0	12 (35.3)	0	65 (14)	36 (7.7)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ALT 増加	5 (25.0)	0	5 (35.7)	0	10 (29.4)	0	54 (12)	16 (3.4)
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.9)	0	27 (5.8)	4 (0.9)
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
γ-GT 増加	0	0	0	0	0	0	17 (3.6)	9 (1.9)
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
肝性脳症	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.9)	0	8 (1.7)	5 (1.1)
重篤例	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.9)	0	7 (1.5)	5 (1.1)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	8 (1.7)	3 (0.6)
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	7 (1.5)	2 (0.4)
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
腹水	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.9)	0	5 (1.1)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
肝機能異常	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (14.3)	1 (7.1)	4 (11.8)	2 (5.9)	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	1 (5.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (5.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	2 (0.4)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
肝不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
肝腎症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
肝胆道系疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
肝毒性	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
高アンモニア血症	1 (5.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (5.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
アンモニア増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
黄疸	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
門脈圧亢進症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

コホート A：ソラフェニブによる治療歴を有する患者

コホート B：ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者

また、Cabozantinib-2003 試験における臨床検査結果では、全体で基準値上限の 3 倍を超える AST 及び ALT が、それぞれ 8 例 (23.5%) 及び 2 例 (5.9%) に、5 倍を超える AST が 2 例 (5.9%) に認められ、5 倍を超える ALT は認められなかった。

■Cabozantinib-2003 試験における臨床検査値 (AST 及び ALT) 上昇の発現

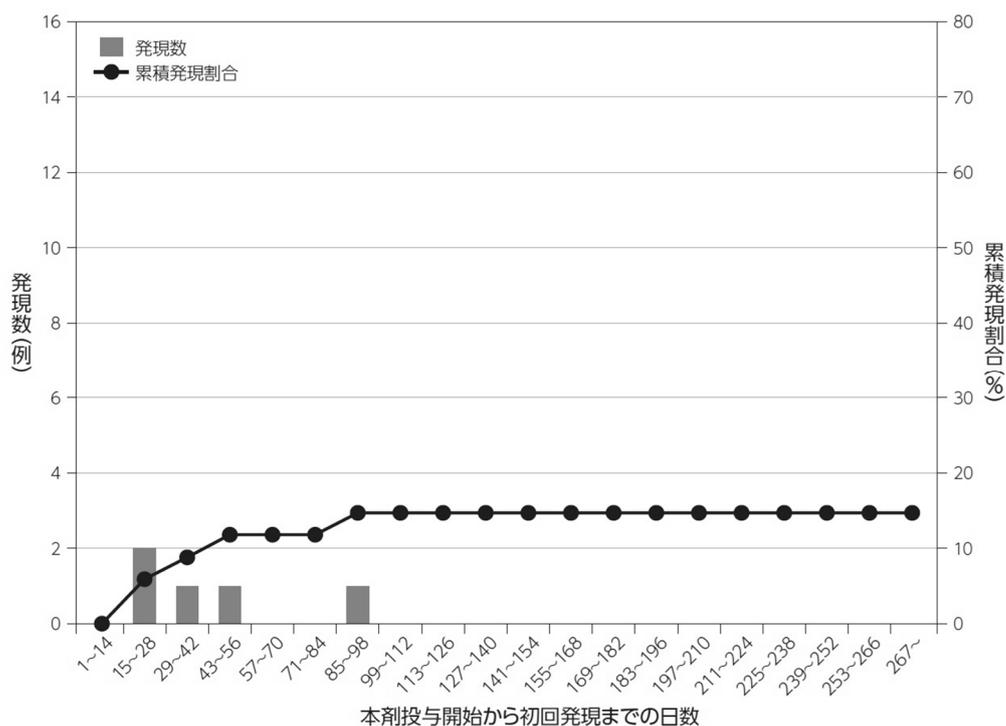
	発現数及び割合		
	コホート A	コホート B	全体
AST 増加			
> 基準値上限の 3 倍	2/20 例 (10.0%)	6/14 例 (42.9%)	8/34 例 (23.5%)
> 基準値上限の 5 倍	0	2/14 例 (14.3%)	2/34 例 (5.9%)
ALT 増加			
> 基準値上限の 3 倍	0	2/14 例 (14.3%)	2/34 例 (5.9%)
> 基準値上限の 5 倍	0	0	0

コホート A：ソラフェニブによる治療歴を有する患者

コホート B：ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者

■時期別にみた AST 又は ALT 上昇 (>3×基準値上限) の発現状況 (有害事象) (Cabozantinib-2003 試験)

AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超となった患者の多くは、最初の発現が投与開始後 8 週間以内であった。本剤の投与期間中は患者の状態に注意し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。



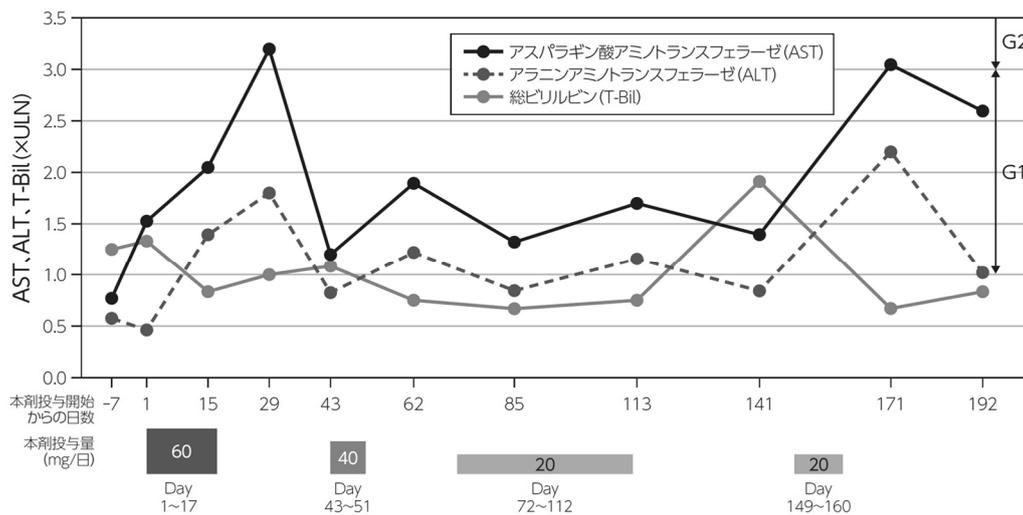
注意：本剤投与開始から初回発現までの日数を示している。同一患者に複数回発現した場合でも、最初に発現した事象のみを 1 例とカウントし、以降は重複してカウントしていない。

■ 症例概要 (Cabozantinib-2003 試験)

Cabozantinib-2003 試験において、本剤の投与により AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超となった後に本剤の用量調整が実施された症例のうち 1 例について、用量調整の実施状況を示している (当該事象及び用量調整を必要とした事象のみ記載している)。

本剤の投与期間中は患者の状態に注意し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

性別、年齢	男性、70 代
原疾患、合併症	肝細胞癌、片耳難聴、アルコール性肝疾患、高血圧、高尿酸血症、2 型糖尿病、便秘
当該副作用に対して使用された薬剤	該当なし
症状経過	
Day 1	本剤を投与開始 (60mg/日)
Day 15	AST 増加 (Grade 1)、ALT 増加 (Grade 1) が発現
Day 17	手掌・足底発赤知覚不全症候群 (Grade 2) が発現
Day 18	本剤を休薬
Day 19	AST 増加 (Grade 2) が発現
Day 43	本剤を再開 (40mg/日)
Day 52	疲労 (Grade 2) が発現。本剤を休薬
Day 72	本剤を再開 (20mg/日)
Day 113	本剤を休薬
Day 136	発熱 (Grade 2) が発現
Day 141	血中ビリルビン増加 (Grade 2) が発現
Day 149	本剤を再開 (20mg/日)
Day 160	発熱 (Grade 2) が発現
Day 161	本剤を休薬
Day 162	AST 増加 (Grade 2) が発現
Day 171	PD のため、本剤を中止



肝細胞癌患者において肝性脳症が報告されているため、本剤の投与に際しては、意識障害等の臨床症状の観察等を行うこと。

肝性脳症の誘因として、感染、消化管出血、利尿剤の過量投与、嘔吐、下痢、電解質異常、便秘、手術、経頸静脈肝内門脈大循環シャント術、鎮静薬の使用、肝性脳症の既往等が知られている。必要に応じて、本剤の投与前及び投与期間中は定期的に血中アンモニアの測定を検討すること。本剤投与中に肝性脳症がみられた場合は、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行い、必要に応じて、分岐鎖アミノ酸製剤、ラクツロース、リファキシミン等による治療を行うこと。

#### ■初回発現までの期間（有害事象）

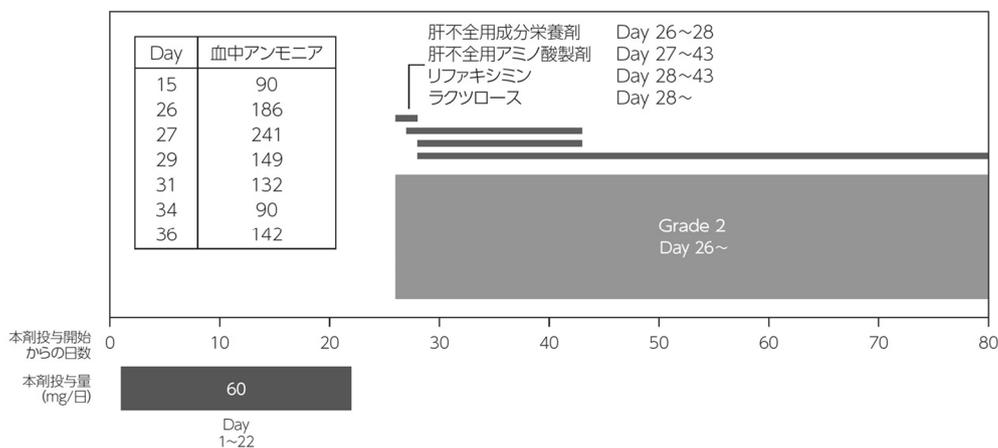
肝性脳症（有害事象）の発現時期の中央値（範囲）は、国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2003 試験）ではコホート B で 26.0 日（1 例）、国際共同第Ⅲ相試験（CELESTIAL 試験）では 41.0 日（2-316 日）であった。

#### ■症例概要（Cabozantinib-2003 試験）

Cabozantinib-2003 試験において、本剤の投与後に肝性脳症があらわれた症例の経過を示している（当該事象及び用量調整を必要とした事象のみ記載している）。

異常が認められた場合には、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

性別、年齢	男性、50 代
原疾患、合併症	肝細胞癌、貧血、背部痛、十二指腸潰瘍、肝機能異常、食道静脈瘤、低アルブミン血症、不眠症
当該副作用に対して使用された薬剤	肝不全用成分栄養剤、肝不全用アミノ酸製剤、ラクツロース、リファキシミン
<b>症状経過</b>	
Day 1	本剤を投与開始（60mg/日）
Day 15	アンモニア値：90
Day 23	合併症の背部痛（Grade 2）が悪化。本剤を休薬
Day 26	肝性脳症（Grade 2）が発現。アンモニア値：186
Day 27	アンモニア値：241
Day 29	アンモニア値：149
Day 31	アンモニア値：132
Day 34	アンモニア値：90
Day 36	アンモニア値：142
Day 41	胆管炎（Grade 3）が発現
Day 78	投与中止



11.1.10 本剤の投与により貧血、好中球減少、血小板減少、リンパ球減少等の骨髄抑制があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.7」の項参照）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

単独投与

Cabozantinib-2001 試験、METEOR 試験及び CABOSUN 試験のいずれにおいても「骨髄抑制」に分類される副作用が認められた。

Cabozantinib-2001 試験では、Grade 3 以上の副作用は血小板数減少 1 例（2.9%）及びリンパ球数減少 1 例（2.9%）で、重篤例はなかった。

METEOR 試験では、Grade 3 以上の副作用は貧血 10 例（3.0%）、好中球数減少 3 例（0.9%）、好中球減少症 3 例（0.9%）、白血球数減少 2 例（0.6%）、血小板数減少 1 例（0.3%）、リンパ球数減少 1 例（0.3%）、血小板減少症 1 例（0.3%）及びヘモグロビン減少 1 例（0.3%）で、重篤は貧血 3 例（0.9%）[うち Grade 3 が 2 例（0.6%）]であった。

