以下に示す副作用の頻度については、悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験並びに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相試験の結果をあわせて算出した。なお、これらの臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした。

⑴ **重大な副作用**

1)**肝不全**（頻度不明）、**肝機能障害**（28.4%）：肝不全、AST、ALT、ビリルビン及びγ-GTP上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。

2)**高血圧**（42.0%）、**高血圧クリーゼ**（0.6%）：高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与期間中は血圧を十分観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、管理できない重症の高血圧が認められた場合には休薬すること。また、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。高血圧クリーゼがあらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)**心機能障害**（2.8%）：うっ血性心不全及び左室駆出率低下等の心機能障害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減量又は休薬等、適切な処置を行うこと。

4)**QT間隔延長**（0.6%）、**心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）**（0.1%）：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、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

5)**動脈血栓性事象**（1.8%）：心筋梗塞、狭心症、虚血性脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋虚血等の動脈血栓性事象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、適切な処置を行うこと。

6)**静脈血栓性事象**（1.1%）：静脈血栓症及び肺塞栓症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、適切な処置を行うこと。

7)**出血**（13.2%）：腫瘍関連出血を含む、脳出血（0.5%）、喀血（1.3%）、消化管出血（4.1%）、血尿（1.8%）、肺出血（0.1%）、鼻出血（4.9%）等の出血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、適切な処置を行うこと。

8)**消化管穿孔**（頻度不明）、**消化管瘻**（0.5%）：消化管穿孔、消化管瘻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、適切な処置を行うこと。

9)**甲状腺機能障害**（12.6%）：甲状腺機能障害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、適切な処置を行うこと。

10)**ネフローゼ症候群**（0.1%）、**蛋白尿**（12.5%）：ネフローゼ症候群、蛋白尿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、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

11)**感染症**（8.6%）：好中球減少の有無にかかわらず重篤な感染症があらわれることがあり、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

12)**創傷治癒遅延**（0.4%）：創傷治癒遅延があらわれることがある。創傷治癒遅延があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。

13)**間質性肺炎**（0.1%）：間質性肺炎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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14)**血栓性微小血管症**（0.1%）：血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

15)**可逆性後白質脳症症候群**（頻度不明）：可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがあるので、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。

16)**膵炎**（3.8%）：膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

17)**網膜剥離**（0.1%）：網膜剥離があらわれることがあるので、観察を十分に行い、飛蚊症、光視症、視野欠損、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

＊⑵ **その他の副作用**

	30%以上	5～30%未満	5%未満
代謝	食欲減退	体重減少	高カリウム血症、高血糖
神経系	—	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、不眠症、傾眠
循環器	—	—	徐脈（無症候性）
呼吸器	—	発声障害	呼吸困難、咳嗽、気胸
消化器	下痢、悪心	嘔吐、腹痛、消化不良、口内炎、便秘	口内乾燥、腹部膨満、口腔咽頭痛、胃炎、しゃっくり、痔核、嚥下障害、鼓腸
皮膚	毛髪変色	手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、脱毛症、皮膚色素減少、皮膚乾燥	剥脱性発疹、そう痒症、皮膚障害、爪の障害、ざ瘡、皮膚潰瘍、毛髪成長異常
筋骨格	—	筋骨格痛	筋肉痛、関節痛、筋痙縮
血液	—	血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症、貧血	リンパ球減少症、赤血球増加症
臨床検査	—	—	血中クレアチニン増加、リパーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、LDH異常、血中ナトリウム減少、血中カルシウム減少、血中マグネシウム減少、血中尿素増加、血中リン減少、血中ブドウ糖減少、血中アルブミン減少
その他	疲労	粘膜炎、無力症	末梢性浮腫、顔面浮腫、胸痛、霧視、ほてり、発熱、多汗症、脱水、腫瘍疼痛、浮腫、悪寒、挫傷、不規則月経

5．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

＊＊⑴ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊を行うよう指導すること。〔動物実験では、ラットで母体毒性及び催奇形性（心血管奇形及び骨化遅延）（3mg/kg/日以上）、胎児体重の低値及び胚致死作用（10mg/kg/日以上）、雌受胎率の低値（300mg/kg/日）、ウサギで母体毒性、流産（30mg/kg/日以上）及び胎児体重の低値（3mg/kg/日以上）が報告されている。〕

⑵ 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒトで乳汁移行に関するデータはない。〕

7．小児等への投与

小児等に対する安全性は確立されていない。（本剤の作用機序より、出生後早期の発達において臓器の成長や成熟に重大な影響を与えるおそれがある。）

8．過量投与

徴候、症状：1000mg/日及び2000mg/日投与を行った患者において、疲労及び高血圧が観察された。

処置：本剤の腎排泄の寄与は小さく、血漿蛋白結合率が高いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

9．適用上の注意

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

10. その他の注意

(1) マウスを用いた反復投与毒性試験において、1000mg/kg/日の雌で増殖性変化（好酸性変異肝細胞巣及び肝細胞腺腫がそれぞれ２及び１例）が認められた。

(2) 幼若ラットの生後９～21日まで投与した試験において、30mg/kg/日以上で体重増加抑制及び早期死亡が認められ、生後21～62日まで投与した試験においては、10mg/kg/日以上で大腿骨の短小が認められた（これらの用量はいずれも成熟ラットにおいて同様の影響がみられた用量よりも低用量）。

(3) 本剤とペメトレキセド及びラパチニブを併用した固形癌患者を対象とした臨床試験において、毒性の増大、死亡率の増加が懸念されたため早期に中止されている。

【薬 物 動 態】

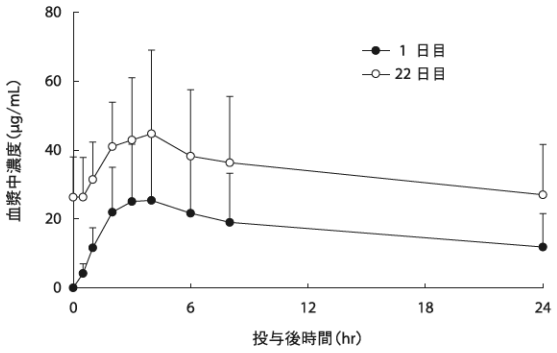
1．血漿中濃度

固形癌患者13例に本剤を１日１回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。本剤の投与量と１日目のCmax及び$AUC_{0\text{-}24}$との間に、用量比例性は認められなかった。また、本剤の血漿中からの消失は緩やかであり、反復投与で蓄積性を示すと考えられた。[1)]

日本人固形癌患者に本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中パゾパニブの薬物動態パラメータ

パラメータ	400/800mg (N＝3)		800mg (N＝7)		1000mg (N＝3)	
	1日目	22日目	1日目	22日目	1日目	22日目
Cmax (μg/mL)	25.1 (34.0%)	55.8 (35.2%)	22.9 (69.5%)	40.6 (47.7%)	21.3 (118.1%)	53.9 (55.4%)
tmax (hr)	4.00 (3.00-23.72)	2.50 (2.00-3.00)	2.98 (1.97-5.95)	2.52 (1.92-3.97)	3.00 (2.97-3.00)	4.00 (3.00-4.05)
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg・hr/mL)	402 (17.7%)	962 (46.3%)	325 (76.7%)	677 (45.5%)	305 (128.6%)	759 (63.8%)
$t_{1/2}$ (hr)	28.4 (35.9%)	40.1 (67.2%)	42.5 (31.6%)	37.8 (47.2%)	33.0 (23.8%)	21.4 (60.7%)
C_{24} (μg/mL)	14.8 (12.7%)	34.6 (47.2%)	9.1 (90.1%)	22.0 (48.4%)	8.5 (139.6%)	21.1 (80.5%)

幾何平均値（CVb%）、tmax：中央値（範囲）
400/800mg：１日目に400mgを投与し、２日目以降は800mgを投与



日本人固形癌患者に本剤800mgを単回及び反復経口投与したときの血漿中パゾパニブ濃度推移（平均値＋標準偏差、n＝７）

外国人固形癌患者３例に承認用法・用量とは異なる５mgを静脈内投与後のCLは0.206～0.347L/hr、Vssは9.2～13.1Lであった。[5)]

2．食事の影響（外国人）[2)]

固形癌患者35例を対象に本剤800mgを単回経口投与したときのAUC及びCmaxは絶食下に比べて、高脂肪食摂食後のAUCは絶食下の約2.3倍に、低脂肪食摂食後では約1.9倍に増加し、高脂肪食及び低脂肪食摂食後のCmaxはいずれも約2.1倍に増加した。

3．分布（外国人）

本剤（10～100μg/mL）のヒト血漿蛋白結合率は*in vitro*で99%超であった。[3)] また、本剤は主に血清アルブミン（99%超）及びα_1-酸性糖蛋白質（96%超）に結合すると考えられた。[4)]
固形癌患者３例に^{14}C-標識体400mgを単回経口投与したときの放射能の血液/血漿比は0.59～0.93と血球移行性は低かった。[5)]
*In vitro*試験で、本剤はPgp及びBCRPの基質であった。[6,7)]

4．代謝

*In vitro*試験で、本剤の一部は酸化的に代謝され、この代謝には主にCYP3A4が、一部CYP1A2及び2C8が関与する。[8)]
固形癌患者13例に本剤800mg並びに、承認用量とは異なる400及び1000mgを経口投与後の血漿中には、おもに未変化体が検出された。代謝物である脱メチル体及び一酸化体なども検出されたが、個体間のばらつきが大きく、未変化体に対する割合はいずれも５%未満であった。[1)]

5．排泄（外国人）[5)]

固形癌患者３例に^{14}C-標識体を単回経口投与したときの放射能の主排泄経路は糞中であり、投与後168時間までの排泄率は糞で約82.2%、尿で約2.6%であった。糞中の主成分は未変化体であり、投与量の平均67%であった。

6．肝機能障害（外国人）[9)]

肝機能障害患者98例（肝機能正常者23例、軽度肝機能低下者23例、中等度肝機能低下者20例、重度肝機能低下者32例）に本剤を１日１回反復経口投与したときの安全性及び薬物動態について評価した（薬物動態解析対象例69例）。軽度の肝機能低下患者12例に本剤800mgを１日１回反復経口投与したときのCmax及び$AUC_{0\text{-}24}$は肝機能正常者18例と同程度であった。外国人肝機能低下患者（中等度11例及び重度14例）に200mgを１日１回反復経口投与したときのCmax及び$AUC_{0\text{-}24}$の中央値は肝機能正常者に800mgを１日１回反復経口投与したときのCmax及び$AUC_{0\text{-}24}$のそれぞれ約43%及び29%、約18%及び15%であった。（【臨床成績】の項参照）

外国人の肝機能低下患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中パゾパニブの薬物動態パラメータ

群 (N)	投与量 (mg)	Cmax (μg/mL)	tmax (hr)	C_{24} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (μg・hr/mL)
A (18)	800	52.0 (17.1-85.7)	2.8 (1.0-24.2)	29.8 (10.3-750)	888.2 (345.5-1482)
B (12)	800	33.5 (11.3-104.2)	3.0 (0.5-24.4)	24.0 (8.3-74.6)	774.2 (214.7-2034.4)
C (11)	200	22.2 (4.2-32.9)	2.0 (0.0-4.0)	16.2 (3.1-24.2)	256.8 (65.7-487.7)
D (14)	200	9.4 (2.4-24.3)	3.0 (1.0-8.0)	5.7 (1.5-18.4)	130.6 (46.9-473.2)

中央値（範囲）、A：肝機能正常者、B：軽度肝機能低下患者、C：中等度肝機能低下患者、D：重度肝機能低下患者
上記とは異なる用量で投与された14例については記載を省略

7．腎機能障害（外国人）

腎機能低下者における本剤の特別な薬物動態は検討していない。クレアチニンクリアランス30～150mL/minの健康被験者及び癌患者408例で母集団薬物動態を解析した結果、腎機能による本剤のクリアランスに有意な影響はみられていない。[10)]

