

審議結果報告書

令和 2 年 2 月 13 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] カボメテイクス錠20 mg、同錠60 mg
[一 般 名] カボザンチニブリンゴ酸塩
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成31年 4 月25日

[審 議 結 果]

令和 2 年 1 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

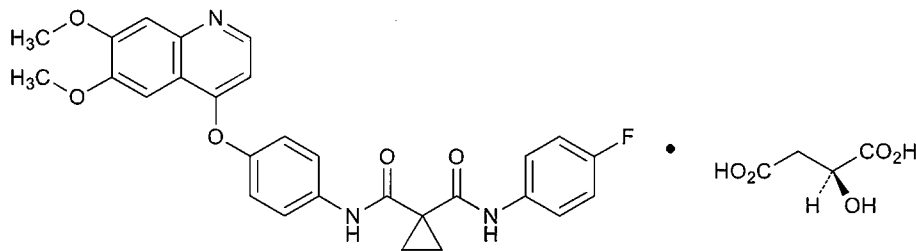
令和2年1月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] カボメティクス錠 20 mg、同錠 60 mg
[一般名] カボザンチニブリンゴ酸塩
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成31年4月25日
[剤形・含量] 1錠中にカボザンチニブリンゴ酸塩 25.34 mg 又は 76.03 mg (カボザンチニブとして 20 mg 又は 60 mg) を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: $C_{28}H_{24}FN_3O_5 \cdot C_4H_6O_5$

分子量: 635.59

化学名:

(日本名) *N*-{4-[(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ]フェニル}-*N'*-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド 一-(2*S*)-リンゴ酸塩

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

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、肝不全、肝機能障害及び膵炎について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

[用法及び用量]

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。

[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。

審査報告(1)

令和元年12月4日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	カボメティクス錠 20 mg、同錠 60 mg
[一般名]	カボザンチニブリンゴ酸塩
[申請者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成31年4月25日
[剤形・含量]	1錠中にカボザンチニブリンゴ酸塩 25.34 mg 又は 76.03 mg (カボザンチニブとして 20 mg 又は 60 mg) を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	根治切除不能又は転移を有する腎細胞癌
[申請時の用法・用量]	通常成人にはカボザンチニブとして1回 60 mg から1日1回連日経口投与を開始し、患者の状態により適宜(20 mg ずつ)減量を行い、患者毎に適切な用量を投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	24
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	31
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	82
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	82

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Exelixis 社により創製された、VEGFR2、MET、AXL 等のキナーゼを阻害する低分子化合物である。本薬は、VEGFR2 等を介したシグナル伝達分子 (ERK 等) のリン酸化を阻害することにより、腫瘍血管新生及び腫瘍細胞の増殖を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Exelixis 社により、根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象に、2012 年 10 月から海外第 II 相試験 (CABOSUN 試験)、2013 年 8 月から海外第 III 相試験 (METEOR 試験) が実施された。

米国及び EU では、METEOR 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2015 年 12 月及び 2016 年 1 月に承認申請が行われ、米国では 2016 年 4 月に「CABOMETYX is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who have received prior antiangiogenic therapy.」、EU では 2016 年 9 月に「CABOMETYX is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) in adults following prior vascular endothelial growth factor (VEGF) -targeted therapy.」を効能・効果として承認された。また、CABOSUN 試験を主要な試験成績として、米国及び EU ともに 2017 年 8 月に承認申請が行われ、米国では 2017 年 12 月に「CABOMETYX is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) .」、EU では 2018 年 5 月に「CABOMETYX is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) in treatment-naïve adults with intermediate or poor risk.」を効能・効果として承認された。

なお、2019 年 11 月時点において、RCC に係る効能・効果にて 47 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、血管新生阻害剤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 RCC 患者を対象とした国内第 II 相試験 (2001 試験) が 2017 年 12 月から実施された。

今般、CABOSUN 試験、METEOR 試験及び 2001 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～ほとんど白色の固体であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数及び分配係数について検討されている。原薬には、2 種類の結晶形 (結晶形 [] 型及び [] 型) 及び非晶質の存在が確認されているものの、実生産における製造方法では主として結晶形 [] 型が得られ、原薬中の結晶形 [] 型は [] %以下に管理されていること、及び安定性試験において結晶形 [] 型は安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、IR、UV/VIS、NMR (¹H-及び ¹³C-NMR)、質量スペクトル及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、 []、 [] 及び []

を出発物質として合成される。

重要工程として、の合成工程が設定され、それぞれの工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、及びが管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び LC）、純度試験 [元素不純物（誘導結合プラズマ質量分析法）、類縁物質（LC）、残留溶媒（GC）]、水分、強熱残分、粒子径、結晶形、及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表 1 のとおりである。長期保存試験の 36 カ月時点において、6 ロット中 2 ロットの前薬で類縁物質の一部が判定基準に適合しなかった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 7 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋 （二重）＋高密度ポリ エチレンドラム	6 ロット：36 カ月 1 ロット：24 カ月
加速試験	実生産スケール： 3 ロット	40℃	75%RH	エチレンドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 25.34 又は 76.03 mg（カボザンチニブとして 20 又は 60 mg）を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、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及びオパドライエロー（）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造される。

重要工程は、及び工程とされ、いずれの工程においても工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル及び LC）、純度試験（類

縁物質 (LC))、水分、製剤均一性 (含量均一性試験 (LC))、溶出性 (LC) 及び定量法 (LC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 2 のとおりである。20、60 及び 100 mg 錠は [redacted] 及び包装材料が同一の製剤であり、長期保存試験ではマトリキシリング法及びブラケットティング法が適用されている。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
20 mg	長期保存試験	実生産スケール：4 ロット	25℃	60%RH	PTP [redacted] [redacted] [redacted] 及びアルミニウム箔)	36 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
60 mg	長期保存試験	実生産スケール：4 ロット	25℃	60%RH		1 ロット：36 カ月 1 ロット：24 カ月 1 ロット：18 カ月 1 ロット：9 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
100 mg	長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	25℃	60%RH		36 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1D ガイドラインに基づき、PTP [redacted] [redacted] 及びアルミニウム箔) に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [redacted] カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本薬及び本薬の代謝物の投与量及び濃度は、遊離塩基換算量で記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 各種キナーゼのリン酸化に対する阻害作用

3.1.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-4、4.2.1.1-8、4.2.1.1-9)

各種キナーゼ (組換えタンパク) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、FRET 法又は ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値が 100 nmol/L 未満であったキナーゼの IC₅₀ 値は、表 3 のとおりであった。

表3 各種キナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	キナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
MET	53	1.8±0.2	TYRO3	1	12
VEGFR2	7	0.035±0.007	ROS1	1	24
VEGFR1	10	12.2±0.7	TRKA	1	64
VEGFR3	14	6.0±0.6	TRKB	1	7
RET	12	9.8±2.3	CSF1R	1	9
KIT	10	4.6±0.5	TIE-2	4	14.3±2.8
FLT-3	18	14.4±0.8	RON	1	46
AXL	1	7	LYN	1	45
MER	1	0.3	YES	1	83

平均値±標準誤差 (n=1 の場合は個別値)

42 種類のキナーゼのリン酸化に対する本薬の代謝物である EXEL-1644 (4.5.3 参照) 1 μmol/L の阻害作用が、ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、EXEL-1644 による 50%以上の阻害作用が認められたキナーゼは MET 及び RON のみであり、阻害率はそれぞれ 68 及び 75%であった。

各種悪性腫瘍由来細胞株を用いて、各種キナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ELISA 法又はウエスタンブロット法により検討され、本薬の IC₅₀ 値は表 4 のとおりであった。

表4 各種キナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害作用

細胞株	由来	キナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
PC3	ヒト前立腺癌	MET	21	8.0±2.3
HUVEC	ヒト臍帯静脈内皮細胞	ERK	13	2.0±0.6
HUE	ヒト臍帯静脈内皮細胞	VEGFR2	1	<3
TT	ヒト MTC	RET	2	51、141
A172	ヒト膠芽腫	AXL	1	77
Hs 683	ヒト膠芽腫	AXL	1	372
M059J	ヒト膠芽腫	AXL	1	128
AXL/MEF ^{*1}	マウス線維芽細胞	AXL	1	<3
MER/QBI-HEK293A ^{*2}	ヒト胎児腎臓	MER	2	4.0、4.4
FLT-ITD/BaF3 ^{*3}	マウス pro-B 細胞	FLT-ITD	2	6.3、19.6
KIT/MDA-MB-231T ^{*4}	ヒト乳癌	KIT	2	5、<10
HCC-78	ヒト NSCLC	ROS1	1	26
T47D	ヒト乳癌	RON	1	70
COS-1	ミドリザル腎臓	TIE-2	3	101±25

平均値±標準誤差 (n=1 又は 2 の場合は個別値) *1: AXL を強制発現させた MEF 細胞株、*2: MER を強制発現させた QBI-HEK293A 細胞株、*3: FLT3-ITD を強制発現させた BaF3 細胞株、*4: KIT を強制発現させた MDA-MB-231T 細胞株

3.1.1.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-17、4.2.1.1-18)

ヒト NSCLC 由来 H441 細胞株を皮下移植したヌードマウス (5 例/群) を用いて、腫瘍重量¹⁾が 90~150 mg に達した時点で本薬を投与した際の MET のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討され、その結果はそれぞれ以下のとおりであった。

- ① 本薬 3、10、30 及び 100 mg/kg²⁾が単回経口投与され、投与 4 時間後の腫瘍における MET のリン酸化率³⁾は、それぞれ 68、57、13 及び 4%であった。
- ② 本薬 100 mg/kg²⁾が単回経口投与され、投与 2、4、8、24 及び 48 時間後の腫瘍における MET のリン酸化率³⁾は、それぞれ 8、13、40、55 及び 133%であった。

¹⁾ 腫瘍重量 (mg) = 腫瘍体積 (mm³)

²⁾ 塩酸塩としてのカボザンチニブ量。

³⁾ MET のリン酸化率 = { (本薬群における MET に対するリン酸化 MET の比) / (対応する時点の対照群における MET に対するリン酸化 MET の比) } × 100

ヌードマウス（5例/群）を用いて、VEGF 刺激時⁴⁾の肺組織における VEGFR2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討され、その結果はそれぞれ以下のとおりであった。

- ① 本薬 3、10、30、100 及び 300 mg/kg が単回経口投与され、投与 4 時間後の肺組織における VEGFR2 のリン酸化率⁵⁾は、それぞれ 96、97、37、10 及び 2%であった。
- ② 本薬 100 mg/kg が単回経口投与され、投与 2、4、10、24 及び 48 時間後の肺組織における VEGFR2 のリン酸化率⁵⁾は、それぞれ 2、2、1、89 及び 100%であった。

3.1.2 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.2.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-10)

ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、BrdU の取込みを指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値が 1,000 nmol/L 未満であった細胞株の IC₅₀ 値は、表 5 のとおりであった。

表 5 各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

細胞株	由来	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	細胞株	由来	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
EBC-1	NSCLC	4	13.2±2.3	NCI-H1993	NSCLC	2	112、191
Hs 746T	胃癌	5	9.9±3.9	NCI-H345	小細胞肺癌	1	787
KATO III	胃癌	2	450、805	NCI-N87	胃癌	2	94.9、48.1
KU812	慢性骨髄性白血病	2	472、689	SNU-5	胃癌	4	19.3±5.8
MKN-45	胃癌	5	149.0±22.5	TT	MTC	4	94.3±45.1
MV-4-11	急性骨髄性白血病	3	3.0±0.5				

平均値±標準誤差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)

3.1.2.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-25、4.2.1.1-26、4.2.1.1-27)

MDA-MB-231 細胞株を皮下移植したヌードマウス（10例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍重量¹⁾が 90~150 mg に達した時点から本薬 1、3、10、30 及び 60 mg/kg²⁾が QD で 14 日間経口投与され、腫瘍重量¹⁾が算出された。その結果、本薬 1、3、10 及び 30 mg/kg²⁾群において、対照（生理食塩水）群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められ、本薬 60 mg/kg²⁾群において、本薬投与開始時点と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 1）。

⁴⁾ VEGF は、各時点における肺組織採取の 30 分前に静脈内投与された。

⁵⁾ VEGFR2 のリン酸化率 = { (本薬群における VEGFR2 に対するリン酸化 VEGFR2 の比) / (対応する時点の対照群における VEGFR2 に対するリン酸化 VEGFR2 の比) } × 100

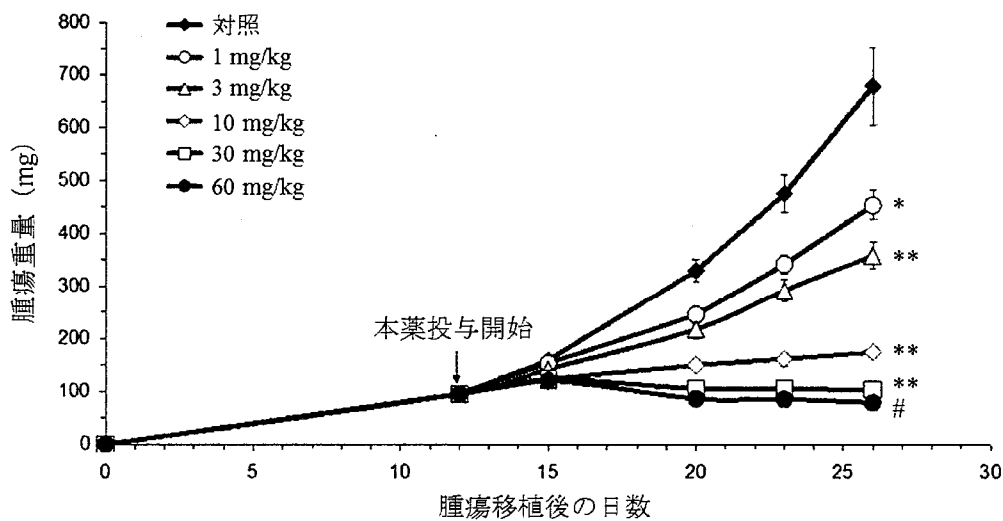


図1 MDA-MB-231細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n=10、平均値±標準誤差、*：対照群に対して $p<0.05$ 、**：対照群に対して $p<0.005$ 、#：本薬投与開始時点に対して $p<0.005$ (Student's t 検定)

TT細胞株を皮下移植したヌードマウス(10例/群)を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍重量¹⁾が80~120mgに達した時点から本薬1、3、10、30及び60mg/kg²⁾がQDで14日間経口投与され、腫瘍重量¹⁾が算出された。その結果、本薬10及び30mg/kg²⁾群において、対照(10mmol/L塩酸)群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた($p<0.05$ 、Student's t 検定)。

H441細胞株を皮下移植したヌードマウス(10例/群)を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍重量¹⁾が80~150mgに達した時点から本薬1、3、10、30及び60mg/kg²⁾がQDで14日間経口投与され、腫瘍重量¹⁾が算出された。その結果、本薬3、10及び30mg/kg²⁾群において、対照(生理食塩水)群と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められ($p<0.005$ 、Student's t 検定)、本薬60mg/kg²⁾群において、投与開始時点と比較して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた($p<0.005$ 、Student's t 検定)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャンネルに及ぼす影響(CTD 4.2.1.1-7、4.2.1.2-1)

74種類の受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャンネルに対する本薬1 μ mol/Lの阻害作用が、放射線標識したリガンドを用いて検討された。その結果、本薬による50%以上の阻害率が認められた受容体等はアデノシンA3受容体であり、本薬のIC₅₀値は1.1 μ mol/Lであった。

80種類の受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャンネルに対する本薬の代謝物であるEXEL-1644及びEXEL-1646(一水酸化及び硫酸抱合体)1 μ mol/Lの阻害作用が、放射線標識したリガンドを用いて検討された。その結果、いずれの受容体等においても本薬の代謝物による阻害率は50%未満であった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響(CTD 4.2.1.3-4)

ラット (6 例/群) に本薬 100、300 及び 900 mg/kg⁶⁾ で単回経口投与され、Irwin 法により、中枢神経系に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 900 mg/kg 群において、投与翌日から 4 日目までに立毛、非協調性歩行、異常呼吸、低体温等が認められた。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流等に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1、4.2.1.3-2、4.2.1.3-3)

hERG を導入した CHO 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 1、10 及び 30 µmol/L の影響が検討された。その結果、hERG カリウム電流の阻害率 (n=2) は、それぞれ 0、2.9 及び 6.5% であり、IC₅₀ 値は 30 µmol/L 超であった。

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬の影響を検討した結果、IC₅₀ 値は 30 µmol/L 超であった。

hERG を導入した HEK293 細胞株を用いて、hERG タンパクの細胞表面発現率⁷⁾を指標に、本薬 0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L の hERG タンパクの細胞内輸送に対する影響が検討された。その結果、本薬 10 及び 30 µmol/L による hERG タンパクの細胞内輸送に対する阻害作用が認められた。

3.3.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-6)

イヌ (4 例) に本薬 150⁸⁾ 及び 1,000 mg/kg⁶⁾ が 1 週間間隔で順次単回経口投与され、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧)、心拍数、左心圧及び心電図に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 1,000 mg/kg⁶⁾ 群において、拡張期血圧及び平均血圧の上昇が認められた。

上記の所見について、臨床試験 (7.R.3.2 参照) においても高血圧が認められていることから、高血圧について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-5)

ラット (6 例/群) に本薬 100、300 及び 900 mg/kg⁶⁾ で単回経口投与され、呼吸機能 (呼吸数、1 回換気量及び分時換気量) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び RCC に対する有効性について、以下のように説明している。

本薬は、VEGFR2、MET、AXL 等の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り、主に VEGFR2 に結合し、下流のシグナル伝達分子 (ERK 等) のリン酸化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 (3.1.1 参照)。

本薬の作用機序に加えて、ヒト RCC 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に

⁶⁾ リンゴ酸塩としてのカボザンチニブ量。

⁷⁾ 細胞表面発現率 = { (本薬群における細胞表面発現量) / (対照群における細胞表面発現量) } × 100

⁸⁾ 投与液調製の誤りにより、2/4 例には本薬 175 mg/kg が投与された。

において、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められたこと（Oncogene 2016; 35: 2687-97）等を考慮すると、RCC に対する本薬の有効性は期待できると考える。また、下記の点等を考慮すると、本薬による MET 及び AXL のリン酸化阻害作用は、RCC に対する本薬の有効性に寄与する可能性があると考えられる。

- RCC 患者の腫瘍組織において MET 及び AXL の発現上昇が報告されていること（Ann Oncol 2013; 24: 343-9、Proc Natl Acad Sci U S A 2014; 111: 13373-8 等）。
- H441 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いた検討において、本薬は、MET のリン酸化を阻害し（3.1.1 参照）、腫瘍増殖抑制作用を示した（3.1.2 参照）。
- 結腸・直腸癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスを用いた検討において、本薬は、AXL のリン酸化に対する阻害作用及び腫瘍増殖抑制作用を示すことが報告されていること（Mol Cancer Ther 2018; 17: 2112-22）。

また、申請者は、本薬と本邦において RCC に対して承認されている他のキナーゼ阻害剤（スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ及びパゾパニブ）との薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

本薬は、VEGFR2 に加えて、MET 及び AXL のリン酸化に対しても阻害作用を示した（3.1.1 参照）。一方、他のキナーゼ阻害剤は、VEGFR2 のリン酸化に対する阻害作用を示したものの、MET 及び AXL のリン酸化に対する阻害作用は弱かった（Br J Cancer 2009; 101: 1717-23、Clin Cancer Res 2008; 14: 7272-83 等）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね承した。ただし、①本薬が阻害する個々のキナーゼの RCC の増殖への寄与の程度、②MET 及び AXL に対する本薬のリン酸化阻害作用と RCC に対する腫瘍増殖抑制作用との関連等については、現時点で不明な点が残されている。これらの点及び本邦で既承認のキナーゼ阻害剤との差異を含めた本薬の薬理学的特性に関する知見については、臨床使用時において、有効性の予測や適切な患者選択の観点で有益な情報となる可能性があることから、今後も引き続き検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における PK は、イヌ等において検討された。また、血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性イヌに本薬 50 mg を単回静脈内又は経口投与し、血漿中本薬濃度⁹⁾ が検討された（表 6）。なお、静脈内投与と経口投与との間の休薬期間は 7 日間とされた。本薬 50 mg を経口投与した際の BA は 50.6% であった。

⁹⁾ 遊離塩基換算量としての濃度。

表6 本薬のPKパラメータ（雄性イヌ、単回静脈内又は経口投与）

投与経路	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
静脈内	5	2.46±0.421	13.8±2.91	5.74±1.88
経口	5	0.814±0.278	6.76±2.60	8.05±2.67

平均値±標準偏差

4.1.2 反復投与

雌雄イヌに本薬 0.2、1.0 及び 5.0 mg/kg を QD で 26 週間経口投与し、血漿中本薬濃度⁹⁾ が検討された (表 7)。投与 1 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} は、検討された用量範囲で用量比を下回って増加した。当該結果が得られた理由について、本薬は難溶性であることから、高用量では消化管内で十分に溶解せず、吸収が制限されたことに起因すると考える、と申請者は説明している。投与 180 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} は検討された用量範囲で概ね用量に比例して増加し、投与 1 日目と比較して高値を示す傾向が認められた。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。

表7 本薬のPKパラメータ（雌雄イヌ、26週間反復経口投与）

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{24h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h/kg)	V _z /F (L/kg)
1	0.2	雄	4	0.0603±0.0192	1 (0.5, 6)	0.309±0.0762	6.08±2.78	0.644±0.195	5.7±3.45
		雌	4	0.0456±0.0214	0.75 (0.5, 3)	0.206±0.0721	3.61±1.6	1.01±0.343	5.58±3.38
	1.0	雄	4	0.173±0.0862	1 (1, 3)	1.20±0.434	5.93±1.37	0.895±0.465	7.73±4.35
		雌	4	0.345±0.0928	0.5 (0.5, 1)	1.41±0.555	6.34±1.12	0.742±0.237	6.79±2.59
	5.0	雄	7	0.635±0.206	1 (1, 6)	4.77±2.86	15.1±12.4 ^{*2}	0.859±0.504 ^{*2}	15.6±10.1 ^{*2}
		雌	7	0.559±0.204	1 (1, 3)	3.32±1.46	6.26±1.4	1.7±0.766	15.3±7.62
180	0.2	雄	4	0.0338±0.00624	3 (1, 3)	0.285±0.0813	4.89±1.99	0.721±0.179	4.9±1.84
		雌	4	0.0734±0.0287	0.75 (0.5, 3)	0.323±0.119	5.09±2.13	0.639±0.189	4.6±2.47
	1.0	雄	4	0.317±0.177	1 (1, 1)	2.03±1.01	8.53±4.08 ^{*3}	0.619±0.368	8.15±3.14 ^{*3}
		雌	4	0.426±0.0799	0.75 (0.5, 1)	2.01±0.611	9.97±5.12	0.53±0.146	8.19±6.39
	5.0	雄	7	0.706±0.199	1 (1, 3)	7.76±4.22	12.6±2.9	0.923±0.66	15.7±10.8
		雌	7	1.01±0.498	1 (0.5, 3)	6.33±2.48	8.58±2.34 ^{*4}	0.933±0.442	11.9±5.1 ^{*4}

平均値±標準偏差、*1: 中央値 (範囲)、*2: n=5、*3: n=3、*4: n=6

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

イヌ腎臓由来 MDCK I 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 (1、3、10 及び 30 µmol/L) の P_{appA→B} は 69.5~109 nm/秒であった。当該結果に加え、高膜透過性のラベタロール (1、3、10 及び 30 µmol/L) の P_{appA→B} が 44.5~49.8 nm/秒であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高い、と申請者は説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラット及び雄性白色ラットに ¹⁴C 標識体 10 mg/kg¹⁰⁾ を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィー法により、放射能の組織分布が検討された。その結果、有色ラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織での組織内放射能濃度は投与 8 時間後までに最高値を示した。眼球血管膜、眼全体、小腸、ハーダー腺、肝臓、白色脂肪組織、副腎、褐色脂肪組織及び胃における組織内放射能濃度の最大値 (それぞれ 197、33.7、29.9、25.4、24.1、17.9、17.4、17.2 及び 16.0 µg Eq./g) は、血液中放射能濃度の最大値 (10.5 µg Eq./g) と比較して特に高値を示した。投与 28 日目の組

¹⁰⁾ 遊離塩基換算量としての投与量。

織内放射能濃度は、眼球血管膜では 12.0 $\mu\text{g Eq./g}$ であった一方、眼球血管膜以外の組織では定量下限値 (0.068 $\mu\text{g Eq./g}$) 未満であった。白色ラットにおける放射能の組織分布は、眼球血管膜及び眼全体を除き、有色ラットと同様であった。眼球血管膜及び眼全体における組織内放射能濃度の最高値は、白色ラット (それぞれ 4.78 及び 1.34 $\mu\text{g Eq./g}$) と比較して有色ラットで顕著に高かった。以上より、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット及びヒトの血漿と①本薬 (0.2、1.0 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ¹¹⁾) 又は②EXEL-1644 (アミド結合加水分解体の 6-脱メチル化及び硫酸抱合体、125、200、250、350 及び 500 $\mu\text{mol/L}$) をそれぞれ①室温で 20~24 時間又は②37°C で 6 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬及び EXEL-1644 の血漿タンパク結合が検討された。その結果、①本薬及び②EXEL-1644 の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット及びヒトにおいて濃度によらず概ね一定であり、それぞれ①99.8%~99.9%超、99.9%超及び 99.7%~99.9%超、並びに②96.9%~98.8%、99.7%~99.9%超及び 99.9%超であった。

4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (5.5 参照) において、ラットに本薬 0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg を妊娠 6 日目から 17 日目まで QD で経口投与した際に、妊娠 18 日目に胎児の血漿中に本薬が検出されたこと等から、本薬が胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット及びヒトの肝ミクロソームと本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) を、NADPH 存在下において 37°C で 4 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、マウス、ラット及びヒトにおいて共通して、M1 及び M4 (いずれも一酸化体)、並びに M6 (脱水素化体) が検出された。なお、マウスにおいては、他に M10 及び M11 (いずれも構造未同定) が検出された。

申請者は、以下の検討結果等から、本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与すると考える旨を説明している。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) と ¹⁴C 標識体 (5 $\mu\text{mol/L}$) を、NADPH 存在下において 37°C で 60 分間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、代謝物の生成速度は、CYP3A4 存在下で 535 pmol/分/mg protein であった。一方、検討された他の CYP 分子種の存在下における代謝物の生成速度は 15.3~31.2 pmol/分/mg protein であり、代謝物の生成速度の明確な増加は認められなかった。
- ヒト肝ミクロソームと ¹⁴C 標識体 (5 $\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) に対するモノクローナル抗体の存在下又は非存在下で、37°C で 60 分間インキュベートした。その結果、本薬の代謝は、CYP3A4 に対するモノクローナル抗体の存在下で 81%阻害された。一方、検討された他の CYP 分子種に対するモノクローナル抗体の存在下では、本薬の代

¹¹⁾ マウスの検討は 1.0 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ で行われた。

謝の阻害率は最大 17%であり、本薬の代謝に対する明確な阻害は認められなかった。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未施術又は挿入施術後の雄性イヌに ^{14}C 標識体 100 mg/kg¹⁰⁾ を単回経口投与し、本薬の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未施術の雄性イヌにおいて、投与 15 分～72 時間後の血漿中では未変化体（血漿中総放射能に対する割合は 92.0%）、投与 48 時間後までの尿中では M20（構造未同定、投与放射能に対する割合は 0.409%、以下、同様）、投与 96 時間後までの糞中では未変化体（35.9%）が主に認められた。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性イヌにおいて、投与 15 分～24 時間後の血漿中では未変化体（94.2%）、投与 48 時間後までの糞中では未変化体（69.2%）、投与 48 時間後までの胆汁中では M25（アミド結合加水分解及びグルクロン酸抱合体）、M27（酸化的脱フッ素及びアセチルシステイン抱合体）、M28（酸化的脱フッ素及びシステイン抱合体）及び M30（酸化的脱フッ素及びグルクロン酸抱合体）（5.43%¹²⁾）が主に認められた。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ未施術の雄性イヌに ^{14}C 標識体 100 mg/kg¹⁰⁾ を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下、同様）は、それぞれ 1.88 及び 86.2%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性イヌに ^{14}C 標識体 100 mg/kg¹⁰⁾ を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 0.679、73.3 及び 14.5%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。申請者は、本薬の本薬の乳汁中排泄について以下のように説明している。

