

**カボメテイクス錠 20 mg
カボメテイクス錠 60 mg
に係る**

医薬品リスク管理計画書

武田薬品工業株式会社

カボメティクス錠 20 mg、カボメティクス錠 60 mgに係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	カボメティクス錠 20 mg カボメティクス錠 60 mg	有効成分	カボザンチニブリンゴ酸塩
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和 6 年 2 月 19 日	

1.1 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】
消化管穿孔、瘻孔	皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑	なし
出血		
血栓塞栓症	胆嚢炎	
高血圧	副腎機能障害	
創傷治癒合併症	肝機能障害患者における安全性	
可逆性後白質脳症症候群		
腎障害		
肝不全、肝機能障害		
顎骨壊死		
重度の下痢		
手足症候群		
骨髄抑制		
膵炎		
虚血性心疾患、不整脈、心不全		
間質性肺疾患		
横紋筋融解症		
動脈解離		
1.2 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

2. 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
一般使用成績調査「腎細胞癌」
特定使用成績調査「肝細胞癌」
3. 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

4. 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

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：武田薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2020年3月25日	薬効分類	87429
再審査期間	8年	承認番号	①30200AMX00433000 ②30200AMX00434000
国際誕生日	2012年11月29日		
販売名	①カボメティクス錠 20 mg ②カボメティクス錠 60 mg		
有効成分	カボザンチニブリンゴ酸塩		
含量及び剤形	①1錠中カボザンチニブリンゴ酸塩として 25.34 mg (カボザンチニブとして 20 mg) を含有する円形のフィルムコーティング錠 ②1錠中カボザンチニブリンゴ酸塩として 76.03 mg (カボザンチニブとして 60 mg) を含有する楕円形のフィルムコーティング錠		
用法及び用量	<p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</p> <p>通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回 60 mg 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。</p> <p>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 40 mg 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。</p> <p>〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉</p> <p>通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回 60 mg 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。</p>		
効能又は効果	<p>○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</p> <p>○がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌</p>		
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。		
備考	<p>1. 2020年11月27日にがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌に係る効能又は効果の製造販売承認事項一部変更承認を取得。</p> <p>2. 2021年8月25日に根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に係る用法及び用量の製造販売承認事項一部変更承認を取得。</p>		

変更の履歴

前回提出日

令和5年1月17日

変更内容の概要：

1. 動脈解離の追加（重要な特定されたリスク）

変更理由：

1. レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査結果及び 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」）の薬理的機序等を踏まえ、動脈解離は本剤を含む VEGF/VEGFR 阻害剤共通のリスクであることが特定されたため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク																																								
消化管穿孔、瘻孔																																								
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>カボメティクス錠（以下、本剤）は、血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）、肝細胞増殖因子受容体（MET）及びAXL等の腫瘍細胞の増殖、転移及び血管新生に影響を及ぼす複数の受容体型チロシンキナーゼ（以下、TKI）を標的としている。</p> <p>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（以下、VEGFR-TKI）のリスクとして消化管穿孔、瘻孔が知られている。消化管穿孔、瘻孔が発現する機序として、微小血管密度の低下、一酸化窒素（以下、NO）産生抑制による血管収縮又はコレステロール塞栓症を含む動脈血栓症による虚血状態、損傷を受けた消化管粘膜の再生抑制、消化管に浸潤した腫瘍の壊死等が一因として推察されている（Qi WX, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2014; 89: 394-403）。</p> <p>VEGFR-TKIによる治療後に増悪した、転移を有する進行性腎細胞癌患者を対象とした海外第3相試験（以下、XL184-308試験）、未治療の局所進行性又は転移を有する腎細胞癌患者を対象とした海外第2相試験（以下、A031203試験）及びVEGFR-TKIによる治療後に増悪した日本人進行性腎細胞癌患者を対象とした国内第2相試験（以下、Cabozantinib-2001試験）において、本剤群での消化管穿孔及び瘻孔関連の有害事象〔全体、有害事象共通用語規準（以下、CTCAE Grade）3以上〕の発現頻度は、下表のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>XL184-308試験</th> <th>A031203試験</th> <th>Cabozantinib-2001試験</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">消化管穿孔</td> <td>全体</td> <td>0.9% (3/331例)</td> <td>2.6% (2/78例)</td> <td>0% (0/35例)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3以上</td> <td>0.6% (2/331例)</td> <td>2.6% (2/78例)</td> <td>0% (0/35例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">瘻孔</td> <td>全体</td> <td>1.5% (5/331例)</td> <td>0% (0/78例)</td> <td>2.9% (1/35例)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3以上</td> <td>0.6% (2/331例)</td> <td>0% (0/78例)</td> <td>0% (0/35例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>全身治療歴を有する進行性肝細胞癌患者を対象とした海外第3相試験（以下、XL184-309試験）及び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た国内第2相試験（以下、Cabozantinib-2003試験）において、本剤群での消化管穿孔及び瘻孔関連の有害事象（全体、CTCAE Grade 3以上）の発現頻度は、下表のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>XL184-309試験</th> <th>Cabozantinib-2003試験</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">消化管穿孔</td> <td>全体</td> <td>0.9% (4/467例)</td> <td>2.9% (1/34例)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3以上</td> <td>0.9% (4/467例)</td> <td>2.9% (1/34例)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">瘻孔</td> <td>全体</td> <td>1.5% (7/467例)</td> <td>0% (0/34例)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3以上</td> <td>0.6% (3/467例)</td> <td>0% (0/34例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>未治療の進行性又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした国際共同第3相試験（以下、CA2099ER試験）において、本剤＋ニボルマブ群で消化管穿孔及び瘻孔関連の有害事象が、それぞれ1.3%（4/320例）（いずれもGrade 3以上）及び0.9%（3/320例）（いずれもGrade 2以下）にみられた〔CA2099ER試験では、消化管穿孔をMedDRA標準検索式（以下、SMQ）「消化管の穿孔（狭域）」に該当する英語表記で“perforat”及び“peritonitis”を含む基本語（化学性腹膜炎を除く）、又は食道破裂（基本語）とし、瘻孔を英語表記で“fistula”を含む基本語とした〕。</p> <p>以上の理由により、消化管穿孔、瘻孔を重要な特定されたリスクとした。</p>			XL184-308試験	A031203試験	Cabozantinib-2001試験	消化管穿孔	全体	0.9% (3/331例)	2.6% (2/78例)	0% (0/35例)	Grade 3以上	0.6% (2/331例)	2.6% (2/78例)	0% (0/35例)	瘻孔	全体	1.5% (5/331例)	0% (0/78例)	2.9% (1/35例)	Grade 3以上	0.6% (2/331例)	0% (0/78例)	0% (0/35例)		XL184-309試験	Cabozantinib-2003試験	消化管穿孔	全体	0.9% (4/467例)	2.9% (1/34例)	Grade 3以上	0.9% (4/467例)	2.9% (1/34例)	瘻孔	全体	1.5% (7/467例)	0% (0/34例)	Grade 3以上	0.6% (3/467例)	0% (0/34例)
	XL184-308試験	A031203試験	Cabozantinib-2001試験																																					
消化管穿孔	全体	0.9% (3/331例)	2.6% (2/78例)	0% (0/35例)																																				
	Grade 3以上	0.6% (2/331例)	2.6% (2/78例)	0% (0/35例)																																				
瘻孔	全体	1.5% (5/331例)	0% (0/78例)	2.9% (1/35例)																																				
	Grade 3以上	0.6% (2/331例)	0% (0/78例)	0% (0/35例)																																				
	XL184-309試験	Cabozantinib-2003試験																																						
消化管穿孔	全体	0.9% (4/467例)	2.9% (1/34例)																																					
	Grade 3以上	0.9% (4/467例)	2.9% (1/34例)																																					
瘻孔	全体	1.5% (7/467例)	0% (0/34例)																																					
	Grade 3以上	0.6% (3/467例)	0% (0/34例)																																					
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>血管内皮細胞増殖因子（以下、VEGF）シグナル阻害が関与する消化管穿孔、瘻孔の一般的な情報は、他のVEGFR-TKIの使用経験を通じて集積しており、また、本剤の腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者を対象とした国内外の臨床試験でも一定の情報が得られている。従って、現時点では、</p>																																								

