目次

略号一覧表 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤 4
2.7.1.1.2 生物薬剤学試験 5
2.7.1.1.3 ヒト血漿中の薬物濃度測定法 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.2.1 概要 5
2.7.1.2.2 XL184-004 試験 8
2.7.1.2.3 XL184-016 試験 9
2.7.1.2.4 XL184-010 試験 10
2.7.1.2.5 XL184-020 試験 11
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.1.3.1 概要 13
2.7.1.3.2 薬物動態に及ぼす食事の影響 13
2.7.1.3.3 製剤間の生物学的同等性 13
2.7.1.4 参考文献 14

表

表 2.7.1.1-1 錠剤の組成 4
表 2.7.1.1-2 カボザンチニブのヒト血漿中濃度測定法（バリデーション済） 5
表 2.7.1.2-1 生物薬剤学試験成績の要約 7
表 2.7.1.2-2 外国人健康成人にカプセル剤を食後及び空腹時で単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータ（XL184-004 試験） 8
表 2.7.1.2-3 外国人健康成人にカプセル剤を食後及び空腹時で単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータに関する解析（XL184-004 試験） 9
表 2.7.1.2-4 外国人健康成人に 2 種のカプセル剤を単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータ（XL184-016 試験） 10
表 2.7.1.2-5 外国人健康成人に 2 種のカプセル剤を単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータに関する解析（XL184-016 試験） 10
表 2.7.1.2-6 外国人健康成人に錠剤及びカプセル剤を単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータ（XL184-010 試験） 11
表 2.7.1.2-7 外国人健康成人にカプセル剤及び錠剤を単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータに関する解析（XL184-010 試験） 11
表 2.7.1.2-8 外国人健康成人に 20、40 及び 60 mg 錠を単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータ（XL184-020 試験） 12

表 2.7.1.2-9　外国人健康成人に 20、40 及び 60 mg 錠を単回投与時のカボザンチニブの
薬物動態パラメータの用量比例性に関する解析（XL184-020 試験） 12

略号一覧表

略号	説明（英語）	説明（日本語）
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	AUC from time zero to the last measurable concentration	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
AUC_{24}	AUC from time zero to 24 hours postdose	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC_{∞}	AUC from time zero to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
BMI	Body mass index	体格指数
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CV	Coefficient of variation	変動係数
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LSM	Least square means	幾何最小二乗平均値
SD	Standard deviation	標準偏差
t_{max}	Time of the maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤

カボザンチニブリンゴ酸塩（本剤）の開発過程において、臨床試験には錠剤及びカプセル剤が用いられた。錠剤は、原薬と標準的な添加剤を組み合わせた即放性製剤であり、フィルムコーティングされている。腎細胞癌（RCC）患者を対象とした海外第 3 相試験（XL184-308 試験）及び国内第 2 相試験（Cabozantinib-2001 試験）で使用したものと同じ錠剤が市販予定製剤である。

錠剤が供給されるまで、カプセル剤を使用した。カプセル剤は、複数の海外臨床薬理試験において使用した。国内第 1 相試験（XL184-014 試験）では錠剤及びカプセル剤の両方を使用した。

錠剤及びカプセル剤に関する製剤情報を、それぞれ以下の 2.7.1.1.1.1 及び 2.7.1.1.1.2 に示す。なお、本モジュールではカボザンチニブリンゴ酸塩の含量は遊離塩基重量で記載する。

2.7.1.1.1.1 錠剤

錠剤はフィルムコーティング錠であり、表 2.7.1.1-1 に示すとおりカボザンチニブリンゴ酸塩の遊離塩基として 20、40 又は 60 mg を含有する。これらの錠剤は添加剤として結晶セルロース、無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム及び Opadry®イエローを含有する。含量違いの錠剤は[redacted]、質量が異なる錠剤として設計された。その他に、100 mg 錠を開発して、生物学的同等性試験（XL184-010 試験）で使用した。なお、20 mg 及び 60 mg 錠が製造販売承認を申請する製剤である。

海外第 3 相試験（XL184-308 試験）及び国内第 2 相試験（Cabozantinib-2001 試験）では、60 mg 錠 1 錠としてカボザンチニブ 60 mg を連日投与した。減量の際には、20 mg 錠 2 錠及び 20 mg 錠 1 錠によりカボザンチニブ 40 mg 及び 20 mg を投与した。また、国内第 1 相試験（XL184-014）試験では、錠剤、カプセル剤の両方を使用した。

表 2.7.1.1-1　錠剤の組成

成分	機能	公定書コード	理論量（mg/単位用量）		
			20 mg	40 mg	60 mg
カボザンチニブリンゴ酸塩	有効成分	[redacted]	25.34	50.69	76.03
結晶セルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
無水乳糖	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒドロキシプロピル セルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
クロスカルメロース ナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
軽質無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opadry®イエロー[redacted]	[redacted]	[redacted][a]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
錠剤の理論重量			83.20	166.4	249.6

EP：欧州薬局方、JP：日本薬局方、JPE：医薬品添加物規格、N/A：該当なし、NF：米国国民医薬品集、USP：米国薬局方
a Opadry®イエロー[redacted]の成分は公定書又は規制上の基準に適合している。

2.7.1.1.1.2 カプセル剤

カプセル剤は国内第 1 相試験（XL184-014 試験）及びいくつかの臨床薬理試験で使用された。臨床試験では、カボザンチニブリンゴ酸塩の遊離塩基重量として 20 mg 及び 80 mg を含有するカプセル剤として供給された。

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験

生物薬剤学的特性は、外国人健康成人を対象として実施した臨床薬理試験 4 試験で評価した。

XL184-004 試験は、薬物動態に対する食事（高脂肪食）の影響を評価した第 1 相非盲検ランダム化単回投与 2 期クロスオーバー試験である。XL184-016 試験は、結晶形の混合比が異なる 2 種の原薬（約 1：1 の比率で [redacted] 及び [redacted] 結晶形の混合物を含有するものと主に [redacted] 結晶形を含有するもの）を含有するカプセル剤に関する第 1 相非盲検ランダム化単回投与 2 期クロスオーバー試験である。XL184-010 試験は、カプセル剤と錠剤に関する第 1 相非盲検ランダム化単回投与 2 期クロスオーバー試験である。XL184-020 試験は、カボザンチニブ 20、40 及び 60 mg 錠を投与時のカボザンチニブの血漿中曝露量を比較した第 1 相非盲検ランダム化単回投与 3 剤並行群間比較試験である。

