4. 臨床的な記載事項

4.1 効能・効果

腎細胞がん（RCC）

本剤は、以下の患者における進行性腎細胞がん（RCC）の治療を適応とする。
- 中リスク又は高リスクの未治療の成人（5.1 項を参照）
- 血管内皮増殖因子（VEGF）標的療法での前治療歴のある成人

肝細胞がん（HCC）

本剤は、ソラフェニブによる前治療歴のある成人において、単剤療法としての肝細胞がん（HCC）の治療を適応とする。

4.2 用法・用量

本剤による治療は抗がん剤の投与経験を持つ医師が開始すること。

用量
CABOMETYX（カボザンチニブ）錠と COMETRIQ（カボザンチニブ）カプセルは生物学的に同等ではないため、互換使用を行わないこと（5.2 項参照）。カボザンチニブカプセルからカボザンチニブ錠に変更しなければならない場合は、CABOMETYX を、60mg 又はその時の COMETRIQ の用量を超えない用量（いずれか低用量の方）で継続すること。

腎細胞がん及び肝細胞がんに対する本剤の推奨用量は 60 mg、1 日 1 回である。患者が本剤による治療の臨床的有用性を得られなくなるまで、又は許容できない毒性が発現するまで、投与を継続すること。

副作用が疑われる場合の管理として、本剤投与の一時的な中断及び／又は減量が必要となることがある（表 1 を参照）。減量が必要な場合は 1 日 40 mg に減量し、さらに 1 日 20 mg に減量することが推奨される。投与中断は、CTCAE のグレード 3 以上の毒性又は忍容できないグレード 2 の毒性の管理として推奨される。減量は、事象が継続した場合に重篤化する事象又は忍容不能となる可能性のある事象について推奨される。

患者が服用を忘れた場合、次の投与から 12 時間以内であれば忘れた用量を投与しないこと。

表 1：副作用発現時に推奨される本剤の用量調節

副作用と重症度	用量調節
グレード1及びグレード2の副作用で、忍容可能で管理が容易なもの	通常、用量調節は不要である。 症状に従って支持療法を追加すること。
グレード 2 の副作用で、忍容不能、減量又は支持療法で管理できないもの	副作用がグレード 1 以下に回復するまで、投与を中断すること。 症状に従って支持療法を追加すること。 減量して再開することを考慮すること。
グレード 3 の副作用（臨床的に意味のない臨床検査異常を除く）	副作用がグレード 1 以下に回復するまで、投与を中断すること。 症状に従って支持療法を追加すること。 減量して再開すること。
グレード 4 の副作用（臨床的に意味のない臨床検査異常を除く）	投与を中断すること。 適切な治療を実施すること。 副作用がグレード 1 以下に回復した場合は、減量して再開すること。 副作用が回復しない場合は、本剤を永久的に中止すること。

注：毒性のグレードは、米国国立がん研究所副作用判定基準第 4 版（NCI-CTCAE v4）に従う。

併用薬
強力な CYP3A4 阻害剤との併用には注意し、強力な CYP3A4 誘導剤を併用薬として慢性的に使用することは避けること（4.4 項、4.5 項を参照）。

代替の併用薬を選択する場合は、CYP3A4 を誘導又は阻害する可能性がないか最小限のものを考慮すること。

特殊集団

高齢者
高齢者（65 歳以上）におけるカボザンチニブの使用において推奨される特定の用量調節はない。

人種
民族性に基づく用量調節は不要である（5.2 項を参照）。

腎障害患者
軽度又は中等度の腎障害患者においてはカボザンチニブを注意して使用すること。重度の腎障害患者においては、この患者集団における安全性及び有効性が確立されていないため、カボザンチニブの使用は推奨されない。

肝障害患者
軽度の肝障害患者において用量調節は不要である。中等度の肝障害患者（Child Pugh B）に関しては利用可能なデータが限られているため、推奨用量は提供できない。これらの患者においては、全般的な安全性を注意深く観察することが推奨される（4.4 項及び 5.2 項を参照）。重度の肝障害患者（Child Pugh C）においては臨床経験がないため、カボザンチニブの使用は推奨されない（5.2

項を参照)。

心臓障害患者
心臓障害患者におけるデータは限られている。特別な用量推奨はできない。

小児患者
小児及び 18 歳未満の青年におけるカボザンチニブの安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

投与方法
本剤は経口使用する。錠剤はそのまま嚥下し、粉砕しないこと。本剤服用の少なくとも 2 時間前から 1 時間後までの間は食事をしないよう患者を指導すること。

4.3　禁忌

有効成分又は 6.1 項に示した添加剤に対する過敏症。

4.4　警告及び使用上の注意

大多数の事象は治療過程の初期に発現するので、用量調節の要否を判断するため、医師は投与の最初の 8 週間、患者を注意深く評価すること。一般的に初期に発現する事象は、低カルシウム血症、低カリウム血症、血小板減少症、高血圧、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蛋白尿、消化器系事象（腹痛、粘膜の炎症、便秘、下痢、嘔吐）などである。

血管内皮増殖因子（VEGF）標的療法での前治療歴のある腎細胞がんにおいて、有害事象による減量及び投与中断が、ピボタル臨床試験（METEOR）でのカボザンチニブ投与患者のそれぞれ 59.8%、70%に発生した。2 回の減量が必要となったのは患者の 19.3%であった。初回減量までの期間の中央値は 55 日間、初回中断までの中央値は 38 日間であった。

未治療の腎細胞がんにおいては、減量及び投与中断が臨床試験（CABOSUN）でのカボザンチニブ投与患者のそれぞれ 46%、73%に発生した。

全身療法での前治療歴のある肝細胞がんにおいては、減量及び投与中断が臨床試験（CELESTIAL）でのカボザンチニブ投与患者のそれぞれ 62%、84%に発生した。2 回の減量が必要となったのは患者の 33%であった。初回減量までの期間の中央値は 38 日間、初回中断までの中央値は 28 日間であった。軽度又は中等度の肝障害患者はより注意深く観察すること。

肝臓への影響
カボザンチニブを投与された患者において、肝機能検査値の異常（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、及びビリルビンの増加）が頻繁に認められている。カボザンチニブの投与開始前に肝機能検査（ALT、AST、及びビリルビン）実施し、投与期間中は注意深く観察することが推奨されている。カボザンチニブに関連すると考えられる肝機能検査値の悪化（すなわち、他に明らかな原因がない場合）が認められる患者については、表 1 の用量調節に関する勧告に従うこと（4.2 項参照）。
カボザンチニブは主に肝排泄される。軽度又は中等度の肝障害患者においては、全般的な安全性をより注意深く観察することが推奨される（4.2 項及び 5.2 項を参照）。中等度の肝障害患者（Child Pugh B）では、カボザンチニブ投与により肝性脳症が発生する相対的割合が高いことが確認されている。重度の肝障害患者（Child Pugh C）においては、カボザンチニブの試験が実施されておらず、曝露量が増加する可能性があるため、本剤の使用は推奨されない。

肝性脳症
肝細胞がんでの試験（CELESTIAL）において、肝性脳症はプラセボ群よりもカボザンチニブ群で

高頻度に報告された。カボザンチニブは、下痢、嘔吐、食欲減退、及び電解質異常と関連している。肝障害を有する HCC 患者においては、このような肝臓以外への影響が肝性脳症発現の増悪因子となる可能性がある。患者に肝性脳症の徴候及び症状がみられないか観察すること。

穿孔及び瘻孔

カボザンチニブの投与による重篤な消化器の穿孔及び瘻孔が認められており、死亡例も報告されている。炎症性腸疾患（例：クローン病、潰瘍性大腸炎、腹膜炎、憩室炎、又は虫垂炎）、消化管の腫瘍浸潤、又は過去の胃腸手術からの合併症（特に治癒遅延又は治癒不完全を伴う場合）を有する患者については、カボザンチニブの投与開始前に注意深く評価し、その後は穿孔及び瘻孔の症状（膿瘍、敗血症を含む）に関して注意深く観察すること。投与中の持続性又は再発性の下痢が痔瘻発現のリスクファクターとなることがある。適切に管理できない消化管の穿孔又は瘻孔を発現した患者においては、カボザンチニブを中止すること。

胃腸障害

下痢、悪心／嘔吐、食欲減退、及び口内炎／口腔内痛は、最も高頻度で報告された胃腸障害の有害事象である（4.8 項を参照）。脱水や電解質失調、体重減少を予防するため、制吐薬、止瀉薬、又は制酸薬による対症療法などの迅速な医療管理を実施すること。重大な胃腸障害の副作用が持続又は再発する場合は、カボザンチニブの投与中断又は減量、あるいは永久的な中止を考慮すること（表 1 を参照）。

血栓塞栓性事象

カボザンチニブの投与による静脈血栓塞栓症（肺塞栓症を含む）及び動脈血栓塞栓症の事象が認められており、死亡例も報告されている。これらの事象のリスク又は既往を有する患者においては、カボザンチニブを注意して使用すること。肝細胞がんでの試験（CELESTIAL）では、カボザンチニブの投与により門脈血栓症が観察され、そのうち 1 例が致死的な事象であった。門脈浸潤の既往歴を有する患者は、門脈血栓症発現のリスクが高いと考えられた。急性心筋梗塞又はその他の臨床的に重大な血栓塞栓性合併症を発現した患者においては、カボザンチニブを中止すること。

出血

カボザンチニブの投与による重度の出血が認められており、死亡例も報告されている。投与開始に先立って重度の出血の既往を有する患者は、カボザンチニブの投与開始前に注意深く評価すること。重度の出血又はそのリスクを有する患者にカボザンチニブを投与しないこと。
肝細胞がんでの試験（CELESTIAL）において、致死的な出血事象はプラセボ群よりもカボザンチニブ群で高頻度に報告された。進行した肝細胞がん集団において重度の出血の素因となるリスク因子には、大血管の腫瘍浸潤や、食道静脈瘤、門脈圧亢進症、血小板減少症に至る肝硬変が基礎疾患として存在していることなどがある。CELESTIAL 試験では、抗凝固剤又は抗血小板剤による併用療法を受けている患者は除外された。また、未治療あるいは治療が不完全な静脈瘤（出血を伴う、又は出血のリスクが高いもの）を有する被験者も同試験から除外された。

血小板減少症

肝細胞がんでの試験（CELESTIAL）において、血小板減少症及び血小板減少が報告された。カボザンチニブの投与中は血小板数を観察し、血小板減少症の程度に応じて用量を調節すること（表 1 を参照）。

創合併症

カボザンチニブの投与による創合併症が認められている。可能であれば、予定している手術（歯科手術を含む）の少なくとも 28 日前にカボザンチニブの投与を中止すること。手術後のカボザンチニブの投与再開は、適切な創傷治癒の臨床判断に基づいて決定すること。治療を要する創傷

治癒合併症を有する患者においては、カボザンチニブを中止すること。

高血圧
カボザンチニブの投与による高血圧が認められている。カボザンチニブの投与開始に先立って、血圧を十分にコントロールすること。カボザンチニブの投与中、全ての患者の血圧を観察し、必要に応じて標準的な降圧療法により治療すること。降圧剤を投与したにもかかわらず高血圧が持続する場合は、カボザンチニブを減量すること。降圧療法を行い、カボザンチニブを減量したにもかかわらず高血圧が重度で持続する場合は、カボザンチニブを中止すること。高血圧クリーゼの場合は、カボザンチニブを中止すること。

手掌・足底発赤知覚不全症候群
カボザンチニブの投与による手掌・足底発赤知覚不全症候群が認められている。手掌・足底発赤知覚不全症候群が重度である場合は、カボザンチニブの投与の中断を考慮すること。手掌・足底発赤知覚不全症候群がグレード 1 まで回復した場合は、カボザンチニブを低用量で再開すること。

蛋白尿
カボザンチニブの投与による蛋白尿が認められている。カボザンチニブを投与中は尿中蛋白を定期的に観察すること。ネフローゼ症候群を発現した患者においては、カボザンチニブを中止すること。

可逆性後白質脳症症候群
カボザンチニブの投与による可逆性後白質脳症症候群（Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS)又は Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)ともいう）が認められている。痙攣発作、頭痛、視覚障害、錯乱、又は精神機能変化を含む複数の症状がみられる患者においては、この症候群を考慮すること。可逆性後白質脳症症候群を有する患者においては、カボザンチニブの投与を中止すること。

QT 間隔延長
QT 間隔延長の既往を有する患者、抗不整脈剤を服用している患者、又は関連する心臓の既存疾患、徐脈、又は電解質障害を有する患者においては、カボザンチニブを注意して使用すること。カボザンチニブを使用する際は、投与中の心電図及び電解質（血清中のカルシウム、カリウム、マグネシウム）の定期的観察を考慮すること。

生化学検査異常
カボザンチニブは、電解質異常（低カリウム血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症など）の発現頻度上昇と関連している。カボザンチニブの投与中は生化学的パラメーターを観察し、必要であれば、標準的な臨床診療に従って適切な補充療法を行うことが推奨される。肝細胞がん患者における肝性脳症は、電解質障害の発現に起因すると考えられる。重大な異常が持続又は再発する場合は、カボザンチニブの投与中断又は減量、あるいは永久的な中止を考慮すること（表 1 を参照）。

CYP3A4 誘導剤及び阻害剤
カボザンチニブは CYP3A4 の基質である。カボザンチニブを強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールと併用すると、カボザンチニブの血漿中曝露量が増加した。カボザンチニブを強力な CYP3A4 阻害剤である薬剤と併用する際は注意すること。カボザンチニブを強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンと併用すると、カボザンチニブの血漿中曝露量が減少した。従って、カボザンチニブと強力な CYP3A4 誘導剤である薬剤との慢性的な併用は避けること（4.2 項、4.5 項を参照）。