追加の医薬品安全性監視活動により収集すべき情報はなく、自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「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」及び「11.1.1 消化管穿孔、瘻孔」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、発現に注意が必要な副作用等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>

出血																								
重要な特定されたリスクとした理由：																								
<p>VEGFR-TKIのリスクとして出血が知られている。出血が発現する機序として、VEGFシグナル阻害による内皮細胞の機能障害、組織因子の分泌抑制、VEGFR-TKIによる治療に伴い血管に浸潤した腫瘍組織が壊死すること等が推察されている（Verheul HM, et al. Nat Rev Cancer. 2007; 7: 475-85、Kamba T, et al. Br J Cancer. 2007; 96: 1788-95）。</p> <p>XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験において、本剤群での出血関連の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度は、下表のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>XL184-308 試験</th> <th>A031203 試験</th> <th>Cabozantinib-2001 試験</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">出血</td> <td>全体</td> <td>23.0% (76/331 例)</td> <td>17.9% (14/78 例)</td> <td>8.6% (3/35 例)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 以上</td> <td>3.3% (11/331 例)</td> <td>5.1% (4/78 例)</td> <td>0% (0/35 例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験において、本剤群での出血関連の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度は、下表のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>XL184-309 試験</th> <th>Cabozantinib-2003 試験</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">出血</td> <td>全体</td> <td>20% (93/467 例)</td> <td>2.9% (1/34 例)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 以上</td> <td>7.3% (34/467 例)</td> <td>0% (0/34 例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CA2099ER 試験において、本剤＋ニボルマブ群で出血関連の有害事象が、21.3%（68/320 例）〔Grade 3 以上は 1.6%（5 例）〕にみられた〔CA2099ER 試験では、SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に該当する基本語とした〕。</p> <p>以上の理由により、出血を重要な特定されたリスクとした。</p>			XL184-308 試験	A031203 試験	Cabozantinib-2001 試験	出血	全体	23.0% (76/331 例)	17.9% (14/78 例)	8.6% (3/35 例)	Grade 3 以上	3.3% (11/331 例)	5.1% (4/78 例)	0% (0/35 例)		XL184-309 試験	Cabozantinib-2003 試験	出血	全体	20% (93/467 例)	2.9% (1/34 例)	Grade 3 以上	7.3% (34/467 例)	0% (0/34 例)
	XL184-308 試験	A031203 試験	Cabozantinib-2001 試験																					
出血	全体	23.0% (76/331 例)	17.9% (14/78 例)	8.6% (3/35 例)																				
	Grade 3 以上	3.3% (11/331 例)	5.1% (4/78 例)	0% (0/35 例)																				
	XL184-309 試験	Cabozantinib-2003 試験																						
出血	全体	20% (93/467 例)	2.9% (1/34 例)																					
	Grade 3 以上	7.3% (34/467 例)	0% (0/34 例)																					

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>VEGFシグナル阻害が関与する出血の一般的な情報は、他の VEGFR-TKI の使用経験を通じて集積しており、また、本剤の腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者を対象とした国内外の臨床試験でも一定の情報が得られている。従って、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動により収集すべき情報はなく、自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。</p>

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1.4 脳転移を有する患者」、「9.1.5 肺転移を有する患者」及び「11.1.2 出血」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、発現に注意が必要な副作用等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>

血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

VEGFR-TKI のリスクとして血栓塞栓症が知られている。血栓塞栓症が発現する機序として、VEGF シグナル阻害による NO 産生抑制、内皮細胞のアポトーシス促進、損傷した内皮細胞の再生抑制を介した血小板の活性化が推察されている（Verheul HM, et al. Nat Rev Cancer. 2007; 7: 475-85）。

XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験において、本剤群での動脈血栓症関連、静脈及び混合／特定不能の血栓症関連の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度は、下表のとおりであった。

		XL184-308 試験	A031203 試験	Cabozantinib-2001 試験
動脈血栓症	全体	1.2% (4/331 例)	0% (0/78 例)	0% (0/35 例)
	Grade 3 以上	0.9% (3/331 例)	0% (0/78 例)	0% (0/35 例)
静脈及び混合／特定不能の血栓症	全体	8.2% (27/331 例)	1.3% (1/78 例)	0% (0/35 例)
	Grade 3 以上	4.2% (14/331 例)	1.3% (1/78 例)	0% (0/35 例)

A031203 試験では、非特異的な血栓塞栓性事象は塞栓症（MedDRA 基本語）に読み替えられたため、上表には含まれていない。A031203 試験の本剤群での塞栓症の有害事象の発現頻度は、全体で 12% (9/78 例)、Grade 3 以上で 7.7% (6/78 例) であった。

XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験において、本剤群での動脈血栓症関連、静脈及び混合／特定不能の血栓症関連の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度は、下表のとおりであった。

		XL184-309 試験	Cabozantinib-2003 試験
動脈血栓症	全体	2.6% (12/467 例)	0% (0/34 例)
	Grade 3 以上	1.9% (9/467 例)	0% (0/34 例)
静脈及び混合／特定不能の血栓症	全体	4.9% (23/467 例)	2.9% (1/34 例)
	Grade 3 以上	3.9% (18/467 例)	0% (0/34 例)