CABOSUN 試験では、Grade 3 以上の副作用は血小板数減少 1 例（1.3%）で、重篤例は認められなかった。

■ 「骨髄抑制」に分類される副作用

	Cabozantinib-2001 試験 安全性解析対象例数：35		METEOR 試験 安全性解析対象例数：331		CABOSUN 試験 安全性解析対象例数：78	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
貧血	1 (2.9)	0	39 (12)	10 (3.0)	23 (29)	0
重篤例	0	0	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0
血小板数減少	3 (8.6)	1 (2.9)	8 (2.4)	1 (0.3)	29 (37)	1 (1.3)
重篤例	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	1 (2.9)	0	10 (3.0)	3 (0.9)	12 (15)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	11 (3.3)	2 (0.6)	9 (12)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	1 (2.9)	1 (2.9)	7 (2.1)	1 (0.3)	10 (13)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	16 (4.8)	3 (0.9)	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	9 (2.7)	1 (0.3)	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	7 (2.1)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
単球数減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0

## 併用投与

### ■ 「骨髓抑制」に分類される副作用

	国際共同第Ⅲ相試験 (CA2099ER 試験) 安全性解析対象例数：320	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
貧血	32 (10.0)	3 (0.9)
血小板減少症	19 (5.9)	1 (0.3)
血小板数減少	17 (5.3)	0
好中球減少症	14 (4.4)	2 (0.6)
好中球数減少	12 (3.8)	1 (0.3)
白血球数減少	5 (1.6)	0
白血球減少症	4 (1.3)	0
リンパ球数減少	3 (0.9)	1 (0.3)
リンパ球減少症	1 (0.3)	0

#### 〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 承認時〉

Cabozantinib-2003 試験及び CELESTIAL 試験のいずれにおいても、「骨髓抑制」に分類される副作用が認められた。

Cabozantinib-2003 試験では、全体で 34 例中、血小板数減少 13 例 (38.2%)、好中球数減少 7 例 (20.6%)、白血球数減少 3 例 (8.8%)、貧血及びリンパ球減少症それぞれ 2 例 (5.9%)、好中球減少症及び血小板減少症それぞれ 1 例 (2.9%) が認められた。好中球数減少 4 例 (11.8%)、血小板数減少 3 例 (8.8%)、リンパ球減少症 2 例 (5.9%)、貧血及び白血球数減少それぞれ 1 例 (2.9%) は Grade 3 以上であった (いずれも非重篤)。

CELESTIAL 試験では、467 例中、血小板減少症 38 例 (8.1%)、血小板数減少 35 例 (7.5%)、好中球減少症 18 例 (3.9%)、貧血及び好中球数減少それぞれ 15 例 (3.2%)、白血球減少症 10 例 (2.1%)、白血球数減少 5 例 (1.1%)、リンパ球数減少及びリンパ球減少症それぞれ 4 例 (0.9%)、ヘモグロビン減少 3 例 (0.6%)、汎血球減少症 2 例 (0.4%)、発熱性好中球減少症 1 例 (0.2%) が認められた。血小板数減少 13 例 (2.8%)、血小板減少症 12 例 (2.6%)、好中球数減少及び好中球減少症それぞれ 6 例 (1.3%)、貧血 4 例 (0.9%)、リンパ球数減少 3 例 (0.6%)、白血球減少症及びリンパ球減少症それぞれ 2 例 (0.4%)、白血球数減少、汎血球減少症及び発熱性好中球減少症それぞれ 1 例 (0.2%) が Grade 3 以上で、このうち血小板減少症 4 例 (0.9%)、貧血 2 例 (0.4%)、好中球数減少、リンパ球数減少、白血球減少症及び発熱性好中球減少症それぞれ 1 例 (0.2%) が重篤であった。

■ 「骨髄抑制」に分類される副作用

	国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2003 試験)						国際共同第Ⅲ相試験 (CELESTIAL 試験)	
	コホート A n=20		コホート B n=14		全体 n=34		n=467	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
血小板数減少	6 (30.0)	0	7 (50.0)	3 (21.4)	13 (38.2)	3 (8.8)	35 (7.5)	13 (2.8)
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	1 (5.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	38 (8.1)	12 (2.6)
重篤例	0	0	0	0	0	0	4 (0.9)	4 (0.9)
好中球数減少	5 (25.0)	4 (20.0)	2 (14.3)	0	7 (20.6)	4 (11.8)	15 (3.2)	6 (1.3)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
好中球減少症	0	0	1 (7.1)	0	1 (2.9)	0	18 (3.9)	6 (1.3)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
貧血	1 (5.0)	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (5.9)	1 (2.9)	15 (3.2)	4 (0.9)
重篤例	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	10 (2.1)	2 (0.4)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
白血球数減少	1 (5.0)	0	2 (14.3)	1 (7.1)	3 (8.8)	1 (2.9)	5 (1.1)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	2 (10.0)	2 (10.0)	0	0	2 (5.9)	2 (5.9)	4 (0.9)	2 (0.4)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	0	4 (0.9)	3 (0.6)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

コホート A：ソラフェニブによる治療歴を有する患者

コホート B：ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者

11.1.11 本剤の投与により虚血性心疾患、不整脈及び心不全があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

単独投与

Cabozantinib-2001 試験では、「不整脈」及び「心不全」に分類される副作用は報告されていない。METEOR 試験では、「不整脈」に分類される副作用として 331 例中心房細動が 4 例 (1.2%) に発現し、このうち 2 例 (0.6%) は Grade 3、2 例 (0.6%) は重篤 [うち 1 例 (0.3%) は Grade 3] と判定された。また、心室性不整脈が 1 例 (0.3%) に認められ (Grade 2 以下)、重篤と判定された。さらに、洞性頻脈 2 例 (0.6%)、上室性期外収縮 1 例 (0.3%) 及び心室性期外収縮 1 例 (0.3%) (いずれも Grade 2 以下、非重篤) に認められている。

CABOSUN 試験では、「不整脈」に分類される副作用として 78 例中心房細動 1 例 (1.3%)、洞性頻脈 1 例 (1.3%)、心房粗動 1 例 (1.3%) 及び洞性徐脈 1 例 (1.3%) (すべて Grade 2 以下、非重篤) が認められた。また、「心不全」に分類される副作用として、心不全 1 例 (1.3%)、駆出率減少 1 例 (1.3%) (いずれも Grade 2 以下、非重篤) が認められた。

Cabozantinib-2001 試験、METEOR 試験及び CABOSUN 試験のいずれにおいても「虚血性心疾患」に分類される副作用は認められていないが、上記以外の海外臨床試験や海外の製造販売後の使用経験において、報告されている。

■ 「不整脈」又は「心不全」に分類される副作用

	Cabozantinib-2001 試験 安全性解析対象例数：35		METEOR 試験 安全性解析対象例数：331		CABOSUN 試験 安全性解析対象例数：78	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
「不整脈」に分類される副作用						
心房細動	0	0	4 (1.2)	2 (2.6)	1 (1.3)	0
重篤例	0	0	2 (2.6)	1 (0.3)	0	0
洞性頻脈	0	0	2 (2.6)	0	1 (1.3)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
心房粗動	0	0	0	0	1 (1.3)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (1.3)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
心室性不整脈	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	1 (0.3)	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
「心不全」に分類される副作用						
心不全	0	0	0	0	1 (1.3)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
駆出率減少	0	0	0	0	1 (1.3)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0

併用投与

■ 「不整脈」又は「心不全」に分類される副作用

	国際共同第Ⅲ相試験 (CA2099ER 試験) 安全性解析対象例数：320	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
心房細動	2 (0.6)	1 (0.3)
右脚ブロック	1 (0.3)	0
洞性徐脈	1 (0.3)	0
駆出率減少	1 (0.3)	0

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 承認時〉

「虚血性心疾患」、「不整脈」及び「心不全」に分類される副作用はいずれも、Cabozantinib-2003 試験では認められなかった。

CELESTIAL 試験では、「虚血性心疾患」又は「不整脈」に分類される副作用は 467 例中、急性心筋梗塞、心房細動、洞性頻脈及び心電図再分極異常それぞれ 1 例（0.2%）が認められた。このうち、急性心筋梗塞 1 例（0.2%）は Grade 3 で重篤であった。

■ 「虚血性心疾患」又は「不整脈」に分類される副作用

	国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2003 試験)						国際共同第Ⅲ相試験 (CELESTIAL 試験)	
	コホート A n=20		コホート B n=14		全体 n=34		n=467	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心房細動	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図再分極異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0

コホート A：ソラフェニブによる治療歴を有する患者

コホート B：ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者

11.1.12 本剤の投与により横紋筋融解症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、筋肉痛、脱力感、クレアチンキナーゼ上昇、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、本剤の投与を中止すること。また、横紋筋融解症があらわれた場合には、急性腎障害の発症に注意すること。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

単独投与

Cabozantinib-2001 試験、METEOR 試験及び CABOSUN 試験のいずれにおいても「横紋筋融解症」に分類される副作用は認められていないが、上記以外の海外臨床試験において、報告されている。

併用投与

■ 「横紋筋融解症」に分類される副作用

	国際共同第Ⅲ相試験 (CA2099ER 試験) 安全性解析対象例数：320	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
ミオパチー	2 (0.6)	0

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 承認時〉

「横紋筋融解症」に分類される副作用は、Cabozantinib-2003 試験では認められなかった。CELESTIAL 試験では、467 例中、横紋筋融解症 1 例 (0.2%) が認められた (Grade 2、重篤、急性腎障害の発症なし)。

■横紋筋融解症に分類される副作用

	国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2003 試験)						国際共同第Ⅲ相試験 (CELESTIAL 試験)	
	コホート A n=20		コホート B n=14		全体 n=34		n=467	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

コホート A：ソラフェニブによる治療歴を有する患者

コホート B：ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者

11.1.13 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

単独投与

Cabozantinib-2001 試験、METEOR 試験及び CABOSUN 試験のいずれにおいても「間質性肺疾患」に分類される副作用は認められていないが、上記以外の海外臨床試験や海外の製造販売後の使用経験において、報告されている。

併用投与

■「間質性肺疾患」に分類される副作用

	国際共同第Ⅲ相試験 (CA2099ER 試験) 安全性解析対象例数：320	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
肺臓炎	15 (4.7)	5 (1.6)
間質性肺疾患	2 (0.6)	0

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 承認時〉

「間質性肺疾患」に分類される副作用は、Cabozantinib-2003 試験では認められなかった。CELESTIAL 試験では、467 例中、肺臓炎 1 例 (0.2%) が認められた (Grade 2 以下、非重篤)。

■「間質性肺疾患」に分類される副作用

	国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2003 試験)						国際共同第Ⅲ相試験 (CELESTIAL 試験)	
	コホート A n=20		コホート B n=14		全体 n=34		n=467	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0

コホート A：ソラフェニブによる治療歴を有する患者

コホート B：ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者

11.1.14 本剤の投与により手足症候群があらわれることがあるので、症状の重症化を避けるため、適切な予防処置を必ず行うこと。また、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

**単独投与**

Cabozantinib-2001 試験では、副作用として手掌・足底発赤知覚不全症候群が 35 例中 22 例 (62.9%) に認められ、このうち 3 例 (8.6%) は Grade 3 と判定されたが、22 例すべて非重篤であった。

METEOR 試験では、手掌・足底発赤知覚不全症候群が 331 例中 142 例 (43%) に発現したが、重篤例はなく、Grade 3 が 28 例 (8.5%) であった。

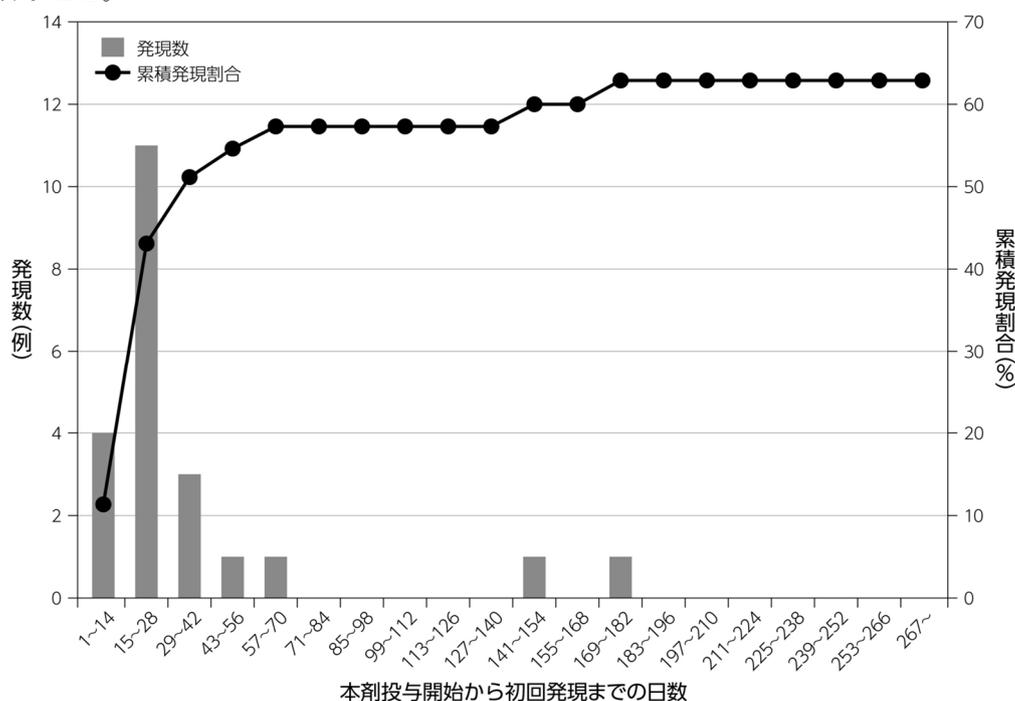
CABOSUN 試験では、手掌・足底発赤知覚不全症候群が 78 例中 33 例 (42%) に発現し、このうち Grade 3 が 6 例 (7.7%)、重篤が 4 例 (5.1%) [うち Grade 3 が 2 例 (2.6%)] であった。