P 糖蛋白基質
MDCK-MDR1 細胞を用いた双方向輸送試験系において、カボザンチニブは P 糖蛋白の輸送活性の

阻害剤（IC_{50} = 7.0 μM）であるが、基質ではない。従って、カボザンチニブにより、併用したP糖蛋白基質の血漿中濃度が上昇する可能性がある。カボザンチニブの投与中は、患者のP糖蛋白基質（例：フェキソフェナジン、アリスキレン、アンブリセンタン、ダビガトランエテキシラート、ジゴキシン、コルヒチン、マラビロク、ポサコナゾール、ラノラジン、サキサグリプチン、シタグリプチン、タリノロール、トルバプタン）の服用に関して注意すること（4.5項を参照）。

MRP2阻害剤
MRP2阻害剤の投与により、カボザンチニブの血漿中濃度が上昇することがある。従って、MRP2阻害剤（例：シクロスポリン、エファビレンツ、エムトリシタビン）との併用には注意すること（4.5項を参照）。

添加剤に関連する警告
稀な遺伝性疾患であるガラクトース不耐性、Lappラクターゼ欠乏症、又はグルコース・ガラクトース吸収不良症を有する患者には、本剤を投与しないこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

他の医薬品がカボザンチニブに及ぼす作用

CYP3A4阻害剤及び誘導剤
強力なCYP3A4阻害剤であるケトコナゾールを健康な志願者に投与したところ（1日400 mgを27日間）、カボザンチニブのクリアランスが29%低下し、カボザンチニブの単回投与での血漿中曝露量（AUC）が38%増加した。従って、強力なCYP3A4阻害剤（例：リトナビル、イトラコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース）とカボザンチニブとの併用には注意すること。

強力なCYP3A4誘導剤であるリファンピシンを健康な志願者に投与したところ（1日600 mgを31日間）、カボザンチニブのクリアランスが増加（4.3倍）し、カボザンチニブの単回投与での血漿中曝露量（AUC）が77%低下した。従って、強力なCYP3A4誘導剤（例：フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール、又はセント・ジョーンズ・ワート［Hypericum perforatum］を含有するハーブ製品）とカボザンチニブとの慢性的な併用は避けること。

胃内pHに影響を及ぼす薬剤
プロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾール（1日40 mgを6日間）を単回投与のカボザンチニブ100 mgと併用で健康な志願者に投与したところ、カボザンチニブの血漿中曝露量（AUC）への臨床的に重大な影響はなかった。胃内pHに影響を及ぼす薬剤（すなわち、プロトンポンプ阻害剤、H2受容体拮抗剤、及び制酸剤）をカボザンチニブと併用する際に、用量調節は適応されない。

MRP2阻害剤
*In vitro*データで、カボザンチニブはMRP2の基質であることが示唆されている。従って、MRP2阻害剤との併用により、カボザンチニブの血漿中曝露量が増加することがある。

胆汁酸塩捕捉剤
コレスチラミンやコレスタジェルなどの胆汁酸塩捕捉剤はカボザンチニブとの相互作用を示し、吸収（又は再吸収）に影響を及ぼすことがあり、曝露量が低下する可能性がある（5.2項を参照）。これらの潜在的相互作用の臨床的な重大性は不明である。

カボザンチニブが他の医薬品に及ぼす作用
カボザンチニブがステロイド避妊薬の薬物動態に及ぼす影響は検討していない。避妊効果に変化がないことを保証できないため、障壁法などの追加の避妊法が推奨される。
カボザンチニブは血漿蛋白結合率が高いため（5.2 項）、ワルファリンとの血漿蛋白置換による相互作用が生じる可能性がある。そのような併用においては、INR 値を観察すること。

P 糖蛋白基質
MDCK-MDR1 細胞を用いた双方向アッセイ系において、カボザンチニブは P 糖蛋白の輸送活性の阻害剤（IC_{50} = 7.0 μM）であるが、基質ではない。従って、カボザンチニブにより、併用した P 糖蛋白基質の血漿中濃度が上昇する可能性がある。カボザンチニブの投与中は、患者の P 糖蛋白基質（例：フェキソフェナジン、アリスキレン、アンブリセンタン、ダビガトランエテキシラート、ジゴキシン、コルヒチン、マラビロク、ポサコナゾール、ラノラジン、サキサグリプチン、シタグリプチン、タリノロール、トルバプタン）の服用に関して注意すること。

4.6　妊孕性、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性／男女における避妊
カボザンチニブの投与中は妊娠を避けるよう、妊娠可能な女性を指導すること。カボザンチニブを服用中の男性患者の女性パートナーも妊娠を避けること。患者（男女とも）及びそのパートナーは、投与中及び投与終了から少なくとも 4 ヵ月間は効果的な避妊法を用いること。経口避妊薬は「効果的な避妊法」と見なされない可能性があるため、障壁法などの他の避妊法とともに用いること（4.5 項を参照）。

妊娠
妊婦においてカボザンチニブを使用した試験は実施していない。動物試験で、胚・胎仔への作用及び催奇形作用が示されている（5.3 項を参照）。ヒトへの潜在的リスクは不明である。
妊婦の臨床状態にカボザンチニブの投与が必要な場合以外は、妊娠中にカボザンチニブを使用しないこと。

授乳
カボザンチニブ及び／又はその代謝物がヒトの乳汁に移行するか否かは不明である。乳児に害を及ぼす可能性があるため、母親は、カボザンチニブの投与中及び投与終了から少なくとも 4 ヵ月間は授乳を中止すること。

妊孕性
ヒトの妊孕性に関するデータはない。非臨床での安全性所見に基づき、カボザンチニブの投与により男女の妊孕性に障害が及ぶことがある（5.3 項を参照）。投与開始前に、男女ともに妊孕性温存療法に関する助言を受け、考慮するよう指導すること。

4.7　自動車の運転又は機械の操作等への影響

カボザンチニブは自動車の運転又は機械の操作等に軽微な影響を及ぼす。疲労、脱力などの副作用がカボザンチニブと関連している。従って、自動車の運転又は機械の操作の際は注意することが推奨される。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

腎細胞がん患者において最も高頻度に発現する重篤な副作用（発現率 1%以上）は下痢、高血圧、脱水、低ナトリウム血症、悪心、食欲減退、塞栓症、疲労、低マグネシウム血症、及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPES）である。

腎細胞がん患者において全グレードで最も高頻度に発現した副作用（少なくとも患者の 25%に発現）は下痢、高血圧、疲労、AST 増加、ALT 増加、悪心、食欲減退、手掌・足底発赤知覚不全症候群、味覚障害、血小板数減少、口内炎、貧血、嘔吐、体重減少、消化不良、及び便秘などであった。高血圧は、VEGF 標的療法での前治療歴のある腎細胞がん患者（37%）と比較すると、未治療の腎細胞がん患者の集団（67%）で高頻度に認められた。

肝細胞がん患者において最も高頻度に発現する重篤な副作用（発現率 1%以上）は肝性脳症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、無力症、及び下痢である。

肝細胞がん患者において全グレードで最も高頻度に発現した副作用（少なくとも患者の 25%に発現）は下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、疲労、食欲減退、高血圧、及び悪心などであった。

副作用の一覧表

副作用の一覧を、MedDRA の器官別大分類及び頻度別に表 2 に示す。頻度は全グレードに基づき、非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、不明（入手可能なデータからは推定不可）と定義している。各頻度の分類内の副作用は、重篤性が高い順に示している。

表 2：臨床試験においてカボザンチニブを投与された患者で報告された副作用

MedDRA 器官別大分類	非常に高頻度	高頻度	低頻度	不明
感染症および寄生虫症		膿瘍		
血液およびリンパ系障害	貧血	血小板減少症、好中球減少症	リンパ球減少症	
内分泌障害	甲状腺機能低下症			
代謝および栄養障害	食欲減退、低マグネシウム血症、低カリウム血症	脱水、低アルブミン血症、低リン酸血症、低ナトリウム血症、低カルシウム血症、高カリウム血症、高ビリルビン血症、高血糖、低血糖		
神経系障害	味覚異常、頭痛、浮動性めまい	末梢性感覚ニューロパチー	痙攣	脳血管障害
耳および迷路障害		耳鳴		
心障害				心筋梗塞
血管障害	高血圧、出血	静脈血栓症 動脈血栓症		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害、呼吸困難、咳嗽	肺塞栓症		
胃腸障害	下痢、悪心、嘔吐、口内炎、便秘、腹痛、消化不良、上腹部痛	消化管穿孔、瘻孔、胃食道逆流性疾患、痔核、口腔内痛、口内乾燥	膵炎、舌痛	

MedDRA 器官別大分類	非常に高頻度	高頻度	低頻度	不明
肝胆道系障害		肝性脳症	胆汁うっ滞性肝炎	
皮膚および皮下組織障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹	そう痒症、脱毛症、皮膚乾燥、ざ瘡様皮膚炎、毛髪変色		
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	筋痙縮、関節痛	顎骨壊死	
腎および尿路障害		蛋白尿		
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労、粘膜の炎症、無力症、末梢性浮腫			
臨床検査	体重減少、血清 ALT 増加、AST 増加	血中 ALP 増加、GGT 増加、血中クレアチニン増加、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、血中コレステロール増加、白血球数減少	血中トリグリセリド増加	
傷害、中毒および処置合併症			創合併症	

副作用に関する説明

以下の副作用に関するデータは、VEGF 標的療法での前治療歴のある腎細胞がん及び未治療の腎細胞がん並びに全身療法での前治療歴のある肝細胞がんにおけるピボタル試験で本剤 60 mg を 1 日 1 回経口で投与された患者に基づくものである（5.1 項）。

消化管の穿孔

VEGF 標的療法での前治療歴のある腎細胞がんでの試験（METEOR）において、消化管の穿孔がカボザンチニブ投与の腎細胞がん患者の 0.9%（3/331）で報告された。事象はグレード 2 又は 3 であった。発現までの期間の中央値は 10.0 週であった。

未治療の腎細胞がんでの試験（CABOSUN）において、消化管の穿孔がカボザンチニブ投与患者の 2.6%（2/78）で報告された。事象はグレード 4 及び 5 であった。

肝細胞がんでの試験（CELESTIAL）において、消化管の穿孔がカボザンチニブ投与患者の 0.9%（4/467）で報告された。全ての事象はグレード 3 又は 4 であった。発現までの期間の中央値は 5.9 週であった。

カボザンチニブ臨床プログラムにおいて致死の穿孔が発現している。

肝性脳症
肝細胞がんでの試験（CELESTIAL）において、肝性脳症（肝性脳症、脳症、高アンモニア血性脳症）がカボザンチニブ投与患者の 5.6%（26/467）で報告され、そのうちグレード 3〜4 の事象は 2.8%、1 件（0.2%）はグレード 5 の事象であった。発現までの期間の中央値は 5.9 週であった。
腎細胞がんでの試験（METEOR 及び CABOSUN）で肝性脳症の症例は報告されなかった。

下痢
VEGF 標的療法での前治療歴のある腎細胞がんでの試験（METEOR）において、下痢がカボザンチニブ投与の腎細胞がん患者の 74%（245/331）で報告され、そのうちグレード 3〜4 の事象は 11%であった。発現までの期間の中央値は 4.9 週であった。
未治療の腎細胞がんでの試験（CABOSUN）において、下痢がカボザンチニブ投与患者の 73%（57/78）で報告され、そのうちグレード 3〜4 の事象は 10%であった。
肝細胞がんでの試験（CELESTIAL）において、下痢がカボザンチニブ投与患者の 54%（251/467）で報告され、そのうちグレード 3〜4 の事象は 9.9%であった。全事象の発現までの期間の中央値は 4.1 週であった。下痢が原因で、カボザンチニブは被験者の 84/467（18%）で用量調節、69/467（15%）で投与中断、5/467（1%）で投与中止となった。

瘻孔
VEGF 標的療法での前治療歴のある腎細胞がんでの試験（METEOR）において、瘻孔がカボザンチニブ投与患者の 1.2%（4/331）で報告され、そのうち痔瘻は 0.6%（2/331）であった。事象のうち 1 件はグレード 3、残りはグレード 2 であった。発現までの期間の中央値は 30.3 週であった。
未治療の腎細胞がんでの試験（CABOSUN）で瘻孔の症例は報告されなかった。
肝細胞がんでの試験（CELESTIAL）において、瘻孔が肝細胞癌患者の 1.5%（7/467）で報告された。発現までの期間の中央値は 14 週であった。
カボザンチニブ臨床プログラムにおいて致死の瘻孔が発現している。

出血
VEGF 標的療法での前治療歴のある腎細胞がんでの試験（METEOR）において、重度の出血性事象（グレード 3 以上）の発現率はカボザンチニブ投与の腎細胞がん患者の 2.1%（7/331）であった。発現までの期間の中央値は 20.9 週であった。
未治療の腎細胞がんでの試験（CABOSUN）において、重度の出血性事象（グレード 3 以上）の発現率はカボザンチニブ投与の腎細胞がん患者の 5.1%（4/78）であった。
肝細胞がんでの試験（CELESTIAL）において、重度の出血性事象（グレード 3 以上）の発現率はカボザンチニブ投与患者の 7.3%（34/467）であった。発現までの期間の中央値は 9.1 週であった。
カボザンチニブ臨床プログラムにおいて致死の出血が発現している。

可逆性後白質脳症症候群
METEOR、CABOSUN、又は CELESTIAL 試験において可逆性後白質脳症症候群の症例は報告されなかったが、他の臨床試験では可逆性後白質脳症症候群がまれに報告されている（2/4872 例、0.04%）。

副作用疑いの報告
医薬品が承認された後の副作用疑いの報告は重要である。それにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続して観察することができる。医療専門家は、Appendix V に記載されている国内の報告システムを通じてあらゆる副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9　過量投与

カボザンチニブの過量投与に対する特定の治療法はなく、過量投与の潜在的症状は確立されてい

ない。

過量投与が疑われる場合はカボザンチニブを中断し、支持療法を行うこと。何らかの変化傾向を評価するため、臨床検査の代謝パラメーターを少なくとも週 1 回又は適切と考えられる頻度で観察すること。過量投与に関連する副作用は症状に応じて治療すべきである。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：抗悪性腫瘍剤、プロテインキナーゼ阻害剤、ATC コード：L01XE26