CA2099ER 試験において、本剤＋ニボルマブ群で動脈血栓症関連、静脈及び混合／特定不能の血栓症関連の有害事象が、それぞれ 2.2% (7/320 例) [Grade 3 以上は 0.9% (3 例)] 及び 11.3% (36/320 例) [Grade 3 以上は 7.2% (23 例)] にみられた [CA2099ER 試験では、SMQ「動脈の塞栓および血栓（狭域）」、SMQ「静脈の塞栓および血栓（狭域）」又は SMQ「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（狭域）」のいずれかに該当する基本語とした]。

以上の理由により、血栓塞栓症を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

VEGF シグナル阻害が関与する血栓塞栓症の一般的な情報は、他の VEGFR-TKI の使用経験を通じて集積しており、また、本剤の腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者を対象とした国内外の臨床試験でも一定の情報が得られている。従って、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動により収集すべき情報はなく、自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.1.3 血栓塞栓症又はその既往のある患者」及び「11.1.3 血栓塞栓症」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

【選択理由】

本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、発現に注意が必要な副作用等の安全性情報について、情報提供を行うため。

高血圧

重要な特定されたリスクとした理由：

VEGFR-TKI のリスクとして高血圧が知られている。高血圧が発現する機序として、VEGF シグナル阻害による血管内皮での NO 産生抑制及び微小血管の希薄化等が推察されている（Agarwal M, et al.

Curr Oncol Rep. 2018; 20: 65)。VEGFR-TKIによる治療開始前に高血圧がある場合には厳格な降圧を図り、高血圧が発症した場合には原因薬剤の減量・休薬を考慮するとともに、通常の降圧薬を用いた治療を行うことが推奨されている（高血圧治療ガイドライン 2014、日本高血圧学会発行）。XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験において、本剤群での高血圧関連の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度は、下表のとおりであった。

		XL184-308 試験	A031203 試験	Cabozantinib-2001 試験
高血圧	全体	39.6% (131/331 例)	67% (52/78 例)	40% (14/35 例)
	Grade 3 以上	16.3% (54/331 例)	28% (22/78 例)	11.4% (4/35 例)

XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験において、本剤群での高血圧関連の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度は、下表のとおりであった。

		XL184-309 試験	Cabozantinib-2003 試験
高血圧	全体	30% (138/467 例)	47.1% (16/34 例)
	Grade 3 以上	16% (75/467 例)	23.5% (8/34 例)

CA2099ER 試験において、本剤＋ニボルマブ群で高血圧関連の有害事象が、35.9%（115/320 例）〔Grade 3 以上は 13.8%（44 例）〕にみられた〔CA2099ER 試験では、SMQ「高血圧（狭域）」に該当する基本語とした〕。

以上の理由により、高血圧を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

VEGF シグナル阻害が関与する高血圧の一般的な情報は、他の VEGFR-TKI の使用経験を通じて集積しており、また、本剤の腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者を対象とした国内外の臨床試験でも一定の情報が得られている。従って、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動により収集すべき情報はなく、自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.1.1 高血圧の患者」及び「11.1.4 高血圧」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

【選択理由】

本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、発現に注意が必要な副作用及びその症状並びに対策等の安全性情報について、情報提供を行うため。

創傷治癒合併症

重要な特定されたリスクとした理由：

VEGFR-TKI のリスクとして創傷治癒合併症が知られている。創傷治癒には血管新生が関与していることから、創傷治癒合併症が発現する機序として、VEGF シグナル阻害が推察されている（Chen HX, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2009; 6: 465-77）。

XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験において、本剤群での創傷治癒合併症関連の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度は、下表のとおりであった。

		XL184-308 試験	A031203 試験	Cabozantinib-2001 試験
創傷治癒合併症	全体	3.3% (11/331 例)	0% (0/78 例)	0% (0/35 例)
	Grade 3 以上	0.6% (2/331 例)	0% (0/78 例)	0% (0/35 例)

安全性の観点から、XL184-308 試験及び Cabozantinib-2001 試験では本剤投与開始前 2 ヶ月以内、A031203 試験では本剤投与開始前 6 週間以内に大きな手術を受けた患者を除外した。

XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験において、本剤群での創傷治癒合併症関連の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度は、下表のとおりであった。

		XL184-309 試験	Cabozantinib-2003 試験
--	--	--------------	----------------------

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="215 152 470 2047">創傷治癒合併症</td> <td data-bbox="470 152 678 2047">全体</td> <td data-bbox="678 152 901 2047">0.9% (4/467 例)</td> <td data-bbox="901 152 1453 2047">0% (0/34 例)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Grade 3 以上</td> <td>0.2% (1/467 例)</td> <td>0% (0/34 例)</td> </tr> </table> <p>安全性の観点から、XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験では本剤投与開始前 2 ヶ月以内に大きな手術を受けた患者を除外した。</p> <p>CA2099ER 試験において、本剤＋ニボルマブ群で創傷治癒合併症関連の有害事象が、2.8% (9/320 例) [Grade 3 以上は 0.3% (1 例)] にみられた (本試験では、安全性の観点から、無作為割付前 6 週間未満に大手術、4 週間未満に腎摘除術を受けた患者を除外した) [CA2099ER 試験では、英語表記で “wound”、“healing”、“incision”、“anastomosis”、“anastomotic” 又は “dehiscence” を含む基本語とした]。</p> <p>また、上記以外の海外臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な創傷治癒合併症関連の有害事象が報告されている。</p> <p>以上の理由により、創傷治癒合併症を重要な特定されたリスクとした。</p>	創傷治癒合併症	全体	0.9% (4/467 例)	0% (0/34 例)		Grade 3 以上	0.2% (1/467 例)	0% (0/34 例)
創傷治癒合併症	全体	0.9% (4/467 例)	0% (0/34 例)						
	Grade 3 以上	0.2% (1/467 例)	0% (0/34 例)						
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>創傷治癒合併症の発現頻度は低いことから、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切と考えるため。</p>								
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「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」及び「11.1.15 創傷治癒遅延」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、発現に注意が必要な副作用等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>								
可逆性後白質脳症症候群									
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>VEGFR-TKI 投与後に可逆性後白質脳症症候群 (以下、RPLS) が発現した例が報告されている。RPLS が発現する機序は明らかではないが、血圧上昇による大脳の血流自己調整の消失、内皮細胞の障害による血管原性浮腫がその一因と推察されている (Shah RR. Drug Saf. 2017; 40: 373-86)。</p> <p>XL184-308 試験、A031203 試験、Cabozantinib-2001 試験、XL184-309 試験、Cabozantinib-2003 試験及び CA2099ER 試験のいずれの試験においても、可逆性後白質脳症症候群はみられなかったが、上記以外の海外臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な可逆性後白質脳症症候群の有害事象が報告されている。</p> <p>以上の理由により、RPLS を重要な特定されたリスクとした。</p>								
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>RPLS の発現頻度は極めて低いことから、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切と考えるため。</p>								
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1.5 可逆性後白質脳症症候群」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p>								