2.7.1.1.3 ヒト血漿中の薬物濃度測定法

：添付資料番号 5.3.1.4-1、2（参考）

評価対象の臨床試験において、血漿中カボザンチニブ濃度測定に用いたバリデーション済みのカボザンチニブ濃度測定法を表 2.7.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1-2　カボザンチニブのヒト血漿中濃度測定法（バリデーション済）

バリデーション試験番号	臨床試験番号（評価資料）
[redacted]3007304 (5.3.1.4-1)	XL184-308、Cabozantinib-2001
[redacted]09271.03 (5.3.1.4-2)	XL184-014

海外第 3 相試験（XL184-308 試験）及び国内第 2 相試験（Cabozantinib-2001 試験）では、LC-MS/MS 法（[redacted]3007304、定量範囲：0.5～1000 ng/mL）を採用した。国内第 1 相試験（XL184-014 試験）では、LC-MS/MS 法（[redacted]09271.03、定量範囲：5.00～2500 ng/mL）を用いた。

分析法バリデーションにて、直線性、分析法の精度及び真度、選択性、特異性、キャリーオーバー、保管安定性（凍結融解、室温保存、オートサンプラー中、長期凍結保存）の妥当性が確立された。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 概要

生物薬剤学試験のうち、薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した XL184-004 試験並びに 2 製剤間の生物学的同等性について検討した XL184-016 試験（異なる結晶形）及び XL184-010 試験（カプセル剤と錠剤）の試験成績の要約を表 2.7.1.2-1 に示す。これらの 3 試験は、いずれも健康成人を対象として実施した。各試験の試験デザイン及び結果は、それぞ

れ 2.7.1.2.2、2.7.1.2.3 及び 2.7.1.2.4 に示す。また、その他に健康成人を対象として含量の異なる錠剤投与時の薬物動態について検討した XL184-020 試験の試験デザイン及び結果を 2.7.1.2.5 に示す。

表 2.7.1.2-1　生物薬剤学試験成績の要約

試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象集団及び例数	用法用量、剤形	薬物動態パラメータ					
					C_{max} LSM (ng/mL)	C_{max} 比 (被験／対照) ［90% CI］	AUC_{last} LSM (h*ng/mL)	AUC_{last} 比 (被験／対照) ［90% CI］	AUC_{∞} LSM (h*ng/mL)	AUC_{∞} 比 (被験／対照) ［90% CI］
XL184-004	カプセル剤の空腹時及び食後投与のバイオアベイラビリティ比較試験	非盲検、ランダム化、単回投与、2 期クロスオーバー	外国人健康成人 56 例	被験投与： 140 mg 食後投与 カプセル剤（80 mg×1 個＋20 mg×3 個）	709	140.51% [117.93, 167.41%]	89,800	157.37% [135.75, 182.44%]	95,200	156.95% [135.13, 182.31%]
				対照投与： 140 mg 空腹時投与 カプセル剤（80 mg×1 個＋20 mg×3 個）	505		57,000		60,700	
XL184-016	異なる結晶形を含有するカプセル剤の生物学的同等性試験	非盲検、ランダム化、単回投与、2 期クロスオーバー	外国人健康成人 53 例	被験投与： 80 mg 空腹時投与 カプセル剤（[redacted]）	282	113.71% [100.77, 128.30%]	29,700	107.36% [98.40, 117.14%]	31,600	108.09% [98.94, 118.09%]
				対照投与： 80 mg 空腹時投与 カプセル剤（主に [redacted]）	248		27,700		29,200	
XL184-010	錠剤とカプセル剤の生物学的同等性試験	非盲検、ランダム化、単回投与、2 期クロスオーバー	外国人健康成人 77 例	被験投与： 140 mg 空腹時投与 錠剤（100 mg×1 個＋20 mg×2 個）	601.58	118.7% [107.02, 131.65%]	56271.18	108.25% [100.40, 116.73%]	59437.04	108.24% [100.38, 116.71%]
				対照投与： 140 mg 空腹時投与 カプセル剤（80 mg×1 個＋20 mg×3 個）	506.82		51980.35		54913.22	

2.7.1.2.2 XL184-004 試験

：添付資料番号 5.3.1.1-1（参考）

XL184-004 試験は、健康成人を対象とした第 1 相非盲検ランダム化単回投与 2 期クロスオーバー試験である。本試験の主目的は、健康成人に単回投与時のカボザンチニブの薬物動態に対する食事の影響を評価することである。食後直ちに経口投与したときのカボザンチニブの吸収速度及び吸収量に対する食事の影響を評価するため、本試験では、食事として高カロリー高脂肪食を選択した。

複数のカプセルを嚥下でき、規定された飲食制限を遵守でき、かつ BMI が 18～33.0 kg/m^2 の範囲内である 18～55 歳の外国人健康成人を対象とした。各被験者は、割り付けられた投与群に従って、空腹時及び食後の条件で治験薬が投与される 2 つの投与期（投与期 1 及び投与期 2）を完了した。被験者は各投与期の投与開始前日に実施医療機関に入院した。

各投与期の投与日に 240 mL の水とともにカボザンチニブ 140 mg（80 mg カプセル 1 個と 20 mg カプセル 3 個）を単回経口投与した。治験薬の投与は、高カロリー高脂肪の朝食を摂取後（食後投与）又は空腹（空腹時投与）の条件で実施した。空腹時投与では、治験薬投与前に最低 10 時間絶食し、治験薬投与後も引き続き 4 時間以上絶食とした。食後投与では、最低 10 時間かつ治験薬投与 30 分前まで絶食した後、高カロリー高脂肪食を 30 分以内に完全に摂取することとした。

総計 56 例の被験者が登録され、試験計画に従った治験薬投与が行われた。50 例が両投与期を完了した。そのうち 3 例では、投与期 2 の投与前に測定されたカボザンチニブの血漿中濃度が対応する投与期 2 の C_{max} 値の 5%を上回った。これらの被験者の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを算定して報告したが、解析の対象からは除外した。したがって、最終的に 47 例で構成された薬物動態解析対象集団において、血漿中濃度及び薬物動態パラメータの解析を実施した。