作用機序
カボザンチニブは、腫瘍の増殖及び血管新生、病理学的骨再形成、薬剤耐性、及びがんの転移進行に関わる多種類の受容体チロシンキナーゼを阻害する低分子である。多様なキナーゼに対するカボザンチニブの阻害活性を評価したところ、MET（肝細胞増殖因子受容体蛋白）及び VEGF（血管内皮増殖因子）受容体の阻害剤であることが確認された。さらに、カボザンチニブは他のチロシンキナーゼ（GAS6 受容体（AXL）、RET、ROS1、TYRO3、MER を含む）、幹細胞因子受容体（KIT）、TRKB、Fms 様チロシンキナーゼ 3（FLT3）、及び TIE-2 を阻害する。

薬力学的作用
カボザンチニブは、幅広い前臨床腫瘍モデルにおいて用量依存性の腫瘍増殖阻害、腫瘍退縮、及び／又は転移阻害を示した。

心臓電気生理学
甲状腺髄様がん患者における対照試験において、Fridericia 法による QT 補正間隔（QTcF）のベースラインからの延長は、カボザンチニブの投与（140 mg、1 日 1 回）開始後 29 日目に 10～15 ms であった（但し 1 日目には延長なし）。この作用は心電図波形の変化又は新たな調律とは関連していなかった。本試験においてカボザンチニブを投与された被験者で 500 ms を超える QTcF が確認された被験者はなく、腎細胞がん又は肝細胞がんに関する試験（60 mg 投与）においてカボザンチニブを投与された被験者においてもいなかった。

臨床的有効性及び安全性

血管内皮増殖因子（VEGF）標的療法での前治療歴のある腎細胞がんにおける臨床データ
血管内皮増殖因子（VEGF）標的療法での前治療歴のある腎細胞がん治療における本剤の安全性及び有効性を、無作為化オープンラベル多施設共同第 3 相試験（METEOR）で評価した。VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤による前治療歴が少なくとも 1 回ある淡明細胞型進行性腎細胞がん患者（計 658 例）を、本剤（計 330 例）又はエベロリムス（計 328 例）に 1 対 1 で無作為化した。その他の前治療歴（サイトカイン、及び VEGF 標的抗体、PD-1 受容体、又はそのリガンドを含む）を有する患者もいた。脳転移の治療を受けている患者も参加可能とした。無増悪生存期間を盲検下独立画像評価委員会が評価し、先に無作為化された被験者 375 例に対して一次解析を実施した。有効性に関する二次評価項目は客観的奏効率及び全生存期間であった。腫瘍評価は最初の 12 ヵ月間は 8 週毎、その後は 12 週毎に実施した。

ベースラインの被験者背景及び疾患の特性は、本剤投与群とエベロリムス投与群間で同様であった。患者の大部分が男性（75%）で、年齢の中央値は 62 歳であった。71%が VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤による前治療歴を 1 回のみ有し、41%が 1 回の VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤の前治療歴でスニチニブを投与されていた。Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC）による予後リスク分類によると、46%が低リスク（favorable、リスクファクターなし）、42%が中リスク（intermediate、1 項目のリスクファクターあり）、13%が高リスク（poor、2 又は 3 項目のリスクファクターあり）であった。患者の 54%で 3 種以上の臓器に遠隔転移を伴う疾患があった

（肺 63%、リンパ節 62%、肝臓 29%、骨 22%）。投与期間の中央値は、本剤投与患者で 7.6 ヵ月（範囲 0.3～20.5）、エベロリムス投与患者で 4.4 ヵ月（範囲 0.21～18.9）であった。

エベロリムスと比較して、本剤において統計学的に有意な無増悪生存期間の改善が示唆された（図 1、表 3）。全生存期間について、計画されていた中間解析を無増悪生存期間の解析時点で実施したが、中間解析で統計学的に有意とされる境界に達していなかった（202 事象、ハザード比 =0.68 [051, 0.90]、P=0.006）。全生存期間についてはその後、計画されていなかった中間解析で、エベロリムスと比較して、本剤に無作為化された患者において統計学的に有意な改善が示された（320 事象、中央値 21.4 ヵ月対 16.5 ヵ月、ハザード比=0.66 [0.53, 0.83]、p=0.0003、図 2）。全生存期間に関しても、同様の結果が 430 事象での追加解析（記述的）において認められた。

ITT 集団における無増悪生存期間及び全生存期間の探索的解析でも、年齢（65 歳未満対 65 歳以上）、性別、MSKCC リスク分類（低リスク、中リスク、高リスク）、ECOG のステータス（0 対 1）、診断から無作為化までの期間（1 年未満対 1 年以上）、腫瘍の MET の状態（高活性、低活性、不明）、骨転移（なし対あり）、内蔵転移（なし対あり）、内蔵及び骨転移（なし対あり）、VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤による前治療歴の回数（1 回対 2 回以上）、VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤の初回投与期間（6 ヵ月以下対 6 ヵ月超）による異なるサブグループにおいて、エベロリムスと比較した本剤の優越性について一貫した結果が示された。

客観的奏効率に関する所見の概要を表 4 に示す。

図 1：血管内皮増殖因子（VEGF）標的療法での前治療歴のある腎細胞がん被験者（先に無作為化された被験者 375 例）における無増悪生存期間に関するカプランマイヤー曲線（独立画像評価委員会による）（METEOR）

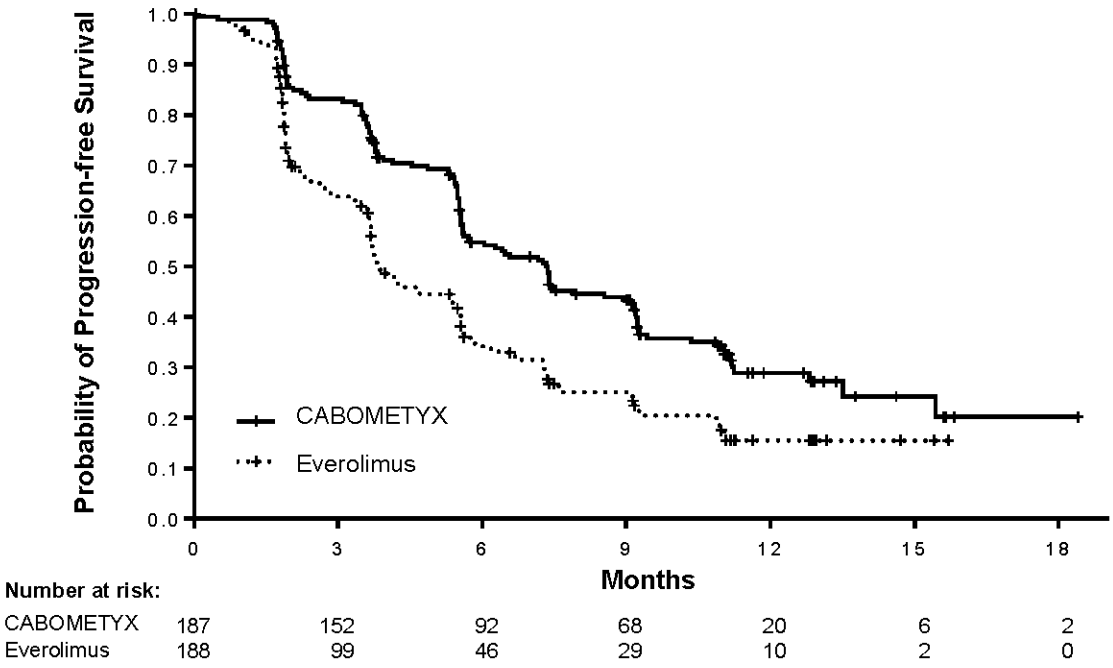


表 3：血管内皮増殖因子（VEGF）標的療法での前治療歴のある腎細胞がん被験者における無増悪生存期間に関する所見の概要（独立画像評価委員会による）（METEOR）

	無増悪生存期間の一次解析集団		Intent-to-treat 集団	
評価項目	**CABOMETYX**	エベロリムス	**CABOMETYX**	エベロリムス
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
無増悪生存期間の中央値（95% CI）、月	7.4 (5.6, 9.1)	3.8 (3.7, 5.4)	7.4 (6.6, 9.1)	3.9 (3.7, 5.1)
ハザード比（95% CI）、p 値[1]	0.58 (0.45, 0.74), p<0.0001		0.51 (0.41, 0.62), p<0.0001	

[1] 層別ログランク検定

図 2：血管内皮増殖因子（VEGF）標的療法での前治療歴のある腎細胞がん被験者における全生存期間に関するカプランマイヤー曲線（METEOR）

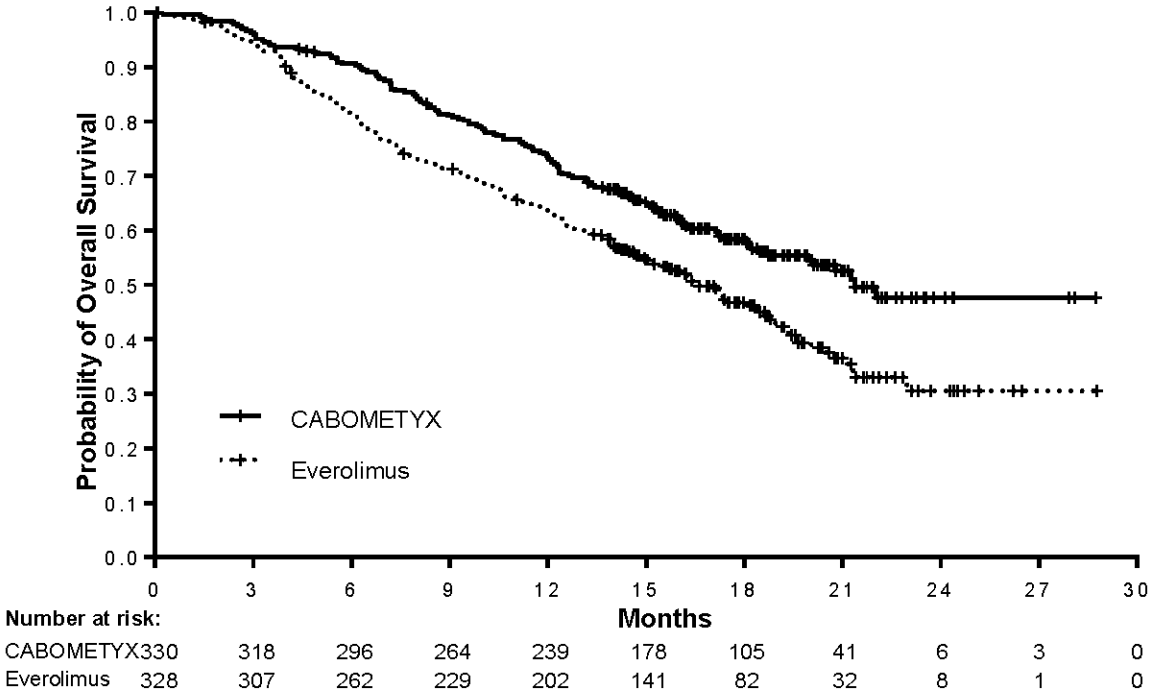


表 4：血管内皮増殖因子（VEGF）標的療法での前治療歴のある腎細胞がん被験者における客観的奏効率に関する所見の概要（独立画像評価委員会及び治験責任医師による）

	客観的奏効率の Intent-to-treat 一次解析集団（独立画像評価委員会による）		客観的奏効率の Intent-to-treat 集団（治験責任医師による）	
評価項目	**CABOMETYX**	エベロリムス	**CABOMETYX**	エベロリムス
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
客観的奏効率（部分奏効のみ）（95% CI）	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
p 値 [1]	p<0.0001		p< 0.0001	
部分奏効	17%	3%	24%	4%
初回奏効までの期間の中央値、月（95% CI）	1.91 (1.6, 11.0)	2.14 (1.9, 9.2)	1.91 (1.3, 9.8)	3.50 (1.8, 5.6)
最良効果が疾患安定	65%	62%	63%	63%
最良効果が病勢進行	12%	27%	9%	27%

[1] カイ二乗検定

未治療の腎細胞がんにおける臨床データ

未治療の腎細胞がんの治療での本剤の安全性及び有効性を、無作為化オープンラベル多施設共同試験（CABOSUN）で評価した。治療歴がなく、局所進行性又は転移性で、淡明細胞型腎細胞がん患者（計 157 例）を本剤（計 79 例）又はスニチニブ（計 78 例）に 1 対 1 で無作為化した。患者の要件は IMDC（International Metastatic RCC Database Consortium）リスク分類のカテゴリーで定義される中リスク（intermediate）又は高リスク（poor）とした。患者を IMDC リスク分類と骨転移の発症（あり／なし）で層別化した。患者の約 75%が治療開始前に腎摘除を受けていた。中リスクの疾患については以下のリスクファクターのうち 1 項目又は 2 項目が合致、一方高リスクについては 3 項目以上のリスクファクターに合致していた。項目は、腎細胞がんとの診断から全身療法までの期間が 1 年未満、ヘモグロビンが基準範囲下限未満、補正カルシウム値が基準範囲上限超、KPS が 80%未満、好中球数が基準範囲上限超、及び血小板数が基準範囲上限超であった。

一次評価項目は無増悪生存期間であった。有効性に関する二次評価項目は客観的奏効率及び全生存期間であった。腫瘍評価は 12 週毎に実施した。

ベースラインの被験者背景及び疾患の特性は、本剤投与群とスニチニブ投与群間で同様であった。患者の大部分が男性（78%）で、年齢の中央値は 62 歳であった。IMDC リスク分類による患者分布は 81%が中リスク（intermediate、1～2 項目のリスクファクターあり）、19%が高リスク（poor、3 項目以上のリスクファクターあり）であった。大多数の患者（87%）の ECOG パフォーマンスステータスは 0 又は 1 であり、13%が ECOG パフォーマンスステータス 2 であった。患者の 36%に骨転移があった。

独立画像評価委員会による回顧的評価で、スニチニブと比較して、本剤において無増悪生存期間の統計学的に有意な改善が示唆された（図 3、表 5）。無増悪生存期間に関して、治験責任医師による判定の解析結果及び独立画像評価委員会による判定の解析結果は一致していた。