本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、発現に注意が必要な副作用及びその症状並びに対策等の安全性情報について、情報提供を行うため。

腎障害

重要な特定されたリスクとした理由：

VEGFR-TKI 投与後に腎障害が発現した例が報告されている。腎障害が発現する機序は明らかではないが、VEGF シグナル阻害による糸球体内皮細胞及び足細胞の障害、糸球体の血流量の低下等がその一因と推察されている (Semeniuk-Wojtaś A, et al. Int J Mol Sci. 2016; 17: 2073)。また、本剤では、下痢及び嘔吐の有害事象がみられており、これらの有害事象に伴う脱水は腎障害のリスク因子である。

XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験において、腎障害に関連する有害事象が本剤群でそれぞれ 21.1% (70/331 例) [Grade 3 以上は 3.9% (13 例)]、32.1% (25/78 例) [Grade 3 以上は 10.3% (8 例)] 及び 42.9% (15/35 例) [Grade 3 以上は 8.6% (3 例)] にみられた。

XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験において、腎障害に関連する有害事象が本剤群でそれぞれ 8.4% (39/467 例) [Grade 3 以上は 3.0% (14 例)] 及び 35.3% (12/34 例) [Grade 3 以上は 11.8% (4 例)] にみられた。

CA2099ER 試験において、本剤＋ニボルマブ群で腎障害に関連する有害事象が、26.6% (85/320 例) [Grade 3 以上は 5.3% (17 例)] にみられた。

以上の理由により、腎障害を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

VEGF シグナル阻害が関与する腎障害の一般的な情報は、他の VEGFR-TKI の使用経験を通じて集積しており、また、本剤の腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者を対象とした国内外の臨床試験でも一定の情報が得られている。従って、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動により収集すべき情報はなく、自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1.8 腎障害」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

【選択理由】

本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、発現に注意が必要な副作用等の安全性情報について、情報提供を行うため。

肝不全、肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

VEGFR-TKI に関する臨床試験のメタ解析の結果、no TKI 群と比較して、TKI 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、AST) 等の肝酵素上昇との関連が示されており、製造販売後では、VEGFR-TKI 投与例において肝不全等の重症例が報告されている。

XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験において、本剤群での肝胆道系障害 (MedDRA 器官別大分類) 及び薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ (MedDRA 標準検索式) の有害事象 (全体、CTCAE Grade 3 以上) の発現頻度は、下表のとおりであった。これらの試験において、肝不全及び肝性脳症はみられなかった。

	XL184-308 試験	A031203 試験	Cabozantinib-2001 試験	
肝胆道系障害	全体	4.2% (14/331 例)	1.3% (1/78 例)	40% (14/35 例)
	Grade 3 以上	2.1% (7/331 例)	1.3% (1/78 例)	8.6% (3/35 例)
	全体	1.5% (5/331 例)	-	5.7% (2/35 例)

薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ	Grade 3 以上	0.6% (2/331 例)	-	0% (0/35 例)
<p>XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験において、本剤群での肝胆道系障害（MedDRA 器官別大分類）及び薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（MedDRA 標準検索式）の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度は、下表のとおりであった。肝性脳症の有害事象は本剤群でそれぞれ 4.1% (19/467 例) [Grade 3 以上は 3.0% (14 例)] 及び 2.9% (1/34 例) [Grade 3 以上は 0% (0 例)] にみられた。</p>				
		XL184-309 試験	Cabozantinib-2003 試験	
肝胆道系障害	全体	12% (54/467 例)	23.5% (8/34 例)	
	Grade 3 以上	8.6% (40/467 例)	14.7% (5/34 例)	
薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ	全体	-	11.8% (4/34 例)	
	Grade 3 以上	-	2.9% (1/34 例)	
<p>CA2099ER 試験において、本剤＋ニボルマブ群で肝胆道系障害（MedDRA 器官別大分類）及び薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（MedDRA 標準検索式）の有害事象が、それぞれ 16.6% (53/320 例) [Grade 3 以上は 6.3% (20 例)] 及び 9.1% (29/320 例) [Grade 3 以上は 4.4% (14 例)] にみられ、臨床検査値が Hy's Law^{注)} の基準に該当する被験者がみられた。</p> <p>また、上記以外の海外臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害及び臨床検査値が Hy's Law^{注)} の基準に該当する肝機能障害が報告されている。</p> <p>以上の理由により、肝不全、肝機能障害を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>注) ALT 又は AST が基準値上限 (ULN) の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超に加え、アルカリフォスファターゼが ULN の 2 倍未満</p>				
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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として、一般使用成績調査「腎細胞癌」及び特定使用成績調査「肝細胞癌」を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の腎細胞癌患者又は肝細胞癌患者を対象とした国内外の臨床試験では、ALT 増加及び AST 増加等の肝酵素上昇は高頻度でみられた。また、上記以外の海外臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害及び臨床検査値が Hy's Law の基準に該当する肝機能障害が報告されている。</p> <p>本剤投与に際して、重篤な肝機能障害への進展を避けるため、重症化する前に適切なモニタリングによる早期発見、減量・休薬及び支持療法により適切に管理することが重要である。そのため、本安全性検討事項に対して、ALT 又は AST の増加の発現状況（発現頻度及び重症度）、経過、処置内容及び重症肝機能障害への進展の有無を確認し、本剤の使用実態下で講じられる安全対策の適切性に関する情報を収集するために一般使用成績調査及び特定使用成績調査を設定した。</p>				
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1.9 肝不全、肝機能障害」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、発現に注意が必要な副作用等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>				
<p>顎骨壊死</p>				
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>VEGFR-TKI 投与後に顎骨壊死が発現した例が報告されている。顎骨壊死が発現する機序は明らかではないが、血管新生阻害作用による骨再生の抑制、VEGF シグナル阻害による免疫機能の低下等が一因として推察されている（Antonuzzo L, et al. Curr Med Chem. 2017; 24: 3068-76）。</p>				