食後投与又は空腹時投与におけるカボザンチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-2、また、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} に関する 90% CI を表 2.7.1.2-3 に示す。解析の結果、空腹時投与に対する食後投与の薬物動態パラメータの幾何平均値の比の 90% CI は、C_{max} で 117.93%～167.41%、AUC_{last} で 135.75%～182.44%及び AUC_{∞} で 135.13%～182.31%であり、いずれも 80%～125%の範囲から外れていたことから、カボザンチニブの薬物動態は食事の影響を受けると考えられた。空腹時投与と比較して食後投与では C_{max} 及び AUC はそれぞれ 41%及び 57%増加した。t_{max} の中央値は、食事摂取により延長した（空腹時：4 時間、食後：6 時間）。

表 2.7.1.2-2　外国人健康成人にカプセル剤を食後及び空腹時で単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータ（XL184-004 試験）

パラメータ	被験投与（食後）			対照投与（空腹時）		
	平均値	SD	CV%	平均値	SD	CV%
C_{max}, ng/mL (N=47)	794	283	36	536	201	38
t_{max}, h[a] (N=47)	6.00 [3.97-24.03]			4.00 [2.00-24.03]		
AUC_{last}, h*ng/mL (N=47)	98700	27000	27	59200	15900	27
AUC_{24}, h*ng/mL (N=47)	11600	3810	33	7420	2440	33
AUC_{∞}, h*ng/mL (N=46)[b]	105000	30100	29	63200	17500	28

[a] t_{max} は中央値［範囲］として示した。
[b] 1 例は各投与の AUC_{last}／AUC_{∞} 比が 80%未満であったため、これらのパラメータの算出値は報告しなかった。
Source：XL184-004 総括報告書 (5.3.1.1-1) Table 7

表 2.7.1.2-3　外国人健康成人にカプセル剤を食後及び空腹時で単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータに関する解析（XL184-004 試験）

パラメータ	LSM 被験投与（食後）	LSM 対照投与（空腹時）	LSM の比（%）（被験／対照投与）	比の 90% CI
C_{max}, ng/mL, n=47	709	505	140.51	117.93 - 167.41
AUC_{last}, h*ng/mL, n=47	89800	57000	157.37	135.75 - 182.44
AUC_{∞}, h*ng/mL, n=46	95200	60700	156.95	135.13 - 182.31

Source：XL184-004 総括報告書 (5.3.1.1-1) Table 8

2.7.1.2.3 XL184-016 試験

：添付資料番号 5.3.1.2-2（参考）

カボザンチニブ原薬には、非常に近縁な 2 つの結晶形（[redacted] 及び [redacted]）が存在し、それらは類似した性質を有することが認められている。カボザンチニブの薬物動態に対して原薬の結晶形が及ぼす影響について検討するため、それら 2 つの異なる結晶形を含む原薬により製造した 80 mg カプセル（[redacted] と [redacted] の混合比が約 1 : 1 のものと主に [redacted] を含有するもの）を用いて、生物学的同等性試験を実施した。

XL184-016 試験は、第 1 相非盲検ランダム化単回投与 2 剤 2 期クロスオーバー試験である。本試験の主目的は、健康成人を対象に、[redacted] と [redacted] を約 1 : 1 の比率で含む原薬によるカプセル剤（被験製剤）及び主に [redacted] を含む原薬によるカプセル剤（対照製剤）を投与時の生物学的同等性を検討することであった。

XL184-016 試験では、外国人健康成人（18～55 歳、BMI が 18～33.0 kg/m^2）を対象とした。試験期間は、スクリーニング期間（本試験に対する適格性評価）、最初の投与期間（投与期 1）、休薬期間（少なくとも 28 日間）、及び 2 回目の投与期間（投与期 2）とした。各投与期間では、被験者は投与開始前日より実施医療機関へ入院した。

被験者は、各投与期間の投与日に、240 mL の水とともに 80 mg カプセル 1 個（被験製剤又は対照製剤）を単回経口投与された。2 つの投与群（被験製剤から対照製剤又は対照製剤から被験製剤）に各被験者を無作為に割り付けた。

総計 53 例の被験者が登録され、そのうち 52 例（98.1%）が投与期 1 を完了し、46 例（86.8%）が投与期 2 を完了した。本試験に登録した 53 例全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含めることとした。薬物動態解析対象集団に含めた 53 例のうち、47 例が本試験の両投与期（投与期 1 及び投与期 2）を完了し、薬物動態データが得られた。しかしながら、47 例中 4 例では、投与期 2 において被験製剤又は対照製剤の投与前のカボザンチニブの血漿中濃度が C_{max} 値の 5%を上回った（被験製剤及び対照製剤で各 2 例）。したがって、薬物動態パラメータに関する統計解析対象集団は、両投与期を完了し、かつ投与期 2 の投与前に測定されたカボザンチニブの血漿中濃度が C_{max} 値の 5%以下であった計 43 例で構成された。

[redacted] と [redacted] を約 1 : 1 の比率で含む原薬によるカプセル剤（被験製剤）及び主に [redacted] を含む原薬によるカプセル剤（対照製剤）を投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-4、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の 90% CI を表 2.7.1.2-5 に示す。被験製剤及び対照製剤の間で、AUC については、治験実施計画書に規定した生物学的同等性の判定基準〔各薬物動態パラメータの幾何平均値の比（被験製剤／対照製剤）の 90% CI が 80%～125%の範囲内〕を満たした。一方、C_{max} に

ついては、90% CI の上限値（128.30%）が治験実施計画書に規定した生物学的同等と判定する 90% CI の限界値（125%）をわずかに超えていた。

表 2.7.1.2-4　外国人健康成人に 2 種のカプセル剤を単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータ（XL184-016 試験）

パラメータ	被験製剤、n=43			対照製剤、n=43		
	平均値	SD	CV%	平均値	SD	CV%
C_{max}, ng/mL	330	191	58	294	178	61
t_{max}, h[a]		5.00 [2.00-24.05]			5.00 [2.00-24.02]	
AUC_{last}, h*ng/mL	32400	13500	42	29600	11300	38
AUC_{24}, h*ng/mL	4370	2090	48	3980	2190	55
AUC_{∞}, h*ng/mL	34700	15500	45	31300	12200	39

被験製剤：80 mg カプセル（[redacted] 結晶形と [redacted] 結晶形の比率が約 1：1 の混合物）
対照製剤：80 mg カプセル（主に [redacted] 結晶形）
[a] t_{max} は中央値［範囲］として示した。
Source：XL184-016 総括報告書 (5.3.1.2-2) Table 11