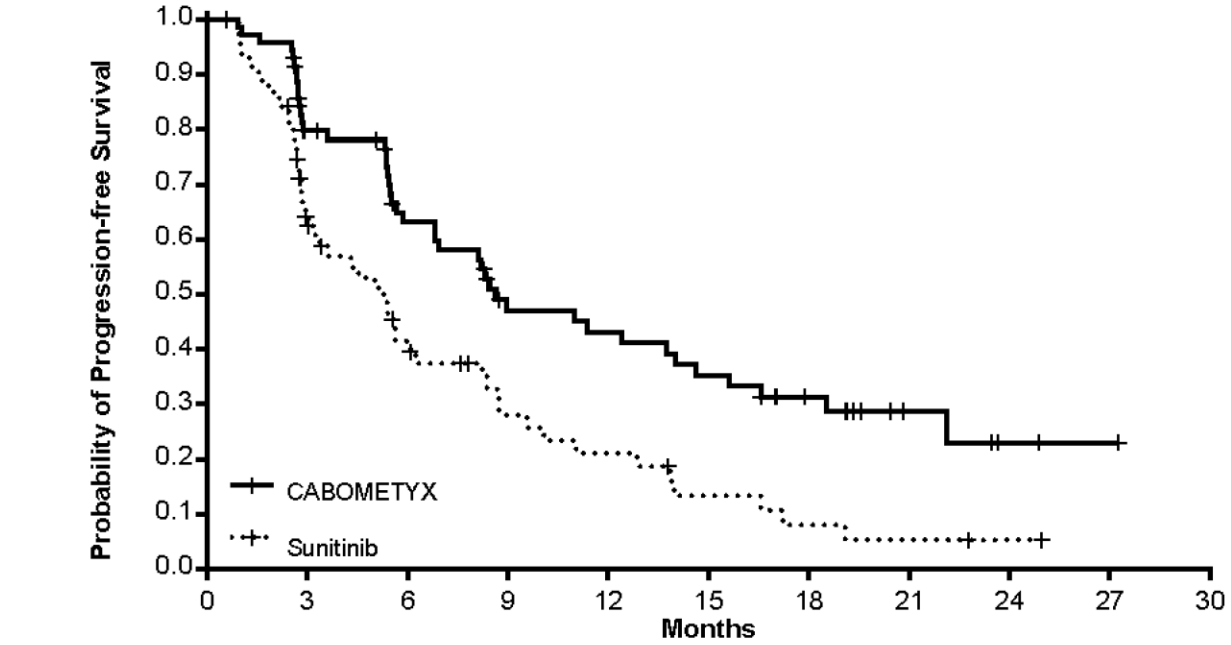
MET の状態が陽性、陰性両方の患者において、スニチニブと比較して、本剤において良好な効果が示され、MET 陰性の患者と比較すると、MET 陽性の患者において高い活性が示された（それ

ぞれハザード比=0.32（0.16, 0.63）、0.67（0.37, 1.23））。

スニチニブと比較して、本剤投与は生存期間の延長傾向と関連していた（表 5）。本試験に全生存期間の解析のための検定力はなく、データは未成熟である。

客観的奏効率に関する所見の概要を表 5 に示す。

図 3：未治療の腎細胞がん被験者における無増悪生存期間に関するカプランマイヤー曲線（独立画像評価委員会による）



Number at risk:

CABOMETYX	79	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0
Sunitinib	78	36	21	12	9	5	3	2	1	0	0

表 5：未治療の腎細胞がん被験者における有効性結果（ITT 集団、CABOSUN）

	CABOMETYX （計 79 例）	スニチニブ （計 78 例）
独立画像評価委員会による無増悪生存期間 [a]		
無増悪生存期間の中央値、月（95% CI）	8.6 (6.2, 14.0)	5.3 (3.0, 8.2)
ハザード比（95% CI）、層別化 [b,c]	0.48 (0.32, 0.73)	
両側ログランク検定による P 値、層別化 [b]	p=0.0005	
治験責任医師による無増悪生存期間		
無増悪生存期間の中央値、月（95% CI）	8.3 (6.5, 12.4)	5.4 (3.4, 8.2)
ハザード比（95% CI）、層別化 [b,c]	0.56 (0.37, 0.83)	
両側ログランク検定による P 値、層別化 [b]	p=0.0042	
全生存期間		
全生存期間の中央値、月（95% CI）	30.3 (14.6, NE)	21.0 (16.3, 27.0)
ハザード比（95% CI）、層別化 [b,c]	0.74 (0.47, 1.14)	
独立画像評価委員会による客観的奏効率、人数（%）		
完全奏効	0	0
部分奏効	16 (20)	7 (9)
客観的奏効率（部分奏効のみ）	16 (20)	7 (9)
疾患安定	43 (54)	30 (38)
病勢進行	14 (18)	23 (29)
治験責任医師による客観的奏効率、人数（%）		
完全奏効	1 (1)	0
部分奏効	25 (32)	9 (12)
客観的奏効率（部分奏効のみ）	26 (33)	9 (12)
疾患安定	34 (43)	29 (37)
病勢進行	14 (18)	19 (24)

[a] EU の観察打ち切りに従う

[b] IxRS による層別因子は IMDC リスクカテゴリー（中リスク、高リスク）及び骨転移（あり、なし）とする

[c] IxRS による層別因子で調整したコックス比例ハザードモデルを用いて推定。ハザード比 1 未満は、無増悪生存期間におけるカボザンチニブの優越性を示す。

肝細胞がんにおける臨床データ

本剤の安全性及び有効性を、無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相試験（CELESTIAL）で評価した。進行疾患のためソラフェニブを投与された経験がある、根治治療を施行できない肝細胞がん患者（計 707 例）を、本剤（計 470 例）又はプラセボ（計 237 例）に 2 対 1 で無作為に割り付けた。進行疾患の治療として、ソラフェニブに他に 1 種類の全身療法での前治療歴が許容された。無作為化は、疾患の原因（B 型肝炎ウイルス［C 型肝炎ウイルスの有無を問わない］、C 型肝炎ウイルス［B 型肝炎ウイルスの有無を問わない］、その他）、地理的地域（アジア、その他の地域）、及び肝外への疾患の拡大及び／又は大血管浸潤の有無（あり、なし）によって層別化した。

有効性に関する一次評価項目は全生存期間であった。有効性に関する二次評価項目は、無増悪生存期間及び客観的奏効率（固形がんの治療効果判定のためのガイドライン［RECIST］1.1 を用い

て治験責任医師が評価）であった。腫瘍評価は 8 週毎に実施した。放射線科医により疾患進行が認められた後は、臨床的有用性が認められている間、又は次の全身性又は肝臓標的型の抗がん治療が必要となるまでの間、盲検治療を継続した。盲検治療中のプラセボからカボザンチニブへのクロスオーバーは認めなかった。

ベースラインの被験者背景及び疾患の特性は、本剤投与群とプラセボ投与群間で同様であった。無作為化された患者 707 例の詳細を以下に示す。

男性：82%
年齢中央値：64 歳
白人：56%、アジア人：34%
ECOG パフォーマンスステータス（PS）0：53%、ECOG PS 1：47%
Child Pugh A：99%、Child Pugh B：1 %
肝細胞がんの原因は、B 型肝炎ウイルス（HBV）が 38%、C 型肝炎ウイルス（HCV）が 21%、その他（HBV、HCV 以外）が 40%。
肉眼的血管浸潤及び／又は肝外への腫瘍の広がりが認められたのは 78%、α-フェトプロテイン（AFP）値 400 µg/L 以上は 41%。
局所肝動脈閉塞術又は注入化学療法：44%
カボザンチニブ投与前の放射線療法：37%
ソラフェニブ投与期間の中央値：5.32 ヵ月

進行した疾患に対して、患者の 72%が 1 種類、28%が 2 種類の全身療法レジメンによる前治療歴を受けていた。

プラセボと比較して、本剤における統計学的に有意な全生存期間の改善が示唆された（表 6 及び図 4 を参照）。

無増悪生存期間及び客観的奏効率に関する所見の概要を表 6 に示す。

表 6：肝細胞がんにおける有効性結果（ITT 集団、CELESTIAL）

	CABOMETYX（計 470 例）	**プラセボ（計 237 例）**
全生存期間		
全生存期間の中央値（95% CI）、月	10.2 (9.1, 12.0)	8.0 (6.8, 9.4)
ハザード比（95% CI）[1,2]	0.76 (0.63, 0.92)	
p 値[1]	p=0.0049	
無増悪生存期間[3]		
無増悪生存期間の中央値、月（95% CI）	5.2 (4.0, 5.5)	1.9 (1.9, 1.9)
ハザード比（95% CI）[1]	0.44 (0.36, 0.52)	
p 値[1]	p<0.0001	
カプラン・マイヤー法による 3 ヵ月時点の無症候被験者の割合の推定		
%（95% CI）	67.0% (62.2%, 71.3%)	33.3% (27.1%, 39.7%)
客観的奏効率、人数（%）[3]		
完全奏効（CR）	0	0
部分奏効（PR）	18 (4)	1 (0.4)
客観的奏効率（CR+PR）	18 (4)	1 (0.4)
p 値[1,4]	p=0.0086	
疾患安定	282 (60)	78 (33)
病勢進行	98 (21)	131 (55)

[1] 層別因子として（IVRS データによる）疾患の原因（B 型肝炎ウイルス［C 型肝炎ウイルスの有無を問わない］、C 型肝炎ウイルス［B 型肝炎ウイルスの有無を問わない］、その他）、地理的地域（アジア、その他の地域）、及び肝外への疾患の拡大及び／又は大血管浸潤の有無（あり、なし）を用いた両側層別化ログランク検定

[2] コックス比例ハザードモデルを用いて推定

[3] RECIST 1.1 を用いて治験責任医師が評価

[4] 層別コクラン-マンテル-ヘンツェル（CMH）検定

図 4：全生存期間のカプライン・マイヤー曲線（CELESTIAL）

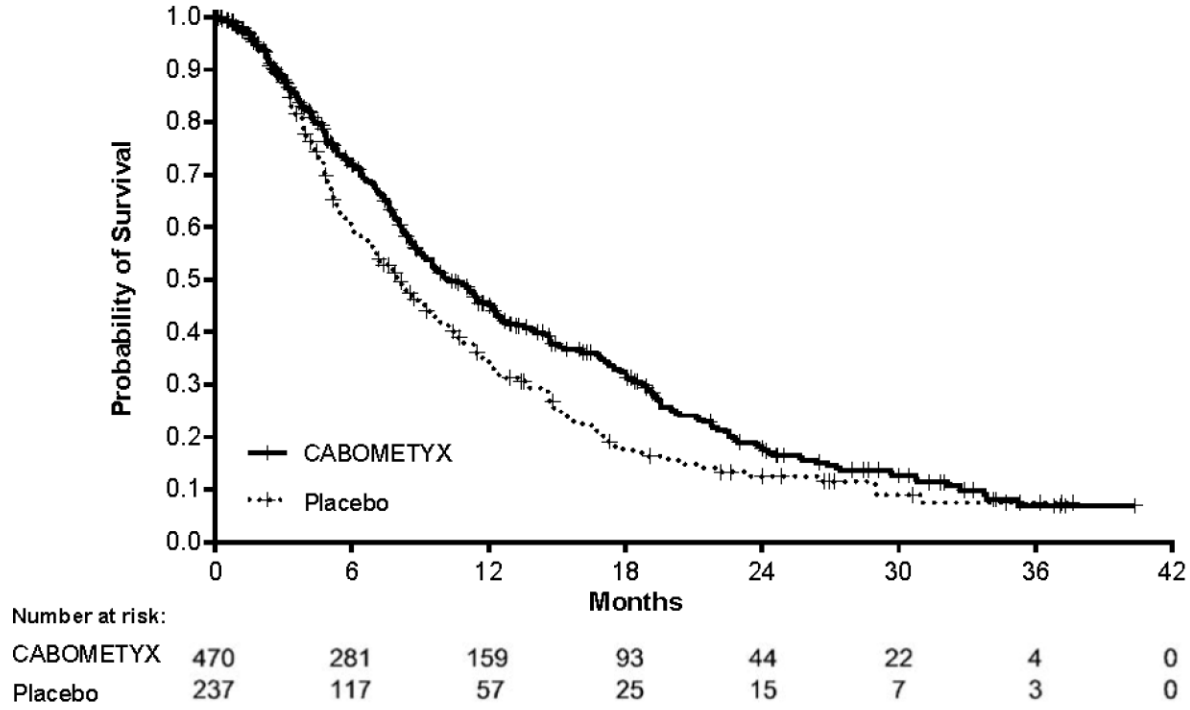
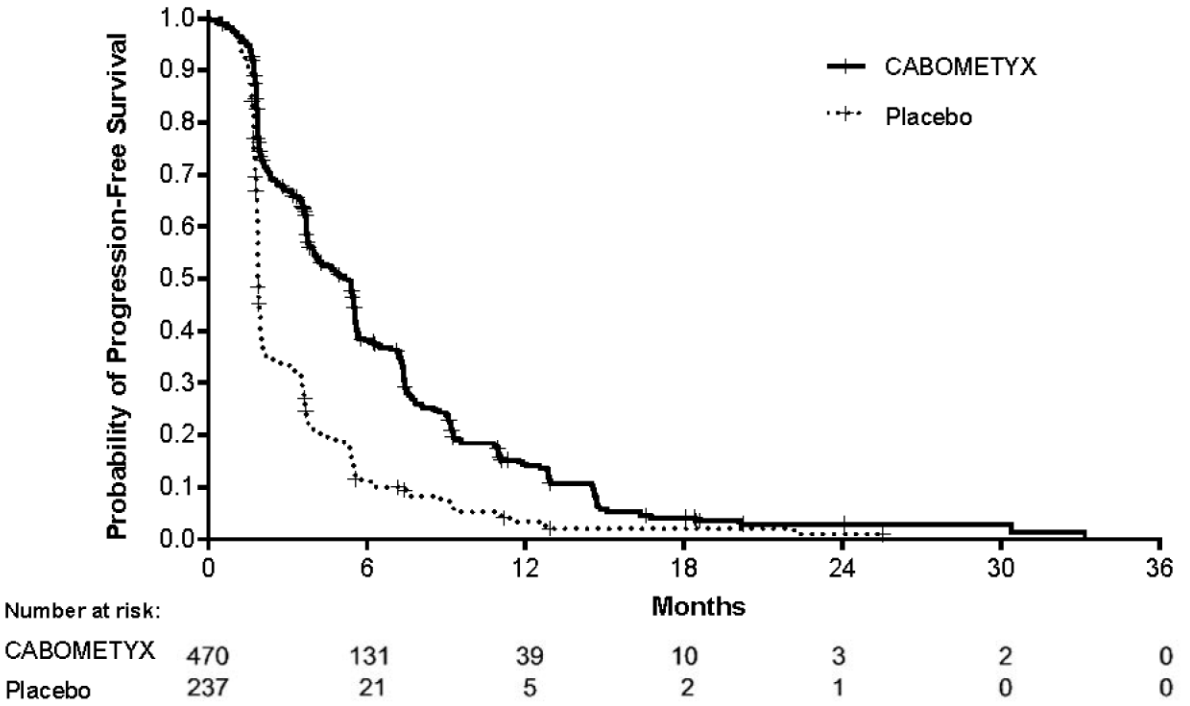