ラットを用いた生殖発生毒性に関する試験（5.5 参照）において、ラットに本薬 0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg を妊娠 10 日目から分娩後 20 日目まで QD で経口投与した際に、出生後 21 日目の胎児の血漿中に本薬が検出された。当該結果に加え、ラットにおける本薬の $t_{1/2}$ （9.62～21.5 時間¹³⁾）等を考慮すると、胎児の血漿中に検出された本薬は、胎盤ではなく乳汁を介して母体から移行した可能性が高く、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

¹²⁾ M25、M27、M28 及び M30 は共溶出したため、各代謝物の合計を投与放射能に対する割合として記載した。

¹³⁾ 雄性ラットに本薬 1.0、5.0 及び 15 mg/kg を QD で 14 日間経口投与した際の第 14 日目の $t_{1/2}$ は、それぞれ 9.62、16.0 及び 21.5 時間であった。

申請者は、①以下の検討結果、②本薬及び EXEL-1644 の C_{max} (それぞれ 4.10^{14}) 及び $4.13 \mu\text{mol/L}^{15}$) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬及び EXEL-1644 による CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと本薬又は EXEL-1644 (いずれも $0.03\sim 100 \mu\text{mol/L}^{16}$) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A) の基質¹⁷⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬及び EXEL-1644 の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2B6、2C8、2C9 及び 2C19 の基質、並びに CYP3A の基質 (ミダゾラム) の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 10.1、3.8、40、59 及び $272 \mu\text{mol/L}$ であった。また、EXEL-1644 は CYP2C8 及び 2C9 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 5.59 及び $31.4 \mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬及び EXEL-1644 は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと EXEL-1644 ($1\sim 100 \mu\text{mol/L}$) を NADPH の存在下及び非存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A) の基質¹⁷⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する EXEL-1644 の阻害作用が検討された。その結果、EXEL-1644 は、検討された CYP 分子種の基質の代謝に対して、明確な代謝依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、本薬による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果及び本薬の C_{max} ($4.10 \mu\text{mol/L}^{14}$) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A1、1A2、2B6、2C8、2C9 及び 2C19 を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による CYP3A4 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト初代培養肝細胞を本薬 ($0.1\sim 30 \mu\text{mol/L}$) 存在下で 48 時間インキュベートし、CYP 分子種 (1A1、1A2、2C8、2C9、2C19 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、CYP1A2 の mRNA 発現に対して、本薬 ($30 \mu\text{mol/L}$) は溶媒対照の 3.36 倍の誘導作用を示した。また、CYP3A4 の mRNA 発現に対して、本薬 ($10 \mu\text{mol/L}$) は、溶媒対照の 31.4 倍の誘導作用を示した。一方、CYP1A1、2C8、2C9 及び 2C19 の mRNA 発現に対して、本薬は明確な誘導作用を示さなかった。
- ヒト初代培養肝細胞を本薬 ($0.5\sim 20 \mu\text{mol/L}$) 存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A) の mRNA 発現量又は酵素活性が検討された。その結果、CYP3A4 の mRNA 発現に対する本薬の誘導作用は濃度依存的に増加し、本薬 ($20 \mu\text{mol/L}$) は、溶媒対照の最大 19.2 倍の誘導作用を示した。一方、CYP1A2 及び 2B6 の mRNA 発現、並びに CYP1A2、2B6 及び 3A の酵素活性に対して、本薬は明確な誘導作用を示さなかった。

4.5.3 トランスポーター

¹⁴⁾ 国内第 I 相試験 (014 試験) において、本薬 60 mg を QD で経口投与した際の第 19 日目の C_{max} の値。

¹⁵⁾ 海外第 I 相試験 (008 試験) において、本薬 140 mg を QD で経口投与した際の第 22 日目の C_{max} の値。

¹⁶⁾ 本薬の CYP2B6 に対する阻害作用の検討は $0.410\sim 250 \mu\text{mol/L}$ で行われた。

¹⁷⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質としてそれぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びブフラロール、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

申請者は、本薬及び EXEL-1644 によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果等から、本薬は、P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP の基質ではなく、MRP2 の基質であることが示された。また、EXEL-1644 は、OAT1、OCT1、OCT2 及び BSEP の基質ではなく、BCRP、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び MRP2 の基質であることが示された。しかしながら、海外第 I 相試験 (012 試験) の結果 (6.2.2.1 参照) を考慮すると、本薬の消失における MRP2 を介した胆汁排泄の寄与は限定的と考えることから、臨床使用時において本薬と MRP2 阻害剤を併用投与した際に、薬物動態学的相互作用が問題となる可能性は低いと考える。また、EXEL-1644 の薬理活性は本薬と比較して極めて低いこと (3.1.1.1 参照) から、臨床使用時において本薬と BCRP、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 及び MRP2 阻害剤を併用投与した際に、薬物動態学的相互作用が問題となる可能性は低いと考える。

- ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、efflux ratio について、P-gp 阻害剤 (GF120918、10 $\mu\text{mol/L}$) 非存在下と比較して阻害剤の存在下で明確な低下は認められなかった。
- Caco-2 細胞株を用いて、BCRP を介した ^{14}C 標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$) 又は EXEL-1644 (3 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、 ^{14}C 標識体の efflux ratio について、BCRP 阻害剤 (Ko143、1 $\mu\text{mol/L}$) 非存在下と比較して阻害剤の存在下で明確な低下は認められなかった。また、EXEL-1644 の $P_{\text{app B}\rightarrow\text{A}}$ は、BCRP 阻害剤 (クリシン、100 $\mu\text{mol/L}$) 非存在下及び存在下で、それぞれ 3.23 及び 0.833 nm/秒であった。
- ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した ^{14}C 標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、 ^{14}C 標識体の細胞内への取込みに対して、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤¹⁸⁾ は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した EXEL-1644 (10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、EXEL-1644 の取込み量は、非発現細胞株 (0.200~0.559 pmol/分/cm²) と比較して OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株 (それぞれ 1.12、0.970 及び 0.951 pmol/分/cm²) で増加した。一方、OAT1、OCT1 及び OCT2 発現細胞株では明確な増加は認められなかった。
- ヒト MRP2 を発現させた昆虫細胞由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、MRP2 の ATPase 活性に及ぼす本薬 (2 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の影響及び MRP2 を介した EXEL-1644 (10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、MRP2 の ATPase 活性は、本薬 2 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ の存在下でそれぞれ 1.29 及び 3.61 nmol/分/mg protein であった。また、EXEL-1644 の取込み活性は、AMP 又は ATP 存在下でそれぞれ 56.4 及び 188 pmol/分/mg protein であった。
- ヒト BSEP を発現させた Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、BSEP を介した ^{14}C 標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$) 及び EXEL-1644 (10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、 ^{14}C 標識体及び EXEL-1644 の取込み活性について、AMP 存在下と比較して ATP 存在下で明確な増加は認められなかった。

また、①下記の検討結果、②本薬及び EXEL-1644 の C_{max} (それぞれ 4.10¹⁴⁾ 及び 4.13 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁵⁾)、並

¹⁸⁾ OAT1 及び OAT3 阻害剤としてプロベネシド (200 $\mu\text{mol/L}$)、OCT1 及び OCT2 阻害剤としてキニジン (256 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤としてシクロスポリン A (10 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

びに③消化管における本薬濃度の推定値 (240 µg/mL) を考慮すると、本薬による BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、MRP2 及び BSEP の阻害、並びに EXEL-1644 による P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、MRP2 及び BSEP の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、臨床使用時に於いて、本薬による P-gp の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- Caco-2 細胞株、ヒト OAT1、OCT1、OCT2、OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた CHO 細胞株、ヒト P-gp、OAT3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株、並びにヒト MRP2 又は BSEP を発現させた Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、BCRP、OAT1、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、OAT3、MATE1、MATE2-K、MRP2 及び BSEP を介した各トランスポーターの基質¹⁹⁾ の輸送に対する本薬 (5 及び 15 µmol/L²⁰⁾) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 7.0、5.94 及び 3.12 µmol/L であった。一方、本薬は BCRP、OAT1、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、OAT3、MRP2 及び BSEP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- Caco-2 細胞株、ヒト P-gp、OAT1、OAT3、OATP1B1、OCT1、OCT2、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株、並びにヒト MRP2 又は BSEP を発現させた Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、BCRP、P-gp、OAT1、OAT3、OATP1B1、OCT1、OCT2、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、MRP2 及び BSEP を介した各トランスポーターの基質²¹⁾ の輸送に対する EXEL-1644 (1 ~ 250 µmol/L²²⁾) の阻害作用が検討された。その結果、EXEL-1644 は OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BSEP 及び MRP2 の基質の輸送を阻害し、IC₅₀ 値は、それぞれ 4.27、4.33、6.06、20.6、16.7、65.3、50.0 及び 78.5 µmol/L であった。一方、EXEL-1644 は P-gp、BCRP、OCT1 及び OCT2 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、本薬又は代謝物がメラニンに結合することが示唆されたこと (4.2.1 参照) から、メラニン含有組織における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

¹⁹⁾ P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MRP2 及び BSEP の基質として、それぞれジゴキシン (5 µmol/L)、³H 標識したエストロン-3-硫酸 (0.1 µmol/L)、¹⁴C 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (1 µmol/L)、³H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (10 µmol/L)、³H 標識したエストラジオール-17β-グルクロニド (0.5 µmol/L)、³H 標識したコレシストキニン (1 µmol/L)、³H 標識したロイコトリエン C4 (0.1 µmol/L) 及び ³H 標識したタウロコール酸 (1 µmol/L)、OCT1 及び OCT2 の基質として ¹⁴C 標識したテトラエチルアンモニウム (1 µmol/L)、MATE1 及び MATE2-K の基質として ¹⁴C 標識したメトホルミン (10 µmol/L) が用いられた。

²⁰⁾ P-gp の検討は本薬 0.3~30 µmol/L、OAT3、MATE1 及び MATE2-K の検討は遊離塩基換算で 0.1~20 µmol/L、BCRP 及び MRP2 の検討は本薬 5 及び 50 µmol/L で行われた。

²¹⁾ P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OCT1、OATP1B3、MRP2 及び BSEP の基質として、それぞれ ³H 標識ジゴキシン (0.1 µmol/L)、³H 標識ゲニステイン (0.025 µmol/L)、³H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (2 µmol/L)、³H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (10 µmol/L)、³H 標識エストラジオール-17β-グルクロニド (2 µmol/L)、³H 標識 1-methyl-4-phenylpyridinium iodide (10 µmol/L)、³H 標識コレシストキニン 8 (2 µmol/L)、³H 標識エストラジオール-17β-グルクロニド (50 µmol/L) 及び ³H 標識したタウロコール酸 (1 µmol/L)、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として ¹⁴C 標識メトホルミン (10 µmol/L) が用いられた。

²²⁾ OAT1、OAT3 及び OATP1B1 の検討は 0.1~20 µmol/L で行われた。

国内第Ⅱ相試験（2001 試験）、海外第Ⅱ相試験（CABOSUN 試験）及び海外第Ⅲ相試験（METEOR 試験）において、①眼障害、並びに②皮膚及び皮下組織障害に関連する有害事象の発現率は、それぞれ①11.4%（4/35 例）、7.7%（6/78 例）及び12.1%（40/331 例）、並びに②88.6%（31/35 例）、62.8%（49/78 例）及び74.6%（247/331 例）であったものの、有害事象の多くは Grade 2 以下であり、特段の懸念は認められなかった。以上の結果等から、本薬の臨床使用時に、本薬又は代謝物のメラニン含有組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4.R.2 薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果から、臨床使用時に、本薬による①CYP3A4 の誘導及び②P-gp の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性が示唆された（4.5.2 及び4.5.3 参照）。

申請者は、上記①及び②の薬物動態学的相互作用について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 本薬は主に CYP3A4 により代謝されることが示唆されており（4.3.1 参照）、本薬 60 mg を QD で投与した際に本薬の曝露量が増加したこと（6.2.1 参照）を考慮すると、本薬による CYP3A4 の自己誘導が生じた可能性は低いと考えることから、CYP3A の基質との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。
- ② 国内第Ⅱ相試験（2001 試験）、海外第Ⅱ相試験（CABOSUN 試験）及び海外第Ⅲ相試験（METEOR 試験）試験において、本薬と P-gp の基質との併用投与時の安全性に特段の懸念は認められなかったこと等から、P-gp の基質との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP3A4 及び P-gp を介した薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集するとともに、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、溶媒として EtOH : PEG : RO 水（5 : 45 : 50）が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表 8）。

表8 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	0、100、 300、900	死亡・瀕死安楽死：900（雄 5/5 例、雌 5/5 例）、300（雄 1/5 例、雌 5/5 例） 900：衰弱、体表温低下、異常呼吸、脱水、消化管の壊死・炎症所見、リンパ系組織の壊死・炎症所見、骨髄の変性・壊死、精細胞の変性・壊死、腎尿細管上皮細胞の空胞化、膵腺細胞の空胞化 ≥300：副腎細胞空胞化、肺の炎症所見、精巣重量低値 ≥100：ALT・AST・ALP・コレステロール・ビリルビンの高値、肝臓・心臓重量低値	300	4.2.3.1-2
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	0、400、 1,000、2,000	瀕死安楽死：2,000（雌 1/2 例） ^{a)} 、0（雌 1/2 例） ^{a)} 、甲状腺・肝臓・脾臓 ^{c)} ・心臓 ^{d)} ・卵巣重量の高値、精巣・精巣上体・脾臓 ^{d)} ・胸腺重量の低値 ^{d)} 、肝グリコーゲン蓄積 ≥1,000：過度の流涎 ≥400：摂餌量の低値、ALT・AST・コレステロールの高値、網状赤血球数の低値 ^{b)} 、胸腺重量低値	>2,000	4.2.3.1-4

a) 本薬投与との関連は否定されている、b) 400 mg/kg 群の変化は雌のみ、c) 雄のみ、d) 雌のみ

5.2 反復投与毒性試験

マウス（1カ月）、ラット（14日間及び6カ月）及びイヌ（14日間及び6カ月）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表9）。主な所見は、本薬の薬理作用に起因するものであり、主な標的器官は、消化管や眼等の上皮系組織、血液・免疫系細胞、生殖器、腎臓、副腎、膵臓、骨等であった。

なお、ラット6カ月間反復経口投与毒性試験での無毒性量（0.3 mg/kg/日）における本薬の曝露量（C_{max}及びAUC₀₋₂₄）は、それぞれ523（雄）、881（雌）ng/mL及び7,851（雄）、14,416（雌）ng・h/mLであり、臨床曝露量²³⁾と比較して、それぞれ0.25倍及び0.21倍以上であった。また、イヌ6カ月間反復経口投与毒性試験での無毒性量（5 mg/kg/日）における本薬の曝露量（C_{max}及びAUC₀₋₂₄）は、それぞれ706（雄）、1,008（雌）ng/mL及び7,757（雄）、6,327（雌）ng・h/mLであり、臨床曝露量²³⁾と比較して、それぞれ0.34倍及び0.17倍以上であった。

²³⁾ 日本人癌患者に本薬65 mgを反復投与した際の定常状態（19日）におけるC_{max}は2,057 ng/mL、AUC_{last}は37,513 ng・h/mLであった。

表9 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (rasH2 野生 型)	経口	1 カ月 + 回復 1 カ月	0、5、15、50	50：被毛白色変色、体重増加量低値、アルブミン低 値、グロブリン高値、精巣重量低値、脾臓チモール 顆粒減少 ^{a)} ≥15：ALT 高値 ^{a)} 、卵巣重量低値、腺胃における 病変(胃底の壁細胞・主細胞減少、胃底上皮過形成、 幽門上皮過形成、幽門腺粘膜の粘液細胞化生、胃十 二指腸境界部の過形成、胃十二指腸境界部の慢性 活動性炎症) ^{b)} 、胸腺リンパ球枯渇・壊死 ^{a)} 、精細 管変性・萎縮、卵巣・子宮低形成 ≥5：網状赤血球数低値、心臓、脾臓重量の低値 ^{c)} 、 脾臓辺縁帯リンパ球枯渇 ^{c)} 、骨髓細胞減少・うっ 血・出血 回復性：あり ^{d)}	15 (MTD)	4.2.3.2-1
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	14 日間 + 回復 1 カ月	0、1、5、15	死亡・瀕死安楽死：15 (雄 3/15 例、雌 9/15 例) 15：頭部振戦、円背位、削瘦、自発運動低下、異常 便、眼滲出液、閉眼、不規則呼吸、体表温低下、体 重低値、赤血球・白血球系パラメータの低値、総タ ンパクの低値、尿素窒素の高値、尿潜血・尿タンパ ク陽性、腎臓 ^{e)} ・脾臓 ^{e)} ・肺・心臓・下垂体・前 立腺重量の低値及び副腎重量の高値 ^{f)} 、副腎腫大・ 赤色斑、十二指腸・胆管肥大、副腎皮質壊死・血管 拡張、消化管の炎症所見、胆管炎、膵腺房細胞の変 性・壊死 ≥5：摂餌量低値、体重増加量低値 ^{g)} 、血小板数低 値 ^{h)} 、AST の高値、アルブミンの低値、胸腺・卵 巣重量低値、胸腺・脾臓・回腸のリンパ球壊死、骨 髄細胞枯渇 ≥1：ALT の高値、肝重量低値 ⁱ⁾ 回復性：あり ^{j)}	1	4.2.3.2-4
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	6 カ月 + 回復 1 カ月	0、0.1、0.3、 1	死亡・瀕死安楽死：1 (雄 1/26 例、雌 2/26 例)、0 (雄 1/26 例、雌 2/26 例) ^{k)} 1：体重低値 ^{f)} 、ALT の高値、アルブミン・グロブ リンの低値、脾臓 ^{e)} ・胸腺 ^{f)} ・精巣・精巣上体重 量の低値、慢性進行性腎症 ≥0.1：歯の折損、子宮重量の高値 回復性：あり ^{l)}	0.3	4.2.3.2-6
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	14 日間 + 回復 1 カ月	Phase 1 ^{m)} 0、100、300、 1,000	瀕死安楽死：1,000 (雄 5/5 例、雌 4/5 例)、300 (雄 2/3 例、雌 2/3 例)、100 (雄 3/3 例、雌 3/3 例) ≥300：角膜炎、 ≥100：自発運動低下、食欲不振、脱水、嘔吐、糞 異常、体重減少、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマト クリットの低値、リンパ球数・網状赤血球数の低 値、総タンパク・グロブリン・コレステロール・AST・ ALT の高値、ナトリウム・クロライド・尿素窒素・ クレアチニン・リンの低値、骨髓細胞減少、リンパ 系組織のリンパ球枯渇・壊死、一次海綿骨萎縮、脾 臓細胞空胞化、胆嚢の分泌物の充満、中枢神経系組織 のグリオーシス・血管周囲の単核細胞浸潤 0：糞異常 回復性：あり ^{o)}	10	4.2.3.2-8

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
			Phase 2 ^{b)} 0、10、100	瀕死安楽死：100（雌 1/2 例） 100：自発運動低下、食欲不振、脱水、体重減少、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの高値、網状赤血球数の低値、総タンパク・グロブリン・コレステロール、AST・ALT の高値、ナトリウム・クロライド・尿素窒素・クレアチニン・リンの低値、リンパ系組織のリンパ球枯渇・壊死、一次海綿骨萎縮、胆嚢の分泌物の充満 ≥10：嘔吐、糞異常、脾臓・胸腺重量の低値 0：嘔吐、糞異常 回復性：あり		
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	6カ月 + 回復 1カ月	0、0.2、1、5	5：精巣上体の乏精子症・生殖細胞残渣 ≥1：精巣重量の低値、精子低形成 ≥0.2：卵巣重量の低値、卵巣の黄体消失 回復性：あり ^{d)}	5	4.2.3.2-9
			0、30→20 ^{a)}	瀕死安楽死：30→20（雄 2/6 例、雌 1/6 例） 30：異常便、摂餌量低値、体重減少、ヘモグロビン・ヘマトクリット・赤血球数の低値 ^{e)} 、リンパ球数低値 20：異常便、削瘦、被毛の変色、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、流涙、摂餌量、体重の低値、網状赤血球数低値、アルブミン・アルブミン/グロブリン比の低値、AST・ALT の高値 ^{e)} 、精巣・卵巣重量の低値、精巣の精子低形成、精巣上体の乏精子症、乳腺の腺組織減少 ^{f)} 、卵巣の黄体欠如、子宮の腺組織減少、胸腺のリンパ球枯渇 回復性：あり ^{r)}		

a) 15 mg/kg/日群の変化は雄のみ、b) 15 mg/kg/日群の変化は雌のみ、c) 5 mg/kg/日群の変化は雄のみ、d) 雌のすべての本薬群及び雄の 50 mg/kg/日群の網状赤血球数低値、50 mg/kg/日群の精巣及び精巣上体の重量低値、雌の 15 mg/kg/日以上群及び雄の 50 mg/kg/日群の腺胃の所見、雌の 15 mg/kg/日以上群の脾臓辺縁帯リンパ球枯渇、雌の 15 mg/kg/日以上群の卵巣及び子宮の低形成は残存、e) 雄のみ、f) 雌のみ、g) 5 mg/kg/日群の変化は雄のみ、h) 5 mg/kg/日群の変化は雌のみ、i) 1 mg/kg/日群の変化は雌のみ、j) 15 mg/kg/日群の体重・摂餌量低値、副腎皮質壊死（雄）、胆管過形成は残存、k) 1 mg/kg/日群の雄以外は本薬投与との関連が否定されている、l) 肝酵素の高値、精巣・精巣上体の重量低値、慢性進行性腎症については残存、m) 100 mg/kg/日群では 7 日間、300 mg/kg/日群では 6 日間、1,000 mg/kg/日群では 5 日間の投与、n) 100 mg/kg/日群では 5 日間の投与、o) 300 mg/kg/日以上群における消化管及び脾臓の所見は残存、p) 5 mg/kg/日群における精巣の所見は残存、q) 30 mg/kg/日を 10 日投与後、11 日間休薬した後に 20 mg/kg/日で投与再開、r) 被毛の変色、被毛密度低下、皮膚の痂皮、流涙、精巣・卵巣重量の低値、精巣の精子低形成については残存

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験として、マウス骨髄細胞を用いる小核試験が実施された（表 10）。いずれの試験においても陰性結果が得られ、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 10 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9-	0 ^a 、33.3、100、333、1,000、 3,330、5,000	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9+	0 ^a 、33.3、100、333、1,000、 3,330、5,000		
	ヒト末梢血リンパ 球を用いた染色体 異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (3 時間)	0 ^a 、180、257、368、525	陰性	4.2.3.3.1-4
S9+ (3 時間)	0 ^a 、88.2、126、180、257	陰性				
S9- (22 時間)	0 ^a 、14.8、21.2、30.3	陰性				
in vivo	マウス小核試験	雄マウス (CD-1) 骨髄		0、500、1,000、2,000 (単回/経口)	陰性	4.2.3.3.2.1

a) 溶媒 (DMSO) のみが投与された

5.4 がん原性試験

CByB6F1/TgrasH2 マウスを用いた 6 カ月間経口投与がん原性試験及び Sprague Dawley ラットを用いた 2 年間経口投与がん原性試験が実施された (表 11)。ラットにおいて副腎髄質の褐色細胞腫の発現率の増加が認められた。マウス試験の無毒性量 (非発癌用量) における本薬の曝露量 (AUC₀₋₂₄) は 104,000 (雄)、74,700 (雌) ng・h/mL であり、臨床曝露量²³⁾ の 2 倍以上であった。ラットでは最低用量である 0.1 mg/kg/日から発癌が認められたが、当該用量における投与 26 週の AUC_{last} (雌雄) は 2,850 ng・h/mL であり、臨床曝露量²³⁾ の 0.08 倍であった。

表 11 がん原性試験

試験系	投与 経路	投与 期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD	
					0	2	5	15			
雌雄 マウス (CByB6F1 /TgrasH2)	経口	6 カ月	特記すべき腫瘍 性病変なし	匹	25	25	25	25	15	4.2.3.4.2-1	
				雄	—	—	—	—			
			雌	—	—	—	—				
			非腫瘍性病変	雄 雌	脾臓のリンパ球減少、腺胃・十二指腸 の上皮過形成、脾臓のチモゲン顆 粒減少						
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	2 年間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				雄：>0.1 雌：0.1	4.2.3.4.1-1	
				匹	0 ^{a)}	0 ^{b)}	0.1	0.3			1
			副腎髄質：良性 褐色細胞腫	雄	11	12	19	17	24		
				雌	6	4	4	11	13		
			副腎髄質：悪性 褐色細胞腫	雄	3	2	3	2	4		
				雌	1	0	0	0	0		
			副腎髄質：複合 悪性褐色細胞腫	雄	0	0	1	0	0		
				雌	0	0	0	0	1		
			非腫瘍性病変	雄 雌	腎臓の鉍質沈着、慢性進行性腎症 (雄)、シスト(雄)、精細管の炎症、 歯の変性所見、副腎髄質の過形成 (雌)、胸骨、舌の血管炎・鉍質沈着、 盲腸・大腸(雌)・直腸(雌)の炎症、 肝臓の巨核細胞・色素沈着(雌)						

a) 溶媒 (EtOH : PEG : RO 水 (5 : 45 : 50)) が投与された、b) RO 水のみが投与された

5.5 生殖発生毒性試験

①ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生試験、②ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験、③ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、④幼若ラットにおける反復投与毒性試験が実施された（表 12）。ラット及びウサギで催奇形性作用を示唆する所見が認められ、胚・胎児の致死作用や親動物における受胎能の低下も認められた。ラット受胎能及び着床までの初期胚発生試験では 1 mg/kg/日群の雄では生殖能に対する無毒性量が得られたが、雌では受胎能の低下に加え、胚・胎児の生存率の低下も認められた。当該用量における本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC₀₋₂₄）は、それぞれ 1,260（雄）、1,170（雌）ng/mL 及び 20,700（雄）、19,300（雌）ng・h/mL であり、臨床曝露量²³⁾と比較して、それぞれ 0.57 倍及び 0.51 倍以上であった。ラット胚・胎児発生試験における胚・胎児発生に対する無毒性量は 0.01 mg/kg/日であり、当該用量における本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC₀₋₂₄）は、それぞれ 8.6 ng/mL 及び 168 ng・h/mL であり、臨床曝露量²³⁾と比較して、いずれも 0.004 倍であった。ウサギ胚・胎児発生試験における胚・胎児発生に対する無毒性量は 1 mg/kg/日であり、当該用量における本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC₀₋₂₄）は、それぞれ 86.2 ng/mL 及び 984 ng・h/mL であり、臨床曝露量²³⁾と比較して、それぞれ 0.04 倍及び 0.03 倍であった。幼若ラットにおける反復投与毒性試験における無毒性量は 0.3 mg/kg/日であり、当該用量における本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC₀₋₂₄）は、それぞれ 229（雄）、255（雌）ng/mL 及び 6,000（雄）、6,880（雌）ng・h/mL であり、臨床曝露量²³⁾と比較して、それぞれ 0.11 倍及び 0.16 倍以上であった。