<p>XL184-308 試験では、顎骨壊死関連の有害事象が本剤群で 1.2% (4/331 例) [Grade 3 以上は 0.9% (3 例)] にみられた。A031203 試験、Cabozantinib-2001 試験、XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験ではみられなかった。</p> <p>CA2099ER 試験において、本剤＋ニボルマブ群で顎骨壊死関連の有害事象が、3.4% (11/320 例) [Grade 3 以上は 0.3% (1 例)] にみられた [CA2099ER 試験では、顎膿瘍、口腔膿瘍、歯槽骨炎、歯組織の壊死、顎骨露出、顎下瘻、顎部病変部切除、顎手術、顎骨壊死、顎痛、歯周破壊、歯膿瘍又は腐骨（基本語）とした]。</p> <p>また、上記以外の海外臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な顎骨壊死関連の有害事象が報告されている。</p> <p>以上の理由により、顎骨壊死を重要な特定されたリスクとした。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>顎骨壊死の発現頻度は低いことから、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切と考えるため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1.6 顎骨壊死」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、発現に注意が必要な副作用等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>	
<p>重度の下痢</p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験では下痢の有害事象が本剤群でそれぞれ 75.2% (249/331 例) [Grade 3 以上は 13.3% (44 例)]、73.1% (57/78 例) [Grade 3 以上は 10.3% (8 例)] 及び 60.0% (21/35 例) [Grade 3 以上は 8.6% (3 例)] にみられた。</p> <p>XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験では下痢の有害事象が本剤群でそれぞれ 54% (251/467 例) [Grade 3 以上は 9.9% (46 例)] 及び 61.8% (21/34 例) [Grade 3 以上は 2.9% (1 例)] にみられた。</p> <p>CA2099ER 試験において、本剤＋ニボルマブ群で下痢の有害事象が、63.8% (204/320 例) [Grade 3 以上は 6.9% (22 例)] にみられた [CA2099ER 試験では、下痢（基本語）とした]。</p> <p>また、XL184-308 試験、A031203 試験、XL184-309 試験及び CA2099ER 試験では、本剤又は本剤＋ニボルマブとの因果関係が否定できない重篤な下痢の有害事象が報告されている。</p> <p>以上の理由により、重度の下痢を重要な特定されたリスクとした。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>重度の下痢に関して、腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者を対象とした国内外の臨床試験で一定の情報が得られている。従って、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動により収集すべき情報はなく、自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1.16 重度の下痢」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p>	

	<p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、発現に注意が必要な副作用等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>
<p>手足症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>VEGFR-TKI のリスクとして手足症候群が知られている。</p> <p>XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験において、本剤群での手掌・足底発赤知覚不全症候群の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度はそれぞれ 43.8%（145/331 例） [Grade 3 以上は 8.5%（28 例）]、42.3%（33/78 例） [Grade 3 以上は 7.7%（6 例）] 及び 62.9%（22/35 例） [Grade 3 以上は 8.6%（3 例）] であった。</p> <p>XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験では手掌・足底発赤知覚不全症候群の有害事象が本剤群でそれぞれ 46%（217/467 例） [Grade 3 以上は 17%（79 例）] 及び 76.5%（26/34 例） [Grade 3 以上は 26.5%（9 例）] にみられた。</p> <p>CA2099ER 試験において、本剤＋ニボルマブ群で手掌・足底発赤知覚不全症候群の有害事象が、40.0%（128/320 例） [Grade 3 以上は 7.5%（24 例）] にみられた。</p> <p>また、A031203 試験及び CA2099ER 試験では、本剤又は本剤＋ニボルマブとの因果関係が否定できない重篤な手掌・足底発赤知覚不全症候群の有害事象が報告されている。</p> <p>以上の理由により、手足症候群を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>VEGF シグナル阻害が関与する手足症候群の一般的な情報は、他の VEGFR-TKI の使用経験を通じて集積しており、また、本剤の腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者を対象とした国内外の臨床試験でも一定の情報が得られている。従って、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動により収集すべき情報はなく、自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1.14 手足症候群」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、発現に注意が必要な副作用等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>
<p>骨髄抑制</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験において、本剤群での骨髄抑制関連の有害事象（全体、CTCAE Grade 3 以上）の発現頻度はそれぞれ 29.6%（98/331 例） [Grade 3 以上は 9.7%（32 例）]、60.3%（47/78 例） [Grade 3 以上は 2.6%（2 例）] 及び 14.3%（5/35 例） [Grade 3 以上は 8.6%（3 例）] であった。</p> <p>XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験では、骨髄抑制関連の有害事象が本剤群でそれぞれ 30.2%（141/467 例） [Grade 3 以上は 13.5%（63 例）] 及び 58.8%（20/34 例） [Grade 3 以上は 26.5%（9 例）] にみられた。</p> <p>CA2099ER 試験において、本剤＋ニボルマブ群で骨髄抑制関連の有害事象が、31.3%（100/320 例） [Grade 3 以上は 3.8%（12 例）] にみられた。</p> <p>また、XL184-308 試験、XL184-309 試験及び CA2099ER 試験では、本剤又は本剤＋ニボルマブとの因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制関連の有害事象が報告されている。</p> <p>以上の理由により、骨髄抑制を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<p>・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>骨髄抑制に関して、腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者を対象とした国内外の臨床試験で一定の情報が得られている。従って、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動により収集すべき情報はなく、自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1.10 骨髄抑制」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、発現に注意が必要な副作用等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>
	<p>膵炎</p> <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>XL184-308 試験では膵炎及び急性膵炎の有害事象が本剤群でそれぞれ 0.9% (3/331 例) [Grade 3 以上は 0.6% (2 例)] 及び 0.3% (1/331 例) [Grade 3 以上は 0.3% (1 例)] にみられた。これらのうち、膵炎及び急性膵炎の各 1 例は、本剤との因果関係が否定できない重篤症例であった。</p> <p>A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験では、膵炎の有害事象が本剤群でそれぞれ 1.3% (1/78 例) [Grade 3 以上は 0% (0 例)] 及び 2.9% (1/35 例) [Grade 3 以上は 0% (0 例)] にみられた。</p> <p>XL184-309 試験では膵炎及び急性膵炎の有害事象が本剤群で各 0.6% (3/467 例) [Grade 3 以上は 0.4% (2 例)] にみられた。これらのうち、膵炎及び急性膵炎の各 1 例は、本剤との因果関係が否定できない重篤症例であった。Cabozantinib-2003 試験ではみられなかった。</p> <p>CA2099ER 試験において、本剤＋ニボルマブ群で急性膵炎の有害事象が、0.3% (1/320 例) [Grade 3 以上は 0.3% (1 例)] にみられた（本剤との因果関係が否定できない重篤症例であった）。</p> <p>また、上記臨床試験では、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加が一定の発現頻度でみられ、本剤との因果関係が否定できない重篤な膵酵素増加も報告されている。</p> <p>以上の理由により、膵炎を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査「腎細胞癌」及び特定使用成績調査「肝細胞癌」を実施する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤の腎細胞癌患者又は肝細胞癌患者を対象とした国内外の臨床試験では、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加が一定の発現頻度でみられ、本剤との因果関係が否定できない重篤な膵酵素増加、膵炎及び急性膵炎も報告されている。</p> <p>本剤投与に際して、重篤な膵炎への進展を避けるため、重症化する前に適切なモニタリングによる早期発見、減量・休薬及び支持療法により適切に管理することが重要である。そのため、本安全性検討事項に対して、アミラーゼ又はリパーゼの増加の発現状況（発現頻度及び重症度）、経過、処置内容及び重症膵炎への進展の有無を確認し、本剤の使用実態下で講じられる安全対策の適切性に関する情報を収集するために一般使用成績調査及び特定使用成績調査を設定した。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1.7 膵炎」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、発現に注意が必要な副作用等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>