図 5：無増悪生存期間のカプライン・マイヤー曲線（CELESTIAL）



全身非放射線抗がん治療及び局所肝臓標的型の全身性非プロトコル抗がん治療は、カボザンチニブ群で 26%、プラセボ群で 33%実施された。これらの治療を受けた被験者に対する治験薬の投与

は中止しなければならなかった。非プロトコル抗がん治療の使用で打ち切りとした探索的全生存期間解析は一次解析を支持し、(IxRS によって) 層別因子を調整したハザード比は 0.66 (95% CI：0.52、0.84；層別化ログランク p 値＝0.0005) であった。全生存期間中央値のカプラン・マイヤー推定値はカボザンチニブ群で 11.1 ヵ月、プラセボ群で 6.9 ヵ月であり、中央値の差は 4.2 ヵ月であった。

疾患に非特異的な生活の質（QoL）を EuroQoL EQ-5D-5L を用いて評価した。プラセボと比較して、EQ-5D における本剤の悪影響は治療開始後の最初の 1 週間で認められた。これ以降の期間については、限られた Qo データしか得られていない。

小児患者
欧州医薬品庁により、肝細胞がん並びに腎臓がん及び腎盂がんを対象とした本剤の試験における小児集団の全ての試験結果の提出義務は免除されている（腎芽腫、腎芽腫症、明細胞肉腫、間葉芽腎腫、腎髄質癌、及び腎ラブドイド腫瘍を除く）(小児での使用に関する情報は 4.2 項を参照)。

5.2　薬物動態学的特性

吸収
カボザンチニブの経口投与後、投与から 3～4 時間後にカボザンチニブの血漿中濃度は最高値に達した。血漿濃度時間プロファイルで、投与から約 24 時間後に吸収の 2 回目の最高濃度が示されたが、このことはカボザンチニブが腸肝再循環を受けている可能性があることを示唆している。

カボザンチニブ 140 mg、19 日間の反復投与試験により、単回投与と比較して、カボザンチニブ蓄積の平均値が約 4～5 倍（AUC に基づく）になった。約 15 日目に定常状態に達した。

健康な志願者にカボザンチニブ 140 mg を経口で単回投与したところ、空腹状態と比較して、高脂肪食で C_{max} 及び AUC 値の中等度の増加が見られた（それぞれ 41%、57%)。カボザンチニブ投与から 1 時間後に摂取した際の食事による影響の詳細に関する情報はない。

健康な被験者にカボザンチニブのカプセルと錠剤 140 mg を単回投与した後、両剤形の生物学的同等性は示唆されなかった。カプセル製剤（COMETRIQ）と比較して、錠剤（CABOMETYX）において 19%の C_{max} の増加が認められた。錠剤（CABOMETYX）とカプセル製剤（COMETRIQ）との間の AUC の差は 10%未満であった。

分布
カボザンチニブは *in vitro* でヒトの血漿中における蛋白結合性が高い (99.7%以上)。患者集団の薬物動態学的モデルに基づき、中央コンパートメントの分布容積（Vc/F）は 212 L と推定された。軽度又は中等度の腎又は肝障害を有する被験者において、蛋白結合に変化はなかった。

生体内変化
カボザンチニブは *in vivo* で代謝された。親薬物の 10%を超える曝露量（AUC）で、血漿中に 4 種類の代謝物（XL184-N-オキシド、XL184 アミド分解産物、XL184 モノヒドロキシ硫酸塩、及び 6-デスメチルアミド分解産物の硫酸塩）が存在していた。2 種類の非抱合型代謝物（XL184-N-オキシド及び XL184 アミド分解産物）が、親薬物であるカボザンチニブの標的キナーゼ阻害能力の 1%未満を担うが、それぞれ薬剤関連の全血漿曝露量の 10%未満である。

カボザンチニブは *in vitro* で CYP3A4 代謝に関する基質であり、NADPH で触媒されたヒト肝臓ミクロソーム培養において、CYP3A4 に対する中和抗体が代謝物である XL184 N-オキシドの生成を 80%超阻害した。一方、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 に対する中和抗体は、カボザンチニブの代謝物生成に対して影響を及ぼさなかった。CYP2C9 に対する中和抗体はカボザンチニブの代謝物生成に対してわずかに影響を及ぼした（20%未満の減少）。

排出

カボザンチニブを 20～140 mg の範囲で経口投与した患者 1883 例及び健康な志願者 140 例から収集したデータを用いた母集団薬物動態解析において、カボザンチニブの血漿中終末相半減期は約 110 時間であった。定常状態でのクリアランス（CL/F）の平均値は 2.48 L/hr と推定された。健康な志願者における ^{14}C 標識カボザンチニブの単回投与から 48 日間の収集期間中、投与された全放射性同位体の約 81%が回収された（糞中に 54%、尿中に 27%）。

特殊集団の薬物動態

腎障害

カボザンチニブ 60 mg を単回投与した腎障害に関する試験において、血漿中カボザンチニブの C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$に関する幾何最小二乗平均比が、腎機能正常の被験者と比較して、軽度の腎障害を有する被験者で 19%及び 30%（90%CI、C_{max}が 91.60%～155.51%、$AUC_{0\text{-}inf}$が 98.79%～171.26%）、中等度の腎障害を有する被験者で 2%及び 6～7%高かった（90%CI、C_{max}が 78.64%～133.52%、$AUC_{0\text{-}inf}$が 79.61%～140.11%）ことが示唆されている。重度の腎障害被験者に関する試験は実施されていない。

肝障害

健康被験者及びがん患者（肝細胞がんを含む）におけるカボザンチニブの統合母集団薬物動態解析に基づき、肝機能が正常な被験者（計 1425 例）と軽度の肝障害を有する被験者（計 558 例）の間で、カボザンチニブの平均血漿中曝露量に臨床的に重大な差はみられなかった。NCI-ODWG（National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group）の基準により、中等度の肝障害を有する患者（計 15 例）において限られたデータがある。重度の肝障害を有する患者において、カボザンチニブの薬物動態は評価されていない。

人種

母集団薬物動態解析で、カボザンチニブの薬物動態において人種に基づく臨床的に意味のある差異は確認されなかった。

5.3 非臨床試験での安全性データ

臨床試験では認められなかったが、臨床での曝露量と同等の曝露レベルでの動物試験で認められた副作用で、臨床使用と関連する可能性があるものは以下の通りであった。

ラットとイヌでの 6 ヵ月までの反復投与毒性試験において、毒性の標的器官は消化管、骨髄、リンパ組織、腎臓、副腎、生殖器系組織であった。これらの所見に関する無毒性量は、ヒトの治療で意図される用量での臨床曝露量レベルを下回っていた。

遺伝毒性試験の標準的組合せにおいて、カボザンチニブの潜在的変異原性又は染色体異常誘発性は示されていない。カボザンチニブの潜在的がん原性は 2 種の動物（rasH2 トランスジェニックマウス、Sprague-Dawley ラット）で評価されている。2 年間のラットがん原性試験における、カボザンチニブ関連性の腫瘍性所見では、ヒトで意図される曝露量を下回る曝露量で雌雄ともに副腎髄質の良性褐色細胞腫（単独又は悪性／複合型悪性褐色細胞腫との併発）の発現率が高かった。ラットで認められた腫瘍性病変の臨床的な重要性は不明であるが、重要性は低いと考えられる。

rasH2 マウスモデルにおけるヒトの治療で意図される曝露量よりやや高い曝露量で、カボザンチニブにがん原性は見られなかった。

ラットの受胎能試験において雌雄の妊孕性低下が示されている。さらに雄のイヌにおいて、ヒトの治療で意図される用量での臨床曝露量レベルを下回る曝露量レベルで精子形成減少が認められた。

胚・胎仔発生試験はラットとウサギで実施された。ラットにおいて、カボザンチニブにより着床後胚損失、胎仔水腫、口蓋／口唇裂、皮膚欠損、尾の屈曲又は未発達が引き起こされた。ウサギにおいて、カボザンチニブにより胎仔の軟部組織変化（脾臓縮小、中肺葉の縮小又は欠損）が発生し、胎仔での全奇形の発現率が増加した。胚・胎仔毒性及び催奇形の所見に関する無毒性量は、ヒトの治療で意図される用量での臨床曝露量を下回っていた。

カボザンチニブを投与された幼若ラット（2 歳を超える小児集団に相当）で、WBC パラメーターの上昇、造血低下、雌の生殖系の未発達／未成熟（膣開口遅延なし）、歯牙異常、骨塩量及び密度減少、肝臓色素沈着、リンパ節リンパ組織過形成が示された。子宮／卵巣での所見及び造血低下は一過性と考えられたが、骨パラメーター及び肝臓色素沈着への影響は持続性であった。幼若ラット（2 歳未満の小児集団に相当）で同様の治療関連性所見が示されたが、相当用量レベルでのカボザンチニブ関連性の毒性に対する感受性がさらに高いと考えられた。

6. 製剤学的な記載事項

6.1 添加剤の一覧

錠剤含有
微結晶性セルロース
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

フィルムコート
ヒプロメロース 2910
二酸化チタン（E171）
トリアセチン
黄酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

3 年間

6.4 保存に関する特別な注意事項

本医薬品について特別な保存状態は不要である。

6.5 容器・包装

アルミ箔の裏打ち剤を押し出して使う、フィルムコート錠 7 錠入りの PVC/PCTFE ブリスター。1 カートンに 4 ブリスター（フィルムコート錠 28 錠）が含まれる。

シリカゲル防湿剤 3 袋が入ったキャニスター付きの HDPE ボトルを、ポリプロピレンのチャイルドレジスタンス機能を付けて密封。ボトル 1 本にフィルムコート錠 30 錠が含まれる。

パックの全サイズが市販されているわけではない。

6.6　廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意事項

未使用分及び不要分は、既定の手順に従って廃棄すること。

7.　販売承認取得者

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

8.　販売承認番号

Cabometyx 20 mg フィルムコート錠
EU/1/16/1136/001
EU/1/16/1136/002

Cabometyx 40 mg フィルムコート錠
EU/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

Cabometyx 60 mg フィルムコート錠
EU/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

9.　初回承認日／承認更新日

初回承認日：2016 年 9 月 9 日

10.　本文書の改訂日

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）にて入手することができる。

CABOMETYX COMPANY CORE DATA SHEET

[redacted]

[redacted]

[redacted]

CCDS：p2-13　非開示





COMPANY CORE SAFETY INFORMATION (CCSI):

CABOZANTINIB

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

CCSI：p3-9　非開示

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（カボザンチニブリンゴ酸塩、スニチニブリンゴ酸塩、パゾパニブ塩酸塩、アキシチニブ） 2

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表（カボザンチニブリンゴ酸塩、スニチニブリンゴ酸塩、パゾパニブ塩酸塩、アキシチニブ）

販売名	カボメティクス®錠 20 mg カボメティクス®錠 60 mg	スーテントカプセル®12.5 mg	ヴォトリエント®錠 200 mg	インライタ®錠 1 mg インライタ®錠 5 mg
一般名	カボザンチニブリンゴ酸塩	スニチニブリンゴ酸塩	パゾパニブ塩酸塩	アキシチニブ
会社名	武田薬品工業株式会社	ファイザー株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 膵神経内分泌腫瘍	悪性軟部腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
添付文書改訂日	－	2019 年 10 月	2018 年 5 月	2019 年 1 月

2019年10月改訂（第1版）

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤
スニチニブリンゴ酸塩カプセル

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注）

スーテントカプセル12.5mg
SUTENT® Capsule

承認番号　22000AMX01605
販売開始　2008年6月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

工場用コード

1. 警告

1.1 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（左室駆出率の変動を含む）を十分に観察すること。[8.5.1、8.5.2、9.1.6、11.1.7参照]

1.3 可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがある。RPLSが疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[11.1.12参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

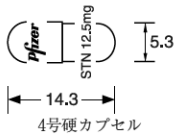
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販　売　名	スーテントカプセル12.5mg
有効成分	1カプセル中 スニチニブリンゴ酸塩16.7mg（スニチニブとして12.5mg）
添　加　剤	D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体）ラウリル硫酸ナトリウム、三二酸化鉄、酸化チタン

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

○イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍
○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○膵神経内分泌腫瘍

5. 効能又は効果に関連する注意

〈イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.1 本剤の術前及び術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

〈膵神経内分泌腫瘍〉

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.8、17.1.9参照]

6. 用法及び用量

〈イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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

〈膵神経内分泌腫瘍〉

通常、成人にはスニチニブとして1日1回37.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。減量して投与を継続する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、12.5mg（1減量レベル）ずつ減量すること。