8．相互作用（外国人）

*In vitro*試験で、本剤はCYP（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4）及びUGT1A1を阻害し、IC_{50}はそれぞれ7.9～18μM（3.5～7.9μg/mL）及び1.2μM（0.5μg/mL）であった。[11)]
固形癌患者30例を対象に本剤がCYP代謝に及ぼす影響について、各種CYPプローブを用いて検討した結果、本剤800mgの１日１回投与ではカフェイン（CYP1A2の基質）、ワルファリン（CYP2C9の基質）及びオメプラゾール（CYP2C19の基質）の薬物動態に意義のある影響を及ぼさなかった。[12)] 一方、本剤はミダゾラム（CYP3A4の基質）のAUC及びCmaxを約30%増加させ、デキストロメトルファン（CYP2D6の基質）を経口投与後の尿中のデキストロメトルファン/デキストルファン比を33～64%増加させた。

62000000023262

また、*in vitro*試験で、本剤はOATP1B1を阻害し、IC_{50}は0.79 μM（0.3μg/mL）であった。[13]

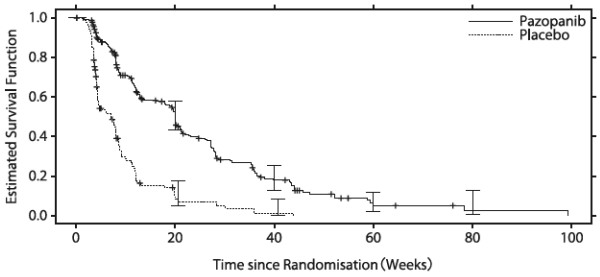
【臨 床 成 績】

1．悪性軟部腫瘍

(1) 第Ⅲ相臨床試験（国際共同試験）[14]

アントラサイクリン系薬剤を含む前治療に対して病勢進行が認められた転移病変を有する悪性軟部腫瘍患者に本剤800mgを1日1回経口投与した時の有効性及び安全性について、プラセボを対照として評価した。本試験では、脂肪肉腫、横紋筋肉腫（多形型又は胞巣型を除く）、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍/未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞肉腫、悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合腫瘍を組入れ対象から除外した。有効性解析対象例は369例（本剤群246例、プラセボ群123例）であり、このうち47例（本剤群31例、プラセボ群16例）が日本人であった。

主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の中央値は、本剤群で20.0週、プラセボ群で7.0週であり、本剤群のPFSはプラセボ群と比して有意に延長した（ハザード比：0.35、95%信頼区間：0.26～0.48、p<0.001、両側層別ログランク検定）。



Subjects At Risk

Pazopanib	246	88	25	5	1
Placebo	123	8	1		

Note : 95% confidence interval bands are shown for each treatment

PFSのKaplan-Meier曲線（全体集団、独立判定）

副次的評価項目である全生存期間（OS）の中央値は、本剤群で12.6ヵ月、プラセボ群で10.7ヵ月であり、事前に規定した有意水準（p≤0.04434）には至らなかった（ハザード比：0.87、95.57%信頼区間：0.67～1.13、p=0.256、両側層別ログランク検定）。

(2) 第Ⅱ相臨床試験（海外試験）[15]

再発又は難治性の悪性軟部腫瘍患者に本剤800mg（製造販売用製剤とは異なる製剤）を1日1回経口投与した時の有効性及び安全性について、腫瘍組織型別（脂肪肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫、その他）に評価した。本試験では、胎児型横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍/未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞肉腫、悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合腫瘍を組入れ対象から除外した。有効性解析対象例は138例であった。

主要評価項目である投与12週時のprogression-free rate（PF率：その時点の評価がCR、PR又はSDであった被験者の割合）[16]は以下のとおりであった。

投与12週時のPF率

	脂肪肉腫（N=19）	平滑筋肉腫（N=41）	滑膜肉腫（N=37）	その他（N=41）
12週時評価				
CR	0	0	0	0
PR	0	1	4	1
SD	5	16	14	16
PF率（%）（90%信頼区間）	26（11.0, 47.6）	41（28.4, 55.5）	49（34.3, 63.2）	41（28.4, 55.5）

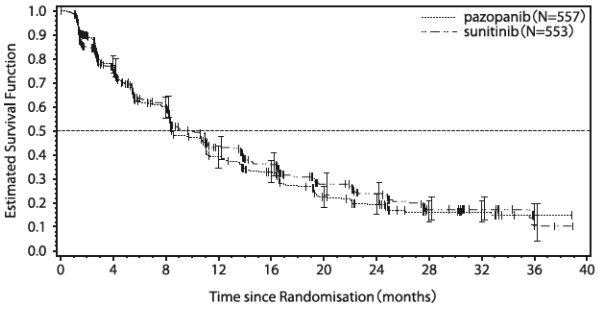
2．根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

(1) 第Ⅲ相臨床試験（国際共同試験）[17]

全身治療による治療歴のない局所進行性又は転移性腎細胞癌患者に本剤800mgを1日1回経口投与した時の有効性及び安全性について、スニチニブ（50mgを1日1回4週間経口投与後に2週間休薬の6週間を1サイクルとして投与）を対照として評価した。有効性解析対象例は1110例[注1]（本剤群557例、スニチニブ群553例）であり、このうち60例（本剤群29例、スニチニブ群31例）が日本人であった。組織学的分類では有効性解析対象1110例のうち1031例（92.9%）が淡明細胞型であった。

主要評価項目であるPFSの中央値は、本剤群で8.4ヵ月、スニチニブ群で9.5ヵ月であり、事前に規定した本剤群のスニチニブ群に対する非劣性の判断基準（ハザード比の95%信頼区間の上限値が1.25を下回る）を満たした（ハザード比：1.0466、95%信頼区間：0.8982～1.2195）。

注1）本試験に準じてアジア（中国、韓国及び台湾）で実施された第Ⅱ相臨床試験の被験者183例（本剤群93例、スニチニブ群90例）を含む。



Number of Subjects at Risk：

pazopanib	557	361	245	136	105	61	46	19	13	1	0
sunitinib	553	351	249	147	111	69	48	18	10	3	0

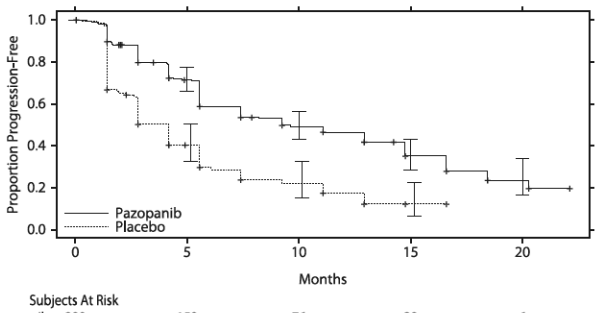
PFSのKaplan-Meier曲線（全体集団、独立判定）

副次的評価項目であるOSの中間解析（2012年5月時点）では、OSの中央値は、本剤群で28.4ヵ月、スニチニブ群で29.3ヵ月であった（ハザード比：0.908、95%信頼区間：0.762～1.082、p=0.275、両側層別ログランク検定）。

(2) 第Ⅲ相臨床試験（海外試験）[18]

局所進行性又は転移性腎細胞癌患者（未治療の患者又は1レジメンのサイトカイン治療歴のある患者）に本剤800mgを1日1回経口投与した時の有効性及び安全性について、プラセボを対照として評価した。有効性解析対象例は435例（本剤群290例、プラセボ群145例）であり、組織学的分類ではこのうち434例（99.8%）が淡明細胞型であった。

主要評価項目であるPFSの中央値は、本剤群で9.2ヵ月、プラセボ群で4.2ヵ月であり、本剤群のPFSはプラセボ群と比して有意に延長した（ハザード比:0.46、95%信頼区間:0.34～0.62、p<0.0000001、片側層別ログランク検定）。



Subjects At Risk

Pazopanib	290	159	76	29	6
Placebo	145	38	14	2	

PFSのKaplan-Meier曲線（全体集団、独立判定）

副次的評価項目であるOSの中央値は、本剤群で22.9ヵ月、プラセボ群で20.5ヵ月であり、有意な差は認められなかった（ハザード比：0.91、95%信頼区間：0.71～1.16、p=0.224、片側層別ログランク検定）。

3．肝機能障害（外国人）[9]

肝機能障害患者98例（肝機能正常者23例、軽度肝機能低下者23例、中等度肝機能低下者20例、重度肝機能低下者32例）に本剤を１日１回反復経口投与したときの安全性及び薬物動態について評価した（安全性解析対象例97例）。400mgコホートの中等度肝機能障害患者２/４例で用量制限毒性（Grade 4のAST増加１例、Grade 4のAST増加、Grade 4のALT増加及びGrade 3の高ビリルビン血症が１例）が認められ、中等度以上の肝機能障害患者での最大耐用量は200mgであった。（【薬物動態】の項参照）

肝機能障害患者での用量制限毒性

投与量（mg）	肝機能			
	正常	軽度低下	中等度低下	重度低下
100	−	−	−	1/6例 ・ビリルビン増加（Grade 4）
200	−	−	1/12例 ・ビリルビン増加（Grade 3）	1/11例 ・下痢（Grade 3）
400	−	1/6例 ・AST増加（Grade 4）	2/4例 ・AST増加(Grade 4) ・AST増加(Grade 4)、ALT増加(Grade 4)、ビリルビン増加(Grade 3)	−
800	0/18例	1/13例 ・胃出血（Grade 5）	−	−

用量制限毒性が評価できなかった27例は記載を省略

【薬 効 薬 理】

1．抗腫瘍効果

(1) *In vitro*

パゾパニブは、ヒト滑膜肉腫由来SYO-1細胞株、HS-SY-Ⅱ細胞株、1273/99細胞株及びFuji細胞株に対して細胞増殖抑制作用を示した。[19]

(2) *In vivo*

1)パゾパニブはヒト脂肪肉腫由来SW-872細胞株及びヒト滑膜肉腫由来SYO-1細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。[19,20]

2)パゾパニブはヒト腎細胞癌由来Caki-2細胞株、ACHN細胞株又はA498細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。[21]

2．作用機序[22]

(1) パゾパニブは、血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR-1、VEGFR-2及び VEGFR-3）、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR-*α*及び PDGFR-*β*）、並びに幹細胞因子受容体（c-Kit）のリン酸化を阻害した。また、パゾパニブは、マウスに投与した時に肺のVEGFR-2のリン酸化を阻害した。

(2) パゾパニブは、マウス脈絡膜にレーザー照射で誘発した血管新生、並びにウサギ脈絡膜に血管内皮細胞増殖因子及び塩基性線維芽細胞増殖因子で誘発した血管新生に対して、阻害作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

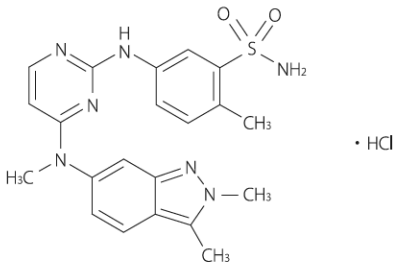
一般名：パゾパニブ塩酸塩
（Pazopanib Hydrochloride）

化学名：5-({4-[(2,3-ジメチル-2*H*-インダゾール-6-イル)(メチル)アミノ]ピリミジン-2-イル}アミノ)-2-メチルベンゼンスルホンアミド　一塩酸塩

分子式：$C_{21}H_{23}N_7O_2S \cdot HCl$

分子量：473.98

構造式：



・HCl

性　状：パゾパニブ塩酸塩は白色～わずかに黄色の粉末である。pH1.0の緩衝液に溶けにくく、pH7.0の緩衝液にほとんど溶けない。また、メタノールに溶けにくく、水又はエタノールに極めて溶けにくい。