表 12 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (Sprague Dawley)	経口	雄：交配前 28 日間～交配期間	0、1、2.5、5	親動物 瀕死安楽死：5 (22/22 例)、2.5 (2/22 例) ≥2.5：耳介蒼白、削瘦、歯の異常、被毛の黄色化・赤色化・粗剛、糞の変化、摂餌量・体重の低値、精巢上体・前立腺・精嚢重量の低値、精子数・精子濃度の低値、受胎率の低値 (0%) ≥1：精巢重量の低値 ^{a)}	親動物（一般毒性）：1 親動物（生殖能）：1	4.2.3.5.1-1
	雌ラット (Sprague Dawley)		雌：交配 14 日前～妊娠 7 日		親動物： 瀕死安楽死：5 (3/22 例) 5：被毛の粗剛、糞の変化 ≥2.5：歯の異常、被毛の黄色化・赤色化、発情間期の延長、受胎率の低値 (0%) 1：受胎能の低値、胚・胎児生存率の低値		
胚・胎児発生試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 日～17 日 帝王切開：妊娠 21 日	0、0.01、0.03、0.1	親動物： 一般毒性に異常なし 胎児： ≥0.03：着床後胚死亡率の高値 ^{b)}	親動物（一般毒性）：0.1 胚・胎児発生：0.01	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)		妊娠 7 日～20 日		0、0.3、1、3		

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	母動物：妊娠 10 日～分娩後 20 日 ^{a)}	0、0.03、0.1、0.3	親動物： 0.3：耳介蒼白、被毛の粗剛 F1 出生児： 異常なし	母動物（一般毒性）： 0.3 F1 出生児の発生： 0.3	4.2.3.5.3-2
幼若ラット反復投与試験	雌雄幼若ラット (Wistar)	経口	出生後 21～35 日 + 回復 1 カ月	0、0.3、1、2	2：摂餌量の低値、カルシウム・尿素の高値、グルコースの低値、骨密度の低値 ≥1：体重増加量の低値、赤血球系パラメータの高値、脾臓・胸腺・腎臓・肝臓・心臓・卵巣重量の低値、子宮・卵巣の成熟遅延 ≥0.3：脾臓の造血抑制 ^{d)} 回復性：あり	0.3	4.2.3.5.4-2
			出生後 21～70 日 + 回復 1 カ月	0、0.3、1、2	2：歯の異常、摂餌量・体重増加量の低値、白血球系パラメータの高値、ALP の高値、ナトリウムの低値、グルコースの低値、骨密度の低値、下顎リンパ節のリンパ過形成 ≥1：赤血球系パラメータの高値、ALT の高値、カルシウム・総タンパク・アルブミンの低値、肝臓の色素増加（雌） ≥0.3：脾臓の造血亢進（雌） 回復性：あり ^{e)}	0.3	
幼若ラット反復投与試験	雌雄幼若ラット (Sprague Dawley)	経口	出生後 12～35 日 + 回復 1 カ月	0、1、2	死亡：2（雄 7/15 例、雌 6/15 例） 2：リンパ系組織のリンパ球枯渇、皮膚付属器萎縮、副腎のうっ血・出血、脾臓のチモゲン顆粒減少 ≥1：摂餌量・体重の低値、脾臓・子宮・卵巣・精巣の重量低値、骨密度の低値、消化管の過形成所見、骨髄の細胞密度低下、雌雄生殖器の成熟遅延、運動性の低下 回復性：あり ^{f)}	<1	4.2.3.5.3-2
			出生後 12～70 日 + 回復 1 カ月	0、1、2	死亡：2（雄 6/15 例、雌 2/15 例） 2：リンパ系組織のリンパ球枯渇、肝臓の色素、消化管の過形成所見、雌雄生殖器の成熟遅延・萎縮性所見 ≥1：摂餌量・体重の低値、骨密度の低値、腎臓の糸球体腎炎・慢性進行性腎症、骨髄の細胞密度低下、運動性の低下 回復性：あり	<1	

a) 1 mg/kg/日群の変化は片側のみ、b) 本試験では催奇形性所見は認められなかったが、用量設定試験の 0.6 mg/kg/日群では胎児水腫、口蓋/口唇裂、皮膚形成不全、曲尾/痕跡尾等の催奇形性所見が認められている、c) 着床後胚死亡を少なくするとともに十分な薬物曝露を確保するため、予備試験結果に基づき、本薬投与を妊娠 10 日から開始することと設定された、d) 0.3 mg/kg/日群の変化は雌のみ、e) 骨密度の低値、肝臓の色素、下顎リンパ節のリンパ過形成については残存、f) 1 mg/kg/日群の体重の低値については残存

5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、本薬の単回及び反復投与毒性試験（5.1 及び 5.2 参照）の結果より、本薬は消化管毒性を有することが示唆されている。

5.7 その他の試験

5.7.1 代謝物の毒性試験

ヒトにおける主代謝物である EXEL-1644 を用いたラット 2 週間反復皮下投与試験が実施され（表 13）、臨床曝露量²³⁾ を超える条件下において問題となる毒性は認められなかった。

表 13 代謝物の毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	皮下	14 日間 + 回復 1 カ 月	0、3、10、30	投与局所の刺激性所見を除き、代謝物投与に 起因する所見なし 回復性：あり	30	4.2.3.7.5-1

5.7.2 不純物の毒性試験

本薬の原薬に含まれる遺伝毒性不純物として、①XL184-1-1、②XL184-1-4、③4-フルオロアニリン及び④4-アミノフェノールが特定され、いずれも適切な規格値（①15 ppm 以下、②及び③の合計：10 ppm 以下、④11 ppm 以下）で管理されている。

製造工程中の不純物である EXEL-01229114 及び EXEL-04621743 についても遺伝毒性を有する可能性が示唆されており、いずれも検出限界未満（1 ppm 未満）であることが示されている。

5.7.3 光毒性試験

本薬について、3T3-NRU 法を用いた光毒性試験が実施され、光毒性を示さないと判断された（表 14）。

表 14 光毒性試験

試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
3T3-NRU 法	0~100 µg/mL ^{a)} 1 時間被験物質に曝露後、5 J/cm ² の UV-A を照射	陰性	4.2.3.7.7-1

a) 沈殿物のため、解析に用いた最高濃度は 10 µg/mL

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量よりも低い曝露量で本薬の催奇形性及び胚・胎児致死作用が認められている（5.5 参照）。しかしながら、RCC は予後不良な疾患であることを考慮すると、妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対して、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることを

前提として、本薬を慎重に投与することは許容されると考える。なお、添付文書においては、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の成績を情報提供するとともに、本薬投与により胎児に悪影響を及ぼす可能性がある旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本項では、特記しない限り、各製剤の含量、本薬の投与量及び血漿中濃度は遊離塩基換算量で記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として液剤、散剤、カプセル剤及び錠剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 15）。なお、市販予定製剤は 20 及び 60 mg 錠である。

表 15 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
¹⁴ C 標識体を含有する経口液剤	海外第 I 相試験 (012 試験)
散剤	海外第 I 相試験 (001 試験)
カプセル剤 (19.7、20、50、60 及び 80 mg)	国内第 I 相試験 (014 試験 ^{*1})、海外第 I 相試験 (001 試験 ^{*1} 、003 試験 ^{*2} 、004 試験 ^{*1} 、006 試験 ^{*1} 、007 試験 ^{*1} 、008 試験 ^{*1} 、010 試験 ^{*1} 、016 試験 ^{*3} 及び 017 試験 ^{*2})、海外第 II 相試験 (203 試験 ^{*4})、海外第 III 相試験 (301 試験 ^{*1})
錠剤 (20、40、60 及び 100 mg)	国内第 I 相試験 (014 試験 ^{*5})、国内第 II 相試験 (2001 試験 ^{*5})、海外第 I 相試験 (010 試験 ^{*6} 、018 試験 ^{*7} 及び 020 試験 ^{*8})、海外第 II 相試験 (CABOSUN 試験 ^{*5})、海外第 III 相試験 (METEOR 試験 ^{*5})

*1: 20 及び 80 mg カプセルが用いられた、*2: 20 mg カプセルが用いられた、*3: N-1 結晶形及び N-2 結晶形を約 1:1 の割合で含有する 80 mg カプセル及び主に N-2 結晶形を含有する 80 mg カプセルが用いられた、*4: 19.7、50 及び 60 mg カプセルが用いられた、*5: 20 及び 60 mg 錠が用いられた、*6: 20 及び 100 mg 錠が用いられた、*7: 100 mg 錠が用いられた、*8: 20、40 及び 60 mg 錠が用いられた

6.1.1 定量法

ヒト血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は 0.5 ng/mL²⁴⁾ であった。

6.1.2 海外臨床試験

6.1.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-1: 004 試験 <20●●年●●月～●●月>)

健康成人 56 例 (PK 解析対象は 47 例) を対象に、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 140 mg を空腹時²⁵⁾ 又は高脂肪食²⁶⁾ の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与の間の休薬期間は 28 日間以上とされた。

その結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.41 [1.18, 1.67] 及び 1.57 [1.35, 1.82] であった。

申請者は、上記の結果を基に、本薬の PK に及ぼす食事の影響について、以下のように説明している。

空腹時投与と比較して食後投与で本薬の曝露量が増加した理由について、食事の摂取により胆汁酸の

²⁴⁾ ①008 試験及び 012 試験、並びに②014 試験の血漿検体は、それぞれ定量下限値①1 ng/mL 及び②5 ng/mL の測定法で定量された。

²⁵⁾ 10 時間以上 (一晚) 絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

²⁶⁾ 総カロリー約 800~1,000 kcal のうち脂質を約 50%の割合で含む。

分泌が促進され、本薬の溶解度が上昇したことにより、消化管での本薬の吸収量が増加したことに起因すると考える。004 試験ではカプセル剤が用いられたものの、胆汁酸の分泌促進による溶解度の上昇は、原薬の物理化学的特性に依存すること等から、錠剤においてもカプセル剤と同様に、食後投与で本薬の曝露量は増加すると考える。

6.1.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-4 : 018 試験<20●年●月～●月>)

健康成人 22 例 (PK 解析対象は 22 例) を対象に、本薬の PK に及ぼすプロトンポンプ阻害剤 (エソメプラゾール) の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 100 mg を単回経口投与、又はエソメプラゾール 40 mg を QD で 6 日間経口投与するとともに、本薬 100 mg をエソメプラゾールの投与開始 6 日目に単回経口投与することとされ、各本薬投与の間の休薬期間は 31 日間以上とされた。

その結果、本薬単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.11 [0.976, 1.25] 及び 1.09 [0.980, 1.21] であった。以上より、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に明確な影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.1.2.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2 : 020 試験<20●年●月～●月>)

健康成人 63 例 (PK 解析対象は 63 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 20、40 又は 60 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増加した。投与 24 時間後までの本薬の血漿中濃度は、腸肝循環を示唆する多峰性の推移を示したことから、本薬は腸肝循環する可能性がある、と申請者は説明している。

表16 本薬のPKパラメータ

製剤	n	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max}^{*1} (h)	AUC_{24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
20 mg 錠	21	0.0801 (72)	3.00 (1.00, 120)	0.955 (59)	8.68 (48) *2
40 mg 錠	21	0.195 (56)	3.00 (2.00, 48.0)	2.23 (53)	19.1 (42)
60 mg 錠	21	0.306 (41)	4.00 (2.00, 8.00)	3.60 (33)	29.2 (39) *3

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (範囲)、*2: n=19、*3: n=20

6.2 臨床薬理試験

健康成人及び癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及びリファンピシン又はケトコナゾールとの併用投与時について検討された。また、ロシグリタゾンの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.4-1 : 014 試験<2011 年 3 月～2015 年 3 月>)

進行固形癌患者 43 例 (PK 解析対象は 43 例)²⁷⁾ を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、用量漸増期では本薬 (カプセル剤) 40、60 若しくは

²⁷⁾ 用量漸増期では 23 例 (PK 解析対象は 23 例) が対象とされ、本薬 (カプセル剤) 40、60 及び 80 mg 群、並びに本薬 (錠剤) 40 及び 60 mg 群でそれぞれ 3、6、5、3 及び 6 例であった。また、NSCLC 拡大期では 20 例 (PK 解析対象は 20 例) が対象とされた。

80 mg 又は本薬（錠剤）40 若しくは 60 mg を QD で経口投与、NSCLC 拡大期では本薬（錠剤）60 mg を QD で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬（錠剤）の PK パラメータは表 17 のとおりであった。本薬（錠剤）60 mg 投与時における蓄積率²⁸⁾ は 5.07²⁹⁾ であった。

表 17 本薬（錠剤）の PK パラメータ

投与量 (mg)	投与日 (日)	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{24h} (µg·h/mL)
40	1	3	0.251 (8.3)	4 (2, 4)	4.16 (17.6)
	19	3	1.33 (36.8)	2 (2, 2)	20.0 (25.7)
60 ^{*2}	1	26	0.459 (39.2)	4 (1, 24)	7.00 (26.2)
	19	26	1.97 (28.6)	2 (0, 24)	35.5 (33.3)

幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：用量漸増期と NSCLC 拡大期のデータを併合した結果に基づき算出

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1：012 試験<20●年●月～●月>）

健康成人 8 例（PK 解析対象は 8 例）を対象に、マスバランス等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、¹⁴C 標識体 140 mg を単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 168 時間後までの血漿中において、主に未変化体に加えて、代謝物として 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）、EXEL-1646（一水酸化及び硫酸抱合体）、EXEL-5366（アミド結合加水分解体）及び M8（脱メチル化及びグルクロン酸抱合体）、並びに EXEL-5162（N-オキシド体）が認められた（総放射能の AUC_{168h} に対する割合は、それぞれ 27.2、32.3、25.2、8.7³⁰⁾ 及び 6.5%）。投与 1～72 時間後までの血液中放射能に対する赤血球中放射能の割合は 0.174～12.3%であったことから、本薬及び代謝物は主に血漿に分布することが示された、と申請者は説明している。

投与 48 日後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 27.3 及び 53.8% であった。投与 72 時間後までの尿中において、主な代謝物として M5（脱キノリン及びグルクロン酸抱合体）、M6（脱キノリン及び硫酸抱合体）及び EXEL-5366 が認められ、未変化体は検出されなかった。投与 72 時間後までの糞中において、主に未変化体に加え、代謝物として M11（構造未同定）、M15（脱メチル化体）及び M16（酸化体）が認められた。

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 リファンピシンの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-1：006 試験<20●年●月～●月>）

健康成人 28 例（PK 解析対象は 28 例）を対象に、本薬の PK に及ぼすリファンピシン（CYP3A 誘導剤）の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 140 mg を単回経口投与、又はリファンピシン 600 mg を QD で 31 日間経口投与するとともに、本薬 140 mg をリ

²⁸⁾ 第 1 日目の AUC_{24h} に対する第 19 日目の AUC_{24h} の比。

²⁹⁾ 幾何平均値。

³⁰⁾ EXEL-5366 及び M8 の合計を記載した。

ファンピシンの投与開始 11 日目に単回経口投与することとされ、各本薬投与の間の休薬期間は 42 日間以上とされた。

その結果、本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.08 [0.944, 1.23] 及び 0.230 [0.209, 0.254] であった。以上より、本薬と CYP3A 誘導剤との併用により本薬の曝露量が低下する可能性があり、注意が必要であることから、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

6.2.3.2 ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-2 : 007 試験<2010年●月～●月>)

健康成人 28 例 (PK 解析対象は 28 例) を対象に、本薬の PK に及ぼすケトコナゾール (CYP3A 阻害剤) の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 140 mg を単回経口投与、又はケトコナゾール 400 mg を QD で 27 日間経口投与するとともに、本薬 140 mg をケトコナゾールの投与開始 7 日目に単回経口投与することとされ、各本薬投与の間の休薬期間は 42 日間以上とされた。

その結果、本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.974 [0.831, 1.14] 及び 1.38 [1.25, 1.53] であった。以上より、本薬と CYP3A 阻害剤との併用により本薬の曝露量が増加する可能性があり、注意が必要であることから、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

6.2.3.3 ロシグリタゾンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-3:008 試験<2010年6月～2012年8月>)

根治切除不能な DTC 又は遠隔転移を有する淡明細胞型 RCC 患者 40 例 (PK 解析対象は 32 例) を対象に、ロシグリタゾンの PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 140 mg を第 2～22 日目に QD で経口投与するとともに、第 1 及び 22 日目にロシグリタゾン 4 mg を単回経口投与することとされた。

その結果、ロシグリタゾン単独投与時に対する本薬併用投与時におけるロシグリタゾンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.04 [0.926, 1.17] 及び 1.07 [1.01, 1.13] であった。以上より、ロシグリタゾンとの併用投与に関する注意喚起は不要と考える、と申請者は説明している。

6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1:003 試験<2012年1月～2014年5月>)

軽度 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する患者 16 例 (各 8 例、PK 解析対象は各 8 例)、並びに軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者と被験者背景 (年齢、性別、BMI 及び民族) を対応させた健康成人 10 例 (PK 解析対象は 10 例) を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 60 mg を単回経口投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 18 のとおりであった。軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者と被験者背景を対応させた健康成人に対する①軽度又は②中等度の肝機能障害を有する患者における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.10 [0.824, 1.48] 及び 1.81 [1.21, 2.70]、並びに②0.709 [0.527, 0.954] 及び 1.63 [1.07, 2.47] であった。

表 18 肝機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
軽度又は中等度の肝機能障害患者と被験者背景を対応させた健康成人	10	0.347 (20.5)	4 (2, 5)	31.5 (29)	104 (25.6)	1.91 (29)
軽度肝機能障害患者	8	0.383 (25.3)	3 (1, 8)	57.1 (38.8)	172 (47.9)	1.05 (56.9)
中等度肝機能障害患者	8	0.235 (42.1)	4 (1, 24)	49.5 (52.5)	174 (38)	1.21 (89.2)

幾何平均値 (変動係数%)、* : 中央値 (範囲)

6.2.5 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-2 : 017 試験 < 2012 年 12 月 ~ 2013 年 4 月 >)

軽度及び中等度の腎機能障害³¹⁾を有する患者 20 例 (各 10 例、PK 解析対象は各 10 例)、並びに当該患者のうち最も重症度の高い腎機能障害を有する患者と被験者背景 (年齢、性別及び BMI) を対応させた健康成人 12 例 (PK 解析対象は 10 例) を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 60 mg を単回経口投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 19 のとおりであった。腎機能障害を有する患者と被験者背景を対応させた健康成人に対する①軽度又は②中等度の腎機能障害を有する患者における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.19 [0.916, 1.56] 及び 1.30 [0.988, 1.71]、並びに②1.03 [0.786, 1.34] 及び 1.06 [0.796, 1.40] であった。当該結果に加え、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいこと (6.2.2.1 参照) 等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える、と申請者は説明している。

表 19 腎機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータ

	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} ^{*2} (h)	CL/F ^{*2} (L/h)
腎機能障害患者と被験者背景を対応させた健康成人	10	0.328 (27.8)	4.00 (3.00, 4.03)	30.9 (26.6)	126 ± 27.4	2.02 ± 0.658
軽度腎機能障害患者	10	0.392 (36.1)	4.00 (2.00, 5.00)	40.2 (38.1)	119 ± 34.2	1.59 ± 0.613
中等度腎機能障害患者	10	0.336 (40.4)	4.00 (2.00, 8.00)	32.6 (35.2) ^{*3}	128 ± 42.2 ^{*3}	2.00 ± 0.994 ^{*3}

幾何平均値 (変動係数%)、*1 : 中央値 (範囲)、*2 : 算術平均値 ± 標準偏差、*3 : n=9

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討

海外第 III 相試験 (301 試験) の結果に基づき、血漿中本薬濃度と ΔΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、本薬 140 mg を QD で経口投与した際の血漿中本薬濃度と ΔΔQTcF との間に関連が認められた。また、第 29 日目の C_{max} (1.64 μg/mL) において、ΔΔQTcF の 95%CI の上限値は 16.8 ms と推定された。しかしながら、国内第 II 相試験 (2001 試験)、海外第 II 相試験 (CABOSUN 試験) 及び海外第 III 相試験 (METEOR 試験) における有害事象の発現状況 (7.3.2、7.3.3 及び 7.3.4 参照) 等を考慮すると、本薬を申請用法・用量で投与した際に臨床上問題となる QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.7 PPK 解析

³¹⁾ eGFR (mL/分/1.73 m²) が 60 以上 89 以下では軽度、30 以上 59 以下では中等度と分類された。

海外臨床試験（020 試験及び METEOR 試験）で得られた本薬の PK データ（345 例、1,650 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.0.2）。なお、本薬の PK は、2つの1次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の①CL/F及び②Vc/Fに対する共変量として、それぞれ①年齢、性別、人種、BMI、ヘモグロビン、総ビリルビン、ALT、血清アルブミン、CrCL及び被験者集団の種類（健康成人又はRCC）、並びに②年齢、性別、人種、BMI、ヘモグロビン、血清アルブミン及び被験者集団の種類（健康成人又はRCC）が検討された。その結果、Vc/Fに対する有意な共変量は選択されず、CL/Fに対する有意な共変量として性別及び人種が選択された。各共変量がCL/Fに及ぼす影響については、いずれもCL/Fの個体間変動（46%）の範囲内であったこと等から、当該共変量が本薬のPKに及ぼす影響は限定的であると申請者は説明している。

6.2.8 本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連

海外第Ⅲ相試験（METEOR 試験）から得られたデータに基づき、PPK 解析（6.2.7 参照）により推定された曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

曝露量（イベント発現までの3週間の平均血漿中本薬濃度）とPFSとの関連について、 E_{max} モデルを用いて本薬の用量（20、40及び60mg）別に検討された。その結果、曝露量とPFSとの間に有意な関連が認められ、曝露量の増加に伴い、PFSが延長する傾向が認められた。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

曝露量（イベント発現までの一定期間の平均血漿中本薬濃度）と有害事象（高血圧³²⁾、Grade 1以上の手掌・足底発赤知覚不全症候群、並びにGrade 3以上の疲労又は無力症、悪心又は嘔吐、下痢及び口内炎）の発現率との関連について、線形モデルを用いて本薬の用量（20、40及び60mg）別に検討された。その結果、Grade 3以上の悪心又は嘔吐及び口内炎を除く検討されたすべての有害事象について、曝露量との間に有意な関連が認められ、曝露量の増加に伴いそれらの有害事象の発現率が上昇することが示唆された。

6.2.9 PKの国内外差について

本薬60mgを単回経口投与した際の本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は、海外第Ⅰ相試験（020 試験）と比較して国内第Ⅰ相試験（014 試験）で高値を示した（6.1.2.3及び6.2.1.1参照）。また、投与開始5及び9週目における第1日目の血漿中本薬濃度は、海外第Ⅲ相試験（METEOR 試験、それぞれ1.23及び0.949 $\mu\text{g/mL}$ ）と比較して国内第Ⅱ相試験（2001 試験、それぞれ1.62及び1.04 $\mu\text{g/mL}$ ）で高値を示した。しかしながら、国内第Ⅱ相試験（2001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（METEOR 試験）において本薬の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2及び7.R.3参照）等から、本薬のPKに臨床上問題となる国内外差は認められないと考える、と申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

³²⁾ 収縮期血圧が160 mmHg 超又は拡張期血圧が100 mmHg 超と定義された。

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 食事の影響について

申請者は、本薬の投与時期について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（004 試験）の結果、本薬の曝露量は空腹時投与と比較して食後投与で増加することが示唆された（6.1.2.1 参照）。また、国内第 II 相試験（2001 試験）及び海外第 III 相試験（METEOR 試験）において、本薬の投与時期を「食事の 1 時間前又は食事の 2 時間以上後」と規定することにより、本薬の臨床的有用性が示された。以上より、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間は本薬の投与を避ける旨を注意喚起する（7.R.5.1 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。なお、用法・用量については、臨床試験における本薬の有効性及び安全性の試験成績を考慮した上で「7.R.5 用法・用量について」の項に記載する。

6.R.2 市販予定製剤の 20 mg 錠と 60 mg 錠との間の生物学的同等性について

申請者は、市販予定製剤の 20 mg 錠と 60 mg 錠との間の生物学的同等性について、以下のように説明している。

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）に基づき溶出試験を実施した結果、20 mg 錠と 60 mg 錠との間で溶出挙動の同等性は示されなかった。上記のガイドラインでは、両製剤間の溶出挙動の同等性が示されなかった場合には、ヒトを対象とした生物学的同等性試験を実施する旨が規定されているが、下記の理由等から、当該生物学的同等性試験を実施することは困難であると考えらる。

- 健康成人を対象に本薬 60 mg を単回経口投与した海外第 I 相試験（020 試験、6.1.2.3 参照）及び当該試験と同程度の曝露量³³⁾ が得られた海外第 I 相試験（016 試験）で認められた有害事象（7.3.16 及び 7.3.13 参照）等を考慮すると、健康成人を対象とした本薬の臨床試験を追加で実施することには安全性の観点から懸念があると考えらる。
- 海外第 I 相試験（016 試験及び 010 試験）における本薬の PK の個体内変動等を考慮すると、20 mg 錠と 60 mg 錠との間の生物学的同等性試験を実施するために必要な症例数は 100 例程度と算出され、癌患者を対象に当該試験を実施する場合には、組入れに長期間を要することが想定されること。

機構は、①本薬の臨床使用時における 20 mg 錠の必要性及び②20 mg 錠と 60 mg 錠の互換使用について説明を求め、申請者はそれぞれ以下のように回答した。

- ① 国内第 II 相試験（2001 試験）及び海外第 III 相試験（METEOR 試験）において、有害事象の発現によ

³³⁾ 海外第 I 相試験（020 試験）において、本薬 60 mg を単回経口投与した際の本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} （算術平均値）は、それぞれ 0.343 $\mu\text{g/mL}$ 及び 3.88 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、健康成人を対象に 2 種類のカプセル剤の PK 等を検討することを目的とした海外第 I 相試験（016 試験）において、本薬 80 mg を単回経口投与した際の本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} （算術平均値）は、N-1 結晶形及び N-2 結晶形を約 1 : 1 の割合で含有する 80 mg カプセルの投与群でそれぞれ 0.330 $\mu\text{g/mL}$ 及び 4.37 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、主に N-2 結晶形を含有する 80 mg カプセルの投与群でそれぞれ 0.294 $\mu\text{g/mL}$ 及び 3.98 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

り本薬を減量する際には 20 mg 錠を使用して本薬 20 又は 40 mg を QD で投与する旨が規定され、それぞれ 86% (30/35 例) 及び 64% (211/331 例) の患者に 20 mg 錠が投与された。当該状況を考慮すると、本薬の臨床使用時においても有害事象の発現時等に本薬を減量して使用することが想定されることから、20 mg 錠の必要性は高いと考える。

- ② 20 mg 錠と 60 mg 錠の互換使用について、両製剤間の生物学的同等性が示されていないことから、推奨されないと考える。したがって、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、本薬 60 mg 投与時には 20 mg 錠を使用しない旨を注意喚起する (7.R.5.1 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.3 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (003 試験) の結果、健康成人と比較して軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者で本薬の AUC_{inf} が増加した (6.2.4 参照)。当該結果等を考慮すると、肝機能障害を有する患者に対して本薬を投与する場合には、本薬の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれる可能性があることから、投与に際して十分に注意が必要である。したがって、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項において、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者で本薬の曝露量が増加するとの報告があり、重度の肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施されていない旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

海外第 I 相試験 (003 試験) の結果に加え、曝露量と安全性との関連 (6.2.8.2 参照) を考慮すると、肝機能障害を有する患者に対して本薬を投与する場合には、本薬の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれる可能性があることから、本薬の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、有害事象の発現に十分注意する必要がある。したがって、海外第 I 相試験 (003 試験) で得られた本薬の PK に及ぼす肝機能障害の影響を含め、当該内容について、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項等で注意喚起することが適切であると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 20 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国内第 II 相試験 1 試験、海外第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、表 20 に示す海外第 I 相試験 12 試験、海外第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験の計 14 試験が提出された。