本剤の副作用が発現した場合の休薬減量基準

副作用	グレード2	グレード3	グレード4
血液系	同一投与量を継続	副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開できる。	副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。
非血液系 （心臓系を除く）	同一投与量を継続	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は主治医の判断により休薬前と同一投与量又は投与量を1レベル下げて投与を再開する。	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。もしくは主治医の判断で投与を中止する。
心臓系 ・左室駆出率低下 ・心室性不整脈	副作用がグレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。	投与を中止する。

ただし、以下の副作用が発現した場合は、同一用量での投与の継続が可能である。

〈イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
・グレード3～4の血清リパーゼ増加又はアミラーゼ増加で、臨床的又は画像診断上確認された膵炎の徴候がない場合。ただし、臨床症状、臨床検査又は画像上のモニタリングを、回復するまで頻度を上げて行う。
・臨床症状を伴わないグレード4の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症
・グレード3のリンパ球減少

〈膵神経内分泌腫瘍〉
・臨床症状を伴わないグレード4の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症
・対処療法によりコントロール可能なグレード3又は4の悪心、嘔吐又は下痢
・グレード3又は4のリンパ球減少

〈膵神経内分泌腫瘍〉

7.3 本剤を一定期間投与しても、重篤な有害事象がなく、十分な効果が見られない場合は、用法・用量に従って本剤を増量することができる。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、各投与コース開始前を含め定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.1参照]

8.2 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は定期的に血圧を測定し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[9.1.3、11.1.3参照]

8.3 腫瘍変性・縮小に伴う出血があらわれることがあるので、十分に観察を行い、定期的検査において血液検査（ヘモグロビン）等を実施すること。[9.1.9、11.1.4、11.1.5参照]

8.4 脳転移を有する患者で脳出血があらわれることがあるので、脳転移を疑う症状がなく、本剤の投与が開始された患者においても、患者を慎重に観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。[9.1.10参照]

8.5 心不全、左室駆出率低下があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。

8.5.1 本剤の投与開始前に心疾患のリスクについて、左室駆出率の測定等により確認すること。心疾患のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、うっ血性心不全の徴候及び症状について綿密な観察を行うこと。[1.2、9.1.6、11.1.7参照]

8.5.2 左室駆出率の低下が認められた症例の多くは、第2コースまでに発現が認められていることから、投与初期から経胸壁心エコー図検査等の心機能検査を適宜行うこと。[1.2、9.1.6、11.1.7参照]

8.6 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に膵酵素を含む検査を行うこと。[11.1.13参照]

8.7 甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に甲状腺機能の検査を行うこと。[9.1.11、11.1.14参照]

8.8 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]

8.9 毛髪又は皮膚の色素脱失又は変色があらわれることがあるので、本剤を投与する場合にはその内容を適切に患者に説明すること。また、皮膚の乾燥、肥厚又はひび割れ、手掌及び足底の水疱又は発疹などがあらわれることがあるので、十分に観察を行い異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること。

8.10 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。

8.11 めまい、傾眠、意識消失等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

8.12 ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、本剤投与開始前に尿検査を行うことが望ましい。本剤投与中も、尿蛋白等の観察を十分に行うこと。[11.1.19参照]

8.13 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.22参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者

慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。本剤に対する忍容性がないおそれがある。

9.1.2 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増悪するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.3 高血圧の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.3参照]

9.1.4 QT間隔延長又はその既往歴のある患者

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

9.1.5 不整脈につながる心疾患、徐脈もしくは電解質異常の既往歴のある患者

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

9.1.6 心疾患又はその既往歴のある患者

心疾患が悪化もしくは再発するおそれがある。[1.2、8.5.1、8.5.2、11.1.7参照]

9.1.7 脳血管障害又はその既往歴のある患者

脳血管障害が悪化もしくは再発するおそれがある。[11.1.10参照]

9.1.8 肺塞栓症又はその既往歴のある患者

肺塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある。[11.1.8参照]

9.1.9 肺に腫瘍のある患者

生命を脅かす重症の喀血又は肺出血が起こるおそれがある。[8.3、11.1.4参照]

9.1.10 脳転移を有する患者

脳出血又はてんかん様発作があらわれるおそれがある。[8.4参照]

9.1.11 甲状腺機能障害のある患者

投与開始前に適切な処置を行うこと。症状が悪化するおそれがある。[8.7、11.1.14参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害（Child-Pugh分類C）のある患者

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている[1)]。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、スニチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている[2)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

注意して投与すること。一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等） マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン等） HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル等） グレープフルーツジュース [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、これらの薬剤等については可能な限り他の類薬に変更する、又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の用量を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3A4の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 デキサメタゾン フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下する可能性があり、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。これらの薬剤等については可能な限り他の類薬に変更する、又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤等がCYP3A4の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン塩酸塩 ピモジド等	QT間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。
抗不整脈薬 キニジン硫酸塩水和物 プロカインアミド塩酸塩 ジソピラミド ソタロール塩酸塩等	QT間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少（0.1%）、血小板減少（26.4%）、白血球減少（19.6%）、好中球減少（27.3%）、貧血（22.2%）があらわれることがある。[8.1、9.1.2参照]

11.1.2 感染症

好中球減少の有無にかかわらず肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎等の重篤な感染症（頻度不明）があらわれることがあり、死亡例も報告されている。

11.1.3 高血圧（30.0%）

管理できない重症の高血圧が認められた場合は、休薬すること。[8.2、9.1.3参照]

11.1.4 出血

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

11.1.5 消化管穿孔

腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし、消化管穿孔(0.2%)又は消化管瘻(頻度不明)があらわれることがある。また、消化管穿孔については、腫瘍の急激な壊死・縮小を伴わず発現した例も報告されている。[8.3参照]

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

[9.1.4、9.1.5参照]

11.1.7 心不全(1.9%)、**左室駆出率低下**(11.6%)

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

11.1.8 肺塞栓症(0.9%)、**深部静脈血栓症**(0.8%)

[9.1.8参照]

11.1.9 血栓性微小血管症(頻度不明)

破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 一過性脳虚血発作(0.3%)、**脳梗塞**(0.2%)

[9.1.7参照]

11.1.11 播種性血管内凝固症候群(DIC)(頻度不明)

血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

てんかん様発作及びRPLSに一致する徴候や症状(高血圧(伴わない例もある)、頭痛、覚醒低下、精神機能変化、及び皮質盲を含めた視力消失など)が認められた場合は、本剤の投与を中止し、高血圧管理を含め、適切な処置を行うこと。[1.3参照]

11.1.13 急性膵炎(0.8%)

腹痛等の膵炎を示唆する臨床症状や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行い、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。[8.6参照]

11.1.14 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症(14.4%)、甲状腺機能亢進症(0.3%)があらわれることがある。本剤投与中に甲状腺機能障害を示唆する症状が認められた場合は、甲状腺機能の検査を行うこと。なお、まれに甲状腺機能亢進に引き続き、甲状腺機能低下を認める症例が報告されている。[8.7、9.1.11参照]

11.1.15 肝不全、肝機能障害、黄疸

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

11.1.16 急性胆嚢炎(頻度不明)

無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎があらわれることがある。

11.1.17 間質性肺炎(0.2%)

11.1.18 急性腎障害(1.6%)

11.1.19 ネフローゼ症候群(0.5%)

[8.12参照]

11.1.20 横紋筋融解症(頻度不明)、**ミオパシー**(0.1%)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止すること。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.21 副腎機能不全(0.3%)

11.1.22 腫瘍崩壊症候群(0.2%)

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.13参照]

11.1.23 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、**多形紅斑**(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症		上気道炎、ウイルス感染、真菌感染、毛包炎	尿路感染、蜂巣炎、麦粒腫、爪囲炎、肺炎、耳部感染、気管支炎、歯瘻、感染性腸炎	口腔感染
血液		リンパ球数減少	好酸球数増加、単球数減少、血中エリスロポエチン増加	
内分泌		TSH増加	TSH減少、エストラジオール増加、甲状腺炎、遊離T3減少	
代謝	食欲不振(37.4)	リパーゼ増加、高アミラーゼ血症、脱水、低アルブミン血症、低リン酸血症、高尿酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、高血糖、高カリウム血症、低血糖症、高カルシウム血症	低マグネシウム血症、高ナトリウム血症、低クロール血症、高コレステロール血症、高脂血症、高リン酸塩血症、アルカローシス、テタニー、血中トリグリセリド増加、糖尿病悪化、グリコヘモグロビン増加、血中アミラーゼ減少	
精神系		不眠症、抑うつ気分		不安
神経系	味覚異常(37.5)、頭痛(17.1)	めまい、ニューロパシー、味覚消失、しびれ感、記憶障害、振戦	平衡障害、意識消失、回転性めまい、傾眠、認知障害、思考力低下	錯感覚、知覚過敏、嗜眠
眼		流涙増加、結膜炎、霧視、視覚障害	眼乾燥、眼脂、眼瞼炎、光視症、睫毛変色、黄斑浮腫、深径覚の変化、白内障、涙腺刺激症状、眼の異物感	眼球浮腫
耳			耳鳴、耳介腫脹	
心血管系		ほてり	徐脈、動悸、心筋梗塞、心嚢液貯留、頻脈、心筋症、心房細動、上室性不整脈	
呼吸器		呼吸困難、鼻炎、咳嗽、発声障害、胸水、鼻乾燥、鼻痛	しゃっくり、湿性咳嗽、低酸素症、鼻浮腫、一酸化炭素拡散能減少、努力呼気量減少、肺水腫	
消化器	下痢(55.5)、悪心(46.8)、口内炎(39.5)、嘔吐(29.0)、消化不良(26.9)、腹痛(16.2)、便秘(13.0)、舌炎(11.5)	口内乾燥、逆流性食道炎、肛門直腸障害[肛門炎、肛門潰瘍等]、口唇炎、歯肉炎、腹部膨満、腹部不快感、痔核、嚥下障害、胃炎、腹水、おくび、口唇乾燥、口のしびれ感、歯周炎	胃腸炎、変色便、胃腸障害、口腔内浮腫、痔瘻、歯痛、唾液分泌低下、歯肉萎縮、胃酸過多、齲歯	鼓腸、消化管潰瘍、食道炎
肝胆道系			脂肪肝	
皮膚	皮膚変色(32.4)、手足症候群(31.2)、発疹(26.5)、毛髪変色(17.2)、皮膚乾燥(15.6)、顔面浮腫(13.8)、紅斑(10.5)、脱毛症(10.4)	皮膚剥脱、そう痒症、水疱、皮膚炎、ざ瘡、爪の異常、過角化、多汗症、湿疹、爪変色、皮膚障害、紫斑、皮膚疼痛、蕁麻疹	皮膚色素脱失、毛髪色素脱失、皮下結節、皮膚びらん、硬結、被角血管腫、爪甲脱落症	皮膚病変、壊疽性膿皮症
筋骨格系	筋骨格痛(19.0)	関節痛、筋痛、筋痙縮、筋力低下、骨痛	関節腫脹、筋硬直、関節炎、帋径部痛、筋緊張	
腎臓		血中クレアチニン増加、着色尿、蛋白尿、血尿、BUN増加、頻尿、排尿困難	腎機能障害、血中クレアチン増加、血中クレアチニン減少、水腎症、膿尿	
生殖器			性器潰瘍、月経過多、不規則月経、月経遅延	
その他	疲労(54.6)、粘膜炎(19.9)、浮腫(16.3)、無力症(15.5)	体重減少、発熱、LDH増加、悪寒、CK増加、ALP増加、倦怠感、胸痛、疼痛、体重増加、熱感	胸部不快感、CRP増加、創合併症、口渇、創傷治癒遅延、粘膜乾燥、握力低下、異常感、血管拡張、PO_2低下、血胸、血中二酸化炭素増加	過敏症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 成長板が閉鎖していないサルを用いた反復投与毒性試験において、骨端軟骨の異形成が認められた。本所見の頻度及び程度は用量依存的であった[3]。

15.2.2 ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、副腎皮質のうっ血・出血（サル）及び壊死（ラット）が認められた[3]。

15.2.3 反復投与毒性試験（ラット及びサル）において雌雄の生殖器官への影響が認められた[3]。

15.2.4 6ヵ月がん原性試験（ヘミ接合体rasH2トランスジェニックマウス）において、胃粘膜上皮細胞の過形成（25mg/kg/day以上投与群）、胃・十二指腸の癌（50mg/kg/day投与群）が認められた。また、脾臓及び子宮の血管肉腫の発生頻度の増加が認められた（雌25mg/kg/day以上投与群）[4]。2年間がん原性試験（SD系ラット）において、副腎髄質の褐色細胞腫及び過形成の発生頻度の増加が認められた（雄3mg/kg/day投与群、1年間以上投与後）。また、十二指腸のブルンネル腺癌（雌1mg/kg/day以上投与群と雄3mg/kg/day投与群）及び腺胃の粘液細胞の過形成（雄3mg/kg/day投与群）が認められた[5]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性12例に本剤50mgを単回経口投与した時、スニチニブは緩徐に吸収され、最高血漿中濃度（C_{max}）到達時間（t_{max}）は7.5時間（中央値）であった。スニチニブ及び活性代謝物（N-脱エチル体）のC_{max}（平均値）はそれぞれ33.4ng/mL及び7.32ng/mLであり、血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）はそれぞれ1396ng·h/mL及び692ng·h/mLであった。また、スニチニブ及びN-脱エチル体の消失半減期（平均値）はそれぞれ49.5時間及び75.3時間であった[6]。

16.1.2 反復投与

〈イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍〉

消化管間質腫瘍患者9例に本剤25mg[注]又は50mgを1日1回反復経口投与したとき、投与1日目及び28日目におけるスニチニブ及びN-脱エチル体のC_{max}及びAUC_{0-24}のいずれも用量にほぼ比例して増加した。スニチニブ及びN-脱エチル体の血漿中濃度はそれぞれ投与7～14日目及び14～21日目までに定常状態に達し、28日目におけるAUC_{0-24}はそれぞれ初回投与の約4倍及び11倍であった[7]。