【包　　装】

ヴォトリエント錠200mg　20錠（10錠×２）PTP

【主 要 文 献】

1）Inoue,M.I.,et al.:Cancer Chemother.Pharmacol.,73,673,2014
2）社内資料：海外第Ⅰ相試験（VEG10005）
3）社内資料：分布に関する試験（1）
4）社内資料：分布に関する試験（2）
5）社内資料：海外第Ⅰ相試験（VEG10004）
6）社内資料：分布に関する試験（3）
7）社内資料：分布に関する試験（4）
8）社内資料：代謝に関する試験（1）
9）社内資料：海外第Ⅰ相試験（NCI-8063）
10）社内資料：海外第Ⅰ,Ⅱ及びⅢ相試験（母集団薬物動態）
11）社内資料：相互作用に関する試験（1）
12）社内資料：海外第Ⅰ相試験（VEG10007）
13）社内資料：相互作用に関する試験（2）
14）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（VEG110727）
15）社内資料：海外第Ⅱ相試験（VEG20002）
16）van Glabbeke,M.,et al.:Eur.J.Cancer,38,543,2002
17）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（VEG108844）
18）社内資料：海外第Ⅲ相試験（VEG105192）
19）Hosaka,S.,et al.:J.Orthop.Res.,30,1493,2012
20）社内資料：薬効薬理試験（1）
21）社内資料：薬効薬理試験（2）
22）Kumar,R.,et al.:Mol.Cancer Ther.,6,2012,2007

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門１-23-１

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

(03)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

62000000023262

※※2019年１月改訂（第３版）
※2013年10月改訂

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品注)

インライタ®錠1mg
インライタ®錠5mg
Inlyta® Tablets

アキシチニブ錠

日本標準商品分類番号
874291

	1 mg	5 mg
承認番号	22400AMX00737	22400AMX00738
薬価収載	2012年８月	
販売開始	2012年８月	
国際誕生	2012年１月	

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　告】

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を開始すること。

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

1.組成

１錠中：

販売名 / 成分	インライタ錠１mg	インライタ錠５mg
有効成分	アキシチニブ　1.000 mg	アキシチニブ　5.000 mg
添加物	クロスカルメロースナトリウム ステアリン酸マグネシウム 結晶セルロース 乳糖水和物 ヒプロメロース 酸化チタン トリアセチン 三二酸化鉄	

2.性状

販売名	外形（mm） 上面	下面	側面	識別コード	色調等
インライタ錠 1 mg				Pfizer 1 XNB	赤色 フィルムコーティング錠
インライタ錠 5 mg				Pfizer 5 XNB	赤色 フィルムコーティング錠

【効能・効果】

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

［効能・効果に関連する使用上の注意］
1.抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2.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・用量】

通常、成人にはアキシチニブとして１回５mgを１日２回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、１回10 mg１日２回まで増量できる。

［用法・用量に関連する使用上の注意］
1.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。
2.１回５mg１日２回、２週間連続投与し、本剤に忍容性が認められる場合には、１回７mg１日２回投与に増量することができる。連続２週間投与して本剤に忍容性が認められる場合には、更に最大１回10 mg１日２回に増量することができる。
3.副作用がみられた場合は、必要に応じて、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合は、副作用の症状、重症度等に応じて、１回３mg１日２回、又は１回２mg１日２回に減量すること。
4.本剤の血中濃度が上昇するため、中等度以上の肝機能障害のある患者では、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こと。［「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照］

【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高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］
⑵甲状腺機能障害のある患者［甲状腺機能障害が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］
⑶血栓塞栓症又はその既往歴のある患者［血栓塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）］
⑷脳転移を有する患者［脳出血があらわれるおそれがある。］
⑸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。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）］
⑹中等度以上の肝機能障害を有する患者［本剤の血中濃度が上昇する。また、重度の肝機能障害を有する患者への使用経験はない。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）］

2.重要な基本的注意

⑴高血圧があらわれることがあるので、本剤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。［「重大な副作用」の項参照］
⑵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低下症又は亢進症が認められた場合は、適切な処置を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］
⑶ヘモグロビン又はヘマトクリットが上昇することがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的にヘモグロビン又はヘマトクリットを観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
⑷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。［「重大な副作用」の項参照］

⑸蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察すること。中等度から重度の蛋白尿が認められた場合は、減量又は休薬すること。
⑹手足症候群があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。
⑺AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害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。[「重大な副作用」の項参照]

3.相互作用

本剤は主にCYP3A4/5で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4/5を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。またCYP3A4/5を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。[「薬物動態」の項参照]

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4/5阻害剤 アゾール系抗真菌剤 〔ケトコナゾール（錠剤及び注射剤：国内未承認）、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	ケトコナゾールと併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ50％及び106％増加した[1]。本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A4/5阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3A4/5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。
CYP3A4/5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	リファンピシンと併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ71％及び79％低下した[2]。本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A4/5誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3A4/5の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。

4.副作用

転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された356例（日本人25例を含む）中322例（90.4％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢181例（50.8％）、高血圧140例（39.3％）、疲労124例（34.8％）、悪心100例（28.1％）、食欲減退99例（27.8％）、発声障害98例（27.5％）、手足症候群96例（27.0％）、甲状腺機能低下症65例（18.3％）、無力症60例（16.9％）、嘔吐59例（16.6％）、体重減少58例（16.3％）、粘膜の炎症52例（14.6％）、口内炎51例（14.3％）、発疹45例（12.6％）、便秘42例（11.8％）、頭痛38例（10.7％）、蛋白尿38例（10.7％）、皮膚乾燥36例（10.1％）、味覚異常36例（10.1％）等であった。（承認時までの調査の集計）

転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤が投与された日本人64例中63例（98.4％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、高血圧54例（84.4％）、手足症候群48例（75.0％）、下痢41例（64.1％）、蛋白尿37例（57.8％）、発声障害34例（53.1％）、疲労31例（48.4％）、甲状腺機能低下症31例（48.4％）、食欲減退23例（35.9％）、TSH増加20例（31.3％）、体重減少19例（29.7％）、悪心16例（25.0％）、AST（GOT）増加15例（23.4％）、ALT（GPT）増加15例（23.4％）、頭痛15例（23.4％）、口内炎15例（23.4％）、鼻出血14例（21.9％）、発疹13例（20.3％）、関節痛12例（18.8％）、味覚異常12例（18.8％）、ALP増加11例（17.2％）、嘔吐10例（15.6％）、腹痛８例（12.5％）、LDH増加８例（12.5％）、倦怠感８例（12.5％）、咳嗽８例（12.5％）、胸痛７例（10.9％）、便秘７例（10.9％）、血小板数減少７例（10.9％）、浮腫７例（10.9％）等であった。（承認時までの調査の集計）

重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の集計に基づき記載した。なお、この臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。

⑴**重大な副作用**

1）**高血圧、高血圧クリーゼ**：高血圧（39.3％）があらわれることがあるので、本剤の投与期間中は血圧を十分観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、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。
また、高血圧クリーゼ（0.6％）があらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。高血圧クリーゼがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2）**動脈血栓塞栓症**：一過性脳虚血発作（0.8％）、網膜動脈閉塞（0.3％）、脳血管発作（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3）**静脈血栓塞栓症**：肺塞栓症（0.8％）、深部静脈血栓症（0.3％）、網膜静脈閉塞（0.3％）、網膜静脈血栓症（0.3％）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4）**出血**：鼻出血（5.3％）、血尿（1.4％）、直腸出血（1.1％）、喀血（0.6％）、脳出血（0.3％）、下部消化管出血（0.3％）、胃出血（0.3％）等の出血があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5）**消化管穿孔、瘻孔形成**：消化管穿孔（頻度不明）、瘻孔（0.3％）があらわれることがあり、消化管穿孔により死亡に至った例も報告されている。観察を十分に行い、消化管穿孔が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6）**甲状腺機能障害**：甲状腺機能低下症（18.3％）、甲状腺機能亢進症（0.6％）があらわれることがあるので、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

7）**創傷治癒遅延**：創傷治癒遅延（0.6％）があらわれることがある。創傷治癒遅延があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。

8）**可逆性後白質脳症症候群**：可逆性後白質脳症症候群（0.3％）があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群の症候又は症状（頭痛、痙攣発作、嗜眠、錯乱、盲目、視覚障害、神経障害）があらわれた場合は、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9）**肝機能障害**：AST（GOT）（1.1％）、ALT（GPT）（2.0％）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うなど、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

※10）**心不全**：心不全（頻度不明）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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※11）**間質性肺疾患**：間質性肺疾患（頻度不明）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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑵**その他の副作用**

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	10％以上	1％以上～10％未満	1％未満	頻度不明
内分泌		TSH増加、T4増加	T3減少、TSH減少、T3増加	
精神神経系	頭痛（10.7％）、味覚異常（10.1％）	浮動性めまい、不眠症、錯感覚、末梢性ニューロパチー、不安、振戦、知覚過敏、うつ病、記憶障害	失神、失語症、傾眠、味覚消失、失神寸前の状態、注意力障害、片頭痛、睡眠障害、落ち着きのなさ	
眼		霧視	流涙増加、羞明、眼瞼浮腫、視力低下	

	10%以上	1％以上 ～10%未満	1％未満	頻度不明
耳		耳鳴	回転性めまい、耳の障害、耳不快感、難聴	
循環器		浮腫、低血圧、QT延長、動悸	ほてり、頻脈、徐脈、潮紅、顔面浮腫	
呼吸器	発声障害（27.5%）	呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛、鼻炎、労作性呼吸困難、しゃっくり、上気道感染、鼻漏	肺炎、鼻閉、鼻部障害	
消化器	下痢（50.8%）、悪心（28.1%）、嘔吐（16.6%）、口内炎（14.3%）、便秘（11.8%）	腹痛、消化不良、上腹部痛、鼓腸、口内乾燥、歯肉痛、舌痛、口腔内痛、痔核、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、腹部膨満、口腔内潰瘍形成、肛門周囲痛	アフタ性口内炎、胃炎、舌炎、舌障害、裂肛、下腹部痛、嚥下痛、変色便、歯の障害、歯痛、歯肉炎	
膵臓		リパーゼ増加、アミラーゼ増加		
腎臓	蛋白尿（10.7%）	クレアチニンクリアランス減少、尿酸増加、腎不全、頻尿	尿路感染、クレアチニン増加、尿意切迫、排尿困難	
血液		貧血、血小板減少、白血球減少	ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少	ヘモグロビン増加、赤血球増加
代謝	食欲減退（27.8%）	脱水、カリウム減少、高血糖、カリウム増加、高脂血症	カルシウム増加、カルシウム減少、高コレステロール血症、アルブミン減少	
皮膚	手足症候群（27.0%）、発疹（12.6%）、皮膚乾燥（10.1%）	そう痒症、脱毛症、皮膚障害、紅斑、過角化、皮膚剥脱、皮膚炎、擦過傷、水疱、爪の障害	ざ瘡、多汗症、毛髪変色、湿疹、皮膚刺激、爪囲炎、爪破損、爪色素沈着	
筋骨格系		四肢痛、関節痛、筋肉痛、背部痛、筋力低下、筋痙縮、筋骨格系胸痛	側腹部痛、筋骨格痛、関節炎、頚部痛、骨痛、筋固縮	
その他	疲労（34.8%）、無力症（16.9%）、体重減少（16.3%）、粘膜の炎症（14.6%）	疼痛、発熱、悪寒、胸痛、全身健康状態低下、倦怠感、粘膜乾燥	乳頭痛、寝汗、インフルエンザ様疾患、体重増加、免疫応答低下、冷感、温度変化不耐症、転倒、敗血症	

5.高齢者への投与

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

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。［妊婦における使用経験はない。動物実験（マウス3mg/kg/日）において胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている[3]。］

⑵授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。（授乳婦における使用経験はない。また、本剤の母乳中への移行は不明である。）

7.小児等への投与

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

8.過量投与

1回20mg1日2回投与を行った患者において、眩暈、高血圧、高血圧を伴う痙攣発作、死亡に至る喀血が認められた。

9.適用上の注意

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

10.その他の注意[4]

⑴マウス及び成長板が閉鎖していないイヌ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。マウスでは歯科病変も認められた。

⑵反復投与毒性試験において、雄マウス及びイヌで精巣及び精巣上体の重量減少、萎縮又は変性、精子減少、異型精子等が、雌では性成熟遅延、黄体数の減少又は消失、子宮の重量減少及び萎縮等が認められた。これらの試験結果から生殖機能に障害を及ぼす可能性が示唆された。

⑶受胎能試験において、雌マウスで受胎率及び胚生存率の低下が認められており、本試験結果から妊孕性低下の可能性が示唆された。

【薬物動態】

1.血中濃度

⑴単回投与（日本人データ）[5]

固形癌患者6例に本剤5、7及び10mgを単回投与[注)]（食後）したとき、4.00～4.10時間（中央値）で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は4.8～5.9時間であった。5、7及び10mg単回投与後のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は投与量の増加に概ね比例して増加した。