表 20 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	014 試験	I	進行固形癌患者	43 ①23 ②20	用量漸増パート： ① 本薬（カプセル剤）40、60 若しくは 80 mg 又は本薬（錠剤）40 若しくは 60 mg を空腹時に QD 経口投与 NSCLC 拡大パート： ② 本薬（錠剤）60 mg を空腹時に QD 経口投与	安全性 忍容性
		2001 試験	II	血管新生阻害剤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 RCC 患者	35	本薬（錠剤）60 mg を空腹時に QD 経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	CABOSUN 試験	II	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 RCC 患者	157 ①79 ②78	① 本薬（錠剤）60 mg を空腹時に QD 経口投与 ② 6 週間を 1 サイクルとして、スニチニブ 50 mg を 4 週間空腹時に QD 経口投与後、2 週間休薬	有効性 安全性
		METEOR 試験	III	血管新生阻害剤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 RCC 患者	658 ①330 ②328	① 本薬（錠剤）60 mg を空腹時に QD 経口投与 ② エベロリムス 10 mg を空腹時に QD 経口投与	有効性 安全性
参考	海外	001 試験	I	進行固形癌患者	<用量漸増パート> 56 <MTD 拡大パート*1> > 35	用量漸増パート： ・ コホート 1～5：本薬（散剤）0.064～1.02 mg/kg を単回投与し、3 日間休薬後、2 週間を 1 サイクルとして、本薬（散剤）0.064～1.02 mg/kg を 5 日間 QD 経口投与後、9 日間休薬 ・ コホート 6～9：2 週間を 1 サイクルとして、本薬（散剤）2.05～9.22 mg/kg を 5 日間 QD 経口投与後、9 日間休薬 ・ コホート 10 及び 11：本薬（散剤）140 mg 又は 212 mg を QD 経口投与 ・ コホート 12 及び 13：本薬（カプセル剤）140 mg 又は 200 mg を QD 経口投与 MTD 拡大パート： ・ コホート 99：本薬（カプセル剤）140 mg を QD 経口投与	安全性 忍容性 PK
		003 試験	I	健康成人又は肝機能障害を有する患者	26	本薬（カプセル剤）60 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		004 試験	I	健康成人	56	本薬（カプセル剤）140 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与後、29 日目以降にクロスオーバー投与	PK
		006 試験	I	健康成人	28	① 第 1 投与期：本薬（カプセル剤）140 mg を空腹時に単回経口投与 ② 第 2 投与期：リファンピシン 600 mg を第 1～31 日目に空腹時に QD 経口投与するとともに、本薬（カプセル剤）140 mg を第 11 日目に空腹時に単回経口投与	PK
		007 試験	I	健康成人	28	① 第 1 投与期：本薬（カプセル剤）140 mg を空腹時に単回経口投与 ② 第 2 投与期：ケトコナゾール 400 mg を第 1～27 日目に空腹時に QD 経口投与するとともに、本薬（カプセル剤）140 mg を第 7 日目に空腹時に単回経口投与	PK
		008 試験	I	根治切除不能な DTC 又は遠隔転移を有する淡明細胞型 RCC 患者	40	ロシグリタゾン 4 mg を第 1 及び 22 日目に空腹時に経口投与するとともに、本薬（カプセル剤）140 mg を第 2 日目から空腹時に QD 経口投与	PK
		010 試験	I	健康成人	77	本薬（錠剤）又は本薬（カプセル剤）140 mg を空腹時に単回経口投与後、31 日目以降にクロスオーバー投与	PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		012 試験	I	健康成人	8	¹⁴ C 標識体 140 mg (液剤) を空腹時に単回経口投与	PK
		016 試験	I	健康成人	53	本薬 (●●● 結晶形と ●●● 結晶形の比率が約 1:1 の混合物を含有する硬ゼラチンカプセル剤) 又は本薬 (主に ●●● 結晶形を含有する硬ゼラチンカプセル剤) 80 mg を空腹時に単回経口投与後、29 日目以降にクロスオーバー投与	PK
		017 試験	I	健康成人又は腎機能障害を有する患者	32	本薬 (カプセル剤) 60 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		018 試験	I	健康成人	22	① 第 1 投与期：本薬 (錠剤) 100 mg を空腹時に単回経口投与 ② 第 2 投与期：エソメプラゾール (徐放カプセル剤) 40 mg を第 1～6 日目に空腹時に QD 経口投与するとともに、本薬 (錠剤) 100 mg を第 6 日目に空腹時に単回経口投与	PK
		020 試験	I	健康成人	63	本薬 (錠剤) 20、40 又は 60 mg を空腹時に QD 経口投与	PK
		203 試験	II	進行固形癌患者*2	導入期： ①526 非盲検継続 投与期： 135 ②67 ③68	導入期： ① 本薬 (カプセル剤) 100 mg を空腹時に QD 経口投与 非盲検継続投与期： ② 本薬 (カプセル剤) 100 mg を空腹時に QD 経口投与 ③ プラセボを空腹時に QD 経口投与	有効性 安全性
		301 試験	III	切除不能な局所進行又は転移を有する MTC 患者	330 ①219 ②111	① 本薬 (カプセル剤) 140 mg を空腹時に QD 経口投与 ② プラセボを空腹時に QD 経口投与	有効性 安全性

*1：MTD 拡大パートでは、用量漸増パートのコホート 12 に組み入れられ、本薬 (カプセル剤) 140 mg が投与された患者 6 例も組み入れられた、*2：CRPC、悪性黒色腫、NSCLC、膵癌、胃又は食道胃接合部癌、肝細胞癌、小細胞肺癌、卵巣癌、並びに乳癌の 9 つの癌腫の患者が組み入れられた

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.4-1：014 試験<2011 年 3 月～2015 年 3 月>)

進行固形癌患者 (目標症例数は用量漸増パート：30 例、NSCLC 拡大パート：25 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増パートでは本薬 (カプセル剤) 40、60 及び 80 mg 又は本薬 (錠剤) 40 及び 60 mg を空腹時に QD 経口投与、NSCLC 拡大パートでは本薬 (錠剤) 60 mg を空腹時に QD 経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 43 例 (用量漸増パート 23 例、NSCLC 拡大パート 20 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

用量漸増パート³⁴⁾の本薬投与開始後 29 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、本薬（カプセル剤）については、60 mg コホートの 1/6 例（Grade 3 の高血圧）及び 80 mg コホートの 1/5 例（Grade 3 の高血圧）に DLT が認められ、本薬（カプセル剤）の MTD は 60 mg QD 投与とされた。本薬（錠剤）については、60 mg コホートの 1/6 例（Grade 2 のタンパク尿及び Grade 3 の静脈血栓症）に DLT が認められ、本薬（錠剤）の RP2D は 60 mg QD 投与とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、用量漸増パートでは認められず、NSCLC 拡大パートでは 1/20 例（5.0%）に認められた。死因は呼吸不全であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.1.2 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 2001 試験<2017 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 10 月 23 日] >)

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 RCC 患者（目標症例数 : 35 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 19 施設で実施された。

用法・用量は、本薬（錠剤）60 mg を空腹時に QD 経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 35 例全例が有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率とされ、閾値奏効率は 3% と設定された³⁵⁾。

有効性について、本試験の主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率の結果（2018 年 10 月 23 日データカットオフ）は、表 21 のとおりであった。

**表 21 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象集団、IRC 判定、2018 年 10 月 23 日データカットオフ)**

最良総合効果	例数 (%)
	35 例
CR	0
PR	7 (20.0)
SD	23 (65.7)
PD	4 (11.4)
Missing	1 (2.9)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI*] (%))	7 (20.0 [9.8, 34.3])

* : 正確法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、1/35 例（2.9%）に認められた。死因は疾患進行であり、本薬との因果関係は否定された。

³⁴⁾ DLT 評価期間終了後に 80 mg コホートに組み入れられた 2 例において、本薬の減量又は休薬に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群が認められたことから、当該コホートに新たに 2 例が組み入れられた。その後、80 mg コホートに最初に登録した 3 例の PK データから、日本人患者では、外国人患者と比較して本薬の曝露量が高くなる可能性が示唆されたことから、80 mg コホートに追加された 2 例における本薬の用量が 60 mg に減量されるとともに、60 mg コホートに新たに 3 例を組み入れることとされた。

³⁵⁾ METEOR 試験の本薬群及びエベロリムス群における RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) が、それぞれ 17 [13, 22] 及び 3 [2, 6] であったことを参考に、閾値奏効率は 3% と設定された。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : CABOSUN 試験<2013年7月~2017年1月>)

化学療法歴のない IMDC リスク分類が intermediate/poor リスクの根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者 (目標症例数 : 150 例) を対象に、本薬とスニチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が海外 77 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬 (錠剤) 60 mg を空腹時に QD で経口投与、スニチニブ群では 6 週間を 1 サイクルとして、スニチニブ 50 mg を空腹時に QD で 4 週間経口投与した後、2 週間休薬することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 157 例 (本薬群 79 例、スニチニブ群 78 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 7 例 (本薬群 1 例、スニチニブ群 6 例) を除く 150 例 (本薬群 78 例、スニチニブ群 72 例) が安全性の解析対象とされた。

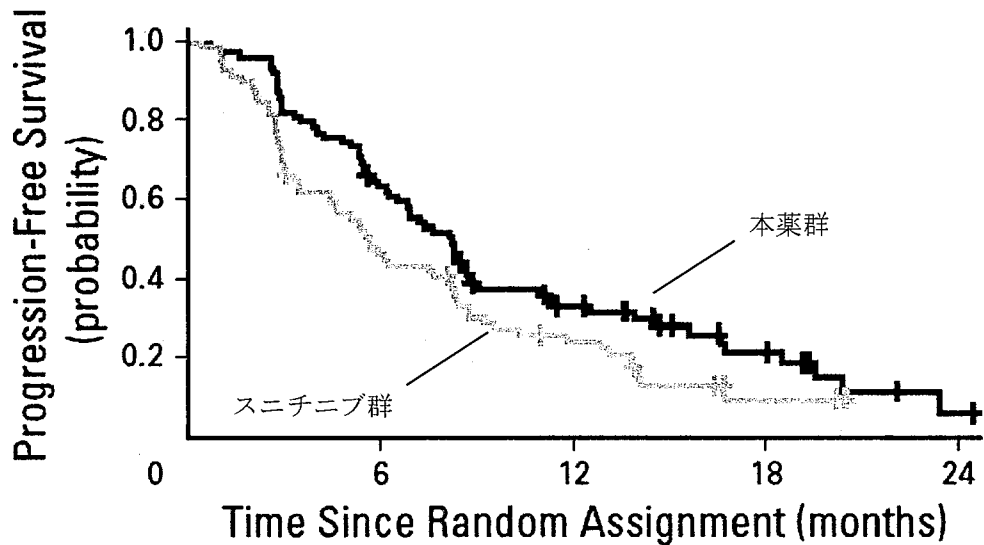
本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による PFS とされ、無益性評価を目的とした中間解析が計画された。中間解析は PFS に関する 62 件のイベントが観察された時点、最終解析は PFS に関する 123 件のイベントが観察された時点で実施する計画とされた。

有効性について、PFS の最終解析 (2016 年 4 月 11 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 22 及び図 2 のとおりであり、スニチニブ群に対する本薬群の優越性の評価において、事前に設定された有効性判断基準を満たした。

表 22 PFS の最終解析結果 (ITT 集団、治験責任医師判定、2016 年 4 月 11 日データカットオフ)

	本薬群	スニチニブ群
例数	79	78
イベント数 (%)	62 (78.5)	61 (78.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.2 [6.2, 8.8]	5.6 [3.4, 8.1]
ハザード比 [95%CI] *1		0.66 [0.46, 0.95]
p 値 (片側) *2		0.012*3

*1 : IMDC リスク分類 (intermediate、poor) 及びベースライン時の骨転移 (有、無) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : IMDC リスク分類 (intermediate、poor) 及びベースライン時の骨転移 (有、無) を層別因子とした層別 log-rank 検定、*3 : 有意水準 (片側) 0.12



No. at risk		79	49	22	9	1
本薬群		79	49	22	9	1
スニチニブ群		78	32	15	3	0

図2 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、治験責任医師判定、2016年4月11日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群4/78例(5.1%)、スニチニブ群8/72例(11.1%)に認められた。疾患進行による死亡(本薬群1例³⁶⁾、スニチニブ群1例)を除く患者の死因は、本薬群で敗血症、詳細不明の死亡及び急性腎不全各1例、スニチニブ群で呼吸不全2例、完全な無気肺/呼吸不全、敗血症、交通事故、血管障害及び突然死各1例であり、うち、本薬群の敗血症及び急性腎不全各1例、スニチニブ群の呼吸不全、敗血症、血管障害及び突然死各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : METEOR 試験<2013年8月~2016年10月>)

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RCC患者(目標症例数:650例)を対象に、本薬とエベロリムスの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化試験が海外173施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、本薬(錠剤)60mgを空腹時にQDで経口投与、エベロリムス群ではエベロリムス10mgを空腹時にQDで経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された658例(本薬群330例、エベロリムス群328例)全例がITT集団とされ、うち、最初は無作為化された375例(本薬群187例、エベロリムス群188例)が有効性の解析対象とされた。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった5例(本薬群0例、エベロリムス群5例)を除く653例³⁷⁾(本薬群331例、エベロリムス群322例)が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1に基づくIRC判定によるPFSとされ、PFSの主要解析は、有効性解析対象集団において259件のイベントが観察された時点で実施することとされた。

³⁶⁾ 疾患進行による死亡と判定されたものの、後日、治験責任医師により空腸穿孔による死亡と判定され、本薬との因果関係が否定されなかった。

³⁷⁾ エベロリムス群に割り付けられたものの、調剤時の過誤により本薬が投与された1例は本薬群として取り扱われた。

有効性について、PFSの主要解析の結果（2015年5月22日データカットオフ）及びKaplan-Meier曲線は、表23及び図3のとおりであり、エベロリムス群に対する本薬群の優越性が検証された。

表23 PFSの主要解析結果（有効性解析対象集団、IRC判定、2015年5月22日データカットオフ）

	本薬群	エベロリムス群
例数	187	188
イベント数 (%)	121 (64.7)	126 (67.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.4 [5.6, 9.1]	3.8 [3.7, 5.4]
ハザード比 [95%CI] *1	0.59 [0.46, 0.76]	
p値 (両側) *2	<0.001*3	

*1：血管新生阻害剤による前治療歴（1、2以上）及びMSKCCリスク分類（0、1、2又は3）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2：血管新生阻害剤による前治療歴（1、2以上）及びMSKCCリスク分類（0、1、2又は3）を層別因子とした層別log-rank検定、*3：有意水準（両側）0.05

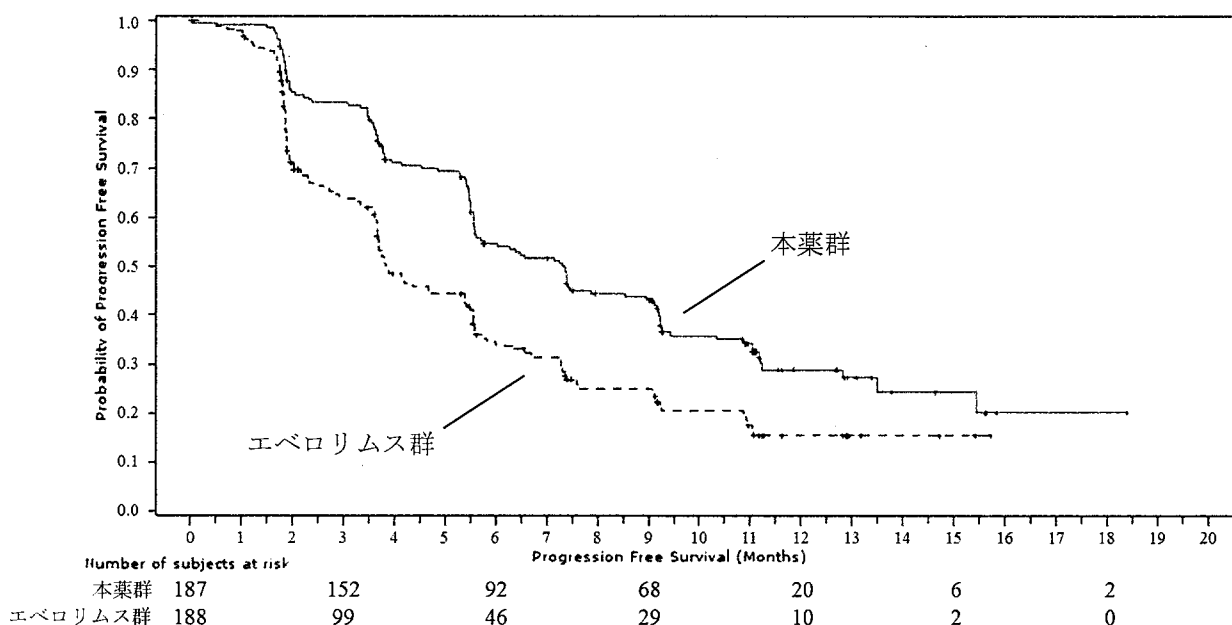


図3 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（有効性解析対象集団、IRC判定、2015年5月22日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群21/331例（6.3%）、エベロリムス群23/322例（7.1%）に認められた。疾患進行による死亡（本薬群12例、エベロリムス群11例）を除く患者の死因は、本薬群で詳細不明の死亡3例、胸膜感染、全身健康状態低下、肺炎、処置後出血、心不全及び尿路性敗血症各1例、エベロリムス群で誤嚥性肺炎3例、胸水症2例、呼吸不全、アスペルギルス感染、全身健康状態低下、循環虚脱、消化管穿孔、肺炎及び多臓器不全各1例であり、うち、本薬群の詳細不明の死亡1例、エベロリムス群の誤嚥性肺炎及びアスペルギルス感染各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人、根治切除不能なDTC患者、遠隔転移を有する淡明細胞型RCC患者、肝機能障害を有する患者等を対象とした以下の臨床薬理試験11試験が提出された（6.2参照）。治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は2例に認められ（008試験2/40例（5.0%））、死因は疾患進行及び咯血/瘻孔各1例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

- 7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : 003 試験<2012 年 1 月~2014 年 5 月>)
- 7.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-1 : 004 試験<20●●年●月~20●●年●月>)
- 7.2.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-1 : 006 試験<20●●年●月~20●●年●月>)
- 7.2.1.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-2 : 007 試験<20●●年●月~20●●年●月>)
- 7.2.1.5 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.4-3 : 008 試験<2010 年 6 月~2012 年 8 月>)
- 7.2.1.6 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-1 : 010 試験<20●●年●月~20●●年●月>)
- 7.2.1.7 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 012 試験<20●●年●月~20●●年●月>)
- 7.2.1.8 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2-2 : 016 試験<20●●年●月~20●●年●月>)
- 7.2.1.9 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-2 : 017 試験<2012 年 12 月~2013 年 4 月>)
- 7.2.1.10 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-4 : 018 試験<20●●年●月~20●●年●月>)
- 7.2.1.11 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2 : 020 試験<20●●年●月~20●●年●月>)

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.4-2 : 001 試験<2005 年 9 月~2012 年 7 月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 77 例) を対象に、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬が投与された 85 例 (用量漸増パート³⁸⁾ 56 例、MTD 拡大パート 35 例) が安全性の解析対象とされた。なお、用量漸増パートのコホート 12 に組み入れられ、本薬 (カプセル剤) 140 mg QD が投与された患者 6 例は MTD 拡大パートにも組み入れられた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、用量漸増パートでは 4/56 例 (7.1%)、MTD 拡大パート 2/35 例 (5.7%) に認められた。疾患進行による死亡例 (用量漸増パート 4 例、MTD 拡大パート 1 例) を除く患者の死因は心肺停止 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.2 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.4-3 : 203 試験<2009 年 9 月~2013 年 5 月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 1,800 例 (9 つの各癌腫毎に 200 例)) を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 42 施設で実施された。

本試験に登録され、本薬が投与された 526 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、62/526 例 (11.8%) に認められた。疾患進行による死亡例 50 例を除く患者の死因は、肺炎、呼吸不全及び死亡各 2 例、出血、腸管穿孔、腹膜炎、胃腸出血、腸管皮膚瘻及び敗血症性ショック各 1 例であり、うち、呼吸不全、死亡、出血、腸管穿孔、胃腸出血及び腸管皮膚瘻各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.3 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.4-4 : 301 試験<2008 年 9 月~2014 年 8 月>)

根治切除不能な MTC 患者 (目標症例数 : 315 例) を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 90 施設で実施された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 323 例 (本薬群 214 例、プラセボ群 109 例) が安全性の解析対象とされた。

³⁸⁾ 用量漸増パートのコホート 13 において、本薬 (カプセル剤) 200 mg QD 投与された 2/5 例 (Grade 3 の手掌・足底発赤知覚不全症候群及び AST 増加各 1 例) に DLT が認められ、本薬 (カプセル剤) 140 mg QD が MTD と決定された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 29/214 例 (13.6%)、プラセボ群 9/109 例 (8.3%) に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬群 13 例、プラセボ群 6 例) を除く患者の死因は、本薬群の呼吸不全及び気管支肺炎各 2 例、全身健康状態低下、食道出血、突然死、出血、敗血症性ショック、敗血症/多臓器不全、誤嚥性肺炎、後天性気管食道瘻、心肺不全、急性呼吸不全、食道瘻及び死亡各 1 例、プラセボ群のショック、急性呼吸窮迫症候群及び肺炎/全身健康状態低下各 1 例であり、うち、本薬群の気管支肺炎、食道出血、突然死、出血、敗血症/多臓器不全、後天性気管食道瘻、心肺不全、急性呼吸不全、食道瘻及び死亡各 1 例、プラセボ群の肺炎/全身健康状態低下 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、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 RCC 患者を対象に、本薬とエベロリムスの有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第 III 相試験 (METEOR 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における有効性及び安全性については、METEOR 試験と同様の患者を対象とした国内第 II 相試験 (2001 試験) を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、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 RCC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、METEOR 試験の対照群としてエベロリムスを設定した理由について、以下のように説明している。

METEOR 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.1.2013) 等において、METEOR 試験の対象患者に対して、エベロリムスの高い有効性が認められた旨の報告 (Lancet 2008; 372: 449-56) に基づき、エベロリムスが推奨されていたことから、METEOR 試験の対照群としてエベロリムスを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、METEOR 試験における主要評価項目の適切性について、以下のように説明している。

根治切除不能又は転移性の RCC 患者において、PFS を延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えことから、METEOR 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

また、申請者は、METEOR 試験における有効性の評価結果について、以下のように説明している。

主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による PFS について、エベロリムス群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.2.2 参照)。

また、PFSの主要解析において統計学的な有意差が認められた場合には、副次評価項目とされたITT集団におけるOS及び奏効率について仮説検定を実施することとされた。OSについては、試験開始時点では有効性の評価を目的とした中間解析をPFSの主要解析時点で実施し、最終解析は、OSに関する408件のイベントが観察された時点で実施することとされた。OSの中間解析(2015年5月22日データカットオフ)の結果、エベロリムス群に対する本薬群のハザード比[95%CI]は0.68[0.51,0.90](層別log-rank検定、p値(両側)=0.006、有意水準(両側)0.0019)であり、OSについて統計学的な有意差が認められなかった。しかしながら、エベロリムス群と比較して本薬群でOSの延長傾向が認められたことから、OSの2回目の中間解析が追加され、当該解析は本試験に最後に登録された患者が12カ月観察された時点で実施することとされた(統計解析計画書第3版(2015年10月6日付け))。副次評価項目間の検定の多重性の調整にはBonferroni法が用いられ、OS及び奏効率へ割り当てられる有意水準(両側)はそれぞれ4及び1%とされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされた。

副次評価項目とされたOSについて、2回目の中間解析(2015年12月31日データカットオフ)の結果、エベロリムス群に対する本薬群のハザード比[95%CI]は0.67[0.53,0.83](層別log-rank検定、p値(両側)=0.0003、有意水準(両側)0.0163)であった。また、試験開始時点で計画されていた最終解析(2016年10月2日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、表24及び図4のとおりであった。

表24 OSの最終解析結果(ITT集団、2016年10月2日データカットオフ)

	本薬群	エベロリムス群
例数	330	328
イベント数(%)	198(60.0)	232(70.7)
中央値[95%CI](カ月)	21.4[18.6,23.5]	17.1[14.9,18.9]
ハザード比[95%CI]*1		0.70[0.58,0.85]
p値(両側)*2		0.0002*3

*1: 血管新生阻害剤による前治療歴数(1、2以上)及びMSKCC予後リスク分類(0、1、2又は3)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2: 血管新生阻害剤による前治療歴数(1、2以上)及びMSKCCリスク分類(0、1、2又は3)を層別因子とした層別log-rank検定、*3: 有意水準(両側)0.0337

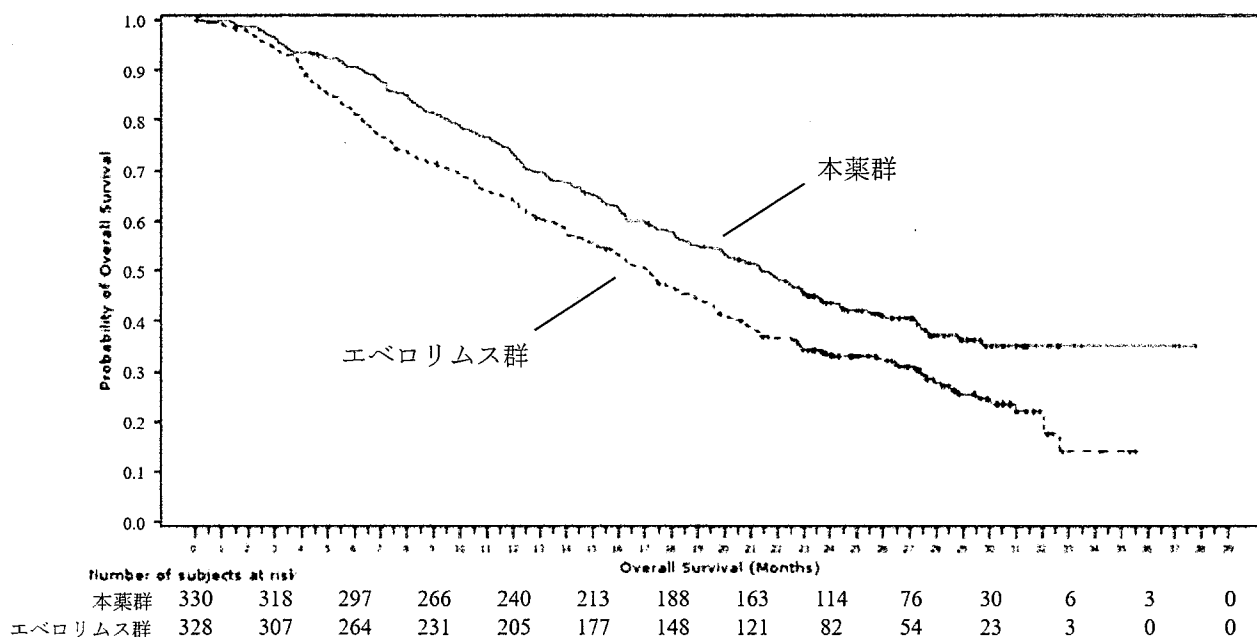


図4 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2016年10月2日データカットオフ)

さらに、申請者は、日本人患者を対象とした2001試験における有効性の評価結果について、以下のよう

に説明している。
 主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づくIRC判定による奏効率 [90%CI] (%) は20.0 [9.8, 34.3] であり、90%CIの下限値が事前に設定された閾値 (3%) を上回ったこと (7.1.1.2 参照) 等から、日本人患者においても本薬投与の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

根治切除不能又は転移性の淡明細胞型RCC患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであり、METEOR試験の主要評価項目としてOSを設定することが適切であった。しかしながら、当該患者において、PFSが延長することは効果の大きさ等によっては一定の臨床的意義があると考えることから、本薬の有効性については、METEOR試験において主要評価項目とされたPFSの結果に加えて、OSの結果を確認し、総合的に評価することが適切であると判断した。