表1. 日本人消化管間質腫瘍患者9例に反復投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与日	投与量（mg）	スニチニブ			N-脱エチル体		
		C_{max}（ng/mL）	AUC_{0-24}（ng・h/mL）	t_{max}[a]（h）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{0-24}（ng・h/mL）	t_{max}[a]（h）
1日目	25(3例)	12.1±4.9	199±89	6 (4,8)	1.96±1.27	30.9±20.6	6 (4,8)
	50(6例)	22.8±6.4	374±69	7 (6,24)	4.13±0.93	70.0±14.4	9 (6,24)
28日目	25(3例)	39.5±25.0	858±600	10 (6,10)	15.2±10.2	324±223	4 (2,8)
	50(6例)	69.3±18.9	1406±364	6 (1,24)	38.8±16.0	772±358	2.5(0,48)

a）中央値（範囲）

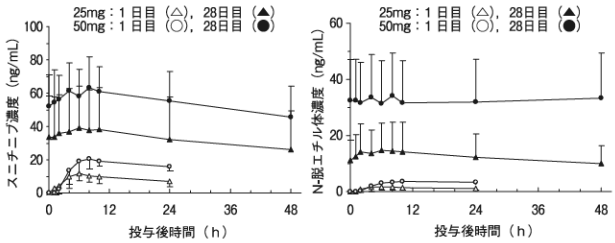


図1. 日本人消化管間質腫瘍患者に本剤25mg[注]（3例）及び50mg（6例）を反復投与したときの1日目及び28日目におけるスニチニブ及びN-脱エチル体の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

〈膵神経内分泌腫瘍〉

膵神経内分泌腫瘍患者に本剤37.5mgを1日1回反復経口投与したとき、投与13～16日目におけるスニチニブ及びN-脱エチル体の血漿中トラフ濃度（10例、平均値±標準偏差）はそれぞれ53.9±17.6ng/mL及び23.7±7.0ng/mLであった[8]。

16.2 吸収

健康成人16例に空腹時あるいは食後に本剤50mgを単回経口投与したとき、スニチニブの薬物動態に対する食事の影響はみられなかった[9]（外国人データ）。

16.3 分布

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

16.4 代謝

*In vitro*の試験において、本剤は主にCYP3A4によってN-脱エチル体に代謝され、N-脱エチル体も主にCYP3A4により代謝されることが示唆されている。日本人消化管間質腫瘍患者に本剤25mg[注]及び50mgを反復投与したとき、N-脱エチル体のAUC_{0-24}値はスニチニブの48.5%であった[7,10]。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性6例に［^{14}C］-標識スニチニブ50mgを単回経口投与したとき、投与後21日目までに投与放射能の61%が糞中、16%が尿中に排泄された。また、血漿、尿及び糞中にスニチニブ及びN-脱エチル体が主な成分として検出された[11]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害を有する被験者における薬物動態

本剤50mgを重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス＜30mL/min）あるいは血液透析を要する末期腎不全被験者（各8例）に単回投与したとき、重度腎機能障害被験者では、スニチニブ及びN-脱エチル体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、健康被験者（8例、クレアチニンクリアランス＞80mL/min）とほぼ同様であった。末期腎不全被験者では、血液透析によりスニチニブ及びN-脱エチル体が除去されることはほとんどなかったが、健康被験者と比べ、スニチニブのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ38%及び47%低下、N-脱エチル体はそれぞれ30%及び31%低下した[12]（外国人データ）。

表2. 健康被験者及び腎機能障害を有する被験者に本剤50mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

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

b）中央値（範囲）

16.6.2 肝機能障害を有する被験者における薬物動態

本剤50mgを軽度及び中等度（Child-Pugh分類A及びB）の肝機能障害を有する被験者（各8例）に単回投与したとき、スニチニブ及びN-脱エチル体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、健康被験者（7例）とほぼ同様であった[13]（外国人データ）。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人男性26例に、本剤10mg[注]をケトコナゾール（錠剤及び注射剤は国内未承認）（400mg、1日1回7日間投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、スニチニブのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ59%及び74%増加したが、N-脱エチル体はそれぞれ29%及び12%減少した。スニチニブとN-脱エチル体の両者を合わせたC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ49%及び51%増加した[14]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

日本人及び外国人健康成人男性25例に本剤50mgをリファンピシン（600mg、1日1回17日間投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、スニチニブのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ56%及び78%低下したが、N-脱エチル体はそ

れぞれ137%及び27%上昇した。スニチニブとN-脱エチル体の両者を合わせたCmax及びAUC0-∞はそれぞれ23%及び46%低下した[6]。[10.2参照]

注）本剤の承認された用量は、消化管間質腫瘍及び腎細胞癌では1回50mg、膵神経内分泌腫瘍では1回37.5mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

イマチニブメシル酸塩の治療歴を有する消化管間質腫瘍患者（30例）を対象として、本剤50mg/日を4週間連日投与2週間休薬スケジュール（4/2スケジュール）で投与した結果、4例（13.3%）が部分奏効、8例（26.7%）が4コース（22週）以上持続する病状安定化であり、これを合わせたクリニカルベネフィット率は40.0%であった[7]。

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

注1）RECISTによるCR+PRの症例の占める割合

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

本剤を投与された30例全例において副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少27例（90.0%）、好中球減少27例（90.0%）、白血球減少26例（86.7%）、手足症候群26例（86.7%）、皮膚変色21例（70.0%）、疲労20例（66.7%）、食欲不振20例（66.7%）、下痢19例（63.3%）、ヘモグロビン減少18例（60.0%）、口内炎18例（60.0%）等であった。

17.1.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

イマチニブメシル酸塩の治療に抵抗性又は不忍容の消化管間質腫瘍患者を対象として、本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与された55例中5例（9.1%）が部分奏効、28例（50.9%）が22週以上持続する病状安定化であり、クリニカルベネフィット率は60.0%であった。

無増悪期間中央値は34.0週（95%信頼区間:22.0-46.0）であった[15]。

本剤を投与された55例のうち、54例（98%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労37例（67%）、下痢31例（56%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群27例（49%）、口内炎23例（42%）、高血圧21例（38%）、悪心20例（36%）、皮膚変色15例（27%）、嘔吐15例（27%）、CK増加13例（24%）、味覚障害12例（22%）等であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

イマチニブメシル酸塩の治療に抵抗性又は不忍容の消化管間質腫瘍患者を対象として、本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、第Ⅲ相試験（スニチニブ群207例、プラセボ群105例）における無増悪期間中央値はスニチニブ群で27.3週、プラセボ群で6.4週であった。奏効率は、それぞれ6.8%（14/207）（95%信頼区間:3.7-11.1）、0%（0/105）であった[16]。（2005年1月時点の中間解析結果）

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

注）ログランク検定

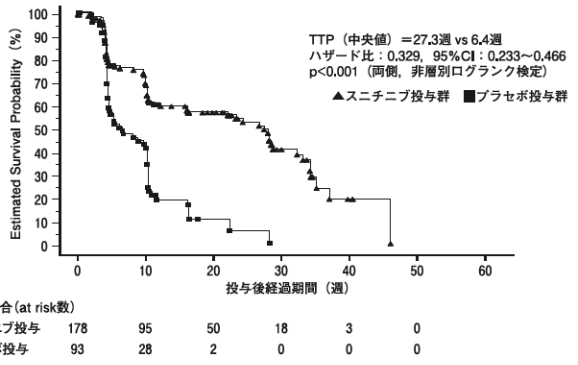


図1.独立効果判定機関の評価に基づく無増悪期間（TTP）のKaplan-Meier曲線

本剤投与群で安全性評価対象202例のうち、168例（83%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労68例（34%）、下痢59例（29%）、皮膚変色50例（25%）、悪心48例（24%）、食欲不振38例（19%）、味覚異常36例（18%）、口内炎31例（15%）、嘔吐31例（15%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群28例（14%）、発疹26例（13%）等であった。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

腎細胞癌患者（未治療患者群25例、既治療患者群26例）を対象として、本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、未治療患者群の奏効例は12例（48.0%）、既治療患者群の奏効例は12例（46.2%）であった。組織分類では淡明細胞癌が96.1%（49/51）であった[17]。

	未治療患者群（25例）	既治療患者群（26例）
奏効率[注)] （95%信頼区間）	48.0%（12例） （27.8-68.7）	46.2%（12例） （26.6-66.6）
完全奏効（CR） 部分奏効（PR）	4.0%（1例） 44.0%（11例）	0% 46.2%（12例）

注）RECISTによるCR+PRの症例の占める割合

本剤を投与された51例全例において副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少47例（92.2%）、白血球減少43例（84.3%）、好中球減少40例（78.4%）、皮膚変色37例（72.5%）、LDH増加36例（70.6%）、リンパ球数減少35例（68.6%）、リパーゼ増加32例（62.7%）、食欲不振31例（60.8%）、AST増加31例（60.8%）、疲労30例（58.8%）等であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相試験

腎細胞癌患者（既治療患者群106例）を対象として、本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、奏効率は25.5%（27/106）であり、無増悪期間中央値は34.0週（95%信頼区間:24.1-36.0）であった。組織分類では淡明細胞癌が91.5%（97/106）であった[18]。（2005年1月時点の中間解析結果）

本剤を投与された106例のうち、105例（99%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労53例（50%）、味覚異常50例（47%）、下痢49例（46%）、悪心47例（44%）、口内炎41例（39%）、消化不良39例（37%）、食欲不振33例（31%）、皮膚変色31例（29%）、嘔吐28例（26%）、発疹25例（24%）等であった。

17.1.6 海外第Ⅱ相試験

腎細胞癌患者（既治療患者群63例）を対象として、本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、奏効率は36.5%（23/63）であり、無増悪期間中央値は37.7週（95%信頼区間:24.0-46.4）であった。組織分類では淡明細胞癌が87.3%（55/63）であった[19]。

本剤を投与された63例のうち、61例（97%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労45例（71%）、悪心37例（59%）、下痢34例（54%）、口内炎29例（46%）、消化不良29例（46%）、嘔吐24例（38%）、皮膚変色23例（37%）、味覚障害21例（33%）、便秘18例（29%）、駆出率異常16例（25%）であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験

腎細胞癌患者（未治療患者群）を対象として、本剤（50mg/日、4/2スケジュール）又はインターフェロン　アルファ-2a（6週間を1サイクルとして週3回間歇皮下投与、1週目3MU、2週目6MU、3週目以降9MU）を投与した第Ⅲ相無作為化比較試験の結果、無増悪生存期間中央値はスニチニブ群で47.3週（95%信頼区間：42.6-50.7）、インターフェロン　アルファ-2a群で22.0週（95%信頼区間:16.4-24.0）であった。奏効率はそれぞれ27.5%（103/375）及び5.3%（20/375）であった。組織分類では淡明細胞癌がそれぞれ89.1%（334/375）及び90.4%（339/375）であった[20]。（2005年11月時点の中間解析結果）

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

注）ログランク検定

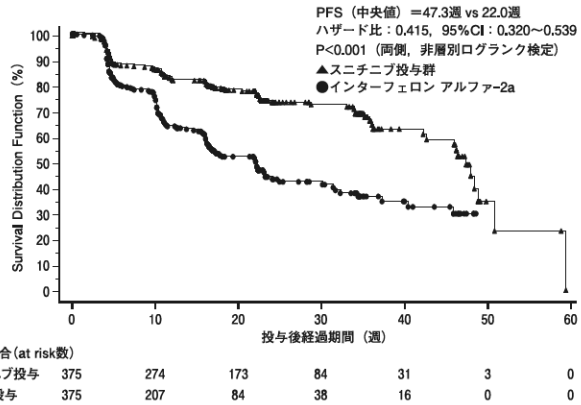


図2.独立効果判定機関の評価に基づく無増悪生存期間（PFS）のKaplan-Meier曲線

本剤を投与された375例のうち、357例（95.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢199例（53.1%）、疲労191例（50.9%）、悪心166例（44.3%）、

味覚異常158例（42.1%）、消化不良96例（25.6%）、食欲不振96例（25.6%）、口内炎94例（25.1%）、嘔吐90例（24%）、高血圧89例（23.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群76例（20.3%）等であった。

〈膵神経内分泌腫瘍〉

17.1.8 国内第Ⅱ相試験

根治切除不能な進行再発・転移高分化型膵神経内分泌腫瘍（12例）を対象として、本剤37.5mg/日を連日投与した結果、5例（41.7%）が部分奏効、4例（33.3%）が24週以上持続する病状安定化であり、これを合わせたクリニカルベネフィット率は75.0%であった[8]。［5.2参照］

投与量	37.5mg（12例）
奏効率[注1)] （95%信頼区間） クリニカルベネフィット率[注2)] （95%信頼区間）	41.7%（5例） （15.2-72.3） 75.0%（9例） （42.8-94.5）
完全奏効（CR） 部分奏効（PR） 病状安定化（SD）≧24週	0% 41.7%（5例） 33.3%（4例）

注1）RECISTによるCR+PRの症例の占める割合
注2）RECISTによるCR+PR+24週以上持続するSDの症例の占める割合

本剤を投与された12例全例において副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢9例（75.0%）、高血圧8例（66.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群8例（66.7%）、頭痛6例（50.0%）、味覚異常5例（41.7%）、発熱5例（41.7%）、悪心4例（33.3%）、疲労4例（33.3%）、好中球数減少4例（33.3%）等であった。

17.1.9 海外第Ⅲ相試験

根治切除不能な進行再発・転移高分化型膵神経内分泌腫瘍患者における第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ比較試験において、本剤37.5mg/日を連日投与した。本試験（スニチニブ群86例、プラセボ群85例）は、事前に計画された中間解析に必要なイベント数に到達する前に早期中止され、試験中止時における無増悪生存期間中央値はスニチニブ群で11.4ヵ月（95%信頼区間:7.4-19.8）、プラセボ群で5.5ヵ月（95%信頼区間:3.6-7.4）、ハザード比は0.418（95%信頼区間:0.263-0.662）であった[21]。［5.2参照］