表 2.7.1.2-5　外国人健康成人に 2 種のカプセル剤を単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータに関する解析（XL184-016 試験）

パラメータ	LSM 被験製剤（n=43）	LSM 対照製剤（n=43）	LSM の比（%）（被験製剤／対照製剤）	比の 90% CI	被験者内変動（CV%）
C_{max}	282	248	113.71	100.77 - 128.30	34.12
AUC_{last}	29700	27700	107.36	98.40 - 117.14	24.30
AUC_{∞}	31600	29200	108.09	98.94 - 118.09	24.68

被験製剤：80 mg カプセル（[redacted] 結晶形と [redacted] 結晶形の比率が約 1：1 の混合物）
対照製剤：80 mg カプセル（主に [redacted] 結晶形）
Source：XL184-016 総括報告書 (5.3.1.2-2) Table 12

2.7.1.2.4 XL184-010 試験

：**添付資料番号 5.3.1.2-1（参考）**

XL184-010 試験では、国内第 1 相試験を含む各種臨床薬理試験で使用されたカプセル剤と、海外第 3 相試験（XL184-308 試験）及び国内第 2 相試験（Cabozantinib-2001 試験）で使用した錠剤間の生物学的同等性を評価した、健康成人を対象とした第 1 相非盲検ランダム化単回投与 2 剤 2 期クロスオーバー試験である。

XL184-010 試験では、外国人健康成人（18～55 歳、BMI が 18.0～33.0 kg/m^2）を対象とした。試験期間は、スクリーニング期間（本試験に対する適格性評価）、最初の投与期間（投与期 1）、休薬期間（少なくとも 30 日間）、及び 2 回目の投与期間（投与期 2）とした。

被験者は、各投与期間の投与 1 日目に、錠剤としてカボザンチニブ 140 mg（100 mg 錠 1 個と 20 mg 錠 2 個）（被験投与）又はカプセル剤としてカボザンチニブ 140 mg（80 mg カプセル 1 個と 20 mg カプセル 3 個）の投与（対照投与）を受けた。2 つの投与順序（錠剤からカプセル剤又はカプセル剤から錠剤）に各被験者を 1：1 の比率で無作為に割り付けた。

総計 77 例の被験者が登録され、そのうち 4 例が両投与期を完了しなかったため、薬物動態解析の対象から除外した。1 例では投与期 2 の最後の 3 回の採血を完了しなかったが、薬物動態解析の対象に含めた。また、投与期 2 の投与前に測定された濃度が C_{max} の 5%を上回っ

たため、1 例を解析の対象から除外した。したがって、薬物動態パラメータに関する解析対象集団は計 72 例で構成された。

錠剤及びカプセル剤の単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-6 に示す。錠剤及びカプセル剤投与時に認められた薬物動態パラメータのばらつきは大きく、AUC 及び C_{max} の CV%は錠剤で 44%～54%、カプセル剤で 35%～43%であった。t_{max} の中央値は錠剤で 3.5 時間、カプセル剤で 4.0 時間であった。

錠剤及びカプセル剤を単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータの解析結果を表 2.7.1.2-7 に示す。

AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何最小二乗平均値は錠剤とカプセル剤で同程度であり、幾何平均値の比（錠剤／カプセル剤）の 90% CI は AUC_{last} と AUC_{∞}ともに、事前に規定した生物学的同等性の判定基準（80%～125%）の範囲内であった。一方、C_{max} の幾何最小二乗平均値は、錠剤の方がカプセル剤より約 19%高く、C_{max} の幾何平均値の比（錠剤／カプセル剤）の 90% CI は、80%～125%の範囲からわずかに外れていた。

表 2.7.1.2-6　外国人健康成人に錠剤及びカプセル剤を単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータ（XL184-010 試験）

パラメータ	被験製剤（錠剤） （N=72） 平均値 ± SD (CV%)	対照製剤（カプセル剤） （N=72） 平均値 ± SD (CV%)
C_{max} (ng/mL)	702 ± 378 (54)	554 ± 237 (43)
t_{max} (h)　［平均値 ± SD］	3.75 ± 2.53 (67)	3.95 ± 0.73 (19)
［中央値(範囲)］	3.49 (1.99, 24.00)	4.00 (2.00, 5.04)
AUC_{24} (h*ng/mL)	8140 ± 3800 (47)	6830 ± 2370 (35)
AUC_{last} (h*ng/mL)	61900 ± 27000 (44)	54900 ± 20100 (37)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	65800 ± 29900 (46)	58300 ± 22700 (39)

Source：XL184-010 総括報告書 (5.3.1.2-1) Table 7

表 2.7.1.2-7　外国人健康成人にカプセル剤及び錠剤を単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータに関する解析（XL184-010 試験）

パラメータ	LSM	LSM	LSM の比（%）	比の 90% CI	P 値	被験者内 CV%
	錠剤 n=72	カプセル剤 n=72	(錠剤／カプセル剤)			
C_{max}, ng/mL	601.580	506.817	118.70	107.02-131.65	0.0074	38.54
AUC_{last}, h*ng/mL	56271.18	51980.35	108.25	100.40-116.73	0.0837	27.58
AUC_{∞}, h*ng/mL	59437.04	54913.22	108.24	100.38-116.71	0.0842	27.57

Source：XL184-010 総括報告書 (5.3.1.2-1) Table 8

2.7.1.2.5 XL184-020 試験

：添付資料番号 5.3.3.1-2（参考）

XL184-020 試験では、20、40 及び 60 mg 錠各 1 剤を単回投与時の曝露量を比較した。XL184-020 試験は、健康成人を対象とした第 1 相非盲検ランダム化単回投与 3 剤並行群間比較試験である。

XL184-020 試験では、外国人健康成人（18～55 歳、BMI が 18.0～33.0 kg/m^2）を対象とした。被験者は 20、40 又は 60 mg 錠を投与する 3 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けら

れた。投与期間での投与 1 日目の朝に 20、40 又は 60 mg 錠を絶食条件下で 240 mL の水とともに単回投与した。

総計 63 例が登録され、63 例全例が投与を完了し、薬物動態解析及び統計解析の対象に含まれた。2 例が試験を中止し、すべての評価を完了しなかった。計 62 例が追跡調査を完了した。登録された被験者の男女比及び BMI の平均値は各投与群で同程度であった（約±10%）。