■ 「手足症候群」に分類される副作用

	Cabozantinib-2001 試験 安全性解析対象例数：35		METEOR 試験 安全性解析対象例数：331		CABOSUN 試験 安全性解析対象例数：78	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (62.9)	3 (8.6)	142 (43)	28 (8.5)	33 (42)	6 (7.7)
重篤例	0	0	0	0	4 (5.1)	2 (2.6)

■ 時期別にみた手足症候群の発現状況 (有害事象) (Cabozantinib-2001 試験)

手足症候群がみられた患者の半数以上は、最初の発現が投与開始後 4 週間以内であった。投与開始早期は特に患者の状態に注意し、異常が認められた場合には、休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

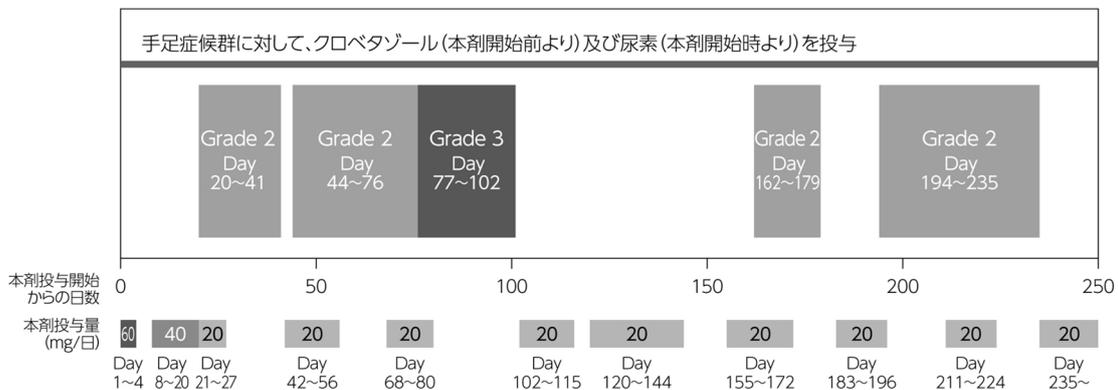


注意：本剤投与開始から初回発現までの日数を示している。同一患者に複数回発現した場合でも、最初に発現した事象のみを 1 例とカウントし、以降は重複してカウントしていない。

■症例概要 (Cabozantinib-2001 試験)

Cabozantinib-2001 試験において、本剤の投与により Grade 3 以上の手足症候群があらわれた後に本剤の用量調整が実施され、投与継続された症例のうち 1 例について、休薬及び減量の実施状況を示している (当該事象及び用量調整を必要とした事象のみ記載している)。異常が認められた場合には、休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

性別、年齢	女性、60 代
原疾患、合併症	腎細胞癌、白内障、胆石症、口内炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、子宮平滑筋腫、貧血、甲状腺新生物
当該副作用に対して使用された薬剤	クロバタゾール、尿素 等
<b>症状経過</b>	
Day 1	本剤を投与開始 (60mg/日)
Day 5	肝機能異常 (Grade 1) が発現。本剤を休薬
Day 8	本剤を再開 (40mg/日)
Day 20	手掌・足底発赤知覚不全症候群 (Grade 2) が発現
Day 21	本剤を減量 (20mg/日)
Day 28	疲労 (Grade 3) が発現。本剤を休薬
Day 42	本剤を再開 (20mg/日)
Day 44	手掌・足底発赤知覚不全症候群 (Grade 2) が発現
Day 57	本剤を休薬
Day 68	本剤を再開 (20mg/日)
Day 77	手掌・足底発赤知覚不全症候群 (Grade 3) が発現
Day 81	本剤を休薬
Day 102	本剤を再開 (20mg/日)
Day 114	疲労 (Grade 2) が発現
Day 116	本剤を休薬
Day 120	本剤を再開 (20mg/日)
Day 138	味覚異常 (Grade 2) が発現
Day 145	本剤を休薬
Day 151	口内炎 (Grade 2) が発現
Day 155	本剤を再開 (20mg/日)
Day 162	手掌・足底発赤知覚不全症候群 (Grade 2) が発現
Day 173	本剤を休薬
Day 183	本剤を再開 (20mg/日)
Day 194	手掌・足底発赤知覚不全症候群 (Grade 2)、食欲減退 (Grade 2) が発現
Day 197	本剤を休薬
Day 211	本剤を再開 (20mg/日)
Day 225	本剤を休薬
Day 235	本剤を再開 (20mg/日)



## 併用投与

### ■「手足症候群」に分類される副作用

	国際共同第Ⅲ相試験 (CA2099ER 試験) 安全性解析対象例数：320	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	122 (38.1)	24 (7.5)

#### 〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 承認時〉

「手足症候群」に分類される副作用として、Cabozantinib-2003 試験では、全体で 34 例中、手掌・足底発赤知覚不全症候群 26 例 (76.5%) が認められ、このうち 9 例 (26.5%) は Grade 3 であった (いずれも非重篤)。

CELESTIAL 試験では、467 例中、手掌・足底発赤知覚不全症候群 216 例 (46%) が認められ、このうち 78 例 (17%) は Grade 3 であった [うち 6 例 (1.3%) は重篤]。

### ■「手足症候群」に分類される副作用

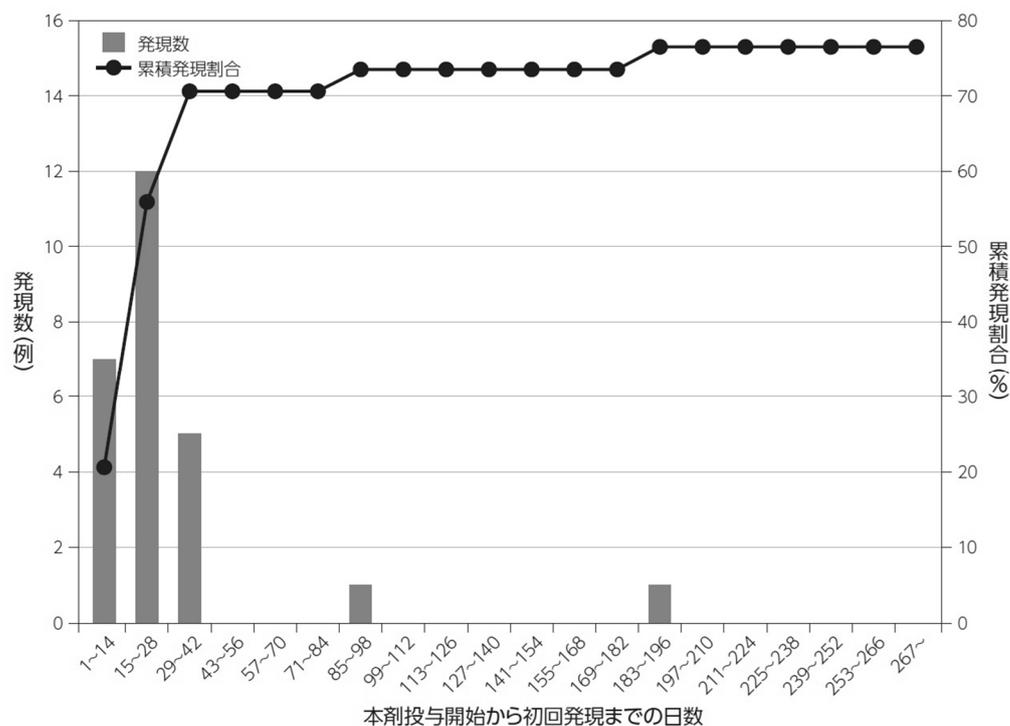
	国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2003 試験)						国際共同第Ⅲ相試験 (CELESTIAL 試験)	
	コホート A n=20		コホート B n=14		全体 n=34		n=467	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	16 (80.0)	4 (20.0)	10 (71.4)	5 (35.7)	26 (76.5)	9 (26.5)	216 (46)	78 (17)
重篤例	0	0	0	0	0	0	6 (1.3)	6 (1.3)

コホート A：ソラフェニブによる治療歴を有する患者

コホート B：ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者

### ■時期別にみた手足症候群の発現状況 (有害事象) (Cabozantinib-2003 試験)

手足症候群がみられた患者の多くは、最初の発現が投与開始後 4 週間以内であった。投与開始早期は特に患者の状態に注意し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。



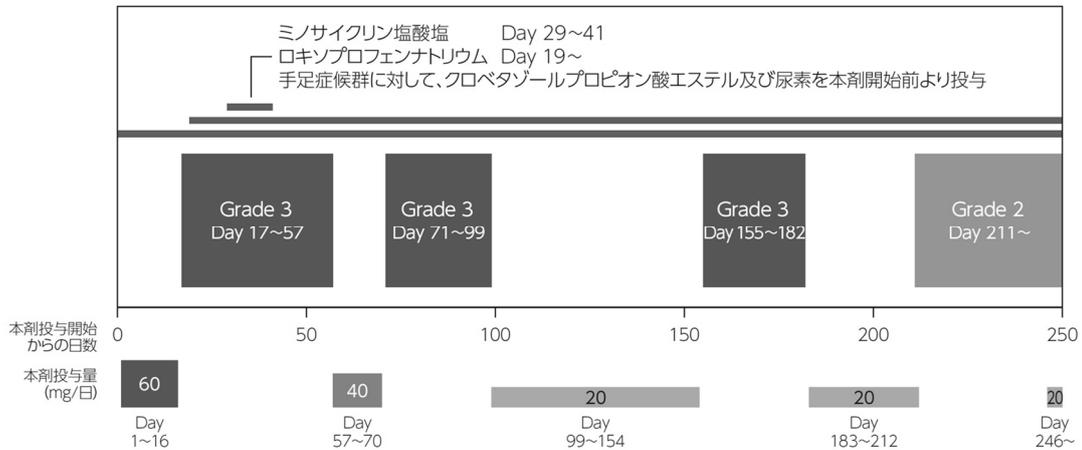
注意：本剤投与開始から初回発現までの日数を示している。同一患者に複数回発現した場合でも、最初に発現した事象のみを 1 例とカウントし、以降は重複してカウントしていない。

■症例概要 (Cabozantinib-2003 試験)

Cabozantinib-2003 試験において、本剤の投与により Grade 3 の手足症候群があらわれた後に本剤の用量調整が実施され、投与継続された症例のうち 1 例について、休薬及び減量の実施状況を示している (当該事象及び用量調整を必要とした事象のみ記載している)。

異常が認められた場合には、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

性別、年齢	男性、60 代
原疾患、合併症	肝細胞癌、造影剤アレルギー、脂肪肝、胃潰瘍、手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧、下垂体の良性腫瘍、筋肉痛
当該副作用に対して使用された薬剤	クロベタゾールプロピオン酸エステル、尿素 等
<b>症状経過</b>	
Day 1	本剤を投与開始 (60mg/日)
Day 17	手掌・足底発赤知覚不全症候群 (Grade 3) が発現 本剤を休薬
Day 57	本剤を再開 (40mg/日)
Day 71	手掌・足底発赤知覚不全症候群 (Grade 3) が発現 本剤を休薬
Day 99	本剤を再開 (20mg/日)
Day 155	手掌・足底発赤知覚不全症候群 (Grade 3) が発現 本剤を休薬
Day 183	本剤を再開 (20mg/日)
Day 211	手掌・足底発赤知覚不全症候群 (Grade 2) が発現
Day 213	本剤を休薬
Day 246	本剤を再開 (20mg/日)



- 11.1.15 本剤の投与により創傷治癒が遅延することがある。外科的処置後、創傷外科的処置後又は創傷が治癒していない患者では、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。  
 (「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.5」及び「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.6」の項参照)

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

**単独投与**

Cabozantinib-2001 試験及び CABOSUN 試験では、「創傷治癒遅延」に分類される副作用は認められなかった。

METEOR 試験では、「創傷治癒遅延」に分類される副作用として治癒不良が 331 例中 3 例 (0.9%) に認められ、このうち 1 例 (0.3%) は Grade 3 であったが、3 例すべて非重篤と判定されている。さらに、術後創感染が 1 例 (0.3%、Grade 2 以下、非重篤) 報告されている。