投与量（mg）		C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	t_{max}[注)]（h）	$t_{1/2}$（h）
5	平均値（CV%）	17.0（69.9）	142（85.9）	4.10（3.95，6.02）	4.8（58.9）
7	平均値（CV%）	23.3（88.2）	181（80.2）	4.00（0.983，9.88）	5.1（50.9）
10	平均値（CV%）	34.9（114.7）	288（91.1）	4.02（2.05，6.00）	5.9（58.8）

被験者数：6例

C_{max}：最高血漿中濃度、$AUC_{0-\infty}$：投与後0から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期、

CV%：変動係数（%）、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は幾何平均値、$t_{1/2}$は算術平均値

注：中央値（最小値、最大値）

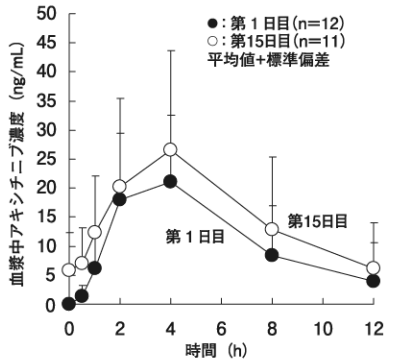
⑵反復投与（日本人データ）[6]

固形癌患者12例に本剤5mgを1日2回反復経口投与（食後）したときの累積係数（Rac）の平均値（変動係数）は1.48（32%）であった。

日数（被験者数）		C_{max}（ng/mL）	AUC_{τ}（ng·h/mL）	t_{max}[注)]（h）	Rac
1日目（n＝12）	幾何平均値（CV%）	20.7（45.9）	111（61.4）	3（2，4）	－
15日目（n＝11）	幾何平均値（CV%）	27.0（56.1）	150（66.7）	4（1，4）	1.48（32）

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{τ}：投与後0から12時間（投与間隔）までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、Rac：AUCから算出した累積係数、CV%：変動係数（%）

注：中央値（最小値、最大値）



日本人固形癌患者に本剤1回5mg1日2回投与したときの血漿中アキシチニブ濃度推移（平均値＋標準偏差）

⑶絶対バイオアベイラビリティ（外国人データ）[7]

本剤の絶対バイオアベイラビリティの平均値（変動係数）は58%（45%）であった。

⑷食事の影響（外国人データ）[8]

健康成人30例に本剤5mgをクロスオーバー法により空腹時又は食後（中脂肪食及び高脂肪食）に単回経口投与[注)]した。空腹時と比較して、中脂肪食摂取後のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ0.843及び0.895倍、高脂肪食摂取後のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ1.11及び1.19倍であった。

※2.分布（外国人データ）[7,9]

健康成人16例にアキシチニブを静脈内投与[注]（1 mg）したときの分布容積の平均値（変動係数）は68L（23%）であった。

アキシチニブの血漿蛋白結合率（平衡透析法、0.2～20 μg/mL）に関して、濃度依存性は認められず、99.5%であった（*in vitro*試験）。

アキシチニブ（^{14}C-標識アキシチニブ添加濃度：0.4 μg/mL及び4 μg/mL）の血液/血漿中濃度比は、0.8であった（*in vitro*試験）。

3.代謝・排泄（外国人データ）[7,10～12]

本剤は主にCYP3A4/5、一部はCYP1A2、CYP2C19又はUGT1A1によって代謝される（*in vitro*試験）。

健康成人男性8例に^{14}C-標識アキシチニブ5 mgを単回経口投与[注]したとき、投与後13日までに、投与した放射能の33.5%及び22.0%が、それぞれ糞便及び尿中に回収された。未変化体は糞便中に主な放射能成分として、投与量の12%が回収されたが、尿中には検出されなかった。血漿中の主代謝物は、グルクロン酸抱合体及びスルホキシド体であった。*In vitro*試験において、グルクロン酸抱合体及びスルホキシド体のVEGFR-2のリン酸化阻害作用は、未変化体のそれぞれ約1/8000及び1/400倍であった。

健康成人にアキシチニブを静脈内投与[注]（1 mg）したときの全身クリアランスの平均値（変動係数）は21 L/h（44%）であった。

4.特殊集団における薬物動態

(1)肝機能障害を有する被験者における薬物動態（外国人データ）[13]

本剤5 mgを肝機能が正常な被験者（n＝8）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[注]した。軽度の肝機能障害を有する被験者におけるアキシチニブのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、健康被験者のそれぞれ0.89及び0.78倍であったが、中等度の肝機能障害を有する被験者におけるアキシチニブのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、健康被験者のそれぞれ1.28及び1.95倍に上昇した。重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施していない。

(2)腎機能障害を有する被験者における薬物動態（日本人及び外国人データ）

本剤に関して、腎機能低下者を対象にした薬物動態試験は実施していない。健康成人及び癌患者を対象に母集団薬物動態解析を実施している（590例）。腎機能をCLcr（mL/min）に基づいて90 mL/min以上（正常腎機能、381例）、60～89 mL/min（軽度腎機能低下、139例）、30～59 mL/min（中等度腎機能低下、64例）、15～29 mL/min（重度腎機能低下、5例）、15 mL/min未満［末期腎疾患（ESRD）1例］に分類したとき、アキシチニブの全身クリアランスの中央値はそれぞれ14.0、10.7、12.3、7.81及び12.6 L/hであり、腎機能低下は本剤のクリアランスにほとんど影響を与えなかった。

注：本剤の承認用法用量は1回5 mg 1日2回経口投与である。［「用法・用量」の項参照］

【臨床成績】

1.転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験[14]

一次治療としての全身療法（スニチニブ、ベバシズマブ、テムシロリムス又はサイトカインを含むレジメン）による1レジメンの治療歴のある転移を有する腎細胞癌（淡明細胞癌）患者715例（日本人患者54例を含む）を対象として、アキシチニブ（開始用量として1回5 mgを1日2回食後経口投与）とソラフェニブ（1回400 mgを1日2回空腹時経口投与）の有効性及び安全性を検討することを目的とした、無作為化、非盲検、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目は無増悪生存期間であり、盲検下で独立効果判定委員会による評価を行った。アキシチニブは主要評価項目である無増悪生存期間においてソラフェニブに対して優越性を示した。

独立効果判定委員会の評価に基づく有効性の結果（全解析対象集団）

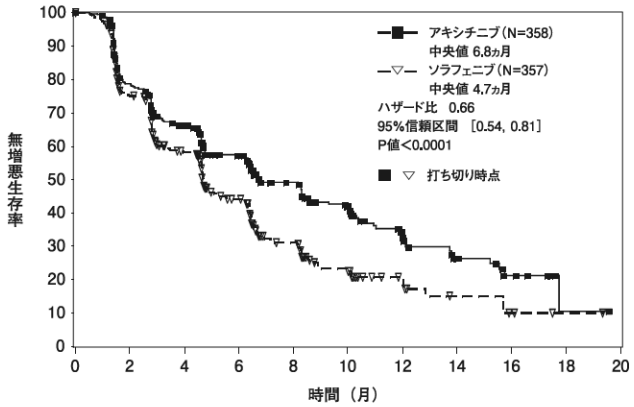
有効性評価項目	アキシチニブ 358例	ソラフェニブ 357例	ハザード比（95%信頼区間）	p-値
無増悪生存期間[注1,2] 中央値（月）（95%信頼区間）	6.8 (6.3, 8.6)	4.7 (4.6, 6.3)	0.66 (0.54, 0.81)	＜0.0001[注3]
全生存期間 中央値（月）（95%信頼区間）	20.1 (16.8, 23.4)	19.2 (17.4, 21.6)	0.95 (0.78, 1.15)	0.2992[注4]

注1：無作為割付から腫瘍の進行又は死亡（原因を問わない）のいずれかが最初に認められるまでの期間

注2：RECISTに基づいた独立効果判定委員会による評価

注3：ECOGパフォーマンスステータス及び前治療による層別ログランク検定におけるp値（片側）。p値（片側）が0.023未満であれば統計学的に有意差ありとした。

注4：ECOGパフォーマンスステータス及び前治療による層別ログランク検定におけるp値（片側）



独立効果判定委員会の評価に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（全解析対象集団）

【薬効薬理】

1.抗腫瘍効果[15]

ヒト腎細胞癌由来SN12C細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

2.作用機序[15,16]

(1)血管内皮増殖因子受容体（VEGFR-1、VEGFR-2及びVEGFR-3）のリン酸化を阻害し、その下流のシグナル伝達を阻害した。

(2)ヒト腫瘍細胞株を移植したマウスにおいて、本薬投与時に腫瘍の血管内皮細胞数の減少及び総血流量の減少が認められた。また、膵島細胞腫瘍が自然発生するRIP-Tag2トランスジェニックマウスにおいて、本薬投与時に腫瘍中の血管新生の抑制が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

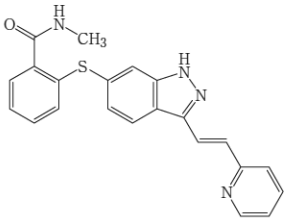
一般名：アキシチニブ（Axitinib）

化学名：*N*-Methyl-2-({3-[(1*E*)-2-(pyridin-2-yl)ethen-1-yl]-1*H*-indazol-6-yl}sulfanyl)benzamide

分子式：$C_{22}H_{18}N_4OS$

分子量：386.47

構造式：



性　状：アキシチニブは白色～淡黄色の粉末である。*N*,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）及び0.1 mol/L塩酸に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数（logD）：3.5（pH6.5、1-オクタノール／水）

【包　　装】

インライタ錠1 mg：50錠（PTP）

インライタ錠5 mg：10錠（PTP）

【主要文献】

1)社内資料：ケトコナゾールとの相互作用試験 [L20120329011]
2)社内資料：リファンピシンとの相互作用試験 [L20120329012]
3)社内資料：胚・胎児発生に関する試験 [L20120329001]
4)社内資料：反復投与毒性試験 [L20120329002]
5)社内資料：国内第Ⅰ相試験(単回投与) [L20120329003]
6)社内資料：国内第Ⅰ相試験(反復投与) [L20120329004]
7)社内資料：海外静脈内投与試験 [L20120329005]
8)社内資料：海外最終製剤食事の影響試験 [L20120329006]
9)社内資料：*in vitro*蛋白結合率、血球移行率 [L20120329007]
10)社内資料：*in vitro*における代謝に関わる分子種の同定 [L20120329008]
11)社内資料：放射性標識体投与試験 [L20120329009]
12)社内資料：代謝物の薬理作用 [L20120329010]
13)社内資料：肝機能低下者試験 [L20120329013]
14)社内資料：第Ⅲ相国際共同試験(腎細胞癌) [L20120329014]
15)社内資料：薬効薬理試験 [L20120329016]
16)Mancuso MR, Davis R, et al. : J Clin Invest 116 ; 2610, 2006 [L20111109024]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

【製造販売（輸入）】
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
006

最新の添付文書を参照すること

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠 8
1.8.2.1 効能又は効果（案） 8
1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠 8
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 11
1.8.3.1 用法及び用量（案） 11
1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠 11
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 14
1.8.4.1 警告 14
1.8.4.2 禁忌 14
1.8.4.3 効能又は効果に関連する注意 14
1.8.4.4 用法及び用量に関連する注意 14
1.8.4.5 重要な基本的注意 15
1.8.4.6 特定の背景を有する患者に関する注意 17
1.8.4.7 相互作用 19
1.8.4.8 副作用 19
1.8.4.9 適用上の注意 21
1.8.4.10 その他の注意 21

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

添付文書案

抗悪性腫瘍剤／キナーゼ阻害剤
カボザンチニブリンゴ酸塩錠

カボメティクス®錠 20mg
カボメティクス®錠 60mg
CABOMETYX® tablets 20mg & 60mg

日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存

有効期間：３年

規制区分：処方箋医薬品㊨
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	20mg	60mg
承認番号		
販売開始		

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

2. 禁 忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、前治療歴がない患者への投与については、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討すること。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。
7.2 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。［16.2.1 参照］
7.3 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	60mg/日
1段階減量	40mg/日
2段階減量	20mg/日
中止	20mg/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 注)	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。