20、40 及び 60 mg 錠を単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-8 に示す。t_{max} の中央値は、3 種の錠剤間で同程度であった（3～4 時間）。AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の被験者間変動は、20 mg 錠で 48%～72%、40 mg 錠で 42%～56%、60 mg 錠で 38%～41%であった。

3 種の錠剤（20、40 及び 60 mg）の用量比は 1：2：3 であったが、各錠剤を投与したときの薬物動態パラメータの比は、C_{max} で 1：2.0：2.9、AUC_{last} で 1：2.1：3.2、AUC_{∞}で 1：2.0：3.1 であり、20、40 及び 60 mg 錠を単回投与時の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の平均値は用量にほぼ比例して増加することが示唆された。

表 2.7.1.2-8　外国人健康成人に 20、40 及び 60 mg 錠を単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータ（XL184-020 試験）

パラメータ	20 mg (N=21[a]) 平均値 ± SD (CV%)	40 mg (N=21) 平均値± SD (CV%)	60 mg (N=21[b]) 平均値± SD (CV%)
C_{max} (ng/mL)	117 ± 84.6 (72)	239 ± 134 (56)	343 ± 141 (41)
t_{max}[c] (h)	10.86 ± 26.89 (248)	5.34 ± 9.84 (184)	3.77 ± 1.22 (32)
	3.00 (1.00, 120)[c]	3.00 (2.00, 48.0)[c]	4.00 (2.00, 8.00)[c]
AUC_{24} (h*ng/mL)	1280 ± 751 (59)	2620 ± 1390 (53)	3880 ± 1300 (33)
AUC_{last} (h*ng/mL)	9290 ± 4630 (50)	19800 ± 8270 (42)	29800 ± 11400 (38)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	10400 ± 5030 (48)	21100 ± 8880 (42)	32100 ± 12400 (39)

[a] AUC_{∞}は N=19
[b] AUC_{∞}は N=20
[c] t_{max} については中央値（最小値、最大値）も示した。
Source：XL184-020 総括報告書 (5.3.3.1-2) Table 5

カボザンチニブの薬物動態パラメータの用量比例性に関する解析結果を表 2.7.1.2-9 に示す。カボザンチニブの 20、40 及び 60 mg 錠を単回投与時において、自然対数変換した用量に対して自然対数変換後の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}値をプロットしたデータの傾きの 95% CI には 1 が含まれていた。自然対数変換した各薬物動態パラメータの傾きの点推定値より、カボザンチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}は各錠剤投与時の用量に概ね比例していることが示唆された。

表 2.7.1.2-9　外国人健康成人に 20、40 及び 60 mg 錠を単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータの用量比例性に関する解析（XL184-020 試験）

パラメータ	傾き（β）	標準誤差	傾きの 95% CI
C_{max} (ng/mL)	1.2284	0.2218	0.7849 - 1.6719
AUC_{last} (h*ng/mL)	1.1534	0.1562	0.8410 - 1.4658
AUC_{∞} (h*ng/mL)	1.1085	0.1632	0.7818 - 1.4353

Source：XL184-020 総括報告書 (5.3.3.1-2) Table 6

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 概要

生物薬剤学試験を 4 試験実施し、薬物動態に対する食事の影響、結晶形の異なる原薬を含有する 2 種のカプセル剤の生物学的同等性、錠剤とカプセル剤の生物学的同等性及び含量の異なる錠剤投与時の薬物動態について検討した。

2.7.1.3.2 薬物動態に及ぼす食事の影響

XL184-004 試験では、健康成人にカプセル剤としてカボザンチニブ 140 mg 投与時の薬物動態に対する食事の影響について検討した。その結果、食後投与時のカボザンチニブの C_{max} 及び AUC は、空腹時投与と比較して、それぞれ 41%及び 57%増加した。

2.7.1.3.3 製剤間の生物学的同等性

2.7.1.3.3.1 結晶形の異なる原薬を含有するカプセル剤の生物学的同等性

XL184-016 試験では、健康成人に [redacted] 結晶形と [redacted] 結晶形を約 1 : 1 の比率で含む原薬による 80 mg カプセル又は主に [redacted] を含む原薬による 80 mg カプセルを単回投与し、それら 2 つのカプセル剤間での生物学的同等性について検討した。その結果、2 つのカプセル剤投与時のカボザンチニブの AUC の幾何平均値の比の 90% CI は治験実施計画書で規定された生物学的同等性の判定基準（80%～125%）を満たした。一方、カボザンチニブの C_{max} については、幾何平均値の比の 90% CI の上限値（128.30%）が生物学的同等性の判定基準の限界値 125%をわずかに超えていた。しかしながら、本結果は、結晶形の異なる原薬を含有する 2 種のカプセル剤投与時のカボザンチニブの薬物動態に関して、臨床的に意味のある差はないことを示唆していると考えられた。

2.7.1.3.3.2 錠剤とカプセル剤の生物学的同等性

XL184-010 試験では、カボザンチニブ 140 mg を錠剤（100 mg 錠 1 個と 20 mg 錠 2 個）又はカプセル剤（80 mg カプセル 1 個と 20 mg カプセル 3 個）で単回投与時の生物学的同等性について検討した。その結果、カボザンチニブの曝露量は両製剤間で同程度であり、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何平均値の比（錠剤／カプセル剤）の 90% CI は、治験実施計画書で規定した生物学的同等性の判定基準（80%～125%）を満たした。一方、C_{max} については、幾何平均値の比の 90% CI の上限値（131.65%）が生物学的同等性の判定基準の限界値 125%を超えていた。

2.7.1.3.3.3 含量の異なる錠剤投与時の薬物動態

申請製剤である 20 mg 及び 60 mg 錠間のヒト生物学的同等性試験は実施していない。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（薬食審査発 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日付）の「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき検討した結果、同ガイドラインの判定基準に基づくと、溶出試験によって 20 mg 及び 60 mg 錠間の生物学的同等性を示すことができないことが明らかとなった。

海外第 1 相試験におけるカボザンチニブの PK の個体内変動を考慮すると、20 mg 錠と 60 mg 錠との間の生物学的同等性試験を実施するためには相当数の症例数が必要と見込まれたことから、ヒトを対象とした生物学的同等性試験を実施することは困難であると考えた。そのため、20 mg 錠と 60 mg 錠との間の互換使用について、両製剤間の生物学的同等性が示されていないことから本剤 60 mg 投与時には、60 mg 錠のみを使用する必要がある旨を、添付文書を用いて、医療現場に適切に注意喚起する予定である（1.8.1 項及び 1.8.4 項参照）。