■ 「創傷治癒遅延」に分類される副作用

	Cabozantinib-2001 試験 安全性解析対象例数：35		METEOR 試験 安全性解析対象例数：331		CABOSUN 試験 安全性解析対象例数：78	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
治癒不良	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0
術後創感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
重篤例	0	0	0	0	0	0

**併用投与**

■ 「創傷治癒遅延」に分類される副作用

	国際共同第Ⅲ相試験 (CA2099ER 試験) 安全性解析対象例数：320	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
創傷感染	1 (0.3)	0
ブドウ球菌性創感染	1 (0.3)	0

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 承認時〉

「創傷治癒遅延」に分類される副作用は、Cabozantinib-2003 試験では認められなかった。  
 CELESTIAL 試験では、467 例中、膿創及び創合併症それぞれ 1 例 (0.2%) が認められた。このうち、膿創 1 例 (0.2%) は Grade 3 で重篤であった。

■ 「創傷治癒遅延」に分類される副作用

	国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2003 試験)						国際共同第Ⅲ相試験 (CELESTIAL 試験)	
	コホート A n=20		コホート B n=14		全体 n=34		n=467	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
膿創	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
重篤例	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
創合併症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
重篤例	0	0	0	0	0	0	0	0

コホート A：ソラフェニブによる治療歴を有する患者

コホート B：ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者

11.1.16 本剤の投与により重度の下痢があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 承認時〉

**単独投与**

Cabozantinib-2001 試験では、「下痢」に分類される副作用が 35 例中 19 例 (54.3%) に認められ、このうち 3 例 (8.6%) が Grade 3 と判定されたが、19 例すべて非重篤であった。

METEOR 試験では、「下痢」に分類される副作用が 331 例中 231 例 (70%) に発現し、このうち 39 例 (12%) が Grade 3、6 例 (1.8%) が重篤 [うち Grade 3 が 5 例 (1.5%)] と判定された。

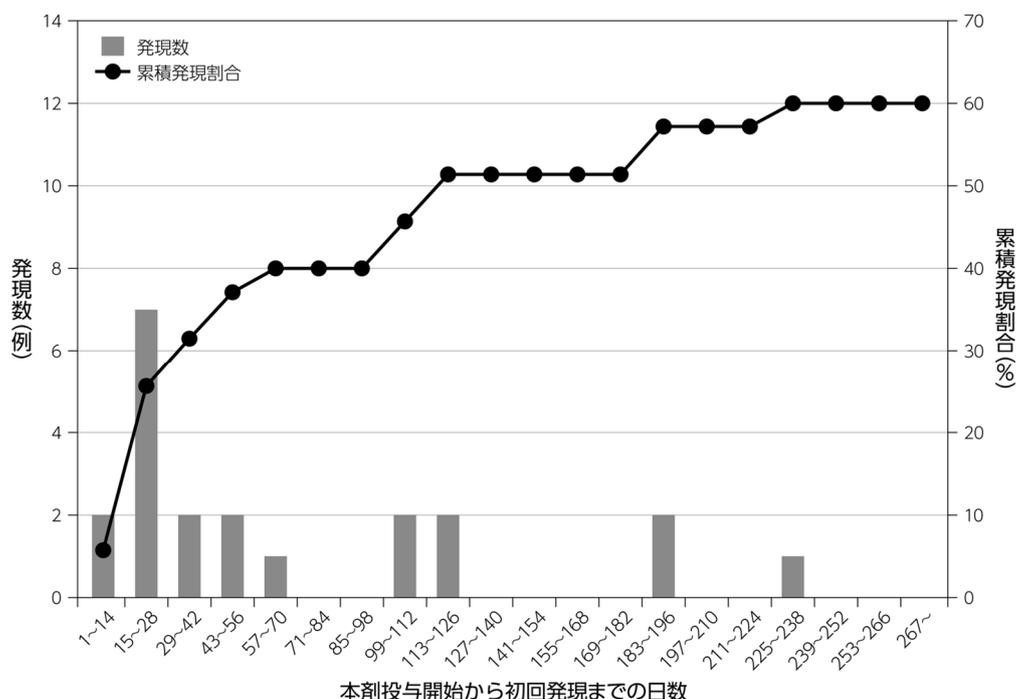
CABOSUN 試験では、「下痢」に分類される副作用が 78 例中 56 例 (72%) に発現し、このうち 7 例 (9.0%) が Grade 3、4 例 (5.1%) が重篤 [うち Grade 3 が 2 例 (2.6%)] と判定された。

■ 「下痢」に分類される副作用

	Cabozantinib-2001 試験 安全性解析対象例数：35		METEOR 試験 安全性解析対象例数：331		CABOSUN 試験 安全性解析対象例数：78	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
下痢	19 (54.3)	3 (8.6)	231 (70)	39 (12)	56 (72)	7 (9.0)
重篤例	0	0	6 (1.8)	5 (1.5)	4 (5.1)	2 (2.6)

■ 時期別にみた下痢の発現状況 (有害事象) (Cabozantinib-2001 試験)

下痢がみられた患者の半数以上は、最初の発現が投与開始後 6 週間以内であったが、6 週以降も初回発現が認められている。異常が認められた場合には、休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

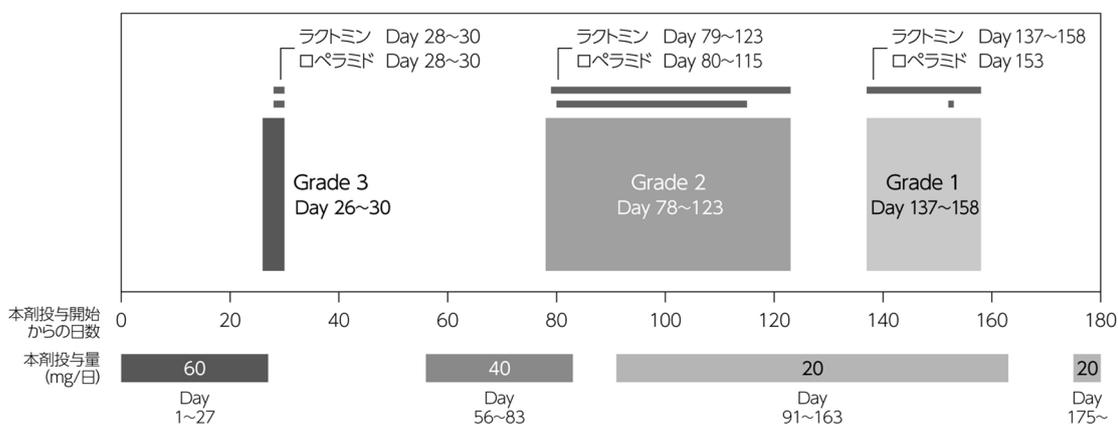


注意：本剤投与開始から初回発現までの日数を示している。同一患者に複数回発現した場合でも、最初に発現した事象のみを 1 例とカウントし、以降は重複してカウントしていない。

■ 症例概要 (Cabozantinib-2001 試験)

Cabozantinib-2001 試験において、本剤の投与により Grade 3 以上の下痢があらわれた後に本剤の用量調整が実施され、投与継続された症例のうち 1 例について、休薬及び減量の実施状況を示している (当該事象及び用量調整を必要とした事象のみ記載している)。異常が認められた場合には、休薬、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

性別、年齢	男性、40 代
原疾患、合併症	腎細胞癌、ALT 増加、AST 増加、胃食道逆流性疾患、高血圧、高尿酸血症、低リン酸血症、甲状腺機能低下症、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、季節性アレルギー、白血球数減少
当該副作用に対して使用された薬剤	ラクトミン、ロペラミド塩酸塩
<b>症状経過</b>	
Day 1	本剤を投与開始 (60mg/日)
Day 26	下痢 (Grade 3) が発現
Day 28	AST 増加 (Grade 2) が発現。本剤を休薬
Day 35	蛋白尿 (Grade 2) が発現
Day 41	AST 増加 (Grade 2) が発現
Day 56	本剤を再開 (40mg/日)
Day 78	下痢 (Grade 2) が発現
Day 84	本剤を休薬
Day 91	本剤を再開 (20mg/日)
Day 137	下痢 (Grade 1) が発現
Day 164	AST 増加 (Grade 2) が発現。本剤を休薬
Day 175	本剤を再開 (20mg/日)



併用投与

■ 「下痢」に分類される副作用

	国際共同第Ⅲ相試験 (CA2099ER 試験) 安全性解析対象例数：320	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
下痢	182 (56.9)	18 (5.6)

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 承認時〉

「下痢」に分類される副作用として、Cabozantinib-2003 試験では、全体で 34 例中、下痢 19 例 (55.9%) が認められ、このうち 1 例 (2.9%) は Grade 3 であった (いずれも非重篤)。

CELESTIAL 試験では、467 例中、下痢 216 例 (46%) が認められ、このうち 42 例 (9.0%) が Grade 3 以上で、5 例 (1.1%) が重篤 [うち Grade 3 以上が 4 例 (0.9%)] であった。

■ 「下痢」に分類される副作用

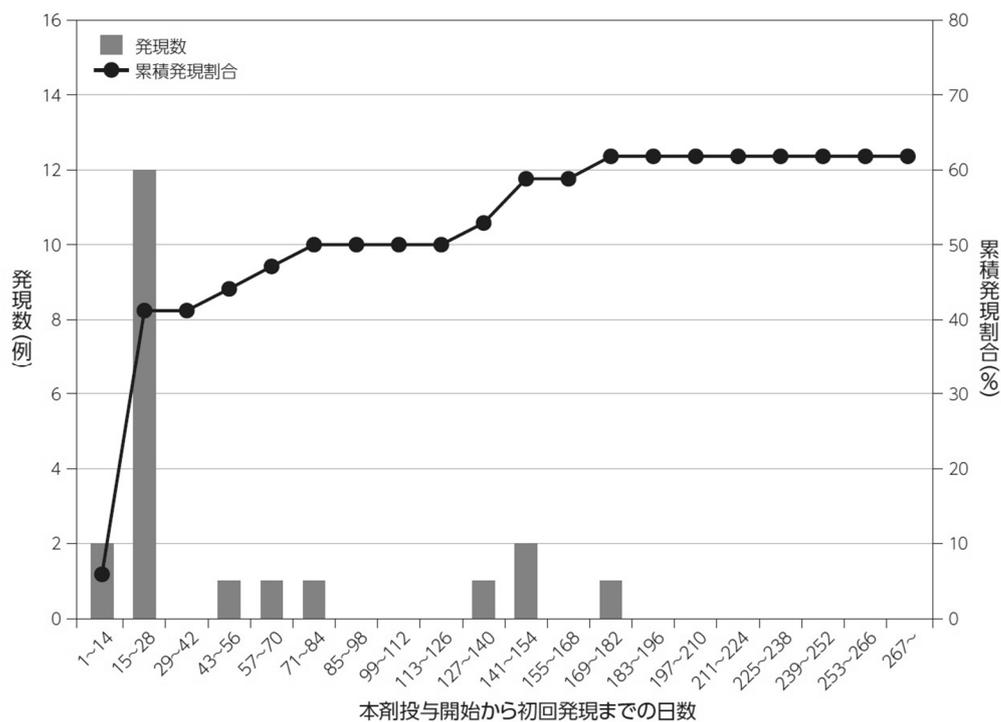
	国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2003 試験)						国際共同第Ⅲ相試験 (CELESTIAL 試験)	
	コホート A n=20		コホート B n=14		全体 n=34		n=467	
	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての 副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
下痢	14 (70.0)	1 (5.0)	5 (35.7)	0	19 (55.9)	1 (2.9)	216 (46)	42 (9.0)
重篤例	0	0	0	0	0	0	5 (1.1)	4 (0.9)

コホート A：ソラフェニブによる治療歴を有する患者

コホート B：ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者

■ 時期別にみた下痢の発現状況 (有害事象) (Cabozantinib-2003 試験)

下痢がみられた患者の半数以上は、最初の発現が投与開始後 4 週間以内であったが、それ以降も初回発現が認められている。異常が認められた場合には、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。