7.4 20mg錠と60mg錠の生物学的同等性は示されていないため、60mgを投与する際には20mg錠を使用しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。[9.1.1、11.1.4参照]

8.2 蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察すること。[11.1.8参照]

8.3 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.9参照]

8.4 血清アミラーゼ、血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に膵酵素を含む検査を行うこと。[11.1.7参照]

8.5 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、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。[9.1.6、11.1.15参照]

8.6 顎骨壊死があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて患者に対して適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するよう指導すること。[11.1.6参照]

8.7 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]

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 高血圧の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.4参照]

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

消化管穿孔、瘻孔のおそれがある。[11.1.1参照]

9.1.3 血栓塞栓症又はその既往のある患者

血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.4 脳転移を有する患者

脳出血のおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.5 肺転移を有する患者

肺出血のおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.6 外科処置後、創傷外科的処置後、創傷が治癒していない患者

創傷治癒遅延があらわれることがある。[8.5、11.1.15参照]

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

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

9.6 授乳婦

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

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。

10. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 阻害剤 リトナビル イトラコナゾール クラリスロマイシン 等 グレープフルーツ（ジュース） [16.7.1参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	左記薬剤等との併用により本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン デキサメタゾン カルバマゼピン 等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セントジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.2参照]	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	左記薬剤等との併用により本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

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 消化管穿孔（1.1%）、**瘻孔**（1.1%）
[9.1.2参照]

11.1.2 出血（9.9%）
消化管出血（0.9%）、脳出血（0.2%）等の出血があらわれることがある。[9.1.4、9.1.5参照]

11.1.3 血栓塞栓症（2.3%）
肺塞栓症（1.6%）、深部静脈血栓症（0.7%）、虚血性脳卒中（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3参照]

11.1.4 高血圧（37.6%）
高血圧、高血圧クリーゼ（頻度不明）があらわれることがある。必要に応じて降圧剤の投与を行うなど適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、減量、休薬又は投与を中止すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、9.1.1参照]

11.1.5 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）
痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。

11.1.6 顎骨壊死（0.2%）
[8.6参照]

11.1.7 膵炎（0.9%）
[8.4参照]

11.1.8 腎障害（19.1%）
急性腎障害（0.7%）、蛋白尿（14.2%）等の腎障害があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.9 肝不全（頻度不明）、**肝機能障害**（36.3%）

肝不全、AST、ALT等の上昇を伴う肝機能障害、胆汁うっ滞性肝炎（0.2%）等があらわれることがある。［8.3参照］

11.1.10　骨髄抑制

貧血（14.4%）、好中球減少（8.3%）、血小板減少（11.0%）、リンパ球減少（4.3%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［8.7参照］

11.1.11 虚血性心疾患（頻度不明）、**不整脈**（2.3%）、**心不全**（0.2%）

11.1.12 横紋筋融解症（頻度不明）

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

11.1.13 間質性肺疾患（頻度不明）

11.1.14 手足症候群（44.4%）

11.1.15 創傷治癒遅延（0.9%）

創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。
［8.5、9.1.6参照］

11.1.16 重度の下痢（11.0%）

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
消化器	下痢（68.9%）、食欲減退（40.1%）、悪心、口内炎、嘔吐、腹痛、消化不良	便秘	舌痛
皮　膚	発疹	皮膚乾燥、脱毛、ざ瘡様皮膚炎、毛髪変色、紅斑、過角化	
その他	疲労（50.7%）、味覚異常、体重減少、甲状腺機能低下症、発声障害、粘膜の炎症、無力症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	浮動性めまい、頭痛、筋痙縮、四肢痛、関節痛、脱水、末梢性ニューロパチー、嚥下障害、膿瘍、低カリウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

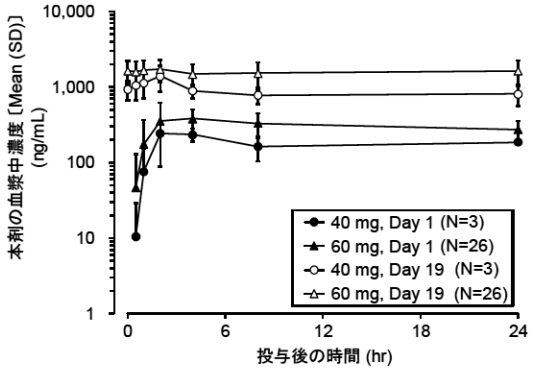
16.1.1 単回及び反復投与

日本人固形癌患者に本剤40mg及び60mgを1日1回反復経口投与したときのカボザンチニブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。また、本剤60 mgを1日1回反復経口投与した際の投与19日目におけるカボザンチニブの蓄積率の幾何平均値は5.07であった[1]。

用量 (mg)	Day	N	t_{max} (時間)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (h*ng/mL)
40	1	3	4 (2, 4)	251 (8.3)	4158 (17.6)
	19	3	2 (2, 2)	1327 (36.8)	20031 (25.7)
60	1	26	4 (1, 24)	459 (39.2)	7002 (26.2)
	19	26	2 (0, 24)	1969 (28.6)	35494 (33.3)

幾何平均（%変動係数）［t_{max}は中央値（最小値, 最大値）］

血漿薬物動態パラメータ



血漿中濃度－時間プロファイル

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人47例に空腹時又は食後に本剤（カプセル剤）140mg[注)]を単回経口投与したとき、食後では空腹時に比べてカボザンチニブのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ41%及び57%増加した[2)]（外国人データ）。［7.2参照］

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

カボザンチニブの血漿蛋白結合率を検討した結果、検討したすべての濃度（0.2、1.0、10.0 μmol/L）で99.7%以上であった[3)]（*in vitro*）。

腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者から採取した血液検体を用いて、カボザンチニブの血漿蛋白結合率を投与前の検体及び投与後4時間の検体で評価した。カボザンチニブ血漿中蛋白結合率は投与前及び投与後4時間ともに健康成人、腎機能障害患者、肝機能障害患者で同程度（99.43%～99.86%）であった[4, 5)]（外国人データ）。

16.4 代謝

16.4.1 薬物代謝

カボザンチニブは主に薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される[6)]（*in vitro*）。

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

16.5 排泄

16.5.1 排泄率

健康成人8例に^{14}C標識したカボザンチニブ140mg[注)]を単回経口投与したとき、投与48日後までに総投与放射能の約81%が回収された（糞中54%、尿中27%）[7)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤（カプセル剤）60mgを軽度腎機能障害患者〔eGFR（mL/min/1.73 m^2）が60以上89以下〕10例又は中等度腎機能障害患者〔eGFR（mL/min/1.73 m^2）が30以上59以下〕10例に投与したとき、腎機能正常被験者10例と比較して、C_{max}の幾何平均値はそれぞれ19%及び3%増加し、AUC_{inf}の幾何平均値はそれぞれ30%及び6%増加した。なお、重度腎機能障害患者〔eGFR（mL/min/1.73 m^2）が29以下〕に与える影響については検討していない[8)]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤（カプセル剤）60mgを軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）8例又は中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）8例に単回経口投与したとき、肝機能正常被験者10例と比較して、C_{max}の幾何平均値はそれぞれ10%増加及び29%低下し、AUC_{inf}の幾何平均値はそれぞれ81%及び63%増加した。なお、重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）に与える影響については検討していない[8]（外国人データ）。［9.3参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人28例を対象にCYP3A阻害剤であるケトコナゾール400mgを1日1回27日間反復経口投与時に本剤（カプセル剤）140mg[注)]を併用投与したとき、カボザンチニブのC_{max}に対する影響は認められなかったが、AUC_{inf}は38%増加した[9]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 リファンピシン

健康成人28例を対象にCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mgを1日1回31日間反復経口投与時に本剤（カプセル剤）140mg[注)]を併用投与したとき、カボザンチニブのC_{max}に対する影響は認められなかったが、AUC_{inf}は77%減少した[9]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 その他

癌患者32例を対象に本剤（カプセル剤）140mg[注)]を1日1回21日間反復経口投与時にロシグリタゾン4mgを併用投与したとき、ロシグリタゾンのC_{max}及びAUC_{inf}に対する影響は認められなかった[9]（外国人データ）。

健康成人22例を対象にプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾール40mgを1日1回6日間反復経口投与時に本剤100mg[注)]を併用投与したとき、カボザンチニブのC_{max}及びAUC_{inf}に対する影響は認められなかった[9]（外国人データ）。

*in vitro*試験において、CYP3A4の誘導作用及びP-糖蛋白質に対する阻害作用（IC_{50}: 7.0 μmol/L）が認められた[10]。

注) 本剤の承認用量は、1回60mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2001試験）

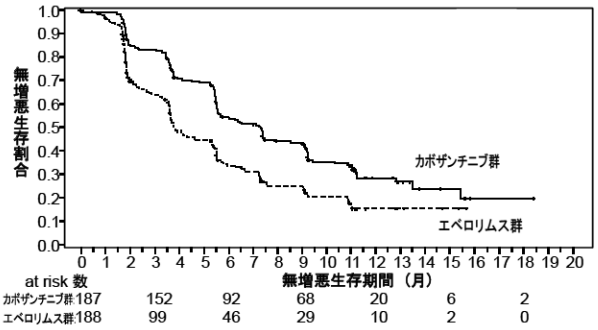
血管新生阻害剤（スニチニブ、パゾパニブ等）による治療後に増悪した、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者（35例）を対象として、本剤60mgを1日1回投与した結果[注1)]、主要評価項目である奏効率（完全奏効又は部分奏効）は20%（90%CI：9.783～34.305）であった[11]。

本剤の投与を受けた安全性評価対象35例のうち、34例（97%）に副作用が認められた。主な副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群63%（22例）、下痢54%（19例）、高血圧、蛋白尿〔以上40%（それぞれ14例）〕、肝機能異常、口内炎〔以上34%（それぞれ12例）〕、味覚異常31%（11例）、AST増加、食欲減退〔以上26%（それぞれ9例）〕及びALT増加20%（7例）であった。

注1) データカットオフ日：2018年10月23日

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（METEOR試験）

血管新生阻害剤（スニチニブ、パゾパニブ等）による治療後に増悪した、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者（658例）を対象として、本剤60mg（330例）とエベロリムス10mg（328例）を1日1回投与した無作為化比較試験の結果、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）中央値は本剤群で7.4ヵ月、エベロリムス群で3.8ヵ月であり、層別因子で調整したハザード比（HR）は0.59〔95%CI：0.46～0.76、両側p<0.001（層別ログランク検定）〕であった[注2) 12)]。



at risk 数						
カボザンチニブ群	187	152	92	68	20	6	2
エベロリムス群	188	99	46	29	10	2	0

Kaplan-Meier 無増悪生存曲線（独立画像評価委員会判定、有効性解析対象集団）

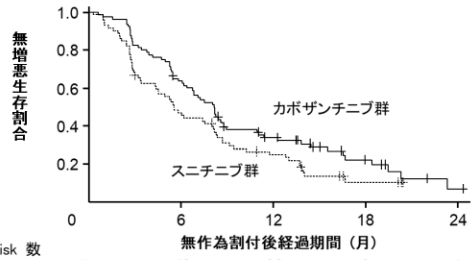
本剤投与群で安全性評価対象331例のうち、322例（97%）に副作用が認められた。本剤群の主な副作用は、下痢70%（231例）、疲労53%（174例）、悪心45%（149例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群43%（142例）、食欲減退40%（134例）、高血圧33%（109例）、体重減少27%（90例）、嘔吐24%（79例）、味覚異常23%（76例）、甲状腺機能低下症21%（68例）及び口内炎20%（67例）であった[注3)]。