虚血性心疾患、不整脈、心不全

重要な特定されたリスクとした理由：

XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験において、本剤群での虚血性心疾患、不整脈及び心不全関連の有害事象の発現頻度（全体、CTCAE Grade 3 以上）は、下表のとおりであった。

		XL184-308 試験	A031203 試験	Cabozantinib-2001 試験
虚血性心疾患	全体	0.9% (3/331 例)	0% (0/78 例)	0% (0/35 例)
	Grade 3 以上	0.3% (1/331 例)	0% (0/78 例)	0% (0/35 例)
不整脈	全体	3.3% (11/331 例)	2.6% (2/78 例)	0% (0/35 例)
	Grade 3 以上	0.6% (2/331 例)	0% (0/78 例)	0% (0/35 例)
心不全	全体	0.9% (3/331 例)	1.3% (1/78 例)	0% (0/35 例)
	Grade 3 以上	0.6% (2/331 例)	0% (0/78 例)	0% (0/35 例)

XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験において、本剤群での虚血性心疾患、不整脈及び心不全関連の有害事象の発現頻度（全体、CTCAE Grade 3 以上）は、下表のとおりであった。

		XL184-309 試験	Cabozantinib-2003 試験
虚血性心疾患	全体	0.6% (3/467 例)	0% (0/34 例)
	Grade 3 以上	0.4% (2/467 例)	0% (0/34 例)
不整脈	全体	1.9% (9/467 例)	0% (0/34 例)
	Grade 3 以上	0.2% (1/467 例)	0% (0/34 例)
心不全	全体	0.2% (1/467 例)	0% (0/34 例)
	Grade 3 以上	0% (0/467 例)	0% (0/34 例)

CA2099ER 試験において、本剤＋ニボルマブ群で虚血性心疾患、不整脈及び心不全関連の有害事象が、それぞれ 1.6% (5/320 例) [Grade 3 以上は 0.9% (3 例)]、2.5% (8/320 例) [Grade 3 以上は 0.9% (3 例)] 及び 0.6% (2/320 例) [Grade 3 以上は 0.3% (1 例)] にみられた。

XL184-308 試験及び XL184-309 試験では、本剤との因果関係が否定できない重篤な不整脈及び虚血性心疾患の有害事象が報告されている。CA2099ER 試験では、本剤＋ニボルマブとの因果関係が否定できない重篤な不整脈の有害事象が報告されている。上記以外の海外臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な虚血性心疾患、不整脈及び心不全関連の有害事象が報告されている。

以上の理由により、虚血性心疾患、不整脈、心不全を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

虚血性心疾患、不整脈、心不全に関して、腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者を対象とした国内外の臨床試験で一定の情報が得られている。従って、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動により収集すべき情報はなく、自発報告及び文献調査等により必要な情報は収集可能と考えるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1.11 虚血性心疾患、不整脈、心不全」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。

【選択理由】

本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、発現に注意が必要な副作用等の安全性情報について、情報提供を行うため。

間質性肺疾患

<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>XL184-308 試験では、間質性肺疾患関連の有害事象が本剤群で 0.3% (1/331 例) [Grade 3 以上は 0% (0 例)] にみられた。A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験ではみられなかった。</p> <p>XL184-309 試験では、間質性肺疾患関連の有害事象が本剤群で 0.4% (2/467 例) [Grade 3 以上は 0% (0 例)] にみられた。Cabozantinib-2003 試験ではみられなかった。</p> <p>CA2099ER 試験において、本剤＋ニボルマブ群で間質性肺疾患関連の有害事象が、5.9% (19/320 例) [Grade 3 以上は 1.6% (5 例)] にみられた。</p> <p>上記以外の海外臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患関連の有害事象が報告されている。</p> <p>以上の理由により、間質性肺疾患を重要な特定されたリスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺疾患の発現頻度は低いことから、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切と考えるため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1.13 間質性肺疾患」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、発現に注意が必要な副作用等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>
<p>横紋筋融解症</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>XL184-308 試験では、横紋筋融解症関連の有害事象が本剤群で 0.6% (2/331 例) [Grade 3 以上は 0% (0 例)] にみられた。A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験ではみられなかった。</p> <p>XL184-309 試験では、横紋筋融解症関連の有害事象が本剤群で 0.2% (1/467 例) [Grade 3 以上は 0% (0 例)] にみられた。Cabozantinib-2003 試験ではみられなかった。</p> <p>CA2099ER 試験において、本剤＋ニボルマブ群で横紋筋融解症関連の有害事象が、0.6% (2/320 例) (すべて Grade 2 以下) にみられた。</p> <p>上記以外の海外臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な横紋筋融解症が報告されている。</p> <p>以上の理由により、横紋筋融解症を重要な特定されたリスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>横紋筋融解症の発現頻度は低いことから、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切と考えるため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1.12 横紋筋融解症」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、発現に注意が必要な副作用及びその症状並びに対策等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>

動脈解離	
<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p><u>VEGFR-TKI 投与により動脈解離が発現する機序として、血管の希薄化、内皮機能障害及び血管収縮を伴う VEGFR-TKI による血圧上昇の関与が一因として推察されている（Dörks M, et al. Pharmacol Res Perspect. 2021;9:e00707）。</u></p> <p><u>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/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（調査結果の概要：https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf）。</u></p> <p><u>XL184-308 試験では、動脈解離関連の有害事象が本剤群で 0.3%（1/331 例）〔Grade 3 以上は 0.3%（1 例）〕にみられた。A031203 試験、Cabozantinib-2001 試験、CA2099ER 試験、XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験ではみられなかった。</u></p> <p><u>国内外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な動脈解離関連の有害事象が報告されている。</u></p> <p><u>以上の理由により、動脈解離を重要な特定されたリスクとした。</u></p>	
<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>通常の医薬品安全性監視活動</u> <p>【選択理由】</p> <p><u>動脈解離の発現頻度は低いことから、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切と考えるため。</u></p>	
<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1.17 動脈解離」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</u> <p>【選択理由】</p> <p><u>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、発現に注意が必要な副作用等の安全性情報について、情報提供を行うため。</u></p>	

重要な潜在的リスク	
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑	
<p><u>重要な潜在的リスクとした理由：</u></p> <p><u>XL184-308 試験、A031203 試験、Cabozantinib-2001 試験及び CA2099ER 試験では皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑はみられなかった。</u></p> <p><u>XL184-309 試験では、多形紅斑の有害事象が本剤群で 0.2%（1/467 例）〔Grade 3 以上は 0%（0 例）〕にみられた。Cabozantinib-2003 試験ではみられなかった。</u></p> <p><u>海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑の有害事象が報告されているが、報告数は限られており、詳細情報が得られていない又は他要因の関与も考えられる症例も含まれることから、本剤投与による皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑の発現リスクは明確ではない。</u></p> <p><u>以上の理由により、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑を重要な潜在的リスクとした。</u></p>	
<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>通常の医薬品安全性監視活動</u> <p>【選択理由】</p> <p><u>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑の発現頻度は低いことから、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切と考えるため。</u></p>	