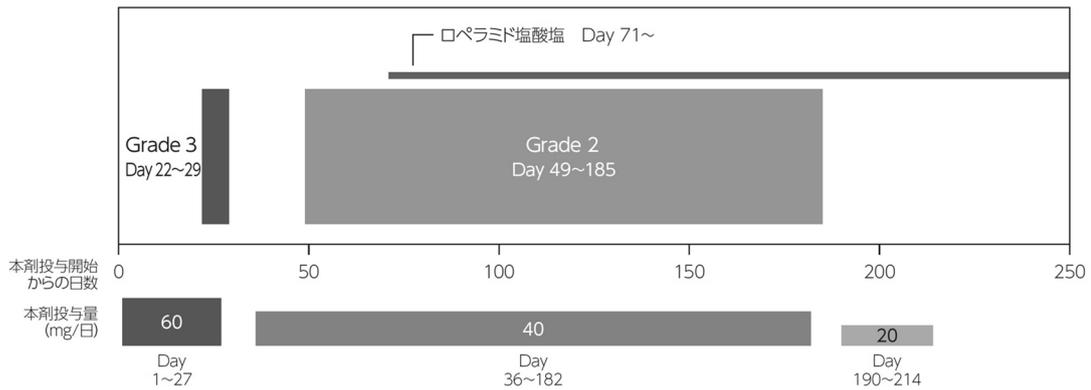
注意：本剤投与開始から初回発現までの日数を示している。同一患者に複数回発現した場合でも、最初に発現した事象のみを 1 例とカウントし、以降は重複してカウントしていない。

■症例概要（Cabozantinib-2003 試験）

Cabozantinib-2003 試験において、本剤の投与により Grade 3 の下痢があらわれた後に本剤の用量調整が実施され、投与継続された症例について、休薬及び減量の実施状況を示している（当該事象及び用量調整を必要とした事象のみ記載している）。

異常が認められた場合には、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

性別、年齢	男性、80 代
原疾患、合併症	肝細胞癌、高血圧、不眠症、2 型糖尿病
当該副作用に対して使用された薬剤	ロペラミド塩酸塩
<b>症状経過</b>	
Day 1	本剤を投与開始（60mg/日）
Day 22	下痢（Grade 3）が発現
Day 28	本剤を休薬
Day 36	本剤を再開（40mg/日）
Day 49	下痢（Grade 2）が発現
Day 183	体重減少（Grade 2）が発現。本剤を休薬
Day 190	本剤を再開（20mg/日）
Day 215	細菌性髄膜炎（Grade 4）が発現。本剤を休薬
Day 246	投与中止



11.1.17 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、動脈解離に関する注意事項を追記した。

#### ■症例概要（市販後症例）

本剤投与例において動脈解離を発現した症例の概要を示す。

性別、年齢	女性、70 代
原疾患、合併症	遠隔転移を伴う腎細胞癌、胃食道逆流性疾患、高尿酸血症
既往歴、嗜好歴	胆石症、タバコ使用者
当該副作用に対して使用された薬剤	ニカルジピン、塩酸モルヒネ
<b>症状経過</b>	
Day 1 日付不明 発現半年前	アベルマブ+アキシチニブ併用後の 2 次治療で本剤投与開始（20mg/日） ヘモグロビン低下、高血圧を認める 降圧薬自己中断
Day 574 （発現日・投与中止日）	嘔気、嘔吐、胸部痛あり受診 CT で stanford B 大動脈解離あり、当院内科入院 血中コレステロール:302mg/dL、低比重リポ蛋白:218mg/dL、高比重リポ蛋白:36mg/dL、 血中トリグリセリド:240mg/dL、血中ブドウ糖:118mg/dL ニカルジピン 20mg (iv)、塩酸モルヒネ 10mg (iv) 投与 血圧のコントロールが始まる この日の投与をもって本剤中止
投与中止 32 日後	内科退院
投与中止 64 日後	（他院より）最大径 38mm の下行大動脈にて手術対象とならず、保存的治療方針となる。大動脈解離（stanford B）軽快。
併用薬：エソメプラゾールマグネシウム水和物、フェブキシostat	

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	1~10%未満	1%未満
消化器	下痢 (57.2%)、食欲減退、悪心、口内炎、嘔吐、腹痛	消化不良、便秘	舌痛
皮膚	発疹	皮膚乾燥、脱毛、ざ瘡様皮膚炎、毛髪変色、紅斑、過角化	皮膚血管炎
その他	疲労、味覚異常、体重減少、甲状腺機能低下症、発声障害、粘膜の炎症、無力症	浮動性めまい、頭痛、筋痙縮、四肢痛、関節痛、脱水、末梢性ニューロパチー、嚥下障害、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	膿瘍

<解説>

副作用の発現頻度は、Cabozantinib-2001 試験、METEOR 試験、CABOSUN 試験、Cabozantinib-2003 試験、CELESTIAL 試験及び CA2099ER 試験の成績及び海外製造販売後の報告に基づき設定した。臨床試験でみられた副作用の発現状況は、「**■承認時までの副作用プロファイル**」の項を参照すること。

■承認時までの副作用プロファイル

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 承認時〉

単独投与

(1) 国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2001 試験)

■副作用の発現状況

安全性解析対象例数	35
すべての副作用発現例数 (%)	34 (97.1)

■副作用の種類別発現頻度 (発現率が 10%以上)

副作用	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 又は 4 例数 (%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (62.9)	3 (8.6)
下痢	19 (54.3)	3 (8.6)
高血圧	14 (40.0)	4 (11.4)
蛋白尿	14 (40.0)	3 (8.6)
肝機能異常	12 (34.3)	3 (8.6)
口内炎	12 (34.3)	0
味覚異常	11 (31.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (25.7)	1 (2.9)
食欲減退	9 (25.7)	2 (5.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (20.0)	1 (2.9)
発声障害	6 (17.1)	0
倦怠感	6 (17.1)	0
毛髪変色	5 (14.3)	0
甲状腺機能低下症	5 (14.3)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (11.4)	0
悪心	4 (11.4)	0
発疹	4 (11.4)	0
嘔吐	4 (11.4)	0

本表は、MedDRA 第 21.0 版に記載されている用語 (Preferred Term : 基本語) で表示している。

同一の患者が同じ有害事象を複数報告した場合は、報告されたものうち最も高い Grade に含めて集計した。

(データカットオフ日 : 2018 年 10 月 23 日)

■副作用の種類別発現頻度 (免疫チェックポイント阻害薬による治療歴あり) (発現率が 10%以上)

本剤が投与された 35 例のうち 15 例に免疫チェックポイント阻害薬による治療歴があり、免疫チェックポイント阻害薬による治療歴のある患者 15 例中 14 例 (93%) に副作用が認められた。

副作用	免疫チェックポイント阻害薬による治療歴*あり (n=15)	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 又は 4 例数 (%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10 (67)	1 (6.7)
口内炎	7 (47)	0
高血圧	6 (40)	2 (13)
蛋白尿	6 (40)	2 (13)
下痢	6 (40)	0
味覚異常	6 (40)	0
肝機能異常	5 (33)	1 (6.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (27)	0
食欲減退	3 (20)	1 (6.7)
発熱	3 (20)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (20)	0
甲状腺機能低下症	3 (20)	0
倦怠感	3 (20)	0
疲労	2 (13)	1 (6.7)
血小板数減少	2 (13)	1 (6.7)
発声障害	2 (13)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (13)	0

本表は、MedDRA 第 21.0 版に記載されている用語 (Preferred Term : 基本語) で表示している。

同一の患者が同じ有害事象を複数報告した場合は、報告されたものうち最も高い Grade に含めて集計した。

(データカットオフ日 : 2018 年 10 月 23 日)

※ニボルマブ 10 例、アベルマブ 3 例、ニボルマブとイピリマブの併用 1 例、ペムブロリズマブ 1 例

## (2) 国際共同第Ⅲ相試験（検証試験、XL184-308 試験；METEOR 試験）

## ■副作用の発現状況

	本剤群	エベロリムス群
安全性解析対象例数	331	322
すべての副作用発現例数 (%)	322 (97)	293 (91)

## ■副作用の種類別発現頻度（本剤群又はエベロリムス群で発現率が10%以上）

副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3 又は 4 例数 (%)	
	本剤群	エベロリムス群	本剤群	エベロリムス群
下痢	231 (70)	68 (21)	39 (12)	6 (1.9)
疲労	174 (53)	118 (37)	32 (9.7)	14 (4.3)
悪心	149 (45)	59 (18)	11 (3.3)	1 (0.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	142 (43)	14 (4.3)	28 (8.5)	2 (0.6)
食欲減退	134 (40)	78 (24)	8 (2.4)	1 (0.3)
高血圧	109 (33)	11 (3.4)	49 (15)	7 (2.2)
体重減少	90 (27)	26 (8.1)	8 (2.4)	0
嘔吐	79 (24)	20 (6.2)	3 (0.9)	0
味覚異常	76 (23)	26 (8.1)	0	0
甲状腺機能低下症	68 (21)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
口内炎	67 (20)	77 (24)	7 (2.1)	7 (2.2)
粘膜の炎症	63 (19)	71 (22)	4 (1.2)	11 (3.4)
発声障害	58 (18)	3 (0.9)	3 (0.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	55 (17)	19 (5.9)	3 (0.9)	1 (0.3)
無力症	53 (16)	36 (11)	8 (2.4)	2 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52 (16)	18 (5.6)	6 (1.8)	1 (0.3)
蛋白尿	44 (13)	25 (7.8)	9 (2.7)	2 (0.6)
発疹	42 (13)	74 (23)	0	2 (0.6)
低マグネシウム血症	40 (12)	0	11 (3.3)	0
貧血	39 (12)	92 (29)	10 (3.0)	35 (11)
消化不良	37 (11)	9 (2.8)	1 (0.3)	0
筋痙縮	33 (10)	7 (2.2)	0	0
呼吸困難	25 (7.6)	48 (15)	1 (0.3)	4 (1.2)
そう痒症	23 (6.9)	41 (13)	0	1 (0.3)
咳嗽	17 (5.1)	59 (18)	0	1 (0.3)
末梢性浮腫	15 (4.5)	44 (14)	0	5 (1.6)
高血糖	11 (3.3)	52 (16)	1 (0.3)	11 (3.4)
高トリグリセリド血症	10 (3.0)	37 (11)	1 (0.3)	9 (2.8)
肺臓炎	0	33 (10)	0	6 (1.9)

本表は、MedDRA 第17.0版に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

同一の患者が同じ有害事象を複数報告した場合は、報告されたもののうち最も高いGradeに含めて集計した。

（データカットオフ日：2016年10月2日）

## 併用投与

国際共同Ⅲ相試験（検証試験、ONO-4538-81/CA2099ER 試験；CA2099ER 試験）

<全体>

### ■副作用の発現状況

	本剤＋ニボルマブ群	スニチニブ群
安全性解析対象例数 <sup>a</sup>	320	320
すべての副作用発現例数（%）	309（96.6）	298（93.1）

a 1 回以上治験薬の投与を受けたすべての患者

### ■副作用の種類別発現頻度（本剤＋ニボルマブ群又はスニチニブ群で発現率が10%以上）

副作用	すべての副作用 例数（%）		Grade 3 又は 4 例数（%）	
	本剤＋ニボルマブ群	スニチニブ群	本剤＋ニボルマブ群	スニチニブ群
下痢	182（56.9）	136（42.5）	18（5.6）	14（4.4）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	122（38.1）	129（40.3）	24（7.5）	24（7.5）
甲状腺機能低下症	107（33.4）	90（28.1）	1（0.3）	1（0.3）
高血圧	97（30.3）	107（33.4）	35（10.9）	39（12.2）
疲労	86（26.9）	97（30.3）	8（2.5）	12（3.8）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	80（25.0）	20（6.3）	15（4.7）	2（0.6）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	75（23.4）	28（8.8）	10（3.1）	2（0.6）
味覚不全	69（21.6）	65（20.3）	0	0
悪心	68（21.3）	81（25.3）	2（0.6）	0
食欲減退	65（20.3）	53（16.6）	4（1.3）	2（0.6）
発疹	62（19.4）	22（6.9）	5（1.6）	0
粘膜の炎症	61（19.1）	80（25.0）	3（0.9）	8（2.5）
無力症	57（17.8）	48（15.0）	10（3.1）	7（2.2）
そう痒症	52（16.3）	13（4.1）	1（0.3）	0
口内炎	50（15.6）	74（23.1）	7（2.2）	7（2.2）
リパーゼ増加	48（15.0）	35（10.9）	17（5.3）	15（4.7）
アミラーゼ増加	39（12.2）	25（7.8）	8（2.5）	7（2.2）
低ナトリウム血症	38（11.9）	19（5.9）	22（6.9）	14（4.4）
低リン酸血症	38（11.9）	15（4.7）	17（5.3）	3（0.9）
発声障害	37（11.6）	8（2.5）	1（0.3）	0
嘔吐	36（11.3）	52（16.3）	4（1.3）	1（0.3）
貧血	32（10.0）	61（19.1）	3（0.9）	8（2.5）
低マグネシウム血症	32（10.0）	9（2.8）	1（0.3）	0
血小板減少症	19（5.9）	61（19.1）	1（0.3）	14（4.4）
消化不良	18（5.6）	32（10.0）	0	1（0.3）
血小板数減少	17（5.3）	59（18.4）	0	14（4.4）
好中球減少症	14（4.4）	47（14.7）	2（0.6）	11（3.4）