注2) データカットオフ日：2015年5月22日

注3) データカットオフ日：2016年10月2日

17.1.3 海外第Ⅱ相試験（CABOSUN試験）

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者（157例）を対象として、本剤（79例、1日1回60mg投与）とスニチニブ（78例、1日1回50mg4週間投与2週間休薬）の無作為化比較試験の結果、主要評価項目であるPFS中央値は本剤群で8.2ヵ月、スニチニブ群で5.6ヵ月であり、HRは0.66〔95%CI：0.46～0.95、片側p=0.012（層別ログランク検定）〕であった[注4) 13, 14)]。



at risk 数					
カボザンチニブ群：	79	49	22	9	1
スニチニブ群：	78	32	15	3	0

Kaplan-Meier 無増悪生存曲線（治験責任医師判定、ITT集団）

本剤投与群で安全性評価対象78例のうち、74例（95%）に副作用が認められた。本剤群の主な副作用は、下痢72%（56例）、疲労62%（48例）、AST増加60%（47例）、高血圧56%（44例）、ALT増加54%（42例）、食欲減退45%（35例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群42%（33例）、味覚異常41%（32例）、血小板数減少、口内炎〔以上37%（それぞれ29例）〕、悪心、体重減少〔以上31%（それぞれ24例）〕、貧血29%（23例）、消化不良、低リン酸血症〔以上23%（それぞれ18例）〕、甲状腺機能低下症22%（17例）及び血中クレアチニン増加、発声障害、低マグネシウム血症〔以上21%（それぞれ16例）〕であった[注5)]。

注4) データカットオフ日：2016年4月11日

注5) データカットオフ日：2016年9月15日

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カボザンチニブは、血管内皮細胞増殖因子受容体2（VEGFR2）、肝細胞増殖因子受容体（MET）、AXL等のキナーゼに対する阻害作用を有する低分子化合物である。カボザンチニブは、VEGFR2等を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[15)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

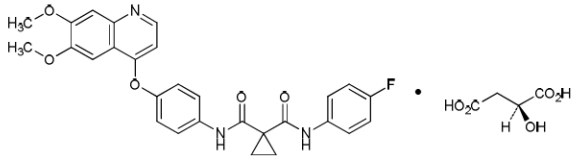
一般名：カボザンチニブリンゴ酸塩
（Cabozantinib Malate）〔JAN〕

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

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

分子量：635.59

化学構造式：



性　状：カボザンチニブリンゴ酸塩は白色～ほとんど白色の固体である。メチルエチルケトンに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融　点：約185.4℃

21. 承認条件

22. 包装

〈カボメティクス錠 20mg〉

PTP　30 錠（10 錠 x3）

〈カボメティクス錠 60mg〉

PTP　10 錠（10 錠 x1）

23. 主要文献

1) カボザンチニブリンゴ酸塩の国内第Ⅰ相試験成績（XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2）
2) Nguyen L et al. : J Clin Pharmacol. 2015; 55 (11) : 1293-1302.
3) カボザンチニブリンゴ酸塩の非臨床薬物動態試験成績（血漿蛋白結合率）（XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.4）
4) カボザンチニブリンゴ酸塩の腎機能障害患者における薬物動態試験成績（XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2）
5) カボザンチニブリンゴ酸塩の肝機能障害患者における薬物動態試験成績（XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2）
6) カボザンチニブリンゴ酸塩の非臨床薬物動態試験成績（代謝、*in vitro*）（XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.5）
7) Lacy S et al. : Drug Metab Dispos. 2015; 43 (8) : 1190-1207.
8) Nguyen L et al. : J Clin Pharmacol. 2016; 56 (9) : 1130-1140.
9) Nguyen L et al. : J Clin Pharmacol. 2015; 55 (9) : 1012-1023.
10) カボザンチニブリンゴ酸塩の非臨床薬物動態試験成績（薬物間相互作用、*in vitro*）（XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.7）
11) カボザンチニブリンゴ酸塩の国内第Ⅱ相試験成績（XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.1、2.7.6.14）
12) カボザンチニブリンゴ酸塩の海外第Ⅲ相試験成績（XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.1、2.7.6.12）
13) カボザンチニブリンゴ酸塩の海外第Ⅱ相試験成績（XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.1、2.7.6.13）
14) Choueiri TK et al. : J Clin Oncol. 2017; 35 (6) : 591-597.
15) カボザンチニブリンゴ酸塩の薬効薬理試験成績（XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室

〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目 1 番 1 号

フリーダイヤル　0120-566-587

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

26.2 提携

Exelixis, Inc.

1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, CA 94502 USA

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠

XL184（一般名：カボザンチニブリンゴ酸塩、以下、本剤）は、主に肝細胞増殖因子（HGF）受容体（MET）、血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）及び AXL を標的としており、腫瘍の増殖、生存、血管新生、浸潤及び転移に関与する複数の受容体型チロシンキナーゼ（RTK）を阻害する薬剤である。腎細胞癌（RCC）では腫瘍抑制遺伝子 VHL の変異を介した VEGFR、MET、AXL のシグナル伝達の増強が腫瘍細胞の増殖、浸潤、転移、腫瘍血管新生に重要な役割を果たしていることが知られている。本剤の RCC における有効性はこれらのメカニズムによると考えられている。

RCC の治療選択肢として、VEGF シグナル伝達経路を標的とする様々な薬剤が承認されている。しかし、未治療の RCC の約 25%が VEGF シグナル伝達経路阻害剤に対する自然耐性を有しており、分子標的薬による治療後にも薬剤耐性を獲得することが知られている。また、腫瘍細胞の生存、増殖、浸潤、転移に関わる重要なシグナル伝達経路の阻害は、その他のシグナル伝達経路の活性化による耐性を誘導することが知られており、分子標的薬による治療では主要なシグナル伝達経路を同時に阻害することが重要である。本剤は、非臨床試験において、分子標的薬に耐性を獲得した RCC に対する有効性を示しており、VEGFR、MET、AXL を同時に阻害するメカニズムが本剤の高い有効性をもたらしたと考えられる。

本剤の進行 RCC 患者に対する臨床的有用性は、標準的治療薬を対照とし、二次治療以降の全リスク分類の RCC 患者を対象とした第 3 相試験（XL184-308 試験）、標準的治療薬を対照とし、一次治療の中・高リスク分類の RCC 患者を対象とした第 2 相試験（A031203 試験）及び日本人の二次治療以降の全リスク分類の RCC 患者を対象とした第 2 相試験（Cabozantinib-2001 試験）において示された。

（1）有効性

XL184-308 試験では、ランダム化された 658 例を ITT population（本剤群 330 例及びエベロリムス群 328 例）とし、このうち、最初にランダム化された 375 例（本剤群 187 例及びエベロリムス群 188 例）を PITT population とした。PITT population で実施した主要評価項目である独立画像評価委員会（IRC）判定による無増悪生存期間（PFS）の主解析の結果、エベロリムス群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められた。層別因子で調整したハザード比は 0.59〔95%CI : 0.46～0.76、p<0.001（両側層別ログランク検定）〕であり、Kaplan-Meier 法により推定された PFS の中央値は本剤群で 7.4 ヵ月、エベロリムス群で 3.8 ヵ月であり、本剤は PFS の中央値を約 2 倍に延長した。

さらに、IRC 判定による PFS の部分集団解析では、ほとんどの部分集団で、エベロリムス群と比較して本剤群で良好な結果（ハザード比 1 未満）が示され、患者が登録された地域、リスク分類、前治療のライン数や種類、臓器転移の部位や数に関係なく、本剤のベネフィットが概ね一貫して示された。

ITT population で実施した副次評価項目である全生存期間（OS）及び IRC 判定による客観的奏効率（ORR）の解析の結果、いずれもエベロリムス群と比較して統計学的に有意な改善を示した。現在、二次治療以降の RCC 患者を対象とする薬剤の臨床試験で、実薬を対照として ORR、PFS 及び OS のいずれにおいても統計学的に有意に優れた有効性を示した薬剤は本剤のみであり、このことは有効性の解析結果の頑健性を示している。さらに、ORR と OS の改善の一貫性がみられており、腫瘍縮小効果がみられた場合に生命予後の延長が期待できることが示された臨床的意義は大きいと考える。

A031203 試験では、ランダム化された 157 例（本剤群 79 例及びスニチニブ群 78 例）を ITT population とし、有効性の解析を実施した。FDA による打ち切りの定義を用いた IRC 判定による PFS をレトロスペクティブに評価した結果、スニチニブ群と比較して本剤群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。層別因子で調整したハザード比は 0.48〔95%CI：0.31～0.74、p=0.0008（両側層別ログランク検定）〕であった。Kaplan-Meier 法により推定された PFS の中央値は本剤群で 8.6 ヵ月、スニチニブ群で 5.3 ヵ月であり、中央値の差は 3.3 ヵ月と推定された。

さらに、FDA による打ち切りの定義を用いた IRC 判定による PFS の部分集団解析では、各投与群 20 例以上の部分集団すべてで、スニチニブ群と比較して本剤群で良好な結果（ハザード比：1 未満）が示され、本剤のベネフィットが一貫して示された。

副次評価項目である FDA による打ち切りの定義を用いた IRC 判定による ORR についても、スニチニブ群と比較して本剤群で高かった（本剤群 20%及びスニチニブ群 9%）。OS については、事前に設定される仮説や特定のカットオフ日までの生存状況の収集が行われず、カットオフ日までに入手できた生存データが使用されたため解析に限界があったものの、スニチニブ群と比較して本剤群で OS の延長が認められた。

A031203 試験には低リスク分類の RCC 患者が登録されなかったが、中・高リスク分類の患者で有効性が示された。XL184-308 試験では全リスク分類の RCC 患者が登録され、最も多かった前治療レジメンはスニチニブであった。スニチニブ投与歴のみの患者（本剤群 76 例及びエベロリムス群 77 例）での事後解析において、PFS 中央値は本剤群 9.13 ヵ月、エベロリムス群 3.71 ヵ月と 5.42 ヵ月もの延長を示した〔ハザード比 0.41（95%CI：0.28～0.61）〕。この本剤の有効性を踏まえると、全身治療歴のない中・高リスク分類の RCC 患者においてスニチニブを対照薬として有効性を示した本剤は、全身治療歴のない低リスク分類の RCC 患者においてもスニチニブと同等以上の有効性を有すると推察された。

日本人を対象とした Cabozantinib-2001 試験では、本剤の投与を受けた 35 例を Full analysis set とし、有効性の解析を実施した。主要評価項目である IRC 判定による ORR は 20.0%（90%CI：9.8%～34.3%）と高く、IRC により最良総合効果が PD と判定された患者の割合は 11.4%であった。標的病変の腫瘍サイズ変化の評価が可能であった 32 例中 29 例（90.6%）で腫瘍が縮小した。これらの結果は、XL184-308 試験と同様であり、また、ORR は治験実施計画書で規定した ORR 想定値（17%）及び閾値奏効率（3%）を上回っており、日本人 RCC 患者において高い腫瘍縮小効果が得られたと考える。

さらに、IRC 判定による ORR の部分集団解析では、患者数が少ないため解釈に限界があるが、ほとんどの部分集団で全集団の結果と一致した。リスク分類別では、全リスク分類の患者において本剤の良好な有効性が認められ、前治療についても種類・数に関係なく本剤の良好な有効性が認められた。また、転移臓器についても、肺や肝臓転移を有する患者で本剤の有効性が認められた。

副次評価項目である IRC 判定による臨床的ベネフィット率（CBR）は 85.7%（95%CI：69.7%～95.2%）と高く、PFS の中央値は未達で、6 ヵ月無増悪生存率は 72.3%（95%CI：53.3%～84.6%）であり、XL184-308 試験の結果（55%）と比較して高かった。

Cabozantinib-2001 試験において、全身治療歴のある日本人進行 RCC 患者における本剤の有効性が確認され、XL184-308 試験の本剤群と類似した結果が得られた。XL184-308 試験及び Cabozantinib-2001 試験の薬物動態の解析結果から、同一の用法及び用量の規定で本剤の投与を受けた非日本人及び日本人の RCC 患者における薬物動態は類似していた。また、RCC の組織型診断、ステージ分類及び治療方針に関して、国内外で差異はほとんどないため、外因性民族的要因が本剤の有効性の評価に影響を与える可能性は低いと考えられる。XL184-308 試験における民族的要因についても、有効性（PFS、OS、ORR）の部分集団解析において一貫したベネフィットが示されていることから、RCC 患者に対する本剤の治療において、考慮すべき民族的要因はないと考えられる。以上のことから、日本人患者に XL184-308 試験成績を外挿することは可能と考える。したがって、全身治療歴のある日本人進行 RCC 患者においても、海外と同様に、リスク分類によらず、本剤の臨床的ベネフィットが得られると考える。