なお、XL184-020 試験において、カボザンチニブの 20、40 及び 60 mg 錠剤各 1 剤を単回投与時の曝露量を相対的に評価した。その結果、カボザンチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の平均値は用量に概ね比例して増加することが示された。自然対数変換した用量に対して自然対数変換後の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} 値をプロットしたデータの傾きの 95% CI には 1 が含まれており、それらの薬物動態パラメータは用量に概ね比例していることが示唆されている。

2.7.1.4 参考文献

該当なし

目次

略号一覧表 3
2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 序文 5
2.7.2.2.2 カボザンチニブ及び代謝物 EXEL-1644 の *in vitro* 試験 10
2.7.2.2.3 *In vitro* 代謝物のプロファイル及び代謝経路の推定 15
2.7.2.2.4 *In vitro* での薬物トランスポーターとの相互作用 15
2.7.2.2.5 健康成人を対象とした臨床薬理試験 17
2.7.2.2.6 がん患者を対象とした臨床薬理試験 21
2.7.2.2.7 内因性の要因を検討した臨床薬理試験 25
2.7.2.2.8 外因性の要因を検討した臨床薬理試験 26
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.2.3.1 カボザンチニブの薬物動態学的特性 29
2.7.2.3.2 薬物動態に対する内因性要因の影響 31
2.7.2.3.3 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 32
2.7.2.3.4 曝露－反応解析（PFS） 33
2.7.2.4 特別な試験 35
2.7.2.5 参考文献 35

表

表 2.7.2.2-1 カボザンチニブの薬物動態を検討した臨床試験の要約 7
表 2.7.2.2-2 内因性・外因性要因のカボザンチニブ薬物動態への影響を検討した臨床試験の要約 8
表 2.7.2.2-3 ヒト血漿における *in vitro* でのカボザンチニブの血漿蛋白結合率 10
表 2.7.2.2-4 CYP 発現ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームにおけるカボザンチニブによる CYP 阻害 11
表 2.7.2.2-5 ヒト肝ミクロソームにおけるカボザンチニブによる CYP 活性に対する阻害 11
表 2.7.2.2-6 ヒト肝ミクロソームにおけるカボザンチニブ存在下で算出された代謝速度及び CYP 活性の阻害パラメータ 12
表 2.7.2.2-7 ヒト肝ミクロソーム画分におけるカボザンチニブの固有クリアランスの要約 13
表 2.7.2.2-8 ヒト肝ミクロソームで生成されたカボザンチニブの代謝物の相対的割合 15
表 2.7.2.2-9 薬物トランスポーターの基質及び阻害剤としての カボザンチニブ及び EXEL-1644 の *in vitro* 評価 16

表 2.7.2.2-10　外国人健康成人に本剤 20、40 及び 60 mg 錠を単回投与時のカボザンチニブの 薬物動態パラメータ（XL184-020 試験） 19
表 2.7.2.2-11　外国人健康成人に本剤 20、40 及び 60 mg 錠を単回投与したときのカボザンチニブの薬物動態パラメータの用量比例性に関する統計解析 19
表 2.7.2.2-12　健康成人に ^{14}C カボザンチニブ 140 mg を単回経口投与したときのカボザンチニブ及び主要代謝物の血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差） 21
表 2.7.2.2-13　60 mg 錠投与時の Day 1 及び Day 19 のカボザンチニブの薬物動態パラメータ 22
表 2.7.2.2-14　本剤 140 mg カプセル投与時の Day 1 及び Day 19 のカボザンチニブの薬物動態パラメータ 24
表 2.7.2.2-15　肝機能障害患者と健康成人におけるカボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータの比較 25
表 2.7.2.2-16　腎機能障害患者と健康成人におけるカボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータの比較 26
表 2.7.2.2-17　外国人健康成人にカプセル剤を食後及び絶食下で単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータに関する統計解析 27
表 2.7.2.2-18　本剤単独投与時とリファンピシン併用投与時の薬物動態パラメータの比較 27
表 2.7.2.2-19　カボザンチニブ単独投与時とケトコナゾール併用投与時の薬物動態パラメータの比較 28
表 2.7.2.2-20　本剤単独投与時とエソメプラゾール併用投与時の薬物動態パラメータの比較 29
表 2.7.2.3-1　性別（女性）及び人種（アジア人）に関する定常状態における薬物動態パラメータの推定値並びに白人男性対照に対するパラメータ推定値の比 32
表 2.7.2.3-2　各カボザンチニブ血漿中濃度値における PFS に対する推定ハザード比 35

図

図 2.7.2.2-1　本剤 20、40 又は 60 mg 錠単回投与時の血漿中カボザンチニブ濃度の平均値（±標準偏差）（A：投与後 0～504 時間、B：投与後 0～24 時間） 18
図 2.7.2.2-2　ヒト血漿、尿及び糞中で同定されたカボザンチニブ代謝物 20
図 2.7.2.2-3　錠剤コホートの血漿中カボザンチニブ濃度－時間プロファイル （Day 1 及び Day 19） 22
図 2.7.2.2-4　散剤及びカプセル剤を連日反復投与したときのカボザンチニブ（XL184）の血漿中トラフ濃度（平均値＋標準偏差） 23
図 2.7.2.3-1　各カボザンチニブ血漿中濃度値において推定された PFS に対する生存曲線 34

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
AUC	Area under plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{∞}	AUC from time zero to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{24}	AUC from time zero to 24 hours post dose	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC_{72}	AUC from time zero to 72 hours post dose	投与後 0 時間から 72 時間までの AUC
AUC_{last}	AUC from time zero to the last observable value	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body mass index	ボディ・マス・インデックス
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent plasma clearance after oral administration	経口投与後の見かけの血漿クリアランス
CL_{int}	Intrinsic clearance	固有クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CV%	% coefficient of variation	変動係数（%）
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
EC_{50}	Concentration that produces 50% effect	50%有効濃度
E_{max}	Maximum effect	最大効果
HLM	Human liver microsomes	ヒト肝ミクロソーム
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Concentration that produces 50% inhibition	50%阻害濃度
Ki	Inhibition constant	阻害定数
Ki_{app}	Apparent inhibition constant	見かけの阻害定数
Km_{app}	Apparent Michaelis Menten constant	見かけのミカエリス・メンテン定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LSM	Least squares mean	最小二乗平均
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NA	Not applicable	該当なし
NADPH	Reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸の還元型
NC	Not calculated	算出せず
ND	Not determined	測定せず
NSCLC	Non-small-cell lung cancer	非小細胞肺癌
P_{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
PD	Progressive disease	病状進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PIB	Powder in bottle	散剤
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
RCC	Renal cell carcinoma	腎細胞癌
$R_{ac(AUC)}$	Accumulation ratio based on AUC	累積係数（AUC）