その結果、METEOR試験及び2001試験において下記の成績が得られたこと等から、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型RCC患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされたPFSについて、エベロリムス群に対する本薬群の優越性が検証され、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 副次評価項目とされたOSについて、エベロリムス群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められたこと。
- 2001試験において一定の奏効が認められたこと。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、根治切除不能又は転移性のRCC患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、高血圧、腎機能障害、骨髄抑制、創傷治癒合併症、肺炎、肝機能障害、下痢、手

掌・足底発赤知覚不全症候群、消化管穿孔・瘻孔、出血、可逆性後白質脳症候群、骨壊死、血栓塞栓症、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、ILD、横紋筋融解症、皮膚障害（手掌・足底発赤知覚不全症候群を除く）、胆嚢炎及び副腎機能障害であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした比較試験である METEOR 試験及び CABOSUN 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

METEOR 試験及び CABOSUN 試験における安全性の概要は表 25 のとおりであった。

表 25 安全性の概要 (METEOR 試験及び CABOSUN 試験)

	例数 (%)			
	METEOR 試験		CABOSUN 試験*	
	本薬群 331 例	エベロリムス群 322 例	本薬群 78 例	スニチニブ群 72 例
全有害事象	331 (100)	321 (99.7)	75 (96.2)	71 (98.6)
Grade 3 以上の有害事象	267 (80.7)	222 (68.9)	56 (71.8)	54 (75.0)
死亡に至った有害事象	21 (6.3)	23 (7.1)	4 (5.1)	8 (11.1)
重篤な有害事象	162 (48.9)	154 (47.8)	38 (48.7)	37 (51.4)
投与中止に至った有害事象	50 (15.1)	38 (11.8)	—	—
休薬に至った有害事象	246 (74.3)	195 (60.6)	—	—
減量に至った有害事象	210 (63.4)	82 (25.5)	—	—

*: 有害事象に対する治験薬の処置 (投与中止、休薬、減量)、転記、発現日及び消失日に関する情報は収集されなかった

METEOR 試験において、エベロリムス群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (本薬群 249 例 (75.2%)、エベロリムス群 95 例 (29.5%)、以下、同順)、疲労 (198 例 (59.8%)、155 例 (48.1%))、悪心 (175 例 (52.9%)、94 例 (29.2%))、食欲減退 (161 例 (48.6%)、116 例 (36.0%))、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (145 例 (43.8%)、19 例 (5.9%))、高血圧 (123 例 (37.2%)、26 例 (8.1%))、嘔吐 (116 例 (35.0%)、50 例 (15.5%))、体重減少 (115 例 (34.7%)、43 例 (13.4%))、味覚障害 (81 例 (24.5%)、29 例 (9.0%))、甲状腺機能低下症 (76 例 (23.0%)、3 例 (0.9%))、発声障害 (72 例 (21.8%)、17 例 (5.3%))、AST 増加 (61 例 (18.4%)、22 例 (6.8%))、ALT 増加 (56 例 (16.9%)、22 例 (6.8%)) 及び低マグネシウム血症 (56 例 (16.9%)、5 例 (1.6%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 (51 例 (15.4%)、12 例 (3.7%))、下痢 (44 例 (13.3%)、8 例 (2.5%)) 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 (28 例 (8.5%)、3 例 (0.9%))、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢 (80 例 (24.2%)、8 例 (2.5%))、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (47 例 (14.2%)、5 例 (1.6%))、疲労 (43 例 (13.0%)、19 例 (5.9%))、悪心 (30 例 (9.1%)、7 例 (2.2%))、食欲減退 (26 例 (7.9%)、4 例 (1.2%))、嘔吐 (26 例 (7.9%)、4 例 (1.2%)) 及び高血圧 (19 例 (5.7%)、0 例)、発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、下痢 (59 例 (17.8%)、3 例 (0.9%))、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (41 例 (12.4%)、2 例 (0.6%))、疲労 (38 例 (11.5%)、11 例 (3.4%)) 及び高血圧 (25 例 (7.6%)、

0例)であり、発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

CABOSUN 試験において、スニチニブ群と比較して本薬群で発現率が10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢(本薬群:57例(73.1%)、スニチニブ群:39例(54.2%)、以下、同順)、高血圧(52例(66.7%)、32例(44.4%))、AST増加(47例(60.3%)、22例(30.6%))、ALT増加(43例(55.1%)、20例(27.8%))、食欲減退(37例(47.4%)、23例(31.9%))、味覚異常(32例(41.0%)、21例(29.2%))、体重減少(25例(32.1%)、12例(16.7%))、消化不良(21例(26.9%)、12例(16.7%))、甲状腺機能低下症(18例(23.1%)、4例(5.6%))、低マグネシウム血症(17例(21.8%)、8例(11.1%))、発声障害(17例(21.8%)、1例(1.4%))、皮膚乾燥(15例(19.2%)、6例(8.3%))、脱毛症(14例(17.9%)、2例(2.8%))、ざ瘡様皮膚炎(12例(15.4%)、2例(2.8%))及び塞栓症(9例(11.5%)、1例(1.4%))であった。同様に、発現率が5%以上高かった Grade3以上の有害事象は、高血圧(22例(28.2%)、15例(20.8%))、塞栓症(6例(7.7%)、0例)、疼痛(4例(5.1%)、0例)、ALT増加(4例(5.1%)、0例)及び失神(4例(5.1%)、0例)、発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、塞栓症(7例(9.7%)、0例)であり、発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

なお、本薬の安全性プロファイルについて、血管新生阻害剤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 RCC 患者を対象とした比較試験である METEOR 試験と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 RCC 患者を対象とした比較試験である CABOSUN 試験との間で明確な差異はないと考える。

また、申請者は、METEOR 試験の本薬群及び 2001 試験の成績を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

METEOR 試験の本薬群及び 2001 試験における安全性の概要は表 26 のとおりであった。

表 26 安全性の概要 (METEOR 試験及び 2001 試験)

	例数 (%)	
	METEOR 試験 本薬群 331 例	2001 試験 35 例
全有害事象	331 (100)	35 (100)
Grade 3 以上の有害事象	269 (81.0)	24 (68.6)
死亡に至った有害事象	33 (10.0)	1 (2.9)
重篤な有害事象	162 (48.9)	9 (25.7)
投与中止に至った有害事象	50 (15.0)	2 (5.7)
休薬に至った有害事象	246 (74.0)	27 (77.1)
減量に至った有害事象	210 (63.0)	30 (85.7)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった全 Grade の有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群(日本人患者22例(62.9%)、外国人患者145例(43.8%)、以下、同順)、口内炎(14例(40.0%)、73例(22.1%))、タンパク尿(14例(40.0%)、51例(15.4%))、肝機能異常(14例(40.0%)、0例)、倦怠感(9例(25.7%)、8例(2.4%))、アミラーゼ増加(5例(14.3%)、14例(4.2%))及び癌疼痛(5例(14.3%)、0例)であった。同様に、発現率が5%以上高かった Grade3以上の有害事象は、食欲減退(3例(8.6%)、10例(3.0%))、タンパク尿(3例(8.6%)、10例(3.0%))、リパーゼ増加(3例(8.6%)、9例(2.7%))及び肝機能異常(3例(8.6%)、0例)、発現率が5%以

上高かった休薬に至った有害事象は、タンパク尿（7例（20.0%）、17例（5.1%））、肝機能異常（6例（17.1%）、0例）、AST増加（4例（11.4%）、7例（2.1%））及び発熱（3例（8.6%）、5例（1.5%））、発現率が5%以上高かった減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（9例（25.7%）、41例（12.4%））、タンパク尿（8例（22.9%）、10例（3.0%））、肝機能異常（6例（17.1%）、0例）、AST増加（5例（14.3%）、7例（2.1%））、ALT増加（3例（8.6%）、9例（2.7%））、発熱（2例（5.7%）、1例（0.3%））及び血中甲状腺刺激ホルモン増加（2例（5.7%）、0例）であり、発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

METEOR 試験及び CABOSUN 試験において、対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象（高血圧、AST 増加、ALT 増加、下痢及び手掌・足底発赤知覚不全症候群）は、本薬投与により発現する事象として特に注意が必要であり、当該事象の発現状況については、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、2001 試験において検討された日本人の患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、現時点において本薬の安全性に明確な国内外差は認められておらず、休薬、減量、投与中止等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。なお、本薬の安全性について、前治療歴の有無で明確な差異はないと判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者において死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められていないこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象の大部分は Grade 2 以下であったこと。

機構は、以下の項では、METEOR 試験及び 2001 試験における安全性の結果を基に、METEOR 試験において対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象、METEOR 試験の本薬群と比較して 2001 試験で発現率が高かった有害事象及び本薬と同様の作用機序を有する薬剤（スニチニブ、パゾパニブ等）で注意が必要とされている有害事象に着目して検討を行った。

7.R.3.2 高血圧

申請者は、本薬投与による高血圧について、以下のように説明している。

高血圧として、MedDRA SMQ の「高血圧（狭域）」³⁹⁾ に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験における高血圧の発現状況は表 27 のとおりであった。

³⁹⁾ MedDRA ver.21.0 の場合、MedDRA SMQ の「高血圧（狭域）」（MedDRA ver.17.0）に該当する事象と同一の事象を集計した。

表 27 高血圧の発現状況 (METEOR 試験及び 2001 試験)

PT*	例数 (%)					
	METEOR 試験				2001 試験	
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧	131 (39.6)	54 (16.3)	28 (8.7)	12 (3.7)	14 (40.0)	4 (11.4)
高血圧	123 (37.2)	51 (15.3)	26 (8.1)	12 (3.7)	14 (40.0)	4 (11.4)
血圧上昇	7 (2.1)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
高血圧クリーゼ	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
高血圧性心疾患	1 (0.3)	0	0	0	0	0

* : METEOR 試験では MedDRA ver.17.0、2001 試験では MedDRA ver.21.0

METEOR 試験において、重篤な高血圧は本薬群で 1/331 例 (0.3% : 高血圧 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった (エベロリムス群では認められなかった)。投与中止に至った高血圧は本薬群で 1/331 例 (0.3% : 高血圧 1 例) に認められ、エベロリムス群では認められなかった。休薬に至った高血圧は本薬群で 20/331 例 (6.0% : 高血圧 19 例、高血圧クリーゼ 1 例) に認められ、エベロリムス群では認められなかった。減量に至った高血圧は本薬群で 25/331 例 (7.6% : 高血圧 25 例) に認められ、エベロリムス群では認められなかった。死亡に至った高血圧は認められなかった。

2001 試験において、休薬に至った高血圧は 3/35 例 (8.6% : 高血圧 3 例) に認められた。減量に至った高血圧は 4/35 例 (11.4% : 高血圧 4 例) に認められた。死亡に至った高血圧、重篤な高血圧及び投与中止に至った高血圧は認められなかった。

METEOR 試験の本薬群及び 2001 試験における高血圧の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 22.0 日 (1~691 日) 及び 14.5 日 (1~29 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で高血圧が認められていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な高血圧が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して高血圧の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における高血圧の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.3 腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明している。

腎機能障害として、MedDRA SMQ の「急性腎不全 (狭域及び広域)」及び MedDRA HLGT の「腎不全および腎機能障害」に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験における腎機能障害の発現状況は表 28 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で発現率が1%以上認められた腎機能障害の発現状況 (METEOR 試験及び 2001 試験)

PT*	例数 (%)					
	METEOR 試験				2001 試験	
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害	70 (21.1)	13 (3.9)	80 (24.8)	7 (2.2)	15 (42.9)	3 (8.6)
タンパク尿	51 (15.4)	10 (3.0)	32 (9.9)	3 (0.9)	14 (40.0)	3 (8.6)
血中クレアチニン増加	21 (6.3)	1 (0.3)	43 (13.4)	0	1 (2.9)	0
血中尿素増加	3 (0.9)	0	6 (1.9)	0	0	0
急性腎不全	2 (0.6)	0	5 (1.6)	2 (0.6)	0	0
腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (1.9)	1 (0.3)	0	0

* : METEOR 試験では MedDRA ver.17.0、2001 試験では MedDRA ver.21.0

METEOR 試験において、重篤な腎機能障害は本薬群で 1/331 例 (0.3% : 腎不全 1 例)、エベロリムス群で 9/322 例 (2.8% : 急性腎不全 5 例、腎不全 2 例、血中クレアチニン増加及び腎機能障害各 1 例) に認められ、うち、エベロリムス群の 1 例 (急性腎不全 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った腎機能障害は本薬群で 5/331 例 (1.5% : タンパク尿 4 例、腎不全 1 例)、エベロリムス群で 9/322 例 (2.8% : 急性腎不全 4 例、腎不全 3 例、血中クレアチニン増加及び腎機能障害各 1 例) に認められた。休薬に至った腎機能障害は本薬群で 21/331 例 (6.3% : タンパク尿 17 例、血中クレアチニン増加 3 例、腎不全 1 例)、エベロリムス群で 15/322 例 (4.7% : 血中クレアチニン増加 6 例、急性腎不全 4 例、タンパク尿及び腎不全各 3 例、腎機能障害 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った腎機能障害は本薬群で 10/331 例 (3.0% : タンパク尿 10 例)、エベロリムス群で 5/322 例 (1.6% : 血中クレアチニン増加 3 例、タンパク尿 2 例、急性腎不全 1 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った腎機能障害は認められなかった。

2001 試験において、投与中止に至った腎機能障害は 1/35 例 (2.9% : タンパク尿 1 例) に認められた。休薬に至った腎機能障害は 8/35 例 (22.9% : タンパク尿 7 例、血中クレアチニン増加 1 例) に認められた。減量に至った腎機能障害は 9/35 例 (25.7% : タンパク尿 8 例、血中クレアチニン増加 1 例) に認められた。死亡に至った腎機能障害及び重篤な腎機能障害は認められなかった。

METEOR 試験の本薬群及び 2001 試験における腎機能障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 35.5 日 (1~813 日) 及び 17.0 日 (15~43 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で腎機能障害が認められていること、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った腎機能障害及び重篤な腎機能障害が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して腎機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における腎機能障害の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症 (狭域及び広域)」に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験における骨髄抑制の発現状況は表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの群で発現率が1%以上認められた骨髄抑制の発現状況 (METEOR 試験及び 2001 試験)

PT*	例数 (%)					
	METEOR 試験				2001 試験	
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	98 (29.6)	32 (9.7)	154 (47.8)	60 (18.6)	5 (14.3)	3 (8.6)
貧血	67 (20.2)	22 (6.6)	130 (40.4)	55 (17.1)	2 (5.7)	1 (2.9)
好中球減少症	17 (5.1)	3 (0.9)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0
血小板減少症	12 (3.6)	1 (0.3)	12 (3.7)	2 (0.6)	0	0
白血球数減少	11 (3.3)	2 (0.6)	11 (3.4)	2 (0.6)	0	0
好中球数減少	10 (3.0)	3 (0.9)	4 (1.2)	0	1 (2.9)	0
血小板数減少	10 (3.0)	1 (0.3)	12 (3.7)	1 (0.3)	3 (8.6)	1 (2.9)
リンパ球数減少	9 (2.7)	2 (0.6)	11 (3.4)	4 (1.2)	1 (2.9)	1 (2.9)
白血球減少症	8 (2.4)	0	5 (1.6)	0	0	0
ヘモグロビン減少	3 (0.9)	1 (0.3)	5 (1.6)	3 (0.9)	0	0
リンパ球減少症	2 (0.6)	1 (0.3)	13 (4.0)	6 (1.9)	0	0

* : METEOR 試験では MedDRA ver.17.0、2001 試験では MedDRA ver.21.0

METEOR 試験において、重篤な骨髄抑制は本薬群で 8/331 例 (2.4% : 貧血 8 例)、エベロリムス群で 14/322 例 (4.3% : 貧血 13 例、ヘモグロビン減少 1 例) に認められ、うち、本薬群の 3 例 (貧血 3 例)、エベロリムス群の 8 例 (貧血 8 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は本薬群で 1/331 例 (0.3% : 好中球数減少及び白血球数減少各 1 例 (重複あり))、エベロリムス群で 6/322 例 (1.9% : 貧血 6 例) に認められた。休薬に至った骨髄抑制は本薬群で 11/331 例 (3.3% : 貧血及び好中球減少症各 4 例、白血球数減少 3 例、好中球数減少 2 例、血小板数減少 1 例 (重複あり))、エベロリムス群で 26/322 例 (8.1% : 貧血 17 例、血小板減少症 3 例、好中球減少症、白血球数減少及びヘモグロビン減少各 2 例、白血球減少症及びリンパ球数減少各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った骨髄抑制は本薬群で 5/331 例 (1.5% : 好中球減少症 2 例、貧血、白血球数減少、好中球数減少及び血小板数減少各 1 例 (重複あり))、エベロリムス群で 11/322 例 (3.4% : 貧血 9 例、白血球数減少及び血小板減少症各 1 例) に認められた。死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。

2001 試験において、休薬に至った骨髄抑制は 1/35 例 (2.9% : 貧血及び血小板数減少各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った骨髄抑制は 2/35 例 (5.7% : リンパ球数減少及び血小板数減少各 1 例) に認められた。死亡に至った骨髄抑制、重篤な骨髄抑制及び投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。

METEOR 試験の本薬群及び 2001 試験における骨髄抑制の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 70.5 日 (1~1119 日) 及び 28.0 日 (15~71 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で骨髄抑制が認められていること、及び既存の血管新生阻害剤 (スニチニブ、パゾパニブ等) において骨髄抑制は既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与に際して骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 創傷治癒合併症

申請者は、本薬投与による創傷治癒合併症について、以下のように説明している。

創傷治癒合併症として、MedDRA PTの「創傷培養陽性」、「治癒不良」、「癒痕ヘルニア」、「壊疽性癒痕ヘルニア」、「癒痕ヘルニア修復」、「閉塞性癒痕ヘルニア」、「術後創感染」、「創離開」、「創傷感染」、「創部分泌」、「創部ドレナージ」、「切開排膿」、「創腐敗」、「創合併症」、「創壊死」、「創部内臓脱出」、「創部炎症」、「膿創」、「切開部位合併症」、「ブドウ球菌性創感染」、「シュードモナス性創感染」、「術後創合併症」、「切開部位蜂巣炎」、「細菌性創感染」、「ウイルス性創感染」、「真菌性創感染」、「蠕虫性創感染」、「切開部位感染」、「腹部創離開」、「毛様小帯断裂」、「創傷汚染」、「腫瘍自潰創」、「子宮離開」及び「切開部位潰瘍」に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験における創傷治癒合併症の発現状況は表 30 のとおりであった。なお、2001 試験において、創傷治癒合併症は認められなかった。

表 30 創傷治癒合併症の発現状況 (METEOR 試験)

PT (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
創傷治癒合併症	11 (3.3)	2 (0.6)	6 (1.9)	1 (0.3)
治癒不良	5 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
術後創感染	2 (0.6)	0	0	0
細菌性創感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
創傷感染	1 (0.3)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
切開部位合併症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
癒痕ヘルニア	1 (0.3)	0	0	0
創部分泌	1 (0.3)	0	0	0
切開部位感染	0	0	1 (0.3)	0

METEOR 試験において、重篤な創傷治癒合併症は本薬群で 2/331 例 (0.6% : 癒痕ヘルニア及び細菌性創感染各 1 例)、エベロリムス群で 1/322 例 (0.3% : 創傷感染 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。休薬に至った創傷治癒合併症は本薬群で 3/331 例 (0.9% : 創傷感染、治癒不良及び癒痕ヘルニア各 1 例)、エベロリムス群で 1/322 例 (0.3% : 創傷感染 1 例) に認められた。減量に至った創傷治癒合併症は本薬群で 1/331 例 (0.3% : 治癒不良 1 例) に認められた。死亡に至った創傷治癒合併症及び投与中止に至った創傷治癒合併症は認められなかった。

METEOR 試験の本薬群における創傷治癒合併症の初回発現時期の中央値 (範囲) は、162.0 日 (15～595 日) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な創傷治癒合併症 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 31 のとおりであった。

表 31 重篤な創傷治癒合併症（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
201 試験 ^{*1}	男	23	膠芽腫	創離開	3	14	8	休薬	回復
	男	55	膠芽腫	創離開	3	118	30	中止	軽快
	女	46	膠芽腫	創離開	3	14	15	減量	軽快
	男	46	膠芽腫	創傷感染	3	73	30	継続	軽快
	女	61	膠芽腫	創離開	2	58	不明	中止	未回復
	女	52	膠芽腫	創離開	3	88	不明	中止	軽快
203 試験	女	65	卵巣癌	創離開	3	34	不明	不明	未回復
				創傷感染	2	34	不明	不明	未回復
	男	69	前立腺癌	膿創	3	74	32	中止	軽快
307 試験 ^{*2}	男	71	前立腺癌	創離開	3	74	110	中止	回復
				術後創合併症	3	87	2	中止	未回復
309 試験 ^{*3}	男	77	前立腺癌	創離開	3	97	不明	中止	未回復
				膿創	3	44	8	継続	回復
海外製造販売後	女	75	肝細胞癌	膿創	3	44	8	継続	回復
	女	52	腎癌	創傷感染	不明	不明	不明	中止	不明
	女	76	腎癌	治癒不良	不明	不明	不明	継続	未回復
	女	62	腎癌	術後創感染	不明	70	不明	休薬	不明
	男	48	腎癌	術後創感染	不明	不明	不明	休薬	不明
	男	70	腎癌	治癒不良	不明	263	不明	不明	未回復
	男	73	RCC	術後創感染	不明	55	不明	休薬	未回復

*1：切除不能な進行・再発の膠芽腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験、*2：ドセタキセル塩酸塩水和物並びにアピラテロン酢酸エステル又はエンザルタミドによる治療歴を有する CRPC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験、*3：ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において創傷治癒合併症の発現が報告されており、本薬投与との因果関係が否定できない重篤な創傷治癒合併症が認められていること、及び既存の血管新生阻害剤（スニチニブ、パゾパニブ等）において創傷治癒合併症は既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与に際して創傷治癒合併症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における創傷治癒合併症の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 膵炎

申請者は、本薬投与による膵炎について、以下のように説明している。

膵炎関連事象として、MedDRA SMQ の「急性膵炎（狭域及び広域）」に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験における膵炎の発現状況は表 32 のとおりであった。

表 32 膵炎の発現状況 (METEOR 試験及び 2001 試験)

PT*	例数 (%)					
	METEOR 試験				2001 試験	
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
膵炎	225 (68.0)	46 (13.9)	136 (42.2)	16 (5.0)	17 (48.6)	4 (11.4)
悪心	175 (52.9)	16 (4.8)	94 (29.2)	1 (0.3)	6 (17.1)	0
嘔吐	116 (35.0)	7 (2.1)	50 (15.5)	3 (0.9)	6 (17.1)	0
腹痛	64 (19.3)	13 (3.9)	36 (11.2)	5 (1.6)	2 (5.7)	0
上腹部痛	33 (10.0)	2 (0.6)	8 (2.5)	0	1 (2.9)	0
アミラーゼ増加	14 (4.2)	7 (2.1)	7 (2.2)	2 (0.6)	5 (14.3)	1 (2.9)
リパーゼ増加	13 (3.9)	9 (2.7)	8 (2.5)	3 (0.9)	3 (8.6)	3 (8.6)
血中ビリルビン増加	11 (3.3)	5 (1.5)	1 (0.3)	0	1 (2.9)	0
腹部膨満	9 (2.7)	0	12 (3.7)	1 (0.3)	0	0
高ビリルビン血症	4 (1.2)	0	0	0	0	0
膵炎	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (2.9)	0
腹水	3 (0.9)	1 (0.3)	6 (1.9)	1 (0.3)	0	0
急性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
黄疸	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
膵酵素増加	1 (0.3)	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
胃腸音異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0

* : METEOR 試験では MedDRA ver.17.0、2001 試験では MedDRA ver.21.0

METEOR 試験において、重篤な膵炎は本薬群で 26/331 例 (7.9% : 腹痛 12 例、悪心 8 例、嘔吐 6 例、膵炎 2 例、腹水、上腹部痛、血中ビリルビン増加及び急性膵炎各 1 例 (重複あり))、エベロリムス群で 10/322 例 (3.1% : 嘔吐 4 例、腹痛 3 例、悪心 2 例、膵炎及び腹水各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬群の 8 例 (腹痛及び悪心各 3 例、嘔吐、膵炎及び急性膵炎各 1 例 (重複あり)) は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った膵炎は本薬群で 6/331 例 (1.8% : 悪心及び嘔吐各 3 例、上腹部痛、腹痛及び膵炎各 1 例 (重複あり))、エベロリムス群で 4/322 例 (1.2% : 腹水 2 例、上腹部痛、アミラーゼ増加及び血中ビリルビン増加各 1 例 (重複あり)) に認められた。休薬に至った膵炎は本薬群で 60/331 例 (18.1% : 悪心 30 例、嘔吐 26 例、腹痛 12 例、アミラーゼ増加 7 例、リパーゼ増加 6 例、上腹部痛及び膵炎各 3 例、血中ビリルビン増加 2 例、腹部膨満、高ビリルビン血症及び急性膵炎各 1 例 (重複あり))、エベロリムス群で 18/322 例 (5.6% : 悪心 7 例、嘔吐 4 例、腹痛 3 例、アミラーゼ増加 2 例、リパーゼ増加、上腹部痛、血中ビリルビン増加、腹部膨満及び腹水各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った膵炎は本薬群で 26/331 例 (7.9% : 悪心 15 例、嘔吐 9 例、上腹部痛 3 例、リパーゼ増加及び腹痛各 2 例、アミラーゼ増加、腹部膨満及び急性膵炎各 1 例 (重複あり))、エベロリムス群で 4/322 例 (1.2% : 悪心 2 例、嘔吐、リパーゼ増加及びアミラーゼ増加各 1 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った膵炎は認められなかった。

2001 試験において、重篤な膵炎は 2/35 例 (5.7% : アミラーゼ増加、リパーゼ増加及び膵酵素増加各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、膵酵素増加 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った膵炎は 6/35 例 (17.1% : アミラーゼ増加及びリパーゼ増加各 2 例、腹痛、悪心、膵酵素増加、膵炎及び嘔吐各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った膵炎は 5/35 (14.3% : 嘔吐 2 例、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、悪心及び膵酵素増加各 1 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った膵炎及び投与中止に至った膵炎は認められなかった。

METEOR 試験の本薬群及び 2001 試験における膵炎の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 29.0 日 (1~757 日) 及び 29.0 日 (2~255 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で膵炎が認められていること、MedDRA PT の「膵炎」及び「急性膵炎」に該当する事象において、本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して膵炎の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における膵炎の発現状況、発現時の対応等について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（狭域及び広域）」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験における肝機能障害の発現状況は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で発現率が 5%以上認められた肝機能障害の発現状況（METEOR 試験及び 2001 試験）

PT*	例数 (%)					
	METEOR 試験				2001 試験	
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	93 (28.1)	19 (5.7)	52 (16.1)	16 (5.0)	25 (71.4)	4 (11.4)
AST 増加	61 (18.4)	5 (1.5)	22 (6.8)	2 (0.6)	9 (25.7)	1 (2.9)
ALT 増加	56 (16.9)	8 (2.4)	22 (6.8)	1 (0.3)	7 (20.0)	1 (2.9)
GGT 増加	23 (6.9)	5 (1.5)	30 (9.3)	12 (3.7)	2 (5.7)	0
肝胆道系疾患	0	0	1 (0.3)	0	2 (5.7)	0
肝機能異常	0	0	0	0	12 (34.3)	3 (8.6)