本表は、MedDRA 第 22.1 版に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

（データカットオフ日：2020年2月12日）

<日本人>

■副作用の発現状況

	本剤+ニボルマブ群	スニチニブ群
安全性解析対象例数 <sup>a</sup>	22	24
すべての副作用発現例数	22	24

a 1回以上治験薬の投与を受けたすべての患者

■副作用の種類別発現頻度（本剤+ニボルマブ群又はスニチニブ群で発現率が10%以上）

副作用	すべての副作用 例数 (%)		Grade 3 又は 4 例数 (%)	
	本剤+ニボルマブ群	スニチニブ群	本剤+ニボルマブ群	スニチニブ群
高血圧	14 (63.6)	10 (41.7)	3 (13.6)	4 (16.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (40.9)	13 (54.2)	2 (9.1)	2 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (36.4)	0	1 (4.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (36.4)	2 (8.3)	1 (4.5)	0
発疹	7 (31.8)	1 (4.2)	2 (9.1)	0
リパーゼ増加	7 (31.8)	5 (20.8)	4 (18.2)	3 (12.5)
肝機能異常	7 (31.8)	5 (20.8)	2 (9.1)	0
蛋白尿	7 (31.8)	7 (29.2)	3 (13.6)	4 (16.7)
血小板数減少	6 (27.3)	14 (58.3)	0	7 (29.2)
下痢	6 (27.3)	11 (45.8)	0	2 (8.3)
甲状腺機能低下症	6 (27.3)	10 (41.7)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (22.7)	1 (4.2)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5 (22.7)	4 (16.7)	0	0
発声障害	5 (22.7)	2 (8.3)	0	0
味覚不全	5 (22.7)	8 (33.3)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (18.2)	0	0	0
好中球数減少	4 (18.2)	7 (29.2)	1 (4.5)	4 (16.7)
食欲減退	3 (13.6)	1 (4.2)	0	0
倦怠感	3 (13.6)	7 (29.2)	0	0
アミラーゼ増加	2 (9.1)	4 (16.7)	1 (4.5)	3 (12.5)
口内炎	2 (9.1)	10 (41.7)	1 (4.5)	0
発熱	2 (9.1)	3 (12.5)	0	0
白血球数減少	1 (4.5)	8 (33.3)	0	2 (8.3)
疲労	1 (4.5)	3 (12.5)	0	1 (4.2)
血中クレアチニン増加	0	4 (16.7)	0	0
リンパ球数減少	0	4 (16.7)	0	2 (8.3)
貧血	0	4 (16.7)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	3 (12.5)	0	0
悪心	0	3 (12.5)	0	0

本表は、MedDRA 第 22.1 版に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

（データカットオフ日：2020年2月12日）

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 承認時〉

(1) 国内第Ⅱ相試験 (Cabozantinib-2003 試験)

■副作用の発現状況

安全性解析対象例数	34
すべての副作用発現例数 (%)	34 (100.0)

■副作用の種類別発現頻度 (全体で 10%以上)

副作用	コホート A n=20		コホート B n=14		全体 n=34	
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 以上 例数 (%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	16 (80.0)	4 (20.0)	10 (71.4)	5 (35.7)	26 (76.5)	9 (26.5)
下痢	14 (70.0)	1 (5.0)	5 (35.7)	0	19 (55.9)	1 (2.9)
高血圧	9 (45.0)	4 (20.0)	7 (50.0)	4 (28.6)	16 (47.1)	8 (23.5)
食欲減退	8 (40.0)	0	7 (50.0)	0	15 (44.1)	0
血小板数減少	6 (30.0)	0	7 (50.0)	3 (21.4)	13 (38.2)	3 (8.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (30.0)	0	6 (42.9)	0	12 (35.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (25.0)	0	5 (35.7)	0	10 (29.4)	0
甲状腺機能低下症	7 (35.0)	0	3 (21.4)	0	10 (29.4)	0
発声障害	8 (40.0)	0	0	0	8 (23.5)	0
倦怠感	6 (30.0)	0	2 (14.3)	0	8 (23.5)	0
味覚異常	4 (20.0)	0	3 (21.4)	0	7 (20.6)	0
疲労	5 (25.0)	0	2 (14.3)	1 (7.1)	7 (20.6)	1 (2.9)
好中球数減少	5 (25.0)	4 (20.0)	2 (14.3)	0	7 (20.6)	4 (11.8)
蛋白尿	3 (15.0)	2 (10.0)	4 (28.6)	1 (7.1)	7 (20.6)	3 (8.8)
発疹	3 (15.0)	0	4 (28.6)	0	7 (20.6)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (15.0)	0	3 (21.4)	0	6 (17.6)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (15.0)	0	2 (14.3)	0	5 (14.7)	0
口内炎	4 (20.0)	1 (5.0)	1 (7.1)	0	5 (14.7)	1 (2.9)
体重減少	4 (20.0)	1 (5.0)	1 (7.1)	0	5 (14.7)	1 (2.9)
脱毛症	3 (15.0)	0	1 (7.1)	0	4 (11.8)	0
アミラーゼ増加	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	4 (11.8)	2 (5.9)
肝機能異常	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (14.3)	1 (7.1)	4 (11.8)	2 (5.9)
嘔吐	3 (15.0)	0	1 (7.1)	0	4 (11.8)	0

本表は、MedDRA 第 22.0 版に記載されている用語 (PreferredTerm: 基本語) で表示している。  
 同一の患者が同じ有害事象を複数報告した場合は、報告されたもののうち最も高い Grade に含めて集計した。  
 コホート A: ソラフェニブによる治療歴を有する患者  
 コホート B: ソラフェニブ以外による治療歴を有する患者

(データカットオフ日: 2019 年 7 月 23 日)

(2) 国際共同第Ⅲ相試験（検証試験、CELESTIAL 試験）

■副作用の発現状況

	本剤群	プラセボ群
安全性解析対象例数	467 <sup>a</sup>	237
すべての副作用発現例数 (%)	439 (94)	148 (62)

a ランダム化された患者のうち本剤群に割り付けられたのは 470 例であったが、安全性の解析では実際に本剤の投与を受けた 467 例を解析対象とした。

■副作用の種類別発現頻度（本剤群又はプラセボ群で 10%以上）

副作用	本剤群 n=467			プラセボ群 n=237		
	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 又は 4 例数 (%)	Grade 5 例数 (%)	すべての副作用 例数 (%)	Grade 3 又は 4 例数 (%)	Grade 5 例数 (%)
下痢	216 (46)	42 (9.0)	0	29 (12)	2 (0.8)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	216 (46)	78 (17)	0	11 (4.6)	0	0
疲労	178 (38)	39 (8.4)	0	45 (19)	6 (2.5)	0
食欲減退	174 (37)	22 (4.7)	0	23 (9.7)	0	0
高血圧	128 (27)	69 (15)	0	7 (3.0)	2 (0.8)	0
悪心	115 (25)	7 (1.5)	0	18 (7.6)	0	0
嘔吐	80 (17)	1 (0.2)	0	7 (3.0)	2 (0.8)	0
発声障害	74 (16)	2 (0.4)	0	3 (1.3)	0	0
無力症	68 (15)	19 (4.1)	0	12 (5.1)	4 (1.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	65 (14)	36 (7.7)	0	16 (6.8)	11 (4.6)	0
粘膜の炎症	61 (13)	8 (1.7)	0	4 (1.7)	0	0
口内炎	60 (13)	8 (1.7)	0	4 (1.7)	0	0
体重減少	55 (12)	5 (1.1)	0	7 (3.0)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	54 (12)	16 (3.4)	0	9 (3.8)	3 (1.3)	0
味覚異常	53 (11)	0	0	4 (1.7)	0	0
発疹	48 (10)	2 (0.4)	0	9 (3.8)	0	0

本表は、MedDRA 第 17.0 版に記載されている用語（PreferredTerm：基本語）で表示している。

同一の患者が同じ有害事象を複数報告した場合は、報告されたもののうち最も高い Grade に含めて集計した。

(データカットオフ日：2017 年 6 月 1 日)

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包装を用いる薬剤の共通の注意事項である。

PTPシートを患者が誤って内服してしまう事故が報告されている。PTPシートの誤飲は、消化管裂傷や穿孔など重大な結果を招くことから、厚生労働省や国民生活センター、日本医療機能評価機構などからも注意喚起されている。

PTPシートの誤飲は、病院内でも自宅でも起こっているため、院内での与薬の際にはPTPシートから薬剤を取り出して渡す、また、自宅で内服加療する方や退院する方にも、PTPシートを切り離さず、シートから取り出して内服することを説明するなど、注意すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (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 ラット2年間経口投与がん原性試験では、最大臨床用量（60mg/日）におけるカボザンチニブの曝露量（AUC）の0.08倍の曝露量で副腎髄質褐色細胞腫の発現頻度の上昇が認められた。

15.2.2 反復投与毒性試験（マウス、ラット及びイヌ）では、生殖器組織への影響が認められており、ラットの受胎能試験では、最大臨床用量（60mg/日）におけるカボザンチニブの曝露量（AUC）の1.4倍（雄）又は0.5倍（雌）の曝露量で受胎能の低下が認められている。

<解説>

15.2.1 ラットにおける2年間がん原性試験において、本剤（0.1、0.3及び1.0mg/kg/日）をラット（各群雌雄各50匹）に104週間にわたって1日1回強制経口投与したところ、0.1mg/kg/日以上雄及び0.3mg/kg/日以上雌の副腎髄質に良性の褐色細胞腫の単独あるいは悪性褐色細胞腫との複合で出現頻度の上昇が認められた。0.1mg/kg/日を投与したラットの血漿中曝露量は、日本人がん患者に本剤60mg（遊離塩基換算）を連日投与したときの定常状態での血漿中曝露量（AUC）の約0.08倍と推定される。（「IX.2.(4)がん原性試験」の項参照）

注意：本剤の承認された効能又は効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」である。

15.2.2 「IX.2.(2)反復投与毒性試験」及び「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照

## 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

##### ■カボザンチニブの神経系、呼吸器系、心血管系に対する作用

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概要
神経系	Wistar 系ラット	単回 経口	0 100 300 900	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100、300mg/kg 投与群 明らかな作用なし</li> <li>• 900mg/kg 投与群 遅発性に立毛、非協調性歩行、異常呼吸、低体温、死亡あるいは安楽死</li> </ul>
呼吸器系	Wistar 系ラット	単回 経口	0 100 300 900	有意な作用なし
心血管系	hERG 導入 哺乳類細胞	<i>in vitro</i>	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10~30μmol/L 添加時 hERG チャネルの輸送に対する軽度であるが 有意な阻害作用あり</li> <li>• 30μmol/L 添加時 hERG チャネル活性に対する直接阻害作用あり</li> </ul>
	ビーグル犬	用量漸増 経口	0 150 1,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 150mg/kg 投与時 生物学的に意義のある作用なし</li> <li>• 1,000mg/kg 投与時 拡張期圧の一過性の上昇、それによる平均血 圧の上昇、嘔吐</li> </ul>

hERG : human-ether-a-go related gene

(承認時資料 : 2020 年 3 月)

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

動物種	性	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	概略の致死量 (mg/kg/day)
ラット (Sprague-Dawley)	雌雄	経口	100、300、900	雄：900 雌：300
イヌ (ビーグル)			400、1000、2000	>2000

(承認時資料：2020年3月)

### (2) 反復投与毒性試験

#### ① マウスにおける28日間反復投与毒性試験

カボザンチニブの5、15、50mg/kg/日をrasH2野生型マウスに1日1回28日間、反復経口投与し、回復又は遅延発現を評価するために追加コホートも設定して投与期間終了後28日間の休薬期の後に剖検した。その結果、5、15mg/kg/日投与群における投薬に起因する影響は、28日間の投与期及びその後28日間の休薬期を通じて一般に軽度であり、健康状態に対する明らかな影響は認められなかった。一方、50mg/kg/日投与群では、体重増加抑制と脾臓、骨髄、腺胃、胸腺、精巣、卵巣及び子宮に病理組織学的所見が認められ、その程度から毒性と考えられた。以上の結果から本試験での最大耐量は15mg/kg/日と判断された。

#### ② ラットにおける主要な14日間反復投与毒性試験

カボザンチニブの1、5、15mg/kg/日をSprague-Dawley (SD)系ラットに1日1回14日間、反復経口投与し、16日目に剖検した。また、追加コホートとして、15mg/kg/日を1日1回14日間投与し、28日間の休薬期間後に剖検し、変化の回復又は遅延発現を評価した。

その結果、15mg/kg/日投与群では投与期間中に雌雄とも死亡例が発生した。1mg/kg/日投与群ではカボザンチニブによる病理組織学的変化はみられなかった。一方、5mg/kg/日投与群ではリンパ系組織及び造血組織に、15mg/kg/日投与群では複数の組織にカボザンチニブによる病理組織学的所見が認められた。これらの病理組織学的所見は回復期間後に消失、あるいは回復傾向が認められたことから、可逆的と考えられた。以上の結果から、ラットにカボザンチニブを1日1回14日間反復経口投与した時の無毒性量 (NOAEL) は1mg/kg/日と判断された。