また、XL184-308 試験及び A031203 試験成績から海外では前治療ラインの数・レジメン及びリスク分類によらず本剤のベネフィットが示されたこと、全身治療歴を有する RCC 患者において XL184-308 試験成績の日本人患者への外挿可能性が示されたこと、また、前述のとおり、RCC 患者に対する本剤の治療において考慮すべき民族的要因はないと考えられることから、全身治療歴のない日本人 RCC 患者を対象とした臨床試験は実施していないが、A031203 試験成績を全身治療歴のない日本人 RCC 患者へ外挿することは可能と考える。

以上より、海外と同様に、治療ライン及びリスク分類によらず、日本人進行 RCC 患者において、本剤の臨床的ベネフィットが得られると考える。

（2）安全性

二次治療以降の全リスク分類の RCC 患者を対象とした XL184-308 試験、及び一次治療の中・高リスク分類の RCC 患者を対象とした A031203 試験において、本剤投与に伴って発現した有害事象は、概ね用量調整（減量・休薬）及び支持療法で管理可能であり、これらの試験間での本剤群の安全性の結果は同様であった。A031203 試験には低リスク分類の RCC 患者が登録されなかったが、一般的に低リスクに分類される患者の方が全身状態が保たれていると想定される。これらのことから、治療ラインやリスク分類による本剤の安全性プロファイルに違いはないと考える。

日本人の二次治療以降の全リスク分類の RCC 患者を対象とした Cabozantinib-2001 試験に基づく日本人患者の安全性の結果は、XL184-308 試験の結果と同様であった。非日本人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象も認められたが、これらは適切なモニ

タリング、用量調整及び支持療法により管理可能であった。したがって、日本人患者において臨床的に問題となる新たな安全性上の懸念は認められず、日本人患者の安全性プロファイルは非日本人患者の安全性プロファイルと同様であると考える。

また、一般的に一次治療の患者の方が二次治療以降の患者よりも臓器機能や全身状態が保たれていると想定されること、XL184-308 試験及び A031203 試験では治療ラインの違いによる安全性プロファイルに違いがなかったこと、Cabozantinib-2001 試験で二次治療以降の日本人 RCC 患者において、海外と同一の用法及び用量で、海外と同様の安全性プロファイルが示されたことから、一次治療の日本人 RCC 患者について、安全性に懸念はないと考えられる。よって、日本人 RCC 患者においても治療ラインやリスク分類によらず、用量調整及び支持療法等により、本剤のリスクは管理可能であると考える。

以上、本剤は RCC の臨床試験において、治療ラインやリスク分類によらず、優れたベネフィット・リスクを示したと考え、本剤の効能又は効果（案）を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」とした。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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。

1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

RCC 患者を対象とした本剤の用量設定のための試験は実施していない。最大耐量（MTD）を決定した試験並びに RCC 以外の疾患を対象とした臨床試験結果を踏まえて、RCC を対象とした主要な試験である XL184-308 試験及び A031203 試験での開始用法及び用量を本剤 60 mg（遊離塩基重量。以下同様）（錠剤）1 日 1 回投与と設定した。

日本人 RCC 患者を対象とした Cabozantinib-2001 試験における本剤の開始用法及び用量は、日本人固形がん患者を対象とした XL184-014 試験において、本剤 60 mg（錠剤）1 日 1 回投与の日本人患者での安全性及び忍容性が確認されたこと、日本人（XL184-014 試験）と非日本人（XL184-308 試験）の間で定常状態の血漿中曝露量の差は臨床的に考慮すべき程度ではないと考えられたことから、XL184-308 試験と同じ本剤 60 mg（錠剤）1 日 1 回投与とした。

いずれの試験も、臨床的ベネフィットが得られる限り、許容できない毒性が認められるまで連日投与することとした。有害事象が発現した場合には、治験実施計画書に規定した用量調整基準に基づき減量又は休薬を可とした。患者の状態により適宜 20 mg ずつ減量することを推奨した。

海外における用法及び用量決定の根拠となった海外臨床試験結果の要約を以下に示す。

本剤の MTD は、進行性がん患者を対象としたヒト初回投与試験である XL184-001 試験（第 1 相試験）において 140 mg、1 日 1 回と決定した。

固形がん患者を対象とした XL184-008 試験（第 1 相試験）では、本剤の投与開始時の用法及び用量を 140 mg 1 日 1 回として評価した。本試験には進行 RCC 患者 25 例が含まれた。本

剤 140 mg の投与を受けた RCC 患者の 56.0%が本剤の 60 mg までの減量を要したが、60 mg 未満までの減量を要した患者の割合は 12.0%であった。平均 1 日投与量の中央値は 75.5 mg であった。規定の用量レベルのうち、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。本剤の減量を要した患者の割合は高かったものの、本剤投与開始後 4 ヵ月（Week 17）時点の病勢コントロール率（腫瘍評価で CR、PR 又は SD と判定された患者の割合）は 72%、PFS の中央値は 12.9 ヵ月、OS の中央値は 14.9 ヵ月であった。

甲状腺髄様癌患者を対象とした XL184-301 試験（第 3 相試験）でも本剤の開始用量を 140 mg として評価した。45.8%の患者が本剤の 60 mg までの減量を要した。規定の用量レベルのうち、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。

去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者を対象とした XL184-306 試験及び XL184-307 試験（いずれも第 3 相試験）では、本剤の開始用量を 60 mg に設定した。これらの試験の用量は、CRPC を含む固形がん患者に本剤 100 mg を投与した第 2 相ランダム化治療中止試験（XL184-203 RDT 試験）の結果に基づき決定した。当該試験では、本剤の投与を継続した CRPC 患者の 63.2%が本剤の 1 段階減量（60 mg まで）を要し、21.6%が本剤の 2 段階減量（40 mg まで）を要した。平均 1 日投与量の中央値は約 65 mg であった。本剤の減量を要した患者の割合は高かったものの、多くの CRPC 患者で疼痛の緩和、骨スキャン結果及び病勢コントロール率の改善が認められた。

その他の臨床試験では、開始用量 60 mg 以下で本剤の有効性が認められている。CRPC 患者における 100 mg より低用量での開始用量を評価するために実施された医師主導臨床試験では、開始用量 40 mg で臨床効果が認められたが、開始用量 20 mg では臨床効果が減弱した。XL184-014 試験の非小細胞肺癌患者では、開始用量 40 及び 60 mg で本剤の臨床効果が認められた。

これらの臨床試験結果に基づき、本剤を MTD より低用量で投与したときに抗腫瘍活性を維持しつつより良好な忍容性が得られると考えた。よって、全身治療歴のある RCC 患者を対象とした XL184-308 試験及び全身治療歴のない RCC 患者を対象とした A031203 試験では、本剤 60 mg 1 日 1 回投与を用法及び用量として選択した。

XL184-308 試験では、前述のとおり（1.8.2.2（1）項参照）、全身治療歴のある進行 RCC 患者において、標準的治療薬と比較して PFS、OS、ORR のすべてにおいて統計学的に有意な改善を示した。安全性に関しては、本剤群の 63.7%が有害事象により減量を要した。減量を要した患者の割合は高かったものの、本剤群の治験薬投与期間はエベロリムス群の約 2 倍であった。本剤の平均 1 日投与量の中央値は 43 mg であった。本剤群で有害事象により治験薬の投与を中止した患者の割合は 13.0%で、エベロリムス群（10.9%）と同程度であり、既承認薬と同程度の安全性が示された。

A031203 試験では、前述のとおり（1.8.2.2（1）項参照）、全身治療歴のない進行 RCC 患者において、FDA による打ち切りの定義を用いた IRC 判定による PFS 及び ORR を評価した結果、標準的治療薬と比較して統計学的に有意な PFS の延長及び ORR の改善を示した。OS についても一定の意義のある有効性を示した。安全性に関しては、本剤群の 46%が有害事象により本剤の減量を要した。本剤群の治験薬投与期間はスニチニブ群の 2 倍を超えていた。本剤の平均 1 日投与量の中央値は 50.3 mg であり、規定の 1 段階目の減量レベル（40 mg）を

上回っていた。有害事象により治験薬の投与を中止した患者の割合は本剤群とスニチニブ群で同程度であり（21%及び 22%）、既承認薬と同程度の安全性が示された。

本申請における用法及び用量決定の根拠となった国内臨床試験結果の要約を以下に示す。

日本人固形がん患者を対象とした XL184-014 試験（第 1 相試験）では、MTD 及び第 2 相試験推奨用量（RP2D）の決定を目的に、用量漸増期では、本剤（カプセル剤又は錠剤）を 1 日 1 回、経口投与した。カプセル剤の用量は 40、60 及び 80 mg、錠剤の用量は 40 及び 60 mg とした。3+3 法による忍容性評価を実施し、カプセル剤の MTD 及び錠剤の RP2D をそれぞれ 60 mg と決定した。非小細胞肺癌患者を対象とした拡大評価期では、RP2D である本剤 60 mg を開始用量とした。RP2D を投与した患者の 80.8%が有害事象により本剤の 1 段階減量（40 mg まで）を要し、26.9%が本剤の 2 段階減量（20 mg まで）を要した。有害事象により投与中止に至った患者の割合は 15.4%であり、XL184-308 試験（13.0%）と大きな違いはみられなかった。日本人患者に 60 mg を反復投与したときの定常状態における本剤の血漿中トラフ濃度は、非日本人を対象とした XL184-308 試験での濃度と比較して約 30%高かったが、この差は血漿中濃度の個体間変動の範囲内であった。日本人患者では非日本人患者と比較して用量調整を要した患者の割合が高かったものの、有害事象により投与中止に至った患者の割合は非日本人患者と大きな差異はなく、用量調整により有害事象が管理可能であることが示された。以上より、Cabozantinib-2001 試験では、XL184-308 試験と同じ開始用法及び用量（60 mg 1 日 1 回）とした。

Cabozantinib-2001 試験では、前述のとおり（1.8.2.2（1）項参照）、全身治療歴のある日本人進行 RCC 患者において、XL184-308 試験と同様の ORR を示した。安全性に関しては、平均 1 日用量の中央値は 26 mg（用量強度の中央値は 43%）で、有害事象により減量した患者は 85.7%、休薬した患者は 77.1%であった。多くの患者で用量調整が必要となったが、有害事象により本剤の投与を中止した患者は少なく、また、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は、投与期間に違いはあるものの、XL184-308 試験と大きな違いはなかった。Cabozantinib-2001 試験でみられた有害事象は、適切なモニタリング、用量調整及び支持療法により管理可能であり、日本人において臨床的に問題となる新たな安全性上の懸念は認められなかった。XL184-308 試験及び Cabozantinib-2001 試験の薬物動態の解析結果から、同一の用法及び用量の規定で本剤の投与を受けた非日本人及び日本人の RCC 患者における薬物動態は類似していた。これらの結果から、日本人においても、海外と同じ用法及び用量を用いることの妥当性が示された。

以上、当該用法及び用量を用いた進行 RCC 患者を対象とする XL184-308 試験及び A031203 試験において良好な安全性及び臨床的に意義のある有効性が示された。また、当該用法及び用量を用いた Cabozantinib-2001 試験においても、日本人 RCC 患者での忍容性、安全性及び有効性が示されたことから、本剤の用法及び用量（案）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。」とした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 警告

1.8.4.1.1 警告（案）

1. **警告**

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

1.8.4.1.2 警告の設定根拠

がん化学療法における一般的な注意事項として設定した。

1.8.4.2 禁忌

1.8.4.2.1 禁忌（案）

2. **禁忌（次の患者には投与しないこと）**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.2.2 禁忌の設定根拠

薬物療法における一般的な注意事項として設定した。

1.8.4.3 効能又は効果に関連する注意

1.8.4.3.1 効能又は効果に関連する注意（案）

5. **効能又は効果に関連する注意**

5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、前治療歴がない患者への投与については、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討すること。

1.8.4.3.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

5.1 腎細胞癌に対する本剤の術後補助療法の有効性及び安全性は検証していないことから設定した。

5.2 本剤投与の適応となる患者を適切に選択できるよう設定した。

1.8.4.4 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.4.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. **用法及び用量に関連する注意**