*：METEOR 試験では MedDRA ver.17.0、2001 試験では MedDRA ver.21.0

METEOR 試験において、重篤な肝機能障害は本薬群で 3/331 例（0.9%：腹水、血中ビリルビン増加及び胆汁うっ滞性肝炎各 1 例）、エベロリムス群で 2/322 例（0.6%：腹水及び肝損傷各 1 例）に認められ、うち、本薬群の 1 例（胆汁うっ滞性肝炎 1 例）は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は本薬群で 2/331 例（0.6%：AST 増加及び胆汁うっ滞性肝炎各 1 例）、エベロリムス群で 3/322 例（0.9%：腹水 2 例、血中ビリルビン増加 1 例）に認められた。休薬に至った肝機能障害は本薬群で 18/331 例（5.4%：ALT 増加 9 例、AST 増加 7 例、GGT 増加 3 例、血中ビリルビン増加 2 例、肝機能検査異常、胆汁うっ滞性肝炎、高ビリルビン血症及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例（重複あり））、エベロリムス群で 5/322 例（1.6%：ALT 増加、血中ビリルビン増加、肝機能検査異常、腹水及び肝損傷各 1 例）に認められた。減量に至った肝機能障害は本薬群で 12/331 例（3.6%：ALT 増加 9 例、AST 増加 7 例、GGT 増加 2 例、肝機能検査異常 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

2001 試験において、休薬に至った肝機能障害は 10/35 例（28.6%：肝機能異常 6 例、AST 増加 4 例、ALT 増加 2 例（重複あり））に認められた。減量に至った肝機能障害は 11/35 例（31.4%：肝機能異常 6 例、AST 増加 5 例、ALT 増加 3 例（重複あり））に認められた。死亡に至った肝機能障害、重篤な肝機能障害及び投与中止に至った肝機能障害は認められなかった。

METEOR 試験の本薬群及び 2001 試験における肝機能障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、それぞれ 28.0 日（1～1119 日）及び 15.0 日（4～114 日）であった。

なお、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は 95 例に認められ、うち、1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。当該事象が認められた 1 例の患者について、本薬投与開始後 64 日目に Hy's law の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害（AST：基準値上限の 3 倍超、ALT：基準値上限の 1.5 倍超、総ビリルビン：基準値上限の 2 倍超）が認められたことから本薬の投与は一旦中止されたものの、71 日目に ALT 及び総ビリルビンの臨床検査値の基準値までの回復を認め、72 日目に本薬の投与が減量の上で再開された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において肝機能障害の発現が報告されており、本薬投与との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害及び Hy's law の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害が認められていること等から、本薬の投与に際して肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、定期的に肝機能検査を行うこと、臨床試験における肝機能障害の発現状況、発現時の対応等について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.8 下痢

申請者は、本薬投与による下痢について、以下のように説明している。

下痢として、MedDRA PT の「細菌性下痢」、「下痢」、「血性下痢」、「感染性下痢」、「新生児下痢」、「新生児感染性下痢」、「ウイルス性下痢」、「止瀉薬による補助療法」、「処置後下痢」、「下痢予防」に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験における下痢の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 下痢の発現状況（METEOR 試験及び 2001 試験）

PT*	例数 (%)					
	METEOR 試験				2001 試験	
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	249 (75.2)	44 (13.3)	95 (29.5)	8 (2.5)	21 (60.0)	3 (8.6)
下痢	249 (75.2)	44 (13.3)	95 (29.5)	8 (2.5)	21 (60.0)	3 (8.6)

*：METEOR 試験では MedDRA ver.17.0、2001 試験では MedDRA ver.21.0

METEOR 試験において、重篤な下痢は本薬群で 7/331 例（2.1%：下痢 7 例）、エベロリムス群で 2/322 例（0.6%：下痢 2 例）に認められ、うち、本薬群の 6 例（下痢 6 例）、エベロリムス群の 1 例（下痢 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った下痢は本薬群で 8/331 例（2.4%：下痢 8 例）、エベロリムス群で 3/322 例（0.9%：下痢 3 例）に認められた。休薬に至った下痢は本薬群で 80/331 例（24.2%：下痢 80 例）、エベロリムス群で 8/322 例（2.5%：下痢 8 例）に認められた。減量に至った下痢は本薬群で 59/331 例（17.8%：下痢 59 例）、エベロリムス群で 3/322 例（0.9%：下痢 3 例）に認められた。死亡に至った下痢は認められなかった。

2001 試験において、休薬に至った下痢は 6/35 例 (17.1% : 下痢 6 例) に認められた。減量に至った下痢は 7/35 例 (20.0% : 下痢 7 例) に認められた。死亡に至った下痢、重篤な下痢及び投与中止に至った下痢は認められなかった。

METEOR 試験の本薬群及び 2001 試験における下痢の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 35.0 日 (1~500 日) 及び 38.0 日 (5~228 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で下痢が認められていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な下痢が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して下痢の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における下痢の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.9 手掌・足底発赤知覚不全症候群

申請者は、本薬投与による手掌・足底発赤知覚不全症候群について、以下のよう説明している。

手掌・足底発赤知覚不全症候群として、MedDRA PT の「手掌・足底発赤知覚不全症候群」に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験における手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況は表 35 のとおりであった。

表 35 手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況 (METEOR 試験及び 2001 試験)

PT*	例数 (%)					
	METEOR 試験				2001 試験	
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
手掌・足底発赤知覚不全症候群	145 (43.8)	28 (8.5)	19 (5.9)	3 (0.9)	22 (62.9)	3 (8.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	145 (43.8)	28 (8.5)	19 (5.9)	3 (0.9)	22 (62.9)	3 (8.6)

* : METEOR 試験では MedDRA ver.17.0、2001 試験では MedDRA ver.21.0

METEOR 試験において、投与中止に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群は本薬群で 1/331 例 (0.3% : 手掌・足底発赤知覚不全症候群 1 例) に認められ、エベロリムス群では認められなかった。休薬に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群は本薬群で 47/331 例 (14.2% : 手掌・足底発赤知覚不全症候群 47 例)、エベロリムス群で 5/322 例 (1.6% : 手掌・足底発赤知覚不全症候群 5 例) に認められた。減量に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群は本薬群で 41/331 例 (12.4% : 手掌・足底発赤知覚不全症候群 41 例)、エベロリムス群で 2/322 例 (0.6% : 手掌・足底発赤知覚不全症候群 2 例) に認められた。死亡に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群及び重篤な手掌・足底発赤知覚不全症候群は認められなかった。

2001 試験において、休薬に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群は 6/35 例 (17.1% : 手掌・足底発赤知覚不全症候群 6 例) に認められた。減量に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群は 9/35 例 (25.7% : 手掌・足底発赤知覚不全症候群 9 例) に認められた。死亡に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群、重篤な手掌・足底発赤知覚不全症候群及び投与中止に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群は認められなかった。

METEOR 試験の本薬群及び 2001 試験における手掌・足底発赤知覚不全症候群の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 25.0 日 (4~829 日) 及び 20.5 日 (2~173 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与により Grade 3 以上も含めて一定の発現率で手掌・足底発赤知覚不全症候群が認められていること、本薬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が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.10 消化管穿孔・瘻孔

申請者は、本薬投与による消化管穿孔・瘻孔について、以下のように説明している。

消化管穿孔・瘻孔として、MedDRA SMQ の「消化管の穿孔（狭域）」及び英語表記に fistula を含む MedDRA PT⁴⁰⁾ に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験における消化管穿孔・瘻孔の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 消化管穿孔・瘻孔の発現状況 (METEOR 試験及び 2001 試験)

PT*	例数 (%)					
	METEOR 試験				2001 試験	
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管穿孔・瘻孔	8 (2.4)	4 (1.2)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (2.9)	0
痔瘻	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	0	0
消化管穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
小腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
穿孔性虫垂炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
瘻孔	1 (0.3)	0	0	0	0	0
胃腸管瘻	1 (0.3)	0	0	0	0	0
腸管穿孔	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腹膜炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
細菌性腹膜炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
胃瘻	0	0	0	0	1 (2.9)	0

* : METEOR 試験では MedDRA ver.17.0、2001 試験では MedDRA ver.21.0

METEOR 試験において、死亡に至った消化管穿孔・瘻孔はエベロリムス群で 1/322 例 (0.3% : 消化管穿孔 1 例) に認められた。重篤な消化管穿孔・瘻孔は本薬群で 4/331 例 (1.2% : 消化管穿孔、穿孔性虫垂炎、小腸穿孔及び痔瘻各 1 例)、エベロリムス群で 3/322 例 (0.9% : 消化管穿孔、腸管穿孔、腹膜炎及び細菌性腹膜炎各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬群の 4 例 (消化管穿孔、穿孔性虫垂炎、小腸穿孔及び痔瘻各 1 例) は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管穿孔・瘻孔は本薬群で 3/331 例 (0.9% : 消化管穿孔、小腸穿孔及び痔瘻各 1 例)、エベロリムス群で 1/322 例 (0.3% : 腸管穿孔 1 例) に認められた。休薬に至った消化管穿孔・瘻孔は本薬群で 3/331 例 (0.9% : 穿孔性虫垂炎、消化管穿孔及び痔瘻各 1 例)、エベロリムス群で 1/322 例 (0.3% : 腸管穿孔及び腹膜炎各 1 例 (重複

⁴⁰⁾ MedDRA ver.17.0 の場合は、「腹壁膿瘍」、「腸管膿瘍」、「穿孔性吻合部潰瘍」、「腹膜膿瘍」、「後腹膜膿瘍」、「肛門膿瘍」、「直腸膿瘍」、「ダグラス窩膿瘍」、「虫垂膿瘍」、「会陰膿瘍」、「直腸周囲膿瘍」、「傍食道膿瘍」、「腹部膿瘍」、「胃腸吻合部漏出」、「化学性腹膜炎」、「結腸膿瘍」、「処置による腸管穿孔」、「動静脈瘻部位血腫」及び「動静脈瘻部位出血」を除外した。MedDRA ver.21.0 の場合は、上記の MedDRA PT に「小腸瘻」及び「大動脈腸管瘻」を追加し、「大動脈十二指腸瘻」、「十二指腸瘻」、「空腸瘻」及び「回腸瘻」を除外した。

あり))に認められた。減量に至った消化管穿孔・瘻孔は本薬群で 1/331 例 (0.3% : 穿孔性虫垂炎 1 例) に認められた。

2001 試験において、投与中止に至った消化管穿孔・瘻孔は 1/35 例 (2.9% : 胃瘻 1 例) に認められた。死亡に至った消化管穿孔・瘻孔、重篤な消化管穿孔・瘻孔、休薬に至った消化管穿孔・瘻孔及び減量に至った消化管穿孔・瘻孔は認められなかった。

METEOR 試験の本薬群及び 2001 試験における消化管穿孔・瘻孔の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 186.0 日 (55~280 日) 及び 88.0 日 (1 例) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、認められた重篤な消化管穿孔・瘻孔はいずれも本薬との因果関係が否定されなかったこと、及び既存の血管新生阻害剤 (スニチニブ、パゾパニブ等) において消化管穿孔・瘻孔は既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与に際して消化管穿孔・瘻孔の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における消化管穿孔・瘻孔の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.11 出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のように説明している。

出血として、MedDRA SMQ の「出血関連用語 (臨床検査用語を除く) (狭域)」⁴¹⁾ に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験における出血の発現状況は表 37 のとおりであった。

⁴¹⁾ MedDRA ver.17.0 の場合は、「梅毒性脳動脈瘤破裂」、「播種性血管内凝固」、「斑状出血」、「出血性アルコール胃炎」、「外傷性血尿」、「ヘノッホ・シェーンライン紫斑病」、「遺伝性出血性毛細血管拡張症」、「内出血発生の増加傾向」、「注射部位内出血」、「注射部位血腫」、「腎挫傷」、「血性乳頭滲出液」、「点状出血」、「前置胎盤による出血」、「流産後の出血」、「分娩後出血」、「肺挫傷」、「紫斑」、「新生児紫斑」、「老人性紫斑」、「分娩第 3 期出血」、「外傷性血腫」、「臍出血」、「爪床出血」、「適用部位内出血」、「挫傷」、「血腫感染」、「人工流産による出血」、「外傷性出血」、「カテーテル留置部位血腫」、「急性出血性白質脳炎」、「注入部位内出血」、「切開部位血腫」、「血腫除去」、「外傷性頭蓋内出血」、「処置後血腫」、「カテーテル留置部位内出血」、「埋込み部位血腫」、「埋込み部位内出血」、「血管穿刺部位内出血」、「臍帯出血」、「性交出血」、「血友病性関節症」、「注入部位血腫」、「血管穿刺部位血腫」、「処置後血尿」、「骨挫傷」、「肝挫傷」、「収れん薬療法」、「分娩時出血」、「適用部位血腫」、「臍血腫」、「ワクチン接種部位血腫」、「ワクチン接種部位内出血」、「筋挫傷」、「創傷血腫」、「輸血後紫斑病」、「適用部位出血」、「陰茎挫傷」、「処置後挫傷」、「眼挫傷」、「生殖器挫傷」、「心臓挫傷」、「脾臓挫傷」、「滴下投与部位血腫」、「外傷性血胸」、「免疫性血小板減少性紫斑病」及び「線溶亢進」を除外した。MedDRA ver.21.0 の場合は、上記の MedDRA PT に「眼挫傷」及び「胃腸血管奇形出血」を追加し、「出血性胃腸管血管異形成」及び「眼窩周囲挫傷」を除外した。

表 37 いずれかの群で発現率が1%以上認められた出血の発現状況 (METEOR 試験及び 2001 試験)

PT*	例数 (%)					
	METEOR 試験				2001 試験	
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	76 (23.0)	11 (3.3)	68 (21.1)	7 (2.2)	3 (8.6)	0
血尿	16 (4.8)	4 (1.2)	12 (3.7)	1 (0.3)	0	0
鼻出血	15 (4.5)	0	46 (14.3)	0	2 (5.7)	0
喀血	11 (3.3)	0	9 (2.8)	2 (0.6)	1 (2.9)	0
直腸出血	9 (2.7)	0	1 (0.3)	0	0	0
歯肉出血	5 (1.5)	0	0	0	0	0
痔出血	4 (1.2)	0	0	0	0	0

* : METEOR 試験では MedDRA ver.17.0、2001 試験では MedDRA ver.21.0

METEOR 試験において、死亡に至った出血は本薬群で 2/331 例 (0.6% : 硬膜外血腫及び処置後出血各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された (エベロリムス群では認められなかった)。重篤な出血は本薬群で 14/331 例 (4.2% : 血尿 3 例、胃腸出血 2 例、胃出血、喀血、脳血腫、硬膜外血腫、出血性関節症、出血性貧血、メレナ、処置後出血、直腸出血及び潰瘍性出血各 1 例 (重複あり))、エベロリムス群で 7/322 例 (2.2% : 血尿、胃出血、喀血、出血性卒中、肺出血、腎出血及び上部消化管出血各 1 例) に認められ、うち、本薬群の 3 例 (胃出血、脳血腫及び潰瘍性出血各 1 例) は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った出血は本薬群で 3/331 例 (0.9% : 脳血腫、胃腸出血及び潰瘍性出血各 1 例)、エベロリムス群で 5/322 例 (1.6% : 血尿、喀血、出血性卒中、肺出血及び腎出血各 1 例) に認められた。休薬に至った出血は本薬群で 9/331 例 (2.7% : 血尿及び直腸出血各 3 例、胃腸出血 2 例、喀血、胃出血及び血便排泄各 1 例 (重複あり))、エベロリムス群で 8/322 例 (2.5% : 喀血及びメレナ各 2 例、胃出血、鼻出血、出血性卒中、肺出血及び上部消化管出血各 1 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った出血は本薬群で 3/331 例 (0.9% : 胃出血、血尿及び直腸出血各 1 例) に認められた。

2001 試験において、死亡に至った出血、重篤な出血、投与中止に至った出血、休薬に至った出血及び減量に至った出血は認められなかった。

また、METEOR 試験及び 2001 試験において、本薬の投与により、重篤な出血 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 38 のとおりであった。

表 38 重篤な出血 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧 (METEOR 試験及び 2001 試験)

試験名	性別	年齢	PT (MedDRA ver.17.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
METEOR 試験	男	73	潰瘍性出血	3	32	5	中止	回復
	男	57	胃出血	3	247	4	休薬	回復
	女	69	脳血腫	3	29	18	中止	回復

METEOR 試験の本薬群及び 2001 試験における出血の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 138.5 日 (1~764 日) 及び 18.0 日 (6~25 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して出血の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における出血の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.12 可逆性後白質脳症症候群

申請者は、本薬投与による可逆性後白質脳症症候群について、以下のように説明している。

可逆性後白質脳症症候群として、MedDRA PT の「可逆性後白質脳症症候群」に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験において、可逆性後白質脳症症候群の発現は認められなかった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な可逆性後白質脳症症候群を発現した患者の詳細は表 39 のとおりであった。

表 39 重篤な可逆性後白質脳症症候群を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰	
301 試験	女	57	MTC	可逆性後白質脳症症候群	4	10	25	中止	あり	後遺症あり	
	男	不明	RCC	可逆性後白質脳症症候群	不明	不明	不明	中止	あり	不明	
	男	70	RCC	可逆性後白質脳症症候群	不明	50	不明	中止	あり	不明	
	女	不明	RCC	可逆性後白質脳症症候群	不明	不明	不明	不明	あり	不明	
	男	不明	RCC	可逆性後白質脳症症候群	不明	不明	不明	中止	あり	軽快	
	男	78	RCC	可逆性後白質脳症症候群	不明	20	不明	中止	あり	回復	
	海外製造販売後	男	不明	不明	可逆性後白質脳症症候群	不明	20	不明	中止	あり	回復
		男	71	RCC	可逆性後白質脳症症候群	不明	31	不明	中止	あり	回復
		男	68	不明	可逆性後白質脳症症候群	不明	不明	不明	不明	あり	不明
		男	61	RCC	可逆性後白質脳症症候群	不明	12	不明	不明	あり	不明
		男	47	RCC	可逆性後白質脳症症候群	3	63	不明	中止	あり	未回復
男	71	RCC	可逆性後白質脳症症候群	不明	83	不明	中止	あり	軽快		

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において可逆性後白質脳症症候群の発現が報告されており、本薬投与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が認められていること、及び既存の血管新生阻害剤（スニチニブ、パゾパニブ等）において可逆性後白質脳症症候群は既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与により可逆性後白質脳症症候群の発現が想定されることから、本薬の投与に際して注意が必要である。したがって、臨床試験における可逆性後白質脳症症候群の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.13 骨壊死

申請者は、本薬投与による骨壊死について、以下のように説明している。

骨壊死として、MedDRA PT の「歯組織の壊死」、「骨壊死」、「歯周破壊」、「骨梗塞」、「第一次腐骨」、「第二次腐骨」、「第三次腐骨」、「骨デブリードマン」、「顎骨壊死」、「歯槽骨炎」、「放射線骨壊死」及び「顎骨露出」に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験における骨壊死の発現状況は表 40 のとおりであった。なお、2001 試験において、骨壊死は認められなかった。

表 40 骨壊死の発現状況 (METEOR 試験)

PT (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨壊死	4 (1.2)	3 (0.9)	3 (0.9)	2 (0.6)
顎骨壊死	4 (1.2)	3 (0.9)	3 (0.9)	2 (0.6)

METEOR 試験において、重篤な骨壊死は本薬群で 2/331 例 (0.6% : 顎骨壊死 2 例)、エベロリムス群で 2/322 例 (0.6% : 顎骨壊死 2 例) に認められ、うち、本薬群の 1 例 (顎骨壊死 1 例) は本薬との因果関係が否定されなかった。休薬に至った骨壊死は本薬群で 4/331 例 (1.2% : 顎骨壊死 4 例)、エベロリムス群で 1/322 例 (0.3% : 顎骨壊死 1 例) に認められた。死亡に至った顎骨壊死、投与中止に至った顎骨壊死及び減量に至った顎骨壊死は認められなかった。

METEOR 試験の本薬群における骨壊死の初回発現時期の中央値 (範囲) は、204.0 日 (49~342 日) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な骨壊死 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 41 のとおりであった。

表 41 重篤な骨壊死 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
METEOR 試験	男	84	RCC	顎骨壊死	3	49	255	休薬	未回復
	男	70	前立腺癌	顎骨壊死	2	34	不明	中止	回復
203 試験	男	75	前立腺癌	顎骨壊死	2	13	25	中止	後遺症あり
301 試験	女	49	MTC	顎骨壊死	3	141	79	休薬	回復
307 試験	男	66	前立腺癌	顎骨壊死	3	152	3	継続	回復
	不明	不明	不明	顎骨壊死	不明	不明	不明	不明	未回復
	男	62	腎癌	顎骨壊死	不明	不明	不明	休薬	不明
	不明	不明	甲状腺癌	顎骨壊死	3	不明	不明	不明	不明
	男	59	骨転移	顎骨壊死	不明	不明	不明	中止	未回復
	男	77	RCC	顎骨壊死	不明	不明	不明	中止	不明
	女	74	腎癌	顎骨壊死	不明	24	不明	不明	不明
海外製造販売後	男	55	腎癌	顎骨壊死	不明	不明	不明	中止	不明
	女	56	RCC	顎骨壊死	不明	不明	不明	減量	回復
	男	65	RCC	顎骨壊死	不明	42	不明	不明	不明
	女	40	腎癌	顎骨壊死	不明	625	不明	中止	不明
	女	不明	不明	顎骨壊死	不明	不明	不明	継続	回復
	男	53	RCC	顎骨壊死	不明	不明	不明	休薬	不明
	男	62	腎癌	顎骨壊死	不明	61	不明	中止	未回復
	男	不明	RCC	顎骨壊死	不明	不明	不明	不明	未回復

* : METEOR 試験では MedDRA ver.17.0、203 試験、301 試験、307 試験及び海外製造販売後では MedDRA ver.22.0

機構は、骨壊死の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

骨壊死の発現機序として、骨のターンオーバー抑制、免疫機能障害、血管形成抑制等が考えられるものの、現時点で本薬投与による骨壊死の発症機序は明確ではなく、明確なリスク因子も特定されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において骨壊死の発現が報告されており、本薬投与との因果関係が否定できない重篤な骨壊死が認められていること、及び既存の血管新生阻害剤（スニチニブ、パゾパニブ等）において骨壊死は既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与により骨壊死の発現が想定されることから、本薬の投与に際して注意が必要である。したがって、臨床試験における骨壊死の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.14 血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による血栓塞栓症について、以下のように説明している。

血栓塞栓症として、英語表記にembolism、embolus、infarction、occlusive、occlusion、stroke、thrombosed、thrombosis、thrombotic又はthrombusを含むMedDRA PTに該当する事象⁴²⁾並びにMedDRA PTの「急性大動脈症候群」、「バッドキアリ症候群」、「脳虚血」、「敗血症性脳梗塞」、「脳血管発作」、「ホルモンズ徴候陽性」、「下大静脈症候群」、「ルリーシュ症候群」、「心筋壊死」、「パジェット・シュレッター症候群」、「肺微小塞栓」、「腎梗塞」、「上大静脈症候群」、「血栓性静脈炎」、「遊走性血栓性静脈炎」、「新生児血栓性静脈炎」、「表在性血栓性静脈炎」及び「一過性脳虚血発作」に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験における血栓塞栓症の発現状況は表 42 のとおりであった。なお、2001 試験において、血栓塞栓症は認められなかった。

表 42 いずれかの群で発現率が1%以上認められた
血栓塞栓症の発現状況 (METEOR 試験)

PT (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血栓塞栓症	29 (8.8)	16 (4.8)	12 (3.7)	5 (1.6)
肺塞栓症	14 (4.2)	10 (3.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
深部静脈血栓症	6 (1.8)	1 (0.3)	2 (0.6)	0

METEOR 試験において、重篤な血栓塞栓症は本薬群で 14/331 例 (4.2%：肺塞栓症 7 例、深部静脈血栓症 4 例、頸動脈閉塞、頸動脈血栓症、冠動脈閉塞、一過性脳虚血発作、頭蓋内静脈洞血栓症及び骨盤静脈血栓症各 1 例 (重複あり))、エベロリムス群で 4/322 例 (1.2%：大脳動脈閉塞、心筋梗塞、肺塞栓症及び腫瘍性血栓症各 1 例) に認められ、うち、本薬群の 5 例 (肺塞栓症 5 例、深部静脈塞栓症 1 例 (重複あり))、エベロリムス群の 1 例 (肺塞栓症 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った血栓塞栓症は本薬群で 2/331 例 (0.6%：冠動脈閉塞及び肺塞栓症各 1 例)、エベロリムス群で 1/322 例 (0.3%：腫瘍性血栓症 1 例) に認められた。休薬に至った血栓塞栓症は本薬群で 10/331 例 (3.0%：肺塞栓症 5 例、頸動脈閉塞、頸動脈血栓症、一過性脳虚血発作、門脈血栓症、深部静脈血栓症) に認められた。

⁴²⁾ MedDRA ver.17.0 の場合は、「空気塞栓症」、「大動脈閉塞」、「セメント塞栓」、「脳ガス塞栓症」、「医療機器閉塞」、「塞栓症」、「脂肪塞栓症」、「胎児胎盤血栓症」、「出血性脳梗塞」、「出血性梗塞」、「出血性卒中」、「卒中の出血性変化」、「熱射病」、「感染性血栓症」、「術中大脳動脈閉塞」、「心嚢内血栓」、「不正咬合」、「転移性肺塞栓症」、「NIH 脳卒中スケール」、「NIH 脳卒中スケール異常」、「NIH 脳卒中スケールスコア減少」、「NIH 脳卒中スケールスコア増加」、「大網梗塞」、「周産期脳卒中」、「脳卒中後うつ病」、「梗塞後狭心症」、「肺油性微小塞栓症」、「再閉塞」、「網膜血管閉塞」、「敗血症性塞栓」、「一回拍出量」、「一回拍出量減少」、「一回拍出量増加」、「一回拍出量正常」、「放射線療法後脳卒中様片頭痛発作」、「精巣梗塞」、「血栓症予防」、「血栓性血小板減少性紫斑病」、「舌梗塞」、「外傷性咬合」、「腫瘍性塞栓症」、「移植血管閉塞」及び「血管閉塞」を除外した。MedDRA ver.21.0 の場合は、上記の MedDRA PT に「末梢動脈閉塞」を追加し、「大腿動脈閉塞」を除外した。

症、頭蓋内静脈洞血栓症、肺血栓症、脾動脈血栓症及び四肢静脈血栓症各1例（重複あり）、エベロリムス群で2/322例（0.6%：大脳動脈閉塞及び門脈血栓症各1例）に認められた。減量に至った血栓塞栓症は本薬群で3/331例（0.9%：肺塞栓症2例、頸動脈閉塞及び深部静脈血栓症各1例（重複あり））に認められた。死亡に至った血栓塞栓症は認められなかった。

METEOR試験の本薬群における血栓塞栓症の初回発現時期の中央値（範囲）は、114.0日（8～565日）であった。

また、METEOR試験において、本薬の投与により重篤な血栓塞栓症（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表43のとおりであった。

表 43 重篤な血栓塞栓症（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧（METEOR試験）

性別	年齢	PT (MedDRA ver.17.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
男	59	肺塞栓症	3	57	57	休薬	回復
男	57	肺塞栓症	3	279	65	休薬	未回復
		深部静脈血栓症	2	281	9	休薬	未回復
男	54	肺塞栓症	3	366	50	休薬	未回復
男	59	肺塞栓症	3	150	74	継続	未回復
男	78	肺塞栓症	3	88	12	中止	未回復

機構は、血栓塞栓症の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の VEGFR 阻害作用により血液凝固カスケード及び血小板が活性化され、血栓形成が誘導されると考える。また、本薬投与による血栓塞栓症の発現リスクとして、糖尿病、脂質異常症、高血圧、冠動脈疾患、喫煙歴並びに心臓イベント、その他の血栓塞栓性イベント等の既往が考えられ、うち、急性心筋梗塞、脳梗塞又はその他の臨床的に重要な動脈血栓塞栓性イベントの既往は致命的なリスク因子と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において血栓塞栓症の発現が報告されており、本薬投与との因果関係が否定できない重篤な血栓塞栓症が認められていること、及び既存の血管新生阻害剤（スニチニブ、パゾパニブ等）において血栓塞栓症は既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与により血栓塞栓症の発現が想定されることから、本薬の投与に際して注意が必要である。したがって、臨床試験における血栓塞栓症の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.15 心臓障害（QT 間隔延長を除く）