#### ③ ラットにおける主要な6ヵ月間反復投与毒性試験

カボザンチニブの0.1、0.3、1.0mg/kg/日をSD系ラットに1日1回26週間、反復経口投与し、投与終了後に剖検した。また、追加コホートとして、1.0mg/kg/日を1日1回26週間投与し、28日間の休薬期間後に剖検し、変化の回復又は遅延発現を評価した。

その結果、いずれの投与群でも健康状態に有害な影響を示す所見は認められなかったが、1.0mg/kg/日投与群の雄1例の死因が決定できなかったため、この所見を投薬に起因する影響と判定した。以上の検討から、ラットにカボザンチニブを1日1回26週間長期経口投与した時のNOAELは0.3mg/kg/日と判断された。

#### ④ イヌにおける14日間反復投与毒性試験

カボザンチニブの100、300、1,000mg/kg/日をビーグル犬に14日間反復経口投与し、16日目に剖検した。その結果、すべての用量で動物の状態悪化がみられたため、5～7日目に投与を中止し、安楽殺した。

追加試験として、10及び100mg/kg/日投与群を設定したところ、10mg/kg/日投与群は14日間の投与を完了したが、100mg/kg/日投与群は明らかな一般状態変化が発現したため5日目以降は投与を中止した。

その結果、10mg/kg/日投与群では14日間の投与に忍容性を示し、カボザンチニブに関連する顕著な変化は認められなかった。以上の検討から、ビーグル犬にカボザンチニブを1日1回14日間経口投与したときのNOAELは10mg/kg/日と判断された。

#### ⑤ イヌにおける6ヵ月間反復投与毒性試験

カボザンチニブの0.2、1.0、5.0mg/kg/日をビーグル犬に1日1回26週間、反復経口投与し、最終投与後に剖検した。また、追加コホートとして、カボザンチニブ5.0mg/kg/日を1日1回26週間経口投与し、28日間の休薬期間後に剖検し、カボザンチニブに関連する変化の回復性又は遅延発現を評価した。さらに、補遺試験として30mg/kg/日を投与する試験も実施した。

その結果、30mg/kg/日群は投与10日目に異常便、消瘦、被毛の白色化、被毛密度低下、皮膚の痂皮、皮膚の変色、皮膚の弾力性の低下、体表温低下及び流涙等の一般状態変化が発現したため、投与を中止して11日間の休薬期間後に用量を20mg/kg/日に減量して投与を継続したが、一部の個体については、一般状態悪化のため計画剖検前に安楽殺した。また、雄は1.0mg/kg/日投与群、雌は0.2mg/kg/日投与群から生殖組織において器官重量の減少及び不完全な性的成熟を示すと推定される病理組織学的所見が認められた。したがって、カボザンチニブを1日1回6ヵ月間投与したイヌのNOAELは0.2mg/kg/日（雄）及び0.2mg/kg/日未満（雌）であると判断された。

（承認時資料：2020年3月）

### (3) 遺伝毒性試験

*S. typhimurium*/*E. coli*の細菌を用いた*in vitro*復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験及び*in vivo*マウス骨髄小核試験を行ったところ、いずれにおいても遺伝毒性を示さなかった。

（承認時資料：2020年3月）

### (4) がん原性試験

カボザンチニブの2.0、5.0及び15.0mg/kg/dayをrasH2マウスに1日1回26週間強制経口投与したとき、カボザンチニブに起因した腫瘍誘発を示唆する病理組織学的所見は認められなかった。したがって、本試験条件下での腫瘍形成に対するNOELは15.0mg/kg/dayである。

カボザンチニブの0.1、0.3及び1.0mg/kg/dayをSD系ラット1日1回104週間強制経口投与したとき、0.1、0.3mg/kg/日投与群では、雄は104週、雌は98週まで生存率に影響は認められなかったが、1.0mg/kg/日投与群では雄は83週、雌は89週までに生存率の低下が認められた。良性褐色細胞腫の単独あるいは悪性褐色細胞腫と複合して副腎髄質に出現する頻度の上昇が、雄は0.1mg/kg/day以上、雌は0.3mg/kg/day以上の用量で認められた。

（承認時資料：2020年3月）

### (5) 生殖発生毒性試験

#### ① ラットにおける受胎能試験

カボザンチニブの1、2.5、5mg/kg/日をSprague-Dawley (SD)系ラットに経口投与した。雄は交配前28日間以上と交配期間を含めて10週間以上、雌は交配前14日間以上と交配期間及び妊娠7日までの期間に投与した。

その結果、生死、一般状態、体重及び摂餌量の変化に基づくNOAELは、雄は1mg/kg/日、雌は2.5mg/kg/日と判断された。また、雄の生殖及び受胎能に関するNOAELは1mg/kg/日、雌の生殖能、受胎能及び胚・胎児の生存に関するNOAELは1mg/kg/日未満と判断された。

#### ② ラットにおける胚・胎児発生試験

交尾確認済みの雌SD系ラットに対し、妊娠6日から17日までカボザンチニブ0.01、0.03、0.1mg/kg/日を経口投与し、妊娠21日に帝王切開を実施した。

その結果、母動物では体重及び摂餌量に影響がなかったことから、NOELは0.1mg/kg/日と判断された。

また、胚・胎児の生存に関しては、0.03、0.1mg/kg/日投与群では着床後胚死亡率が増加したことからNOELは0.01mg/kg/日とされた。胚・胎児の発生や成長に対しては、胎児の外表、内臓及び骨格に変異又は発育異常は認められず、胎児重量に投薬起因性の影響がなかったことから、NOELは0.1mg/kg/日と判断された。

### ③ ウサギにおける胚・胎児発生試験

雌 New Zealand (Hra : NZW) SPF ウサギに対し、妊娠 7 日から 20 日までカボザンチニブ 0.3、1.0、3.0mg/kg/日を経口投与した。

その結果、母動物の NOAEL は 3.0mg/kg/日、胚・胎児生存率及び胎児成長に関する NOAEL は 3.0mg/kg/日と判断された。発生毒性（先天異常）に関しては、胎児の外表及び骨格に変異や異常は認められなかったが、3.0mg/kg/日投与群で胎児の内臓異常（脾臓の小型化）が認められたため、NOEL は 1.0mg/kg/日と判断された。

### ④ ラットにおける出生前及び出生後の生殖毒性

交尾確認済みの雌 SD 系ラットに対し、妊娠 10 日から分娩後の哺育 20 日までカボザンチニブ 0.03、0.1、0.3mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与した。

その結果、母動物では、平均体重、体重増加、摂餌量、自然分娩及び同腹児に関するパラメータに影響は認められなかった。離乳までの F1 出生児については、一般状態、体重、肉眼的所見及び発達指標のいずれにおいても変化は認められなかった。成熟期の F1 出生児については、体重、体重増加、摂餌量、性周期（雌）に影響は認められなかった。妊娠期間中（交配 F1 雌）の体重、体重増加、摂餌量、自発運動、聴覚驚愕反応、空間認識及び記憶に影響はみられず、交配 F1 雌では剖検所見や帝王切開及び生殖に関するパラメータに影響は認められなかった。以上の検討から、母動物、胎児の出生前及び出生後の発生に関する NOAEL は 0.3mg/kg/日と判断された。

なお、本試験では出生後 4 又は 21 日の授乳期の F1 出生児の血漿中から、測定可能な濃度のカボザンチニブが得られたことから、本剤の乳汁中への移行が示唆された。

(承認時資料：2020 年 3 月)

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 幼若動物毒性試験

出生後 21～35 日（コホート 1）及び出生後 21～70 日（コホート 2）にカボザンチニブ 0.3、1、2mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与し、その毒性を検討した結果、2mg/kg/日投与群では歯の変化、骨のミネラル量／密度低値、体重増加抑制、摂餌量低値、血液学的及び生化学的パラメータの軽度な変化、リンパ球サブセットの一部高値が認められた。病理組織学的変化は、コホート 1 では卵巣、子宮、脾臓で、コホート 2 では脾臓、肝臓、下顎リンパ節で認められ、NOAEL は 0.3mg/kg/日と判断された。

(承認時資料：2020 年 3 月)

### 2) 光毒性試験

カボザンチニブの *in vitro* 光毒性誘発能を、Balb/c3T3 由来線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取り込み法により評価し、光毒性を示さないことが示唆された。

(承認時資料：2020 年 3 月)

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：カボメティクス錠 20mg、カボメティクス 60mg  
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：カボザンチニブリンゴ酸塩  
劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

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：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

腎細胞がん治療

- ・腎細胞がんの治療でカボメティクスを服用される方へ
- ・カボメティクスによる治療を受けられる患者さんへ カボメティクス治療日誌
- ・腎細胞がんの治療でカボメティクスとニボルマブの併用治療を受けられる方へ
- ・腎細胞がん治療でカボメティクスとニボルマブによる併用治療を受けられる患者さんのための治療日誌

肝細胞がん治療

- ・肝細胞がんの治療でカボメティクスを服用される方へ
- ・肝細胞がん治療でカボメティクスによる治療を受けられる患者さんへ カボメティクス治療日誌

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：アキシチニブ、スニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、パゾパニブ塩酸塩  
エベロリムス、テムシロリムス、ニボルマブ（遺伝子組換え）

### 7. 国際誕生年月日

2012年11月29日（米国）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
カボメティクス錠 20mg	2020年3月25日	30200AMX00433	2020年5月20日	2020年5月22日
カボメティクス錠 60mg		30200AMX00434		

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

変更年月日	項目	変更前	変更後
2020年11月27日	効能又は効果 (下線部追加)	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 <u>がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌</u>
2021年8月25日	用法及び用量 (下線部追加)	通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。	<u>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</u> 通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 <u>ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u> <u>〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉</u> 通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

8年：2020年3月25日～2028年3月24日

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

上記の残余期間：2020年11月27日～2028年3月24日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

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
カボメティクス錠20mg	4291064F1020	4291064F1020	127969601	622796901
カボメティクス錠60mg	4291064F2026	4291064F2026	127970201	622797001

14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) カボザンチニブリンゴ酸塩の国内第 I 相試験成績 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2)
- 2) カボザンチニブリンゴ酸塩の海外第 III 相試験成績① (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.3.3、2.7.4.1、2.7.6.12)
- 3) カボザンチニブリンゴ酸塩の海外第 II 相試験成績 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.3.3、2.7.4.1、2.7.6.13)
- 4) Choueiri TK. et al. : J Clin Oncol. 2017 ; 35 (6) : 591-597. (PMID : 28199818)
- 5) カボザンチニブリンゴ酸塩の国際共同第 III 相試験成績 (社内資料) (2021 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6.1)
- 6) カボザンチニブリンゴ酸塩の海外第 III 相試験成績② (社内資料) (2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.3.3、2.7.6.3)
- 7) Kelley RK. et al. : Clin Cancer Res. 2020 ; 26 (18) : 4795-4804. (PMID : 32636319)
- 8) カボザンチニブリンゴ酸塩の国内第 II 相試験成績① (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.3.3、2.7.4.1、2.7.6.14)
- 9) カボザンチニブリンゴ酸塩の海外第 II 相試験成績 (社内資料) (2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.3.3、2.7.6.1)
- 10) カボザンチニブリンゴ酸塩の国内第 II 相試験成績② (社内資料) (2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.3.3、2.7.6.2)
- 11) カボザンチニブリンゴ酸塩の薬効薬理試験成績 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.2.2)
- 12) Zhou L. et al. : Oncogene. 2016 ; 35 (21) : 2687-2697. (PMID : 26364599)
- 13) Nguyen L. et al. : J Clin Pharmacol. 2015 ; 55 (11) : 1293-1302. (PMID : 25907407)
- 14) Nguyen L. et al. : J Clin Pharmacol. 2015 ; 55 (9) : 1012-1023. (PMID : 25854986)
- 15) カボザンチニブリンゴ酸塩の非臨床薬物動態試験成績 (薬物間相互作用、*in vitro*) (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.4.7)
- 16) カボザンチニブリンゴ酸塩の非臨床薬物動態試験成績 (血漿蛋白結合率) (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.4.4)
- 17) カボザンチニブリンゴ酸塩の腎機能障害患者における薬物動態試験成績 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2)
- 18) カボザンチニブリンゴ酸塩の肝機能障害患者における薬物動態試験成績 (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.7.2.2)
- 19) カボザンチニブリンゴ酸塩の非臨床薬物動態試験成績 (代謝、*in vitro*) (2020 年 3 月 25 日承認、CTD2.6.4.5)
- 20) Lacy S. et al. : Drug Metab Dispos. 2015 ; 43 (8) : 1190-1207. (PMID : 26015560)
- 21) Nguyen L. et al. : J Clin Pharmacol. 2016 ; 56 (9) : 1130-1140. (PMID : 26865195)
- 22) 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>