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
RP2D	Recommended phase 2 dose	第 2 相試験推奨用量
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2z}$	Terminal phase half-life	終末相半減期
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相の見かけの分布容積
V_{max}	Maximum velocity	最大反応速度
λ_z	Terminal disposition phase rate constant	見かけの終末消失相の消失速度定数

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ヒト試料を用いた *in vitro* 薬物動態試験では、血漿、培養細胞、膜ベシクル、肝ミクロソーム及び肝細胞を用いて、カボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）の細胞透過性、血漿蛋白結合率、P 糖蛋白（P-gp）及び他の薬物トランスポーターとの相互作用、ミクロソームでの固有クリアランス、代謝物プロファイル、チトクローム P450（CYP）の基質特異性、並びに CYP 阻害能及び誘導能等の評価を行った。

外国人健康成人に本剤を単回投与したときの臨床薬物動態は、20、40 及び 60 mg 錠の薬物動態試験（XL184-020 試験）において検討した。本臨床薬物動態試験の結果については、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」（2.7.1 項参照）に詳細に記載している他、表 2.7.2.2-1 にも要約する。

外国人健康成人を対象とした他の臨床薬理試験として、[^{14}C]-カボザンチニブを用いたマスバランス・代謝物プロファイリング試験（XL184-012 試験）を実施した。また、日本人がん患者に本剤を反復投与したときの臨床薬物動態を国内第 1 相試験（XL184-014 試験）にて、外国人がん患者については海外第 1 相試験（XL184-001 試験）で検討した。また、国内第 2 相試験（Cabozantinib-2001 試験）及び海外第 3 相試験（XL184-308 試験）において、薬物動態評価用検体を採取した。これらの臨床試験の結果についても、表 2.7.2.2-1 に要約する。

カボザンチニブの薬物動態に与える内因性の要因を検討することを目的として、特別な患者集団として、肝機能障害又は腎機能障害を有する外国人患者におけるカボザンチニブの薬物動態を検討した（それぞれ XL184-003 試験及び XL184-017 試験）。

カボザンチニブに対する CYP による代謝の基質特異性を評価した *in vitro* 試験の結果に基づき、薬物相互作用に関する臨床薬理試験として、リファンピシン投与後の CYP3A4 誘導（XL184-006 試験）又はケトコナゾール投与後の CYP3A4 阻害（XL184-007 試験）がカボザンチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討した。また、本剤の溶解プロファイルは pH に依存することから、プロトンポンプ阻害剤（PPI）のエソメプラゾールがカボザンチニブの血漿中薬物動態に及ぼす影響を評価した試験（XL184-018 試験）も実施した。カボザンチニブの CYP 阻害能を評価した *in vitro* 試験の結果に基づき、本剤の投与が CYP2C8 の基質であるロシグリタゾンの血漿中薬物動態に及ぼす影響を評価した（XL184-008 試験）。この薬物相互作用試験は、臨床的に意味のある定常状態の血漿中カボザンチニブ濃度を達成するために連日投与が必要であったことから、外国人固形がん患者を対象として実施した。また外国人健康成人を対象に、食事の影響を評価した（XL184-004 試験）。これらの臨床試験の結果について、表 2.7.2.2-2 に要約する。

他に特記しない限り、本剤の用量及びカボザンチニブの血漿中濃度は遊離塩基換算重量で表記した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 序文

カボザンチニブの臨床薬物動態について検討した臨床試験の一覧を表 2.7.2.2-1 に、内因性及び外因性の要因に伴う薬物動態の変動を検討した臨床試験の一覧を表 2.7.2.2-2 に示す。なお、食事の影響試験（XL184-004 試験）並びに 20、40 及び 60 mg 錠の薬物動態試験（XL184-020

試験）については、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」（2.7.1 項参照）に詳細に記載している。

表 2.7.2.2-1　カボザンチニブの薬物動態を検討した臨床試験の要約

試験番号	試験の目的	試験デザイン	用法用量	試験対象集団	カボザンチニブの薬物動態パラメータ 平均値（CV %）[被験者数]		
					C_{max}（ng/mL）	AUC_{24}（h*ng/mL）	蓄積比（AUC）
XL184-020	20、40 及び 60 mg 錠単回投与時の用量線形性	第 1 相、 非盲検、 単回投与、 並行群間比較	錠剤 本剤 20、40、60 mg 単回投与	外国人健康成人	20 mg 錠 117 (72) [N=21] 40 mg 錠 239 (56) [N=21] 60 mg 錠 343 (41) [N=21]	20 mg 錠 1280 (59) [N=21] 40 mg 錠 2620 (53) [N=21] 60 mg 錠 3880 (33) [N=21]	NA
XL184-012	代謝、排泄及び薬物動態	第 1 相、単群	溶液 140 mg ([^{14}C]-カボザンチニブ 100 µCi) 単回投与	外国人健康成人	1250 (19) [N=8]	14300 (18) [N=8]	NA
XL184-014	安全性、忍容性、MTD 及び薬物動態の評価	第 1 相、 用量漸増	カプセル 本剤 40、60、80 mg 錠剤 本剤 40、60 mg 1 日 1 回反復投与	日本人がん患者	60 mg 錠 Day 1: 489.7 (39.18) [N=26] Day 19: 2056.6 (28.60) [N=26]	60 mg 錠 Day 1: 7225.7 (26.23) [N=26] Day 19: 37512.8 (33.32) [N=26]	60 mg 錠 5.7 (47.30) [N=26]
XL184-001	安全性、忍容性、MTD 及び薬物動態の評価	第 1 相、 用量漸増	散剤 本剤 0.064～9.2 mg/kg カプセル 本剤 140、200、212 mg 1 日 1 回反復投与（連日又は 5 日投薬 9 日休薬）	外国人がん患者	140 mg カプセル Day 1: 570 (43) [N=35] Day 19: 2220 (37) [N=29]	140 mg カプセル Day 1: 8228 (34) [N=34] Day 19: 37850 (43) [N=26]	140 mg カプセル 5.4 (64) [N=25]
Cabozantinib-2001	RCC 患者における安全性及び有効性の評価	第 2 相、 非盲検、多施設共同	錠剤 本剤 60 mg 反復投与	日本人がん患者	NA	NA	NA
XL184-308	RCC 患者における安全性及び有効性の評価	第 3 相、 非盲検、多施設共同、 ランダム化	錠剤 本剤 60 mg 反復投与	外国人がん患者	NA	NA	NA