申請者は、本薬投与による心臓障害について、以下のように説明している。

心臓障害として、MedDRA SMQ の「徐脈性不整脈（伝導障害及び洞結節機能障害を含む）（狭域）」、「頻脈性不整脈（上室性及び心室性頻脈性不整脈を含む）（狭域）」、「心不全（狭域）」及び「虚血性心疾患（狭域）」に該当する事象⁴³⁾を集計した。

METEOR試験及び2001試験における心臓障害の発現状況は表44のとおりであった。なお、2001試験において、心臓障害は認められなかった。

⁴³⁾ 「心電図QT延長」、「QT延長症候群」及び「トルサードドポアント」を除いた。

表 44 いずれかの群で 2 例以上に認められた心臓障害の発現状況 (METEOR 試験)

PT (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	16 (4.8)	5 (1.5)	15 (4.7)	5 (1.6)
心房細動	4 (1.2)	2 (0.6)	4 (1.2)	2 (0.6)
心不全	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
期外収縮	2 (0.6)	0	0	0
洞性頻脈	2 (0.6)	0	0	0
心室性不整脈	2 (0.6)	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
上室性頻脈	0	0	2 (0.6)	0

METEOR 試験において、死亡に至った心臓障害は本薬群で 2/331 例 (0.6% : 心不全及び心肺不全各 1 例)、エベロリムス群で 1/322 例 (0.3% : うっ血性心不全 1 例) に認められ、うち、本薬群の 2 例 (心不全及び心肺不全各 1 例) は本薬との因果関係が否定された。重篤な心臓障害は本薬群で 5/331 例 (1.5% : 心房細動 2 例、心不全、心肺不全、冠動脈閉塞及び心室性不整脈各 1 例 (重複あり))、エベロリムス群で 7/322 例 (2.2% : 心房細動 3 例、うっ血性心不全 2 例、急性冠動脈症候群、伝導障害及び心筋梗塞各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬群の 2 例 (心房細動 2 例、心室性不整脈 1 例 (重複あり))、エベロリムス群の 1 例 (心房細動 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った心臓障害は本薬群で 3/331 例 (0.9% : 心不全、冠動脈閉塞及び心室性不整脈各 1 例)、エベロリムス群で 1/322 例 (0.3% : うっ血性心不全 1 例) に認められた。休薬に至った心臓障害は本薬群で 6/331 例 (1.8% : 心房細動 3 例、心不全、上室性期外収縮及び心室性期外収縮各 1 例)、エベロリムス群で 3/322 例 (0.9% : 心房細動、急性冠動脈症候群及び伝導障害各 1 例) に認められた。減量に至った心臓障害は本薬群で 1/331 例 (0.3% : 心不全 1 例) に認められた。

METEOR 試験の本薬群における心臓障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、172.5 日 (26~727 日) であった。

また、本薬の臨床試験において、本薬投与により重篤な心臓障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 45 のとおりであった。

表 45 重篤な心臓障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

	性別	年齢	癌腫	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
METEOR 試験	男	71	RCC	心室性不整脈	2	393	29	中止	回復
				心房細動	2	395	27	中止	回復
CABOSUN 試験	男	67	RCC	心房細動	3	253	2	休薬	回復
201 試験	男	65	膠芽腫	トロポニンI増加	3	28	4	減量	回復
	女	53	膠芽腫	急性心筋梗塞	3	29	3	中止	回復
	女	61	膠芽腫	急性心筋梗塞	4	57	10	中止	回復
203 試験	男	77	前立腺癌	狭心症	3	3	10	中止	回復
	男	75	前立腺癌	急性心筋梗塞	3	4	5	中止	回復
	男	85	前立腺癌	狭心症	3	94	不明	休薬	回復
	男	59	前立腺癌	上室性頻脈	3	53	2	休薬	回復
	男	65	前立腺癌	房室ブロック	3	463	36	休薬	回復
301 試験	男	50	MTC	上室性頻脈	2	44	2	継続	回復
	女	68	MTC	うっ血性心不全	3	1590	58	休薬	回復
	女	61	MTC	心不全	3	2898	29	休薬	回復
307 試験	男	71	前立腺癌	狭心症	2	16	1	継続	回復
	男	78	前立腺癌	急性心筋梗塞	4	49	不明	中止	未回復
	男	79	前立腺癌	急性心筋梗塞	2	23	19	中止	回復
	男	78	前立腺癌	心不全	4	47	22	なし	回復
	男	67	前立腺癌	心不全	2	23	不明	中止	未回復
	男	78	前立腺癌	心房細動	3	44	4	中止	回復
	男	72	前立腺癌	心不全	3	97	不明	不明	未回復
	男	73	前立腺癌	完全房室ブロック	3	204	4	不明	後遺症あり
309 試験	男	71	前立腺癌	心筋梗塞	3	143	不明	中止	軽快
	男	71	肝細胞癌	急性心筋梗塞	3	122	5	中止	回復
	男	74	肝細胞癌	心原性ショック	3	31	不明	中止	未回復

*: METEOR 試験及び CABOSUN 試験では MedDRA ver.17.0、201 試験、203 試験、301 試験、307 試験及び 309 試験では MedDRA ver.22.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において心臓障害の発現が報告されており、本薬投与との因果関係が否定できない重篤な心臓障害が認められていること、及び既存の血管新生阻害剤（スニチニブ、パゾパニブ等）において心臓障害は既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与により心臓障害の発現が想定されることから、本薬の投与に際して注意が必要である。したがって、臨床試験における心臓障害の発現状況、発現時の対応等について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.16 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験における ILD の発現状況は表 46 のとおりであった。なお、2001 試験において、ILD は認められなかった。

表 46 ILD の発現状況 (METEOR 試験)

PT (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	1 (0.3)	0	46 (14.3)	8 (2.5)
肺浸潤	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
肺臓炎	0	0	34 (10.6)	6 (1.9)
ILD	0	0	12 (3.7)	2 (0.6)

METEOR 試験において、重篤な ILD はエベロリムス群で 9/322 例 (2.8% : 肺臓炎 8 例、ILD 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD はエベロリムス群で 11/322 例 (3.4% : 肺臓炎 7 例、ILD 4 例) に認められた。休薬に至った ILD はエベロリムス群で 30/322 (9.3% : 肺臓炎 24 例、ILD 7 例 (重複あり)) に認められた。減量に至った ILD はエベロリムス群で 13/322 例 (4.0% : 肺臓炎 12 例、ILD 1 例) に認められた。死亡に至った ILD は認められなかった。

METEOR 試験の本薬群における ILD の初回発現時期の中央値 (範囲) は、56.0 日 (1 例) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な ILD を発現した患者の詳細は表 47 のとおりであった。

表 47 重篤な ILD (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
201 試験	女	62	膠芽腫	急性間質性肺臓炎	3	89	4	継続	回復
203 試験	男	82	前立腺癌	肺臓炎	2	85	不明	中止	未回復
301 試験 海外製造販売後	男	55	MTC	肺浸潤	2	18	17	休薬	回復
	男	55	腎癌	肺臓炎	不明	不明	不明	休薬	未報告
	男	56	RCC	肺臓炎	不明	6	不明	不明	未報告
	女	53	腎癌	肺臓炎	不明	22	25	減量	回復
	女	不明	腎癌	肺臓炎	不明	不明	不明	休薬	未報告
	男	39	RCC	肺臓炎	不明	不明	不明	減量	未回復
	男	不明	RCC	肺線維症		5	397	4	中止

機構は、ILD の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の VEGFR 阻害作用により蜂巢肺形成及び肺機能悪化を促進させる可能性が考えられる (Thorax 2005; 60: 171) 一方、血漿 VEGF 高値が急性呼吸窮迫症候群及び特発性肺線維症の病態に関与すること (Respir Res 2006; 7: 128) 等も報告されており、現時点で発症機序は明確でなく、明確なリスク因子も特定されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において ILD の発現が報告されており、本薬投与との因果関係が否定できない重篤な ILD が報告されていること、及び既存の血管新生阻害剤 (スニチニブ、パゾパニブ等) において ILD は既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与により ILD の発現が想定されることから、本薬の投与に際して注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.17 横紋筋融解症

申請者は、本薬投与による横紋筋融解症について、以下のように説明している。

横紋筋融解症として、MedDRA PTの「筋壊死」、「血中ミオグロビン増加」、「ミオグロビン尿」、「尿中ミオグロビン陽性」、「ミオパチー」、「中毒性ミオパチー」、「横紋筋融解症」、「ミオグロビン血症」、「血中ミオグロビン陽性」及び「壊死性筋炎」に該当する事象を集計した。

METEOR試験及び2001試験における横紋筋融解症の発現状況は表48のとおりであった。なお、2001試験において、横紋筋融解症は認められなかった。

表 48 横紋筋融解症の発現状況 (METEOR試験)

PT (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	本薬群 331例		エベロリムス群 322例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
横紋筋融解症	2 (0.6)	0	0	0
ミオパチー	2 (0.6)	0	0	0

METEOR試験において、死亡に至った横紋筋融解症、重篤な横紋筋融解症、投与中止に至った横紋筋融解症、休薬に至った横紋筋融解症及び減量に至った横紋筋融解症は認められなかった。

METEOR試験の本薬群における横紋筋融解症の初回発現時期の中央値(範囲)は、180.5日(1~360日)であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な横紋筋融解症を発現した患者の詳細は表49のとおりであった。

表 49 重篤な横紋筋融解症を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
203試験	男	74	前立腺癌	横紋筋融解症	4	53	11	中止	あり	後遺症あり
307試験	男	69	前立腺癌	横紋筋融解症	3	4	13	中止	あり	回復
	男	65	前立腺癌	横紋筋融解症	4	26	37	中止	あり	未回復
309試験	男	77	肝細胞癌	横紋筋融解症	3	6	37	中止	あり	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において横紋筋融解症の発現が報告されており、本薬投与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こと、及び既存の血管新生阻害剤(スニチニブ、パゾパニブ等)において横紋筋融解症は既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与により横紋筋融解症の発現が想定されることから、本薬の投与に際して注意が必要である。したがって、臨床試験における横紋筋融解症の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.18 皮膚障害(手掌・足底発赤知覚不全症候群を除く)

申請者は、本薬投与による皮膚障害(手掌・足底発赤知覚不全症候群を除く)について、以下のように説明している。

皮膚障害(手掌・足底発赤知覚不全症候群を除く)として、MedDRA器官別大分類の「皮膚および皮

下組織障害」⁴⁴⁾に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験における皮膚障害の発現状況は表 50 のとおりであった。

表 50 いずれかの群で発現率が 3%以上認められた皮膚障害の発現状況 (METEOR 試験及び 2001 試験)

PT*	例数 (%)					
	METEOR 試験				2001 試験	
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	185 (55.9)	4 (1.2)	208 (64.6)	6 (1.9)	21 (60.0)	0
発疹	57 (17.2)	2 (0.6)	94 (29.2)	2 (0.6)	5 (14.3)	0
皮膚乾燥	37 (11.2)	0	35 (10.9)	0	0	0
そう痒症	28 (8.5)	0	49 (15.2)	1 (0.3)	0	0
脱毛症	18 (5.4)	0	3 (0.9)	0	3 (8.6)	0
毛髪変色	15 (4.5)	0	1 (0.3)	0	5 (14.3)	0
紅斑	14 (4.2)	0	11 (3.4)	0	3 (8.6)	0
皮膚潰瘍	13 (3.9)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	1 (2.9)	0
ざ瘡様皮膚炎	13 (3.9)	0	15 (4.7)	0	1 (2.9)	0
寝汗	11 (3.3)	0	15 (4.7)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	10 (3.0)	0	17 (5.3)	1 (0.3)	1 (2.9)	0
蕁麻疹	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	2 (5.7)	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (5.7)	0

*: METEOR 試験では MedDRA ver.17.0、2001 試験では MedDRA ver.21.0

METEOR 試験において、重篤な皮膚障害は本薬群で 2/331 例 (0.6%:水疱性皮膚炎及び多汗症各 1 例)、エベロリムス群で 3/322 例 (0.9%:そう痒症、発疹及び球状丘疹状皮疹各 1 例)に認められ、うち、本薬群の 1 例 (水疱性皮膚炎 1 例)は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った皮膚障害は本薬群で 2/331 例 (0.6%:脱毛症、皮膚乾燥、爪痛及び毛孔性皮疹各 1 例 (重複あり))、エベロリムス群で 2/322 例 (0.6%:紅斑及び球状丘疹状皮疹各 1 例)に認められた。休薬に至った皮膚障害は本薬群で 19/331 例 (5.7%:発疹 6 例、皮膚潰瘍 3 例、球状丘疹状皮疹及び水疱性皮膚炎各 2 例、ざ瘡、水疱、皮膚炎、多汗症、皮膚疼痛及び毛孔性皮疹各 1 例)、エベロリムス群で 12/322 例 (3.7%:発疹 6 例、球状丘疹状皮疹 2 例、アトピー性皮膚炎、紅斑、そう痒症、紅斑性皮疹、全身性皮疹及び小水疱性皮疹各 1 例 (重複あり))に認められた。減量に至った皮膚障害は本薬群で 14/331 例 (4.2%:発疹 5 例、皮膚潰瘍 4 例、皮膚剥脱 2 例、皮膚炎、皮膚疼痛、そう痒症及び皮膚毒性各 1 例 (重複あり))、エベロリムス群で 6/322 例 (1.9%:発疹 4 例、ざ瘡様皮膚炎、球状丘疹状皮疹及び丘疹性皮疹各 1 例 (重複あり))に認められた。死亡に至った皮膚障害は認められなかった。

2001 試験において、減量に至った皮膚障害は 1/35 例 (2.9%:皮膚障害 1 例)に認められた。死亡に至った皮膚障害、重篤な皮膚障害、投与中止に至った皮膚障害及び休薬に至った皮膚障害は認められなかった。

METEOR 試験の本薬群及び 2001 試験における皮膚障害の初回発現時期の中央値 (範囲)は、それぞれ 38.0 日 (1~595 日)及び 24.0 日 (2~212 日)であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与によりスティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症及び多形紅斑を発現した患者の詳細は表 51 のとおりであった。

⁴⁴⁾ 「手掌・足底発赤知覚不全症候群」を除外した。

表 51 スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症及び多形紅斑を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	因果 関係	転帰
海外製造販売後	女	53	RCC	中毒性表皮壊死融解症	5	49	20	中止	なし	死亡
	男	56	不明	スティーブンス・ジョンソン症候群	3	不明	不明	休薬	あり	不明
	男	48	不明	多形紅斑	不明	不明	22	中止	あり	回復
	男	54	RCC	スティーブンス・ジョンソン症候群	不明	5	不明	休薬	あり	不明
	男	51	RCC	スティーブンス・ジョンソン症候群	不明	41	不明	中止	あり	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害の発現例数は限られているものの、本薬投与による皮膚障害が Grade 3 以上も含めて一定の発現率で認められていること、及び本薬の海外の製造販売後の使用経験において本薬投与との因果関係が否定できない事象としてスティーブンス・ジョンソン症候群等の重篤な皮膚障害が報告されていることを考慮すると、本薬の投与により重篤な皮膚障害の発現が想定されることから、本薬の投与に際して注意が必要である。したがって、製造販売後も皮膚障害の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.19 胆嚢炎

申請者は、本薬投与による胆嚢炎について、以下のように説明している。

胆嚢炎として、MedDRA PT の「胆嚢炎」、「急性胆嚢炎」、「慢性胆嚢炎」、「胆石症」、「閉塞性胆石症」、「脱落胆石」及び「偽胆石症」⁴⁵⁾ に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験における胆嚢炎の発現状況は表 52 のとおりであった。

表 52 胆嚢炎の発現状況 (METEOR 試験及び 2001 試験)

PT*	例数 (%)					
	METEOR 試験				2001 試験	
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例		35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胆嚢炎	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (2.9)	1 (2.9)
急性胆嚢炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
胆石症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (2.9)	1 (2.9)
慢性胆嚢炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0

*: METEOR 試験では MedDRA ver.17.0、2001 試験では MedDRA ver.21.0

METEOR 試験において、重篤な胆嚢炎は本薬群で 1/331 例 (0.3% : 急性胆嚢炎 1 例)、エベロリムス群で 2/322 例 (0.6% : 急性胆嚢炎及び胆嚢炎各 1 例) に認められ、うち、本薬群の 1 例 (急性胆嚢炎 1 例) は本薬との因果関係が否定された。休薬に至った胆嚢炎はエベロリムス群で 2/322 例 (0.6% : 急性胆嚢炎及び胆嚢炎各 1 例) に認められた。死亡に至った胆嚢炎、投与中止に至った胆嚢炎及び減量に至った胆嚢炎は認められなかった。

⁴⁵⁾ MedDRA ver.21 の場合において、集計された。

2001 試験において、重篤に至った胆嚢炎は 1/35 例 (2.9% : 胆嚢炎 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。休業に至った胆嚢炎は 1/35 例 (2.9% : 胆嚢炎 1 例) に認められた。減量に至った 1/35 例 (2.9% : 胆嚢炎 1 例) に認められた。死亡に至った胆嚢炎及び投与中止に至った胆嚢炎は認められなかった。

METEOR 試験の本薬群及び 2001 試験における胆嚢炎の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 146.0 日 (125~167 日) 及び 68.0 日 (1 例) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な胆嚢炎 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 53 のとおりであった。

表 53 重篤な胆嚢炎 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
2001 試験	男	63	RCC	胆嚢炎	3	68	17	減量	回復
008 試験	男	62	RCC	胆嚢炎	2	238	4	休業	回復
301 試験	男	64	MTC	胆石症	3	221	14	中止	回復
	女	44	MTC	胆石症	3	533	2	不明	軽快
307 試験 海外製造販売後	男	73	前立腺癌	胆嚢炎	3	98	3	減量	回復
	男	53	腎癌	急性胆嚢炎	不明	26	不明	休業	不明
	男	78	腎癌	胆石症	不明	278	不明	不明	不明
	男	58	腎癌	胆石症	不明	73	不明	減量	不明
	男	64	腎癌	急性胆嚢炎	不明	110	不明	休業	回復
	女	57	腎癌	胆石症	不明	不明	不明	不明	未回復
	男	61	腎癌	胆石症	不明	121	不明	休業	未回復
	女	60	腎癌	急性胆嚢炎	不明	56	不明	減量	不明
	男	74	RCC	胆嚢炎	不明	不明	不明	不明	軽快
	男	不明	腎癌	胆嚢炎	不明	不明	不明	中止	不明
	男	63	腎新生物	急性胆嚢炎	不明	325	不明	中止	不明
	男	61	RCC	胆嚢炎	不明	不明	不明	減量	不明

* : 2001 試験では MedDRA ver.21.0、008 試験、301 試験、307 試験及び海外製造販売後では MedDRA ver.22.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験における胆嚢炎の発現例数は限られていること等から、本薬投与による胆嚢炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において胆嚢炎の発現が報告されており、本薬投与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こと等を考慮すると、本薬の投与により胆嚢炎の発現が想定されることから、本薬の投与に際して注意が必要である。したがって、製造販売後も胆嚢炎の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.20 副腎機能障害

申請者は、本薬投与による副腎機能障害について、以下のように説明している。

副腎機能障害として、MedDRA HLGT の「副腎障害」に該当する事象を集計した。

METEOR 試験及び 2001 試験における副腎機能障害の発現状況は表 54 のとおりであった。なお、2001 試験において、副腎機能障害は認められなかった。

表 54 副腎機能障害の発現状況 (METEOR 試験)

PT (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
副腎機能障害	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
副腎機能不全	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0

METEOR 試験において、重篤な副腎機能障害は本薬群で 1/331 例 (0.3% : 副腎機能不全 1 例) に認められ (エベロリムス群では認められなかった)、本薬との因果関係は否定された。休業に至った副腎機能障害は本薬群で 1/331 例 (0.3% : 副腎機能不全 1 例) に認められ、エベロリムス群では認められなかった。死亡に至った副腎機能障害、投与中止に至った副腎機能障害及び減量に至った副腎機能障害は認められなかった。

METEOR 試験の本薬群における副腎機能障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、171.5 日 (139~204 日) であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な副腎機能障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 55 のとおりであった。

表 55 重篤な副腎機能障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	転帰
307 試験	男	78	前立腺癌	低アルドステロン症	3	44	49	継続	未回復
	男	72	RCC	副腎機能不全	不明	28	不明	中止	回復
海外製造販売後	男	42	RCC	副腎機能不全	不明	不明	不明	減量	不明
	女	47	RCC	副腎機能不全	不明	37	不明	中止	不明
	男	53	甲状腺癌	高コルチコイド症	不明	不明	不明	不明	不明

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験における副腎機能障害の発現例数は限られていることから、本薬投与による副腎機能障害の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において副腎機能障害の発現が報告されており、本薬投与との因果関係が否定できない重篤な副腎機能障害が報告されていること等を考慮すると、本薬の投与により副腎機能障害の発現が想定されることから、本薬の投与に際して注意が必要である。したがって、製造販売後も副腎機能障害の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「根治切除不能又は転移を有する腎細胞癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の

結果、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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投与については、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討すること。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、RCCに係る本薬の記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.2.2020) :
 - 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淡明細胞型 RCC 患者に対して、本薬は強く推奨される。
 - 淡明細胞型 RCC 患者に対する一次治療の選択肢の一つとして、本薬は推奨される。
- 米国NCI PDQ (2019年9月6日版) :
 - 本薬は血管新生阻害剤 (スニチニブ、パゾパニブ等) による治療後に増悪した淡明細胞型 RCC 患者及び化学療法歴のないIMDCリスク分類が intermediate/poor リスクの淡明細胞型 RCC 患者に対する治療選択肢の一つである。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 11th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2018, PA, USA) :
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淡明細胞型RCC患者を対象としたMETEOR試験の結果、本薬はエベロリムスと比較してPFSを延長した。

機構は、根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する本薬の臨床的位置付け及び投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

METEOR 試験の結果から、本薬の投与は、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 RCC 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、METEOR 試験では IMDC リスク分類が favorable、intermediate 及び poor リスクの患者集団におけるエベロリムス群に対する本薬群の PFS のハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.50 [0.27, 0.91]、0.54 [0.39, 0.75] 及び 0.83 [0.49, 1.41] であり、明確な差異は認められていない。

また、本薬は欧米において化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC に係る効能・効果で承認されており、下記の理由等も考慮すると、本邦においても化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する本薬の臨床的意義はあると考える。

- CABOSUN 試験において下記の成績が得られていること。なお、CABOSUN 試験に日本人患者は含まれていないものの、2001 試験と METEOR 試験の本薬群との有効性及び安全性の結果について明確に異なる傾向は認められないこと (7.R.2.2 及び 7.R.3.1 参照) 等を考慮すると、日本人患者においても、化学療法歴の有無を問わず本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

- 主要評価項目とされた PFS について、スニチニブ群に対する本薬群の優越性の評価に関して、事前に設定された有効性判断基準を満たしたこと（7.1.2.1 参照）。
 - 有効性に関する結論の頑健性等を評価するために①全身化学療法による後治療の実施、及び②腫瘍評価の欠測を打ち切りとした RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による PFS の解析が追加され、当該追加解析（2016 年 9 月 15 日データカットオフ）の結果、スニチニブ群に対する本薬群の PFS のハザード比 [95%CI] は 0.48 [0.31, 0.74] であったこと。
 - 副次評価項目とされた OS の解析⁴⁶⁾（2017 年 1 月 13 日データカットオフ）の結果、スニチニブ群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI] は 0.74 [0.47, 1.14] であったこと。
 - METEOR 試験の本薬群と CABOSUN 試験の本薬群との間で安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと（7.R.3 参照）。
- 国内診療ガイドラインにおいて、IMDC リスク分類が **intermediate/poor** リスクの淡明細胞型 RCC 患者に対して、ニボルマブ/イピリムマブ投与が使用しにくい状況では血管新生阻害剤（スニチニブ、パゾパニブ等）が推奨されていること。

また、METEOR 試験及び CABOSUN 試験の対象とされなかった非淡明細胞型 RCC 患者に対する本薬投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験成績は得られていないものの、国内診療ガイドラインにおいて、RCC に対する治療法は組織型ごとに区別されておらず、非淡明細胞型 RCC に対しては淡明細胞型 RCC に準じた治療が行われていること等を考慮すると、非淡明細胞型 RCC 患者に対しても本薬投与は治療選択肢の一つになると考える。

以上より、METEOR 試験、CABOSUN 試験等の対象患者の詳細を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項で下記を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能又は転移を有する腎細胞癌」と設定した。ただし、術後補助療法の対象となる RCC 患者に対して本薬の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

なお、根治切除不能又は転移性の RCC 患者における本薬と既承認の抗悪性腫瘍剤との使分けについては下記のように考える。

- 二次治療（既承認の抗悪性腫瘍剤：ニボルマブ及びアキシチニブ）：

本薬とニボルマブ及びアキシチニブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤が優先されるかについては不明である。
- 一次治療：
 - IMDC リスク分類における **intermediate/poor** リスク（既承認の抗悪性腫瘍剤：ニボルマブ/イピリムマブ及びパゾパニブ）：

本薬とニボルマブ/イピリムマブ及びパゾパニブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点でこれらの使分けについては不明であり、それぞれの治療

⁴⁶⁾ 試験実施計画書において、OS の解析は計画されていなかった。

法の安全性プロファイル等を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択され则认为。

- IMDC リスク分類における favorable リスク（既承認の抗悪性腫瘍剤：スニチニブ及びパゾパニブ）：

スニチニブ及びパゾパニブが優先され则认为。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する本薬の検証的な試験の成績は得られていないこと等を考慮すると、現時点では既承認の抗悪性腫瘍剤が優先されると判断した。

以上より、METEOR 試験、CABOSUN 試験及び 2001 試験で対象とされた患者の組織型、IMDC リスク分類等を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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投与については、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討すること。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常成人にはカボザンチニブとして 1 回 60 mg から 1 日 1 回連日経口投与を開始し、患者の状態により適宜（20 mg ずつ）減量を行い、患者毎に適切な用量を投与する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 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。
- 食後に投与した場合、 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を避けさせること。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量及び中止の目安について。
- 20 mg 錠と 60 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、60 mg を投与する際には 20 mg 錠を使用しないこと。

機構は、「6.R.1 食事の影響について」、「6.R.2 市販予定製剤の 20 mg 錠と 60 mg 錠との間の生物学的同等性について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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。」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 食後に本薬を投与した場合、 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。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量及び中止の目安について。
- 20 mg 錠と 60 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、60 mg を投与する際には 20 mg 錠を使用しないこと。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量でMETEOR試験が実施され、根治切除不能又は転移性のRCC患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、METEOR試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 001 試験の用量漸増パートにおいて、本薬（カプセル剤）140、200 mg を空腹時に QD で経口投与した結果、200 mg コホートの 2/5 例に DLT が認められたため、本薬（カプセル剤）の MTD は 140 mg とされ、忍容性も良好であったこと。
- 008 試験及び 301 試験において、本薬（カプセル剤）140 mg を空腹時に QD で経口投与した結果、本薬（カプセル剤）の減量を要した患者の割合は高かったものの、60 mg が最終用量であった患者の割合が最も高く、60 mg での投与期間が最長であったこと。
- 014 試験の用量漸増パートにおいて、本薬（カプセル剤）40、60 若しくは 80 mg 又は本薬（錠剤）40 若しくは 60 mg を空腹時に QD 経口投与した結果、カプセル剤については、60 mg コホートの 1/6 例及び 80 mg コホートの 1/5 例、錠剤については、60 mg コホートの 1/6 例に DLT が認められたため、カプセル剤の MTD 及び錠剤の RP2D はいずれも 60 mg とされ、忍容性も良好であったこと。
- 本薬の C_{max} 及び AUC は空腹時投与と比較して食後投与で増加したこと（6.1.2.1 参照）。