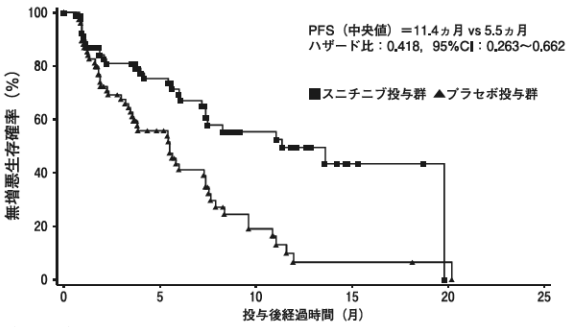


図3.治験責任（分担）医師の評価に基づく無増悪生存期間（PFS）のKaplan-Meier曲線

本剤を投与された83例において発現した主な副作用は、下痢44例（53.0%）、悪心32例（38.6%）、無力症26例（31.3%）、疲労24例（28.9%）、毛髪変色24例（28.9%）、好中球減少症24例（28.9%）、嘔吐21例（25.3%）、高血圧19例（22.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群19例（22.9%）、口内炎18例（21.7%）等であった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

進行固形癌患者24例の評価可能例を対象にQT間隔延長の検討を行った。薬物血漿中濃度が治療域の場合、QTcF平均値のベースラインからの最大変化は、9.6msec（90%信頼区間の上限15.1msec）であった。薬物血漿中濃度が治療域の約2倍の場合、QTcF平均値のベースラインからの最大変化は、15.4msec（90%信頼区間の上限22.4msec）であった。陽性対照として投与したモキシフロキサシン（400mg）のQTcF平均値のベースラインからの最大変化は5.6msecであった。グレード2（CTCAE version 3.0）を超えるQTc間隔の延長は認められず、不整脈が認められた患者はなかった[22]（外国人データ）。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

*In vitro*の試験において、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR-α及びPDGFR-β）、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR-1、VEGFR-2及びVEGFR-3）、幹細胞因子受容体（KIT）、fms様チロシンキナーゼ3（FLT3）、コロニー刺激因子-1受容体（CSF-1R）及びグリア細胞由来神経栄養因子受容体（RET）の受容体チロシンキナーゼ活性を阻害した。また、*in vivo*の腫瘍においてもPDGFR-β、VEGFR-2、KIT及びFLT3のリン酸化を阻害した[23]。

18.2 抗腫瘍効果

ヒト腫瘍異種移植、マウス同系白血病、トランスジェニックマウス、及び化学発癌の各げっ歯類腫瘍モデルにおいて腫瘍増殖阻害、腫瘍の退縮の効果を示した[23]。

18.3 血管新生阻害効果

*In vitro*において、VEGFによる血管内皮細胞の増殖及び内皮細胞による血管発芽を阻害した。また、ヒト腫瘍異種移植ヌードマウス及びヒト新生児包皮を移植したSCIDマウスにおいて、移植部位における血管新生を阻害した[23]。

18.4 代謝物の薬理作用

*In vitro*の試験において、無細胞系又は細胞系におけるVEGFR-2、PDGFR-β及びKITのリン酸化に対する本剤及び主要代謝物（N-脱エチル体）のKi値又はIC_{50}値はそれぞれ3～13nmol/L及び2～20nmol/L、VEGFR-2、PDGFR-α又はPDGFR-βを発現した細胞の増殖に対するIC_{50}値はそれぞれ4～69nmol/L及び20～100nmol/Lであった[23]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：スニチニブリンゴ酸塩（Sunitinib Malate）

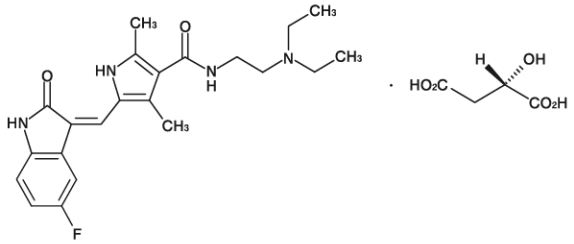
化学名：*N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[(*Z*)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide mono[(2*S*)-2-hydroxysuccinate]

分子式：$C_{22}H_{27}FN_4O_2 \cdot C_4H_6O_5$

分子量：532.56

性状：スニチニブリンゴ酸塩は黄色～だいだい色の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、*N*,*N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

化学構造式：



分配係数（logD）：2.7（pH7.4、1-オクタノール/水）

22．包装

56カプセル［14カプセル（PTP）×4］

23．主要文献

1） 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（承認年月日：2008.4.16、CTD2.6.6.6） ［L20080218001］
2） 社内資料：排泄の検討（ラット）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.6.4.6） ［L20080218002］
3） 社内資料：反復投与毒性試験（承認年月日：2008.4.16、CTD2.6.6.3） ［L20080218003］
4） 社内資料：6ヵ月がん原性試験（マウス）（承認年月日：2012.8.10、CTD2.6.6.5） ［L20100521002］
5） 社内資料：2年間がん原性試験（ラット）（承認年月日：2012.8.10、CTD2.6.6.5） ［L20110614040］
6） 社内資料：健康成人における薬物動態（単回投与）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.1） ［L20080218004］
7） 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（消化管間質腫瘍）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.4、2.7.6） ［L20080218005］
8） 社内資料：国内第Ⅱ相試験（膵神経内分泌腫瘍）（承認年月日：2012.8.10、CTD2.7.2.2.1、2.7.6） ［L20120217025］
9） 社内資料：健康成人における薬物動態（食事の影響）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.3A、2.7.1.2） ［L20080218006］
10） 社内資料：代謝物の検討（承認年月日：2008.4.16、CTD2.6.4.5） ［L20080218007］
11） 社内資料：健康成人における薬物動態（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.1.2） ［L20080218009］
12） Khosravan，R. et al.:J Clin Pharmacol. 2010；50（4）:472-481 ［L20090930096］
13） 社内資料：肝機能障害者における薬物動態（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.6） ［L20080218011］

14）社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.7）［L20080218010］
15）社内資料：外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（消化管間質腫瘍）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.3A.2、2.7.6）［L20080218015］
16）社内資料：外国第Ⅲ相試験（消化管間質腫瘍）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.6）［L20080218016］
17）社内資料：国内第Ⅱ相試験（腎細胞癌）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.6）［L20080218014］
18）社内資料：外国第Ⅱ相試験（腎細胞癌）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.6）［L20080218018］
19）社内資料：外国第Ⅱ相試験（腎細胞癌）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.6）［L20080218017］
20）社内資料：外国第Ⅲ相試験（腎細胞癌）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.6）［L20080218019］
21）Raymond，E．et al.:New Engl J Med．2011；364（6）:501-513［L20110221093］
22）社内資料：固形がん患者におけるQT間隔に対する影響（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.4.4.2.2.4）［L20080218013］
23）社内資料：薬効薬理試験（承認年月日：2008.4.16、CTD2.6.2.2）［L20080218020］

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標
017
PAA133649

（＊＊2018年５月改訂（第７版）
＊2017年５月改訂）

日本標準商品分類番号	874291

貯法：
室温保存

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

抗悪性腫瘍剤／キナーゼ阻害剤
劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ヴォトリエント®錠200mg
Votrient® Tablets200mg
パゾパニブ塩酸塩錠

承認番号	22400AMX01405000
薬価収載	2012年11月
販売開始	2012年11月
国際誕生	2009年10月
効能追加	2014年３月

NOVARTIS

【警告】

１．本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

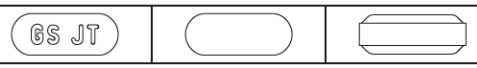
２．重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用⑴重大な副作用」の項参照）

３．中等度以上の肝機能障害を有する患者では、本剤の最大耐用量が低いことから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断するとともに、本剤を投与する場合には減量すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「1. 慎重投与」、【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

１．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
２．妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

品　　名	ヴォトリエント錠200mg
成分・含量	１錠中にパゾパニブ塩酸塩216.7mg（パゾパニブとして200mg）を含有する。
添加物	結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、三二酸化鉄
性　　状	淡紅色カプセル形のフィルムコーティング錠
外　　形	
識別コード	GS JT
大きさ（約）	長径：14.3㎜　短径：5.6㎜　厚さ：5.3㎜　質量：330mg

【効能又は効果】

悪性軟部腫瘍
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

１．悪性軟部腫瘍

⑴ 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。

⑵ 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。（【臨床成績】の項参照）

２．根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法及び用量】

通常、成人にはパゾパニブとして１日１回800mgを食事の１時間以上前又は食後２時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

⑴ 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

⑵ 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、用法及び用量を遵守して服用すること。（【薬物動態】の項参照）

⑶ 副作用の発現により用量を減量して投与を継続する場合は、症状、重症度等に応じて、200mgずつ減量すること。また、本剤を減量後に増量する場合は、200mgずつ増量すること。ただし、800mgを超えないこと。

⑷ 臨床試験において、中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量は200mgであることが確認されており、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して本剤200mgを超える用量の投与は、最大耐用量を超えるため推奨されない。中等度以上の肝機能障害を有する患者に対しては減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。（【警告】、「1. 慎重投与」、【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）

⑸ 本剤を服用中に肝機能検査値異常が発現した場合は、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は中止すること。

肝機能検査値異常に対する休薬、減量及び中止基準

肝機能検査値	処置
3.0×ULN≦ALT≦8.0×ULN	投与継続（Grade 1以下あるいは投与前値に回復するまで１週間毎に肝機能検査を実施）
ALT＞8.0×ULN	Grade 1以下あるいは投与前値に回復するまで投与を中断し、投与を再開する場合は、400mgの投与とする。 再開後、肝機能検査値異常（ALT＞3.0×ULN）が再発した場合は、投与を中止する。
ALT＞3.0×ULN、かつ総ビリルビン＞2.0×ULN （直接ビリルビン＞35%）	投与中止（Grade 1以下あるいは投与前値に回復するまで経過を観察）

GradeはNCI CTCAEによる。
ULN：基準値上限

【使用上の注意】

１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴ 重度の腎機能障害患者〔使用経験がない。〕

⑵ 中等度以上の肝機能障害のある患者〔臨床試験において、中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量が200mgであることが確認されている。〕（【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】、【臨床成績】の項参照）

®登録商標

(3) 高血圧の患者〔高血圧や心機能障害が悪化するおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(4) 心機能障害のリスク因子を有する患者（特に、アントラサイクリン系薬剤等の心毒性を有する薬剤、及び放射線治療による治療歴のある患者）〔症状が悪化するおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(5) QT間隔延長の既往のある患者、抗不整脈薬や他のQT間隔を延長させる可能性のある薬剤を投与中の患者〔QT間隔延長や心室性不整脈をおこすおそれがある。〕(「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(6) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者〔本剤投与により血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。〕(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(7) 脳転移を有する患者〔臨床試験において、転移部位からの出血が報告されている。〕(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(8) 肺転移を有する患者〔気胸が悪化又は発現するおそれがある。また、臨床試験において、転移部位からの出血が報告されている。〕(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(9) 外科的処置後、創傷が治癒していない患者〔創傷治癒遅延があらわれることがある。〕(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

(1) AST、ALT及びビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害が発現し、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。(【警告】、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(2) 高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。管理できない重症の高血圧が認められた場合は、休薬すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(3) 心機能不全が発現することから、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に心エコー等の心機能検査を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(4) QT間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質測定を行い、必要に応じて、電解質（カルシウム、マグネシウム、カリウム）を補正するとともに、QT間隔延長等の不整脈が認められた場合には、適切な処置を行うこと。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(5) 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(6) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(7) ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察し、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(8) 毛髪変色又は皮膚の色素脱失があらわれることがあるので、本剤を投与する場合にはその内容を適切に患者に説明すること。また、剥脱性皮膚炎、手足症候群等の皮膚障害があらわれることがあるので、十分に観察を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること。

3. 相互作用

*In vitro*試験で、本剤の代謝には主にチトクロームP450（CYP）3A4が、一部CYP1A2及び2C8が関与することから、CYP3A4阻害剤及び誘導剤は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。また、本剤はCYP（2B6、2C8、2E1及び3A4)、UGT1A1及びOATP1B1を阻害し、P-糖蛋白質（Pgp）及びBCRPの基質であった。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロトンポンプ阻害剤 エソメプラゾール等	エソメプラゾールとの併用により、本剤のAUC及びCmaxがそれぞれ約40%及び42%低下したとの報告があるので、プロトンポンプ阻害剤との併用は可能な限り避けること。	プロトンポンプ阻害剤が胃内の酸分泌を抑制することで、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール等	ケトコナゾールとの併用により、本剤のAUC及びCmaxは、それぞれ約66%及び45%増加した。 CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、副作用の発現・増強に注意し、減量等を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ(ジュース)	本剤投与時はグレープフルーツ（ジュース）を摂取しないよう注意すること。	
CYP3A4誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン等	カルバマゼピン、フェニトイン等との併用により、本剤のAUC及びCmaxは、それぞれ約54%及び35%低下した。 CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用に際しては、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤がCYP3A4活性を誘導することにより、本剤の代謝が誘導され、血中濃度が低下する可能性がある。
パクリタキセル	本剤は血漿中パクリタキセルのAUC及びCmaxをそれぞれ約26%及び31%増加させた。	本剤がCYP3A4及びCYP2C8活性を阻害することにより、パクリタキセルの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
ラパチニブ	ラパチニブとの併用により本剤のAUC及びCmaxは、それぞれ約59%及び51%増加した。	ラパチニブはCYP3A4、Pgp及びBCRPの基質であり阻害作用を有することによる。
シンバスタチン	併用によりALT（GPT）が上昇するおそれがある。	機序は不明である。

4. 副作用

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤を投与された240例中（日本人31例を含む）219例(91.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、下痢130例（54.2%)、疲労126例（52.5%)、悪心116例（48.3%)、高血圧94例（39.2%)、毛髪変色93例(38.8%)、食欲減退82例（34.2%)、体重減少73例（30.4%)、味覚異常65例（27.1%)、嘔吐61例（25.4%）であった。（承認時）

腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験において、本剤を投与された844例中（日本人29例を含む）795例（94.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、下痢451例（53.4%)、高血圧361例（42.8%)、疲労324例（38.4%)、肝機能障害296例(35.1%)、悪心286例（33.9%)、毛髪変色278例（32.9%)、食欲減退244例（28.9%)、味覚異常184例（21.8%)、嘔吐181例（21.4%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群175例(20.7%）であった。（承認時）