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 なし</p> <p>【選択理由】 現時点において、本剤投与による皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び多形紅斑の発現リスクは明確ではないため、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。</p>
<p>胆嚢炎</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>XL184-308 試験及び Cabozantinb-2001 試験では、胆嚢炎関連の有害事象が本剤群でそれぞれ 0.6%（2/331 例） [Grade 3 以上は 0.3%（1 例）] 及び 2.9%（1/35 例） [Grade 3 以上は 2.9%（1 例）] にみられた。2001 試験でみられた 1 例は、本剤との因果関係は否定できない重篤症例であった。A031203 試験ではみられなかった。</p> <p>XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験では、胆嚢炎関連の有害事象が本剤群でそれぞれ 0.2%（1/467 例） [Grade 3 以上は 0.2%（1 例）] 及び 2.9%（1/34 例） [Grade 3 以上は 0%（0 例）] にみられた。</p> <p>CA2099ER 試験において、本剤＋ニボルマブ群で胆嚢炎関連の有害事象が、1.3%（4/320 例） [Grade 3 以上は 0.3%（1 例）] にみられた。</p> <p>上記以外の海外臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な胆嚢炎が報告されているが、報告数は限られており、詳細情報が得られていない又は他要因の関与も考えられる症例も含まれることから、本剤投与による胆嚢炎の発現リスクは明確ではない。</p> <p>以上の理由により、胆嚢炎を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 胆嚢炎の発現頻度は低いことから、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切と考えるため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 なし</p> <p>【選択理由】 現時点において、本剤投与による胆嚢炎の発現リスクは明確ではないため、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。</p>
<p>副腎機能障害</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>XL184-308 試験では、副腎機能障害関連の有害事象が本剤群で 0.6%（2/331 例） [Grade 3 以上は 0.3%（1 例）] にみられた。A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験ではみられなかった。</p> <p>XL184-309 試験では、副腎機能障害関連の有害事象が本剤群で 0.6%（3/467 例） [Grade 3 以上は 0%（0 例）] にみられた。Cabozantinib-2003 試験ではみられなかった。</p> <p>CA2099ER 試験において、本剤＋ニボルマブ群で副腎機能障害関連の有害事象が、4.1%（13/320 例） [Grade 3 以上は 1.9%（6 例）] にみられた。</p> <p>上記以外の海外臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な副腎機能障害関連の有害事象が報告されているが、報告数は限られており、詳細情報が得られていない又は他要因の関与も考えられる症例も含まれることから、本剤投与による副腎機能障害の発現リスクは明確ではない。</p> <p>以上の理由により、副腎機能障害を重要な潜在的リスクとした。</p>

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>副腎機能障害の発現頻度は低いことから、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切と考えるため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、本剤投与による副腎機能障害の発現リスクは明確ではないため、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。</p>
<p>肝機能障害患者における安全性</p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した海外第1相試験（XL184-003 試験）の結果、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者において、本剤 60 mg の単回投与後の曝露は、健康成人と比較して AUC はそれぞれ 81%及び 63%増加した。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者を対象とした検討は実施していない。</p> <p>XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験はいずれも被験者の安全性確保の観点から、スクリーニング時に適切な肝機能を有する患者を登録対象としていた。軽度（Child-Pugh 分類 A）の肝機能障害を有する肝細胞癌患者を対象とした XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験では特段の安全性上の懸念はみられなかったが、肝機能障害患者においては、本剤の曝露の増加に伴って副作用が強くあらわれるおそれがあるため、減量を考慮する旨を電子添文に記載し、注意喚起している。</p> <p>以上の理由により、肝機能障害患者における安全性を重要な潜在的リスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>Child-Pugh 分類 A の肝細胞癌患者を対象とした本剤の国内外臨床試験では、特段の安全性上の懸念はみられなかったことを踏まえ、現時点では追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要性は低く、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切と考えるため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.3 肝機能障害患者」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査「腎細胞癌」	
<p>【安全性検討事項】 肝不全、肝機能障害、膵炎</p> <p>【目的】 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。</p> <p>【実施計画】 調査期間：2021年3月～2024年3月 患者登録期間：2021年3月～2023年8月 予定症例数：本剤単剤療法症例：300例（登録症例数として） ニボルマブ併用療法症例：50例（登録症例数として） 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤投与開始から26週とし、何らかの理由により本剤の投与が中止された場合は、本剤投与中止30日後又は後続の全身抗がん治療開始時のいずれか早い時点まで観察を行う。追跡不能（脱落）の場合は、追跡不能と判断された時点までを観察期間とする。</p> <p>【実施計画の根拠】 ＜デザインの根拠＞ 本剤の腎細胞癌患者を対象とした国内外の臨床試験では、Hy's Lawに該当するような肝機能障害の報告はなかったが、ALT増加、AST増加等の肝酵素上昇は高頻度でみられた。また、アミラーゼ増加、リパーゼ増加が一定の発現頻度でみられており、本剤との因果関係が否定できない重篤な膵酵素上昇、膵炎及び急性膵炎も報告されている。 本剤投与に際して、重篤な肝機能障害及び膵炎への進展を避けるため、重症化する前に適切なモニタリングによる早期発見、減量・休薬及び支持療法により適切に管理することが重要である。そのため、日常診療の使用実態下における肝機能障害、膵炎及び臨床検査値（ALT、AST、アミラーゼ、リパーゼ）上昇の発現状況（発現頻度及び重症度）、経過、処置内容及び重症疾患への進展の有無を確認し、本剤の使用実態下で講じられる安全対策の適切性に関する情報を収集するために、一般使用成績調査を設定した。 また、ニボルマブとの併用療法についても、CA2099ER試験において本剤単剤療法よりも肝酵素上昇の発現頻度が高かったこと等から、上記と同様の情報収集が必要と判断した。 ＜観察期間の設定根拠＞ 「肝機能障害」に関連する有害事象の発現時期の中央値（最小値-最大値）は、XL184-308試験及びCabozantinib-2001試験でそれぞれ、28日（1-1119日）及び15日（4-114日）であった。また、それぞれの第3四分位数（Q3）は56日及び25日であった。 一方、「膵炎（膵酵素増加を含む）」に関連する有害事象の発現時期の中央値（最小値-最大値）はXL184-308試験及びCabozantinib-2001試験でそれぞれ29日（1-757日）及び29日（2-255日）であった。また、それぞれの第3四分位数（Q3）は83日及び53日であった。 以上から、観察期間を投与開始から26週と設定することで発現する事象の大半を把握することができる。なお、ニボルマブ併用療法においても安全性検討事項「肝不全、肝機能障害」及び「膵炎」に関連する有害事象の発現時期については、CA2099ER試験の結果から本剤単剤療法と同様、26週間で一定数の発現状況を把握できると考える。 ＜予定症例数の設定根拠＞</p>	