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

カボメティクス錠は米国、欧州を含む世界 60 カ国以上の地域で承認されている。(2024 年 2 月現在)

#### ■外国における承認状況 (2024 年 2 月現在)

国名	販売名	承認年月日	剤形	効能又は効果	用法及び用量
米国	CABOMETYX®	2016/4/25	フィルムコート錠： カボザンチニブ 20mg： 1 錠中、カボザンチニブ 20mg を（カボザンチニブ (S) -リンゴ酸 25mg として）含有する。	血管新生阻害剤による治療歴がある進行性腎細胞がん	推奨用量： 60mg を 1 日 1 回
		2017/12/19	カボザンチニブ 40mg： 1 錠中、カボザンチニブ 40mg を（カボザンチニブ (S) -リンゴ酸 51mg として）含有する。	進行性腎細胞がん	
		2019/1/14	カボザンチニブ 60mg： 1 錠中、カボザンチニブ 60mg を（カボザンチニブ (S) -リンゴ酸 76mg として）含有する。	ソラフェニブによる前治療歴のある肝細胞がん	
		2021/1/22	フィルムコート錠： カボザンチニブ 20mg： 1 錠中、カボザンチニブ 20mg を（カボザンチニブ (S) -リンゴ酸 25mg として）含有する。  カボザンチニブ 40mg： 1 錠中、カボザンチニブ 40mg を（カボザンチニブ (S) -リンゴ酸 51mg として）含有する。	進行性腎細胞がんのニボルマブとの併用による一次療法	推奨用量： ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は 40mg を 1 日 1 回
		2021/9/17	フィルムコート錠： カボザンチニブ 20mg： 1 錠中、カボザンチニブ 20mg を（カボザンチニブ (S) -リンゴ酸 25mg として）含有する。  カボザンチニブ 40mg： 1 錠中、カボザンチニブ 40mg を（カボザンチニブ (S) -リンゴ酸 51mg として）含有する。  カボザンチニブ 60mg： 1 錠中、カボザンチニブ 60mg を（カボザンチニブ (S) -リンゴ酸 76mg として）含有する。	成人及び 12 歳以上の小児患者における、放射性ヨウ素抵抗性又は不応性で、前治療の VEGFR 標的療法後に進行した、局所進行性又は転移性分化型甲状腺がん (DTC)	推奨用量 (単剤)： 体表面積 (BSA) が 1.2m <sup>2</sup> 以上の成人及び 12 歳以上の小児患者： 1 日 1 回 60mg BSA が 1.2m <sup>2</sup> 未満の 12 歳以上の小児患者： 1 日 1 回 40 mg

国名	販売名	承認年月日	剤形	効能又は効果	用法及び用量
欧州	CABOMETYX®	2016/9/9	フィルムコート錠 カボザンチニブ 20mg : フィルムコート錠剤 1 錠は カボザンチニブ 20mg に相 当するカボザンチニブ (S) -リンゴ酸塩を含有する。	血管内皮増殖 因子 (VEGF) 標 的療法での治 療歴がある進 行性腎細胞が ん	推奨用量： 60mg を 1 日 1 回
		2018/5/16	カボザンチニブ 40mg : フィルムコート錠剤 1 錠は カボザンチニブ 40mg に相 当するカボザンチニブ (S) -リンゴ酸塩を含有する。	中リスク又は 高リスクの未 治療の進行性 腎細胞がん	
		2018/11/12	カボザンチニブ 60mg : フィルムコート錠剤 1 錠は カボザンチニブ 60mg に相 当するカボザンチニブ (S) -リンゴ酸塩を含有する。	ソラフェニブ による前治療 歴のある肝細 胞がん	
		2021/3/26	フィルムコート錠 カボザンチニブ 20mg : フィルムコート錠剤 1 錠は カボザンチニブ 20mg に相 当するカボザンチニブ (S) -リンゴ酸塩を含有する。  カボザンチニブ 40mg : フィルムコート錠剤 1 錠は カボザンチニブ 40mg に相 当するカボザンチニブ (S) -リンゴ酸塩を含有する。	進行性腎細胞 がんのニボル マブとの併用 による一次治 療	推奨用量： ニボルマブ(遺 伝子組換え)と 併用する場合 は 40mg を 1 日 1 回
		2022/4/29	フィルムコート錠 カボザンチニブ 20mg : フィルムコート錠剤 1 錠は カボザンチニブ 20mg に相 当するカボザンチニブ (S) -リンゴ酸塩を含有する。  カボザンチニブ 40mg : フィルムコート錠剤 1 錠は カボザンチニブ 40mg に相 当するカボザンチニブ (S) -リンゴ酸塩を含有する。  カボザンチニブ 60mg : フィルムコート錠剤 1 錠は カボザンチニブ 60mg に相 当するカボザンチニブ (S) -リンゴ酸塩を含有する。	放射性ヨウ素 (RAI) 抵抗性 又は不応性で、 前治療の全身 療法中又は後 に進行した、局 所進行性又は 転移性分化型 甲状腺がん (DTC) に対す る単剤治療	推奨用量： 60mg を 1 日 1 回

本ページには、国内承認外の効能又は効果を含む。

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、外国で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

- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

#### 6. 用法及び用量

販売名	効能又は効果	用法及び用量
カボメティクス錠 20mg	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 40mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
	がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌	通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
カボメティクス錠 60mg	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌	通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦における電子添文「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

#### 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]

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

胚・胎児発生毒性試験において、ラットでは最大臨床用量（60mg/日）におけるカボザンチニブの曝露量（AUC）の 0.5 倍の曝露量で着床後胚死亡率の増加が認められている。また、ヒトでの相当量は不明であるが、胎児の外表異常（浮腫、口蓋裂、口唇裂、曲尾／痕跡尾、皮膚形成不全）が認められている。ウサギでは、最大臨床用量（60mg/日）におけるカボザンチニブの曝露量（AUC）の 0.1 倍の曝露量で胎児の内臓異常（肺中葉の矮小化又は欠損、脾臓の小型化）が認められている。[9.4 参照]

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットの出生前及び出生後の生殖毒性試験で授乳期に本剤を母動物に投与したとき、出生児の血漿中に本剤が検出されている。

## 8.1 Pregnancy

### Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action [see *Clinical Pharmacology (12.1)*], CABOMETYX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal developmental and reproductive toxicology studies administration of cabozantinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis resulted in embryofetal lethality and structural anomalies at exposures that were below those occurring clinically at the recommended dose (see *Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

### Data

#### *Animal Data*

In an embryo-fetal development study in pregnant rats, daily oral administration of cabozantinib throughout organogenesis caused increased embryo-fetal lethality compared to controls at a dose of 0.03 mg/kg (approximately 0.12-fold of human area under the curve [AUC] at the recommended dose). Findings included delayed ossification and skeletal variations at a dose of 0.01 mg/kg/day (approximately 0.04-fold of human AUC at the recommended dose).

In pregnant rabbits, daily oral administration of cabozantinib throughout organogenesis resulted in findings of visceral malformations and variations including reduced spleen size and missing lung lobe at 3 mg/kg (approximately 1.1-fold of the human AUC at the recommended dose).

In a pre- and postnatal study in rats, cabozantinib was administered orally from gestation day 10 through postnatal day 20. Cabozantinib did not produce adverse maternal toxicity or affect pregnancy, parturition or lactation of female rats, and did not affect the survival, growth or postnatal development of the offspring at doses up to 0.3 mg/kg/day (0.05-fold of the maximum recommended clinical dose).

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

There is no information regarding the presence of cabozantinib or its metabolites in human milk, or their effects on the breastfed child or milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with CABOMETYX and for 4 months after the final dose.

## 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

### Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating CABOMETYX [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

### Contraception

CABOMETYX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

#### Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with CABOMETYX and for 4 months after the final dose.

### Infertility

#### *Females and Males*

Based on findings in animals, CABOMETYX may impair fertility in females and males of reproductive potential [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

## ■オーストラリアの分類

	分類
Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	D (2023年9月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

Use in pregnancy (Category D)

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

### (2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文の「9.7 小児等」に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SmPC とは異なる。

#### 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 (2023年9月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of CABOMETYX for the treatment of differentiated thyroid cancer (DTC) have been established in pediatric patients aged 12 years and older.</p> <p>Use of CABOMETYX in pediatric patients aged 12 years and older with DTC is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of CABOMETYX in adults with additional population pharmacokinetic data demonstrating that cabozantinib exposure is within the same range between adults and pediatric patients aged 12 years and older at the recommended dosages [see <i>Dosage and Administration (2.5)</i>, <i>Adverse Reactions (6.1)</i>, <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i> and <i>Clinical Studies (14.3)</i>].</p> <p>Physcal widening has been observed in children with open growth plates when treated with CABOMETYX. Based on the limited available data of the effects of CABOMETYX on longitudinal growth, physcal and longitudinal growth monitoring is recommended in children with open growth plates.</p> <p>The safety and effectiveness of CABOMETYX in pediatric patients less than 12 years of age have not been established.</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u></p> <p>Juvenile rats were administered cabozantinib at doses of 1 or 2 mg/kg/day from Postnatal Day 12 (comparable to less than 2 years in humans) through Postnatal Day 35 or 70. Mortalities occurred at doses <math>\geq 1</math> mg/kg/day (approximately 0.16 times the clinical dose of 60 mg/day based on body surface area). Hypoactivity was observed at both doses tested on Postnatal Day 22. Targets were generally similar to those seen in adult animals, occurred at both doses, and included the kidney (nephropathy, glomerulonephritis), reproductive organs, gastrointestinal tract (cystic dilatation and hyperplasia in Brunner's gland and inflammation of duodenum; and epithelial hyperplasia of colon and cecum), bone marrow (hypocellularity and lymphoid depletion), and liver. Tooth abnormalities and whitening as well as effects on bones including reduced bone mineral content and density, physcal hypertrophy, and decreased cortical bone also occurred at all dose levels.</p> <p>Recovery was not assessed at a dose of 2 mg/kg (approximately 0.32 times the clinical dose of 60 mg based on body surface area) due to high levels of mortality. At the low dose level, effects on bone parameters were partially resolved but effects on the kidney and epididymis/testis persisted after treatment ceased.</p>

出典	記載内容
欧州の SmPC (2023 年 10 月)	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Special populations</u></p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The safety and efficacy of cabozantinib in children and adolescents aged &lt;18 years have not yet 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.</p>

## 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。

#### (1) 粉碎

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

##### 1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

懸濁条件：カボメティクス錠 20mg 及び 60mg 1 錠に 55℃の水 20mL を加えて室温で放置し、5 及び 10 分後に軽く振とうして崩壊状態を確認した後、試験した。

破壊操作：なし

結果：いずれも 5 分後に崩壊が確認でき、経管投与チューブの通過性に問題はなかった。

(Lot No. カボメティクス錠 20mg：11814074／カボメティクス錠 60mg：11814161)

	測定項目	5 分後	10 分後*	試験結果
カボメティクス錠 20mg	経管チューブ (8Fr.)	完全に崩壊した	—	通過した
カボメティクス錠 60mg	経管チューブ (8Fr.)	完全に崩壊した	—	通過した
カボメティクス錠 20mg	ボタン型胃瘻チューブ (16Fr.)	完全に崩壊した	—	通過した
カボメティクス錠 60mg	ボタン型胃瘻チューブ (16Fr.)	完全に崩壊した	—	通過した

※5 分後時点で完全に崩壊したため、10 分後の試験は実施せず。

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

##### 2) 懸濁液の安定性

懸濁条件：カボメティクス錠 20mg 及び 60mg 1 錠に 55℃の水 20mL を加えて 25℃で放置し、0.5 時間後、1 時間後、2 時間後、4 時間後の含量及び類縁物質を測定した。

保存条件：25℃ (試験用容器、密栓)

結果：いずれも 4 時間後においても、含量などに特に問題となる変化は認められなかった。

(Lot No. カボメティクス錠 20mg：11814074／カボメティクス錠 60mg：11814161)

	測定項目	イニシャル	0.5 時間後	1 時間後	2 時間後	4 時間後
カボメティクス錠 20mg	類縁物質 (総量) (%)	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満
	含量 (%) [( ) 内は残存率]	102.5 (100.0)	103.2 (100.7)	103.7 (101.2)	101.1 (98.6)	100.4 (98.0)
カボメティクス錠 60mg	類縁物質 (総量) (%)	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満	定量限界未満
	含量 (%) [( ) 内は残存率]	98.1 (100.0)	100.3 (102.2)	97.7 (99.6)	98.3 (100.2)	99.0 (100.9)

(武田薬品・ファーマシューティカルサイエンス)

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