7.1 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。

7.2 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。［16.2.1 参照］

7.3 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 注)	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。

7.4 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。

1.8.4.4.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は検証していないことから設定した。

7.2 本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討した臨床試験（XL184-004 試験）の結果、絶食下投与時と比較して食後投与時に C_{max} 及び AUC はそれぞれ 41%及び 57%増加したことから設定した。

7.3 臨床試験における用量調整基準に基づき設定した。

7.4 20 mg 錠と 60 mg 錠のヒト生物学的同等性試験は実施しておらず、両製剤間の生物学的同等性は確認されていないことから設定した。

1.8.4.5 重要な基本的注意

1.8.4.5.1 重要な基本的注意（案）

8. **重要な基本的注意**

8.1 高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。［9.1.1、11.1.4 参照］

8.2 蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋

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

1.8.4.5.2 重要な基本的注意の設定根拠

8.1 血管内皮細胞増殖因子受容体型チロシンキナーゼ阻害剤（以下、VEGFR-TKI）の副作用として高血圧が知られている。VEGFR-TKI による治療後に増悪した、転移を有する進行性腎細胞癌患者を対象とした海外第 3 相試験（以下、XL184-308 試験）、未治療の局所進行性又は転移を有する腎細胞癌患者を対象とした海外第 2 相試験（以下、A031203 試験）及び VEGFR-TKI による治療後に増悪した日本人進行性腎細胞癌患者を対象とした国内第 2 相試験（以下、Cabozantinib-2001 試験）において、高血圧がみられたことから設定した。

8.2 VEGFR-TKI の副作用として腎機能への影響が知られている。XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験において、蛋白尿がみられたことから設定した。

8.3 XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験において、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ等の肝機能検査値の上昇がみられたことから設定した。

8.4 XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験において、膵炎、アミラーゼ増加、リパーゼ増加がみられたことから設定した。

8.5 VEGFR-TKI の副作用として創傷治癒遅延が知られている。XL184-308 試験で創傷治癒合併症がみられたことから設定した。

8.6 VEGFR-TKI 投与後に顎骨壊死が発現した例が報告されている。XL184-308 試験で顎骨壊死がみられたことから設定した。

8.7 XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験において、貧血、好中球減少、リンパ球減少及び血小板減少等がみられたことから設定した。

1.8.4.6 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.6.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

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 **高血圧の患者**

高血圧が悪化するおそれがある。［8.1、11.1.4 参照］

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

消化管穿孔、瘻孔のおそれがある。［11.1.1 参照］

9.1.3 **血栓塞栓症又はその既往のある患者**

血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。［11.1.3 参照］

9.1.4 **脳転移を有する患者**

脳出血のおそれがある。［11.1.2 参照］

9.1.5 **肺転移を有する患者**

肺出血のおそれがある。［11.1.2 参照］

9.1.6 **外科処置後、創傷外科的処置後、創傷が治癒していない患者**

創傷治癒遅延があらわれることがある。［8.5、11.1.15 参照］

9.3 **肝機能障害患者**

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］

9.4 **生殖能を有する者**

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

9.5 **妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

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

9.6 **授乳婦**

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

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。

1.8.4.6.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧の患者

VEGFR-TKI の副作用として高血圧が知られている。XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験において、高血圧がみられたことから設定した。

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

VEGFR-TKI の副作用として消化管穿孔、瘻孔が知られている。XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験においてもみられており、消化管等腹腔内の炎症を有する患者、消化管に腫瘍の浸潤を認める患者では、消化管穿孔、瘻孔のリスクが高いと考えられることから設定した。

9.1.3 血栓塞栓症又はその既往のある患者

VEGFR-TKI の副作用として血栓塞栓症が知られている。XL184-308 試験及び A031203 試験において、肺塞栓症、深部静脈血栓症等がみられたことから設定した。

9.1.4 脳転移を有する患者

VEGFR-TKI の副作用として出血が知られている。一般に転移病巣では正常組織よりも出血しやすい傾向にあり、脳転移のある患者では本剤投与により脳出血があらわれるおそれがあることから設定した。

9.1.5 肺転移を有する患者

VEGFR-TKI の副作用として出血が知られている。一般に転移病巣では正常組織よりも出血しやすい傾向にあり、肺転移のある患者では本剤投与により肺出血があらわれるおそれがあることから設定した。

9.1.6 外科処置後、創傷外科的処置後、創傷が治癒していない患者

VEGFR-TKI の副作用として創傷治癒遅延が知られている。XL184-308 試験において、治癒不良等がみられたことから設定した。

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した臨床試験（以下、XL184-003 試験）の結果、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者において、本剤 60 mg の単回投与後の曝露は、健康人と比較して AUC はそれぞれ 81%及び 63%増加した。このような患者に対して本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察する必要があること及び XL184-003 試験では重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者を対象とした検討は実施していないことから設定した。

9.4 生殖能を有する者

非臨床試験成績（2.6.6.6）に基づき設定した。

9.5 妊婦

非臨床試験成績（2.6.6.6）に基づき設定した。

9.6 授乳婦

ラットを用いた出生前及び出生後の生殖毒性試験において、授乳中の F1 出生児において本薬の血漿中曝露が確認されていることから設定した。

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ことから設定した。

1.8.4.7 相互作用

1.8.4.7.1 相互作用（案）

10. **相互作用**

本剤は、主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

10.2 **併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 阻害剤 リトナビル イトラコナゾール クラリスロマイシン 等 グレープフルーツ（ジュース） ［16.7.1 参照］	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	左記薬剤等との併用により本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A 誘導剤 リファンピシン デキサメタゾン カルバマゼピン 等 セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ［16.7.2 参照］	本剤の効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	左記薬剤等との併用により本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

1.8.4.7.2 相互作用の設定根拠

10.2 併用注意

CYP3A 阻害剤：

強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの薬物間相互作用試験（XL184-007 試験）において、本剤の単独投与時と比較して、本剤のクリアランスが減少し、AUC が 34%～38%増加したことから設定した。

CYP3A 誘導剤：

強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンとの薬物間相互作用試験（XL184-006 試験）において、本剤の単独投与時と比較して、本剤のクリアランスが増加し、AUC が 76%～77%減少したことから設定した。

1.8.4.8 副作用

1.8.4.8.1 副作用（案）

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 **消化管穿孔**（1.1%）、**瘻孔**（1.1%）

［9.1.2 参照］

11.1.2 **出血**（9.9%）

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

11.1.3 **血栓塞栓症**（2.3%）

肺塞栓症（1.6%）、深部静脈血栓症（0.7%）、虚血性脳卒中（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがある。［9.1.3 参照］

11.1.4 **高血圧**（37.6%）

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

11.1.5 **可逆性後白質脳症症候群**（頻度不明）

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

11.1.6 **顎骨壊死**（0.2%）

［8.6 参照］

11.1.7 **膵炎**（0.9%）

［8.4 参照］

11.1.8 **腎障害**（19.1%）

急性腎障害（0.7%）、蛋白尿（14.2%）等の腎障害があらわれることがある。［8.2 参照］

11.1.9 **肝不全**（頻度不明）、**肝機能障害**（36.3%）

肝不全、AST、ALT 等の上昇を伴う肝機能障害、胆汁うっ滞性肝炎（0.2%）等があらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.10 **骨髄抑制**

貧血（14.4%）、好中球減少（8.3%）、血小板減少（11.0%）、リンパ球減少（4.3%）等の骨髄抑制があらわれることがある。［8.7 参照］

11.1.11 **虚血性心疾患**（頻度不明）、**不整脈**（2.3%）、**心不全**（0.2%）

11.1.12 **横紋筋融解症**（頻度不明）

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

11.1.13 **間質性肺疾患**（頻度不明）

11.1.14 **手足症候群**（44.4%）

11.1.15 **創傷治癒遅延**（0.9%）

創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。［8.5、9.1.6 参照］

11.1.16 **重度の下痢**（11.0%）

11.2 **その他の副作用**

	10%以上	1～10%未満	1%未満
消化器	下痢（68.9%）、食欲減退（40.1%）、悪心、口内炎、嘔吐、腹痛、消化不良	便秘	舌痛
皮　膚	発疹	皮膚乾燥、脱毛、ざ瘡様皮膚炎、毛髪変色、紅斑、過角化	
その他	疲労（50.7%）、味覚異常、体重減少、甲状腺機能低下症、発声障害、粘膜の炎症、無力症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	浮動性めまい、頭痛、筋痙縮、四肢痛、関節痛、脱水、末梢性ニューロパチー、嚥下障害、膿瘍、低カリウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	

1.8.4.8.2 副作用の設定根拠

国内外の臨床試験成績等に基づき設定した。

11.1 重大な副作用

臨床試験成績等に基づき設定した。

11.2 その他の副作用

臨床試験成績等に基づき設定した。

1.8.4.9 適用上の注意

1.8.4.9.1 適用上の注意（案）

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。

1.8.4.9.2 適用上の注意の設定根拠

14.1 PTP 包装を用いる薬剤の共通の注意事項として設定した。

1.8.4.10 その他の注意

1.8.4.10.1 その他の注意（案）

15. **その他の注意**

15.2 **非臨床試験に基づく情報**

15.2.1 ラット 2 年間経口投与がん原性試験では、最大臨床用量（60 mg/日）におけるカボザンチニブの曝露量（AUC）の 0.08 倍の曝露量で副腎髄質褐色細胞腫の発現頻度の上昇が認められた。
15.2.2 反復投与毒性試験（マウス、ラット及びイヌ）では、生殖器組織への影響が認められており、ラットの受胎能試験では、最大臨床用量（60 mg/日）におけるカボザンチニブの曝露量（AUC）の 1.4 倍（雄）又は 0.5 倍（雌）の曝露量で受胎能の低下が認められている。

1.8.4.10.2 その他の注意の設定根拠

15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 非臨床試験成績（2.6.6.5）に基づき設定した。
15.2.2 非臨床試験成績（2.6.6.3 及び 2.6.6.6）に基づき設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

（1）JAN

平成 30 年 9 月 13 日付薬食審査発 0913 第 1 号により以下のとおり通知された。

（日本名）カボザンチニブリンゴ酸塩

（英　名）Cabozantinib Malate

（化学名）

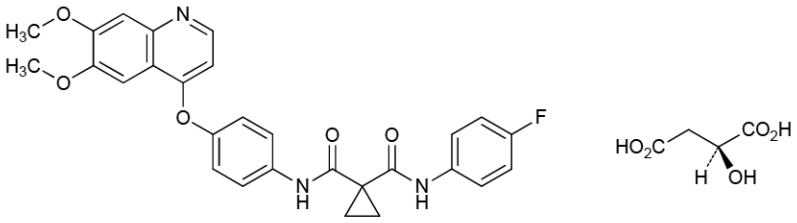
［日本名］

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

（構造式）



（2）INN

(r-INN)cabozantinib [List 105, page 157, WHO Drug Information, Vol.25, No.2, 2011]

薬生薬審発 0913 第 1 号
平 成 30 年 9 月 13 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

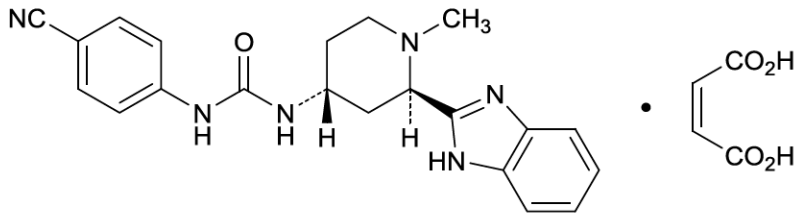
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　29-5-B9

JAN（日本名）：グラスデギブマレイン酸塩

JAN（英　名）：Glasdegib Maleate



$C_{21}H_{22}N_6O \bullet C_4H_4O_4$

N-[(2*R*,4*R*)-2-(1*H*-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1-メチルピペリジン-4-イル]-*N*'-(4-シアノフェニル)尿素　一マレイン酸塩

N-[(2*R*,4*R*)-2-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)-1-methylpiperidin-4-yl]-*N*'-(4-cyanophenyl)urea monomaleate