	<p>本剤単剤療法症例：Cabozantinib-2001 試験では、基準値上限の3倍を超えた ALT 又は AST の増加が 7/35 例（20.0%）にみられた。当該事象を少なくとも 50 例収集することで一定の評価が可能と考え、本調査における肝機能障害の発現頻度を 20.0%と仮定し、50 例収集するために中止脱落症例を考慮して、予定症例数は 300 例とした。</p> <p>「膵炎」又は「急性膵炎」に該当する有害事象の発現頻度は、XL184-308 試験及び Cabozantinib-2001 試験でそれぞれ 4/331 例（1.2%）及び 1/35 例（2.9%）であった。また、アミラーゼ、リパーゼ等の膵酵素の増加は、Cabozantinib-2001 試験でアミラーゼ増加が 5/35 例（14.3%）、リパーゼ増加が 3/35 例（8.6%）、膵酵素増加が 1/35 例（2.9%）にみられた。したがって、300 例を収集することで 1 例以上の「膵炎」又は「急性膵炎」に該当する有害事象を 95%以上の確率で確認でき、「膵炎（膵酵素増加を含む）」に関連する有害事象を一定数評価可能と考える。</p> <p>ニボルマブ併用療法症例：CA2099ER 試験では、基準値上限の3倍を超えた ALT 又は AST の増加が日本人集団で 7/22 例（31.8%）にみられた。当該事象を少なくとも 15 例収集することで一定の評価が可能と考え、本調査における肝機能障害の発現頻度を 30.0%と仮定し、15 例収集するために予定症例数は 50 例とした。膵炎については、CA2099ER 試験では急性膵炎が 1/320 例（0.3%）にみられた。また、日本人集団でリパーゼ増加が 7/22 例（31.8%）、アミラーゼ増加が 2/22 例（9.1%）にみられた。したがって、50 例を収集することで、「膵炎（膵酵素増加を含む）」に関連する有害事象について一定の評価が可能と考える。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>調査終了 9 ヶ月後（報告書作成時）：登録症例全例のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成し、提出する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。 ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討する。
特定使用成績調査「肝細胞癌」	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>肝不全、肝機能障害、膵炎</p> <p>【目的】</p> <p>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。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査期間：2021 年 11 月～2025 年 11 月</p> <p>患者登録期間：2021 年 11 月～2024 年 5 月</p> <p>予定症例数：250 例（登録症例数として）</p> <p>実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤投与開始から 12 ヶ月とする。なお、安全性に関しては、何らかの理由により本剤の投与が中止された場合は、本剤投与中止 30 日後又は後続の全身抗がん治療開始時のいずれか早い時点まで観察を行う。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p><デザインの根拠></p> <p>本剤の肝細胞癌患者を対象とした国内臨床試験において、ALT 増加、AST 増加等の肝酵素上昇が高頻度でみられた。また、アミラーゼ増加、リパーゼ増加等の膵酵素上昇も一定の発現頻度でみられた。さらに、海外臨床試験や海外の製造販売後の使用経験においては、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害及び膵炎、並びに臨床検査値が Hy's Law の基準に該当する肝機能障害が報告されている。</p> <p>本剤投与に際して、重篤な肝機能障害及び膵炎への進展を避けるため、重症化する前に適切なモニタリングによる早期発見、減量・休薬及び支持療法により適切に管理することが重要である。そのため、日常診療の使用実態下で肝細胞癌患者における肝機能障害、膵炎及び臨床検査値（ALT、AST、アミラーゼ、リパーゼ）上昇の発現状況（発現頻度及び重症度）、経過、処置内容及び重症</p>

疾患への進展の有無を確認し、本剤の使用実態下で講じられる安全対策の適切性に関する情報を収集するために、特定使用成績調査を設定した。また、有効性に関しては日本人患者での有効性検討として実施した Cabozantinib-2003 試験における日本人被験者数が限られており、さらに試験実施時と比べ肝細胞癌治療に使用できる薬剤環境の変化もあることから、承認取得後も情報を収集する必要があると判断した。

＜観察期間の設定根拠＞

安全性検討事項「肝不全、肝機能障害、膵炎」に関連する有害事象の発現時期については、XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験の結果から、腎細胞癌の一般使用成績調査と同様、26 週間で一定数の発現状況を把握できると考える。一方で、有効性を評価するためには 12 ヶ月時点まで観察を継続することが必要と考え、観察期間は安全性及び有効性ともに 12 ヶ月と設定した。

＜予定症例数の設定根拠＞

Cabozantinib-2003 試験では、基準値上限の 3 倍を超えた ALT 又は AST の増加が 8/34 例 (23.5%) にみられた。当該事象を少なくとも 50 例収集することで一定の評価が可能と考え、本調査における肝機能障害の発現頻度を 23.5% と仮定し、50 例収集するために中止脱落症例を考慮して、予定症例数は 250 例とした。

「膵炎」又は「急性膵炎」に該当する有害事象の発現頻度は、XL184-309 試験及び Cabozantinib-2003 試験でそれぞれ 6/467 例 (1.2%) 及び 0/34 例 (0%) であった。また、アミラーゼ、リパーゼ等の膵酵素の増加は、Cabozantinib-2003 試験でアミラーゼ増加が 4/34 例 (11.8%)、リパーゼ増加が 3/34 例 (8.8%) にみられた。したがって、250 例を収集することで「膵炎 (膵酵素増加を含む)」に関連する有害事象を一定数評価可能と考える。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

調査終了 9 ヶ月後 (報告書作成時)：登録症例全例のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成し、提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。
- ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査「腎細胞癌」	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済み（2021年1月提出）
市販直後調査「肝細胞癌」	該当せず	「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」の承認6ヵ月後	終了	作成済み（2021年7月提出）
一般使用成績調査「腎細胞癌」	本剤単剤療法症例：300例／300例 ニボルマブ併用療法症例：50例／50例	安全性定期報告時	実施中	報告書作成時 （2024年12月予定）
		調査終了9ヵ月後（報告書作成時）		
特定使用成績調査「肝細胞癌」	250例／250例	安全性定期報告時	実施中	報告書作成時 （2026年8月予定）
		調査終了9ヵ月後（報告書作成時）		

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査「腎細胞癌」による情報提供	販売開始6ヵ月後	終了
市販直後調査「肝細胞癌」による情報提供	「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」の承認6ヵ月後	終了