また、現時点において、①本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用することの有効性及び安全性を検討する目的の臨床試験成績は得られていないこと、及び②20 mg 錠と 60 mg 錠の間の生物学的同等性が示されていないこと（6.R.2 参照）から、①本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与、及び②20 mg 錠と 60 mg 錠の互換使用は推奨できないと考える。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、METEOR 試験等において、本薬の投与時期を食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後と規定することにより、本薬の臨床的有用性が示されたことを考慮すると、用法・用量において食事条件を設定することが適切であると判断した。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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。」と設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 食後に本薬を投与した場合、 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。
- 20 mg 錠と 60 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、60 mg を投与する際には 20 mg 錠を使用しないこと。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

METEOR 試験を含む臨床試験では、本薬の休薬・減量・中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められたことから、用法・用量に関連する注意の項において、METEOR 試験の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項の用量調節に関する記載内容については下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

- 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。

表 56 減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	60 mg/日
1 段階減量	40 mg/日
2 段階減量	20 mg/日
中止	20 mg/日で忍容不能な場合、投与を中止する。

表 57 副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安

Grade <small>注)</small>	処置
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（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（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.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における肝機能障害の発現状況等を検討することを目的として、本薬が投与された RCC 患者を対象とした製造販売後調査を実施することを計画している。

本調査の安全性検討事項については、2001 試験、METEOR 試験等において、肝逸脱酵素上昇の発現率が高かったこと（7.R.3.7 参照）等を考慮し、肝機能障害を設定した。

調査予定症例数については、2001 試験における肝逸脱酵素上昇の発現率（7.R.3.7 参照）等を考慮し、基準値上限の 3 倍を超えた ALT 又は AST の増加が認められた症例 50 例を収集可能な症例数として、300 例と設定した。

観察期間については、2001 試験における肝機能障害の発現時期等を考慮し、26 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象に、肝不全、肝機能障害及び膵炎を安全性検討事項とした製造販売後調査を実施し、使用実態下における当該事象の発現状況について検討するとともに、得られた安全性情報を医療現場に提供する必要があると判断した。

- 臨床試験において肝逸脱酵素上昇の発現率が高かったこと、本薬投与との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていること等（7.R.3.7 参照）から、肝不全及び肝機能障害の発現状況に注視する必要があること。

- 臨床試験において本薬投与との因果関係が否定できない重篤な膵炎及び急性膵炎が認められていること、外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上のリパーゼ増加の発現率が高かったこと、日本人患者で因果関係が否定できない重篤な膵炎関連事象が認められていること等（7.R.3.6 参照）から、膵炎の発現状況に注視する必要があること。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、上記の安全性検討事項を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I 相試験 (014 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。各群で発現率が80%以上の有害事象は、①本薬（カプセル剤）40 mg コホートで白血球減少症、下痢、ALT 増加、AST 増加、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血小板数減少、尿中タンパク陽性、尿中血陽性、味覚異常、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧各3例（100%）、②本薬（カプセル剤）60 mg コホートで好中球減少症、白血球減少症、AST 増加及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各6例（100%）、下痢、ALT 増加及び血中甲状腺刺激ホルモン増加各5例（83.3%）、③本薬（カプセル剤）80 mg コホートで ALT 増加及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各5例（100%）、AST 増加、リパーゼ増加及び高血圧各4例（80.0%）、④本薬（錠剤40 mg）コホートで ALT 増加、AST 増加、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中 ALP 増加、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧各3例（100%）、⑤本薬（錠剤）60 mg コホートで ALT 増加、AST 増加、血中 LDH 増加、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧各6例（100%）、下痢及び血中甲状腺刺激ホルモン増加各5例（83.3%）、⑥NSCLC 拡大パートで ALT 増加及び AST 増加各18例（90.0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群16例（80.0%）であった。

重篤な有害事象は①で 1/3 例（33.3%）、②で 1/6 例（16.7%）、③で 1/5 例（20.0%）、⑤で 3/6 例（50.0%）及び⑥で 7/20 例（35.0%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、⑥で呼吸困難、活動状態低下及び胸水各 2 例（10.0%）であり、うち、呼吸困難及び活動状態低下各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は③で 1/5 例（20.0%）、④で 1/3 例（33.3%）、⑤で 2/6 例（33.3%）、⑥で 2/20 例（10.0%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 国内第 II 相試験 (2001 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 34/35 例（97.1%）に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は表 58 のとおりであった。

表 58 発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)	
	35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	35 (100)	24 (68.6)
胃腸障害		
下痢	21 (60.0)	3 (8.6)
口内炎	14 (40.0)	0
肝胆道系障害		
肝機能異常	12 (34.3)	3 (8.6)
神経系障害		
味覚異常	12 (34.3)	0
腎及び尿路障害		
タンパク尿	14 (40.0)	3 (8.6)
皮膚及び皮下組織障害		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (62.9)	3 (8.6)
血管障害		
高血圧	14 (40.0)	4 (11.4)

重篤な有害事象は 9/35 例 (25.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、RCC 2 例 (5.7%)、アミラーゼ増加、骨痛、脳浮腫、癌疼痛、胆嚢炎、食欲減退、高カルシウム血症、イレウス、リパーゼ増加、肺感染、膵酵素増加、病的骨折及び肺炎各 1 例 (2.9%) (重複あり) であり、うち、胆嚢炎、膵酵素増加及び肺炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/35 例 (5.7%) に認められた。本薬の投与中止に至った有害事象は、胃瘻及びタンパク尿各 1 例 (2.9%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第Ⅱ相試験 (CABOSUN 試験)

有害事象は本薬群で 75/78 例 (96.2%)、スニチニブ群で 71/72 例 (98.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 74/78 例 (94.9%)、スニチニブ群で 70/72 例 (97.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 59 のとおりであった。

表 59 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	本薬群 78 例		スニチニブ群 72 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	75 (96.2)	56 (71.8)	71 (98.6)	54 (75.0)
血液及びリンパ系障害				
貧血	26 (33.3)	1 (1.3)	33 (45.8)	2 (2.8)
胃腸障害				
下痢	57 (73.1)	8 (10.3)	39 (54.2)	8 (11.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	50 (64.1)	5 (6.4)	49 (68.1)	12 (16.7)
臨床検査				
血小板数減少	30 (38.5)	1 (1.3)	44 (61.1)	8 (11.1)
AST 増加	47 (60.3)	2 (2.6)	22 (30.6)	2 (2.8)
ALT 増加	43 (55.1)	4 (5.1)	20 (27.8)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	37 (47.4)	4 (5.1)	23 (31.9)	1 (1.4)
神経系障害				
味覚異常	32 (41.0)	0	21 (29.2)	0
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	33 (42.3)	6 (7.7)	24 (33.3)	3 (4.2)
血管障害				
高血圧	52 (66.7)	22 (28.2)	32 (44.4)	15 (20.8)

重篤な有害事象は本薬群で 38/78 例 (48.7%)、スニチニブ群で 37/72 例 (51.4%) に認められた。各群で 4 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で高血圧及び塞栓症各 7 例 (9.0%)、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び急性腎不全各 4 例 (5.1%)、スニチニブ群で下痢 5 例 (6.9%)、疲労、悪心及び嘔吐各 4 例 (5.6%) であり、うち、本薬群の高血圧 7 例、塞栓症、下痢及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 4 例、急性腎不全 2 例、スニチニブ群の下痢及び疲労各 4 例、悪心及び嘔吐各 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

なお、有害事象に対する治験薬の処置に関する情報が収集されなかった。

7.3.4 海外第Ⅲ相試験 (METEOR 試験)

有害事象は本薬群で 331/331 例 (100%)、エベロリムス群で 321/322 例 (99.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 322/331 例 (97.3%)、エベロリムス群で 293/322 例 (91.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は表 60 のとおりであった。

表 60 いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	本薬群 331 例		エベロリムス群 322 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	331 (100)	267 (80.7)	321 (99.7)	222 (68.9)
血液及びリンパ系障害				
貧血	67 (20.2)	22 (6.6)	130 (40.4)	55 (17.1)
胃腸障害				
下痢	249 (75.2)	44 (13.3)	95 (29.5)	8 (2.5)
悪心	175 (52.9)	16 (4.8)	94 (29.2)	1 (0.3)
嘔吐	116 (35.0)	7 (2.1)	50 (15.5)	3 (0.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	198 (59.8)	36 (10.9)	155 (48.1)	24 (7.5)
臨床検査				
体重減少	115 (34.7)	10 (3.0)	43 (13.4)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	161 (48.6)	10 (3.0)	116 (36.0)	3 (0.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	74 (22.4)	1 (0.3)	112 (34.8)	3 (0.9)
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	145 (43.8)	28 (8.5)	19 (5.9)	3 (0.9)
血管障害				
高血圧	123 (37.2)	51 (15.4)	26 (8.1)	12 (3.7)

重篤な有害事象は本薬群で 162/331 例 (48.9%)、エベロリムス群で 154/322 例 (47.8%) に認められた。各群で 8 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で RCC 及び胸水各 13 例 (3.9%)、腹痛 12 例 (3.6%)、呼吸困難及び肺炎各 9 例 (2.7%)、貧血及び悪心各 8 例 (2.4%)、エベロリムス群で呼吸困難、肺炎及び貧血各 13 例 (4.0%)、RCC 11 例 (3.4%)、肺臓炎 8 例 (2.5%) であり、うち、本薬群の腹痛、貧血及び悪心各 3 例、胸水 1 例、エベロリムス群の貧血及び肺臓炎各 8 例、呼吸困難 4 例、肺炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 50/331 例 (15.1%)、エベロリムス群で 38/322 例 (11.8%) に認められた。各群で 4 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で食欲減退及び下痢各 7 例 (2.1%)、疲労 6 例 (1.8%)、無力症及びタンパク尿各 4 例 (1.2%)、エベロリムス群で肺臓炎 7 例 (2.2%)、ILD 4 例 (1.2%) であり、うち、本薬群の食欲減退及び下痢各 7 例、疲労 5 例、無力症及びタンパク尿各 4 例、エベロリムス群の肺臓炎 7 例、ILD 4 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験 (001 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①コホート 1~11 (本薬 (散剤)) で 40/45 例 (88.9%)、②コホート 12 (本薬 (カプセル剤) 140 mg) で 6/6 例 (100%)、③コホート 13 (本薬 (カプセル剤) 200 mg) で 5/5 例 (100%)、④MTD 拡大パートで 34/35 例 (97.1%) に認められた。いずれかのコホート又はパートで発現率が 40%以上の有害事象は表 61 のとおりであった。

表 61 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.14.0)	例数 (%)							
	コホート 1~11 (散剤) 45 例		コホート 12 (カプセル剤 140 mg) 6 例		コホート 13 (カプセル剤 200 mg) 5 例		MTD 拡大 パート 35 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	45 (100)	39 (86.7)	6 (100)	3 (50.0)	5 (100)	4 (80.0)	35 (100)	30 (85.7)
胃腸障害								
下痢	24 (53.3)	2 (4.4)	4 (66.7)	0	4 (80.0)	0	29 (82.9)	5 (14.3)
悪心	22 (48.9)	0	5 (83.3)	1 (16.7)	1 (20.0)	0	25 (71.4)	2 (5.7)
便秘	10 (22.2)	0	4 (66.7)	0	3 (60.0)	0	17 (48.6)	0
嘔吐	10 (22.2)	2 (4.4)	5 (83.3)	0	0	0	22 (62.9)	1 (2.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態								
疲労	34 (75.6)	7 (15.6)	4 (66.7)	0	3 (60.0)	1 (20.0)	28 (80.0)	6 (17.1)
臨床検査								
AST 増加	11 (24.4)	1 (2.2)	2 (33.3)	0	4 (80.0)	1 (20.0)	12 (34.3)	1 (2.9)
代謝及び栄養障害								
食欲減退	25 (55.6)	1 (2.2)	5 (83.3)	0	5 (100)	0	26 (74.3)	2 (5.7)
低マグネシウム血症	6 (13.3)	0	4 (66.7)	0	0	0	10 (28.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
発声障害	7 (15.6)	0	1 (16.7)	0	3 (60.0)	0	7 (20.0)	0
皮膚及び皮下組織障害								
発疹	10 (22.2)	0	3 (50.0)	0	4 (80.0)	1 (20.0)	15 (42.9)	0
手掌・足底発赤知覚 不全症候群	7 (15.6)	1 (2.2)	1 (16.7)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	22 (62.9)	7 (20.0)

重篤な有害事象は①で 24/45 例 (53.3%)、②で 3/6 例 (50.0%)、③で 1/5 例 (20.0%)、④で 22/35 例 (62.9%) に認められた。いずれかのコホート又はパートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 2/45 例 (4.4%)、②で 2/6 例 (33.3%)、③で 2/5 例 (40.0%)、④で 11/35 例 (31.4%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、④で悪心及び疲労各 2 例 (5.7%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 海外第 I 相試験 (003 試験)

有害事象は、①肝機能正常群で 7/10 例 (70.0%)、②軽度肝機能障害群で 5/8 例 (62.5%)、③中等度肝機能障害群で 8/8 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 1/10 例 (10.0%)、②で 3/8 例 (37.5%)、③で 2/8 例 (25.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、①で頭痛 3 例 (30.0%)、背部痛 2 例 (20.0%)、②で血小板減少症 2 例 (25.0%)、③で洞性徐脈及び頭痛各 2 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象は①で 1/10 例 (10.0%)、③で 1/8 例 (12.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で急性 C 型肝炎 1 例 (10.0%)、③で肝性脳症 1 例 (12.5%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.7 海外第 I 相試験 (004 試験)

有害事象は食後投与群で 33/53 例 (62.3%)、空腹時投与群で 33/53 例 (62.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、食後投与群で 32/53 例 (60.4%)、空腹時投与群で 30/53 例 (56.6%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、食後投与群で頭痛 13 例 (24.5%)、空腹時投与群で頭痛 13 例 (24.5%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.8 海外第 I 相試験 (006 試験)

有害事象は本薬群で 22/28 例 (78.6%)、本薬/リファンピシン群で 21/26 例 (80.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 18/28 例 (64.3%)、本薬/リファンピシン群で 19/26 例 (73.1%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、本薬群で着色尿 10 例 (35.7%)、便秘 7 例 (25.0%)、本薬/リファンピシン群で頭痛 12 例 (46.1%)、体重減少 11 例 (42.3%)、便秘 7 例 (26.9%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 1/28 例 (3.6%)、本薬/リファンピシン群で 1/26 例 (3.8%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の薬疹 1 例 (3.6%)、本薬/リファンピシン群の過敏症 1 例 (3.8%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.9 海外第 I 相試験 (007 試験)

有害事象は本薬群で 11/28 例 (39.3%)、本薬/ケトコナゾール群で 19/27 例 (70.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 4/28 例 (14.3%)、本薬/ケトコナゾール群で 17/27 例 (63.0%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、本薬/ケトコナゾール群で体重減少 10 例 (37.0%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.10 海外第 I 相試験 (008 試験)

有害事象は DTC 群及び RCC 群で全例に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの群で発現率が 60%以上の有害事象は表 62 のとおりであった。

表 62 いずれかの群で発現率が 60%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.13.0)	例数 (%)			
	DTC 群 15 例		RCC 群 25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	15 (100)	13 (86.7)	25 (100)	20 (80.0)
胃腸障害				
下痢	13 (86.7)	3 (20.0)	16 (64.0)	3 (12.0)
悪心	12 (80.0)	0	11 (44.0)	0
嘔吐	9 (60.0)	1 (6.7)	9 (36.0)	1 (4.0)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	12 (80.0)	1 (6.7)	20 (80.0)	5 (20.0)
臨床検査				
AST 増加	15 (100)	1 (6.7)	7 (28.0)	1 (4.0)
ALT 増加	11 (73.3)	1 (6.7)	7 (28.0)	0
体重減少	11 (73.3)	2 (13.3)	5 (20.0)	0
血中 LDH 増加	11 (73.3)	1 (6.7)	0	0
代謝及び栄養障害				
低カルシウム血症	9 (60.0)	0	3 (12.0)	1 (4.0)

重篤な有害事象は DTC 群 8/15 例 (53.3%)、RCC 群 11/25 例 (44.4%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、RCC 群で低ナトリウム血症及び肺塞栓症各 3 例 (12.0%) であり、うち、RCC 群の肺塞栓症 3 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は DTC 群 3/15 例 (20.0%)、RCC 群 6/25 例 (24.0%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、DTC 群で嚥下性肺炎 2 例 (13.3%) であり、うち、1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.11 海外第 I 相試験 (010 試験)

有害事象は本薬 (錠剤) 群で 33/75 例 (44.0%)、本薬 (カプセル剤) 群で 31/75 例 (41.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬 (錠剤) 群で 14/75 例 (18.7%)、本薬 (カプセル剤) 群で 11/75 例 (14.7%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、本薬 (カプセル剤) 群で頭痛 8 例 (10.7%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は本薬 (錠剤) 群で 2/75 例 (2.7%)、本薬 (カプセル剤) 群で 2/75 例 (2.7%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 (錠剤) 群で薬物過敏症及び紅斑性皮疹各 1 例 (1.3%)、本薬 (カプセル剤) 群で好中球数減少及びクレアチンキナーゼ増加各 1 例 (1.3%) であり、うち、本薬 (錠剤) 群の薬物過敏症及び紅斑性皮疹各 1 例、本薬 (カプセル剤) 群の好中球数減少 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.12 海外第 I 相試験 (012 試験)

有害事象は 6/8 例 (75.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 5/8 例 (62.5%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は頭痛 3 例 (37.5%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.13 海外第 I 相試験 (016 試験)

有害事象は被験薬剤投与 24/51 例 (47.1%)、対照薬剤投与 20/49 例 (40.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、被験薬剤投与 9/51 例 (17.6%)、対照薬剤投与 12/49 例 (24.5%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、被験薬剤投与で背部痛 4 例 (7.8%)、頭痛 4 例 (7.8%)、対照薬剤で背部痛 4 例 (8.2%)、頭痛 4 例 (8.2%)、不正子宮出血 4 例 (8.2%)、月経困難症 3 例 (6.1%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は被験薬剤投与 1/51 例 (2.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、顔面骨折 1 例 (2.0%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.14 海外第 I 相試験 (017 試験)

有害事象は①健康被験者で 3/12 例 (25.0%)、②軽度腎機能障害患者で 2/10 例 (20.0%)、③中等度腎機能障害患者で 3/10 例 (30.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、②で 1/10 例 (10.0%) に認められた。いずれかの集団で 2 例以上に認められた有害事象は、①で関節痛 2 例 (16.6%) であった。

重篤な有害事象は、③で 1/10 例 (10.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、心停止及びうっ血性心不全各 1 例 (10.0%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.15 海外第 I 相試験 (018 試験)

有害事象は本薬群で 6/22 例 (27.3%)、本薬/エソメプラゾール群で 10/22 例 (45.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 6/22 例 (27.3%)、本薬/エソメプラゾール群で 9/22 例 (40.9%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、本薬/エソメプラゾール群で便秘 2 例 (9.1%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/エソメプラゾール群で 1/22 例 (4.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、嘔吐及び悪心各 1 例 (4.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.16 海外第 I 相試験 (020 試験)

有害事象は①20 mg 群で 6/21 例 (28.6%)、②40 mg 群で 9/21 例 (42.9%)、③60 mg 群で 8/21 例 (38.1%) に認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象は①で 2/21 例 (9.5%)、②で 7/21 例 (33.3%)、③で 8/21 例 (38.1%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、①で頭痛 2 例 (9.5%)、②で腹痛 2 例 (9.5%)、③で悪心、四肢痛及び頭痛各 2 例 (9.5%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.17 海外第 II 相試験 (203 試験)

有害事象は 524/526 例 (99.6%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 507/526 例 (96.4%) に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は、疲労 345 例 (65.6%)、下痢 317 例 (60.3%)、悪心 273 例 (51.9%)、食欲減退 271 例 (51.5%) であった。

重篤な有害事象は 223/526 例 (42.4%) に認められた。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、肺塞栓症 23 例 (4.4%)、脱水 17 例 (3.2%)、肺炎 16 例 (3.0%)、嘔吐及び下痢各 15 例 (2.9%)、深部静脈血栓症及び悪心各 12 例 (2.3%)、急性腎不全 11 例 (2.1%) であり、うち、肺塞栓症 16 例、下痢 11 例、嘔吐及び悪心各 10 例、脱水 7 例、深部静脈血栓症 5 例、肺炎及び急性腎不全各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 114/526 例 (21.7%) に認められた。発現率が 2%以上の本薬の投与中止に至った有害事象は、疲労 14 例 (2.7%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.18 海外第Ⅲ相試験 (301 試験)

有害事象は本薬群で 214/214 例 (100%)、プラセボ群で 104/109 例 (95.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 212/214 例 (99.1%)、プラセボ群で 82/109 例 (75.2%) に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、本薬群で下痢 150 例 (70.1%)、体重減少 124 例 (57.9%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 113 例 (52.8%) であった。

重篤な有害事象は本薬群で 114/214 例 (53.3%)、プラセボ群で 26/109 例 (23.9%) に認められた。発現率が 3%以上の重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 9 例 (4.2%)、肺塞栓症 7 例 (3.3%)、プラセボ群で呼吸困難 6 例 (5.5%)、肺炎 4 例 (3.7%) であり、うち、本薬群の肺塞栓症 7 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 46/214 例 (21.5%)、プラセボ群で 9/109 例 (8.3%) に認められた。発現率が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群でリパーゼ増加 3 例 (2.8%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、VEGFR2 等を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、根治切除不能又は転移性の RCC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年1月8日

申請品目

[販売名] カボメティクス錠 20 mg、同錠 60 mg
[一般名] カボザンチニブリンゴ酸塩
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成31年4月25日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、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 RCC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（METEOR 試験）において、主要評価項目とされた PFS について、エベロリムス群に対する本薬群の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、高血圧、腎機能障害、骨髄抑制、創傷治癒合併症、膵炎、肝機能障害、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、消化管穿孔・瘻孔、出血、可逆性後白質脳症症候群、骨壊死、血栓塞栓症、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、ILD、横紋筋融解症、皮膚障害（手掌・足底発赤知覚不全症候群を除く）、胆嚢炎及び副腎機能障害であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において METEOR 試験、CABOSUN 試験等の対象患者の詳細を記載し、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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投与については、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する治療選択肢が増えていること等から、CABOSUN 試験の結果等について正確に医療現場に情報提供した上で、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の RCC に対して本薬を適切に使用することが重要である。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定することに加えて、添付文書等を用いて臨床試験成績を適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・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。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 食後に本薬を投与した場合、 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。
- 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、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
通常投与量	60 mg/日
1段階減量	40 mg/日
2段階減量	20 mg/日
中止	20 mg/日で忍容不能な場合、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

Grade <small>注)</small>	処置
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（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（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。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における肝機能障害の発現状況等を検討することを目的として、本薬が投与された RCC 患者を対象とする、調査予定症例数 300 例、観察期間 26 週間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、安全性検討事項として肝不全、肝機能障害及び膵炎を設定した製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

また、機構は、調査予定症例数及び観察期間については、上記の安全性検討事項を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした製造販売後調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項については、肝不全、肝機能障害及び膵炎を設定する。
- 調査予定症例数については、2001 試験における肝逸脱酵素上昇及び膵炎関連事象の発現状況等を考慮し、当初の計画どおり 300 例と設定する。
- 観察期間については、2001 試験における肝機能障害及び膵炎関連事象の発現時期等を考慮し、当初の計画どおり 26 週間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 63 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 64 及び 65 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 63 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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"> • 消化管穿孔、瘻孔 • 出血 • 血栓塞栓症 • 高血圧 • 創傷治癒合併症 • 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 • 肺炎 • 虚血性心疾患、不整脈、心不全 • ILD • 横紋筋融解症 	<ul style="list-style-type: none"> • 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑 • 胆嚢炎 • 副腎機能障害 • 肝機能障害患者における安全性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 64 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • 一般使用成績調査 • 製造販売後臨床試験（2001 試験の継続試験） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供

表 65 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における肝不全、肝機能障害及び肺炎の発現状況を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された根治切除不能又は転移性の RCC 患者
観察期間	26 週間
調査予定症例数	300 例
主な調査項目	安全性検討事項：肝不全、肝機能障害及び肺炎 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

[用法・用量]

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。

[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。

[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。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

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。
2. 「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投与については、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討すること。

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 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。
3. 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
通常投与量	60 mg/日
1段階減量	40 mg/日
2段階減量	20 mg/日
中止	20 mg/日で忍容不能な場合、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

Grade <small>注)</small>	処置
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（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（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。

4. 20 mg 錠と 60 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、60 mg を投与する際には 20 mg 錠を使用しないこと。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMP	adenosine monophosphate	アデノシン一リン酸
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	body mass index	体格指数
BrdU	bromodeoxyuridine	ブロモデオキシウリジン
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸トランスポーター
CHO 細胞株	chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチンクリアランス
CRPC	castration-resistance prostate cancer	去勢抵抗性前立腺癌
CSF1R	colony stimulating factor 1 receptor	
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識した本薬
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DTC	differentiated thyroid carcinoma	分化型甲状腺癌
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
EtOH	ethanol	エタノール
FLT	FMS-like tyrosine kinase	FMS 様チロシンキナーゼ
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLGT	high level group term	高位グループ語
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1D ガイドライン		「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケットティング法及びマトリキシング法の適用について」(平成 14 年 7 月 31 日付け医薬審発第 0731004 号)
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMDC	International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium	

intermediate/poor リスク		intermediate リスク及び poor リスク
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IRC	independent radiology committee	独立画像評価委員会
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
ITT	intention-to-treat	
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
KIT	mast/stem cell growth factor receptor	幹細胞増殖因子受容体
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEF	mouse embryonic fibroblast	マウス線維芽細胞
MET	hepatocyte growth factor receptor	肝細胞増殖因子受容体
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	
MTC	medullary thyroid carcinoma	甲状腺髄様癌
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer	
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app A \rightarrow B}$	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
$P_{app B \rightarrow A}$	apparent permeability in basolateral to apical direction	側底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PD	progressive disease	進行
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態解析
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QD	quaque die	1日1回
QTc	QT interval corrected	補正したQT間隔
QTcF		Fridericia 法により補正したQT間隔

ΔΔQTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
RET	rearranged during transfection	
RO	reverse osmosis	逆浸透
ROS1	c-ros oncogene 1	
RP2D	recommended Phase II dose	第II相パートの推奨用量
SD	stable disease	安定
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
UV-A	ultraviolet A	紫外線 A 波
UV/VIS	ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
Vc/F	apparent distribution volume of central compartment	見かけの中央コンパートメント分布容積
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
YES	Yamaguchi sarcoma viral oncogene homolog	
3T3-NRU	3T3 neutral red uptake phototoxicity test	3T3 細胞を用いた光毒性試験
イピリムマブ		イピリムマブ (遺伝子組換え)
エソメプラゾール		エソメプラゾールマグネシウム水和物
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		腎癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編
CABOSUN 試験		A031203 試験
METEOR 試験		XL184-308 試験
001 試験		XL184-001 試験
003 試験		XL184-003 試験
004 試験		XL184-004 試験
006 試験		XL184-006 試験
007 試験		XL184-007 試験
008 試験		XL184-008 試験
010 試験		XL184-010 試験
012 試験		XL184-012 試験
014 試験		XL184-014 試験
016 試験		XL184-016 試験
017 試験		XL184-017 試験
018 試験		XL184-018 試験
020 試験		XL184-020 試験
2001 試験		Cabozantinib-2001 試験
201 試験		XL184-201 試験
203 試験		XL184-203RDT 試験
301 試験		XL184-301 試験
307 試験		XL184-307 試験
309 試験		XL184-309 試験
申請		製造販売承認申請
スニチニブ		スニチニブリンゴ酸塩

ソラフェニブ		ソラフェニブトシル酸塩
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
ニボルマブ/イピ リムマブ		ニボルマブとイピリムマブとの併用
パゾパニブ		パゾパニブ塩酸塩
本薬		カボザンチニブリンゴ酸塩
本薬/エソメプラ ゾール		本薬とエソメプラゾールとの併用
本薬/ケトコナゾ ール		本薬とケトコナゾールとの併用
本薬/リファンピ シン		本薬とリファンピシンとの併用