NA：該当なし

表 2.7.2.2-2　内因性・外因性要因のカボザンチニブ薬物動態への影響を検討した臨床試験の要約

試験番号	試験の目的	試験デザイン	用法用量	試験対象集団	薬物動態パラメータ					
					C_{max} 幾何 LSM (ng/mL)	C_{max} 幾何平均比 (被験群／基準群) [90%CI]	AUC_{last} 幾何 LSM (h*ng/mL)	AUC_{last} 幾何平均比 (被験群／基準群) [90%CI]	AUC_{∞} 幾何 LSM (h*ng/mL)	AUC_{∞} 幾何平均比 (被験群／基準群) [90%CI]
XL184-003	肝機能障害がカボザンチニブの薬物動態に及ぼす影響	並行群間比較	カプセル 本剤 60 mg 単回投与	外国人軽度肝機能障害患者	383.3	110.4% [82.4, 148.0%]	47369.7	157.6% [109.6, 226.6%]	57061.2	181.2% [121.4, 270.3%]
				マッチングした外国人健康成人	347.2		30059.8		31492.5	
				外国人中等度肝機能障害患者	234.7	70.9% [52.7, 95.4%]	41127.9	142.1% [97.6, 206.9%]	49517.2	162.7% [107.4, 246.7%]
				マッチングした外国人健康成人	330.9		28952.0		30426.5	
XL184-017	腎機能障害がカボザンチニブの薬物動態に及ぼす影響	並行群間比較	カプセル 本剤 60 mg 単回投与	外国人軽度腎機能障害患者	391.6	119.4% [91.6, 155.5%]	37524.4	130.4% [100.6, 169.1%]	40194.1	130.1% [98.8, 171.3%]
				外国人中等度腎機能障害患者	336.2	102.5% [78.6, 133.5%]	30697.7	106.7% [82.3, 138.3%]	32634.9	105.6% [79.6, 140.1%]
				マッチングした外国人健康成人	328.1		28777.0		30900.9	
XL184-004	食事の影響がカボザンチニブの薬物動態に及ぼす影響	ランダム化、単回投与、2 期クロスオーバー	カプセル 本剤 140 mg 食後 単回投与 カプセル 本剤 140 mg 空腹時 単回投与	外国人健康成人	709 505	140.51% [117.93, 167.41%]	89800 57000	157.37% [135.75, 182.44%]	95200 60700	156.95% [135.13, 182.31%]

表 2.7.2.2-2　内因性・外因性要因のカボザンチニブ薬物動態への影響を検討した臨床試験の要約（続き）

試験番号	試験の目的	試験デザイン	用法用量	試験対象集団	薬物動態パラメータ					
					C_{max} 幾何 LSM (ng/mL)	C_{max} 幾何平均比 (被験群／基準群) [90%CI]	AUC_{last} 幾何 LSM (h*ng/mL)	AUC_{last} 幾何平均比 (被験群／基準群) [90%CI]	AUC_{∞} 幾何 LSM (h*ng/mL)	AUC_{∞} 幾何平均比 (被験群／基準群) [90%CI]
XL184-006	リファンピシンがカボザンチニブの薬物動態に及ぼす影響	2 剤投与単一シーケンス	併用投与： 本剤カプセル 140 mg 単回投与 リファンピシン （600 mg 1 日 1 回×31 日間） 単独投与： 本剤カプセル 140 mg 単回投与	外国人健康成人	574 532	107.84% [94.38, 123.23%]	13000 53500	24.25% [22.11, 26.59%]	13000 56500	23.03% [20.89, 25.40%]
XL184-007	ケトコナゾールがカボザンチニブの薬物動態に及ぼす影響	2 剤投与単一シーケンス	併用投与： 本剤カプセル 140 mg 単回投与 ケトコナゾール （400 mg 1 日 1 回×27 日間） 単独投与： 本剤カプセル 140 mg 単回投与	外国人健康成人	438 449	97.37% [83.07, 114.11%]	61400 45700	134.30% [122.45, 147.30%]	66200 48000	138.05% [124.51, 153.07%]
XL184-008[a]	本剤がロシグリタゾンの薬物動態に及ぼす影響	2 剤投与単一シーケンス	併用投与： ロシグリタゾン（4 mg）単回投与 本剤カプセル 140 mg （100 mg 以上 1 日 1 回×21 日間以上） 単独投与： ロシグリタゾン（4 mg）単回投与	外国人がん患者	305 294	103.96% [92.61, 116.71%]	1622 1550	104.64% [99.06, 110.53%]	1714 1609	106.56% [100.80, 112.65%]
XL184-018	プロトンポンプ阻害剤がカボザンチニブの薬物動態に及ぼす影響	2 剤投与単一シーケンス	併用投与： 本剤 100 mg 錠単回投与 エソメプラゾール （40 mg 1 日 1 回×5 日間） 単独投与： 本剤 100 mg 錠単回投与	外国人健康成人	678.861 614.328	110.50% [97.61, 125.10%]	58087.89 53961.52	107.65% [96.92, 119.57%]	62032.71 56883.39	109.05% [97.96, 121.40%]

a ロシグリタゾンの薬物動態データを示す。

2.7.2.2.2 カボザンチニブ及び代謝物 EXEL-1644 の *in vitro* 試験

2.7.2.2.2.1 吸収

（1）*In vitro* MDCK 細胞透過性試験

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）

カボザンチニブは *in vitro* における MDCK 細胞を用いた試験で高い細胞透過性を示し、P_{app} は 70～110 nm/sec であった。本アッセイで高透過性の対照化合物ラベタロールの P_{app} は 45～50 nm/sec であった。

2.7.2.2.2.2 分布

（1）血漿蛋白結合率

：添付資料番号 4.2.2.3-1（参考）

In vitro 試験においてカボザンチニブの血漿結合率を検討した結果、高い蛋白結合率を示した（表 2.7.2.2-3）。

表 2.7.2.2-3　ヒト血漿における *in vitro* でのカボザンチニブの血漿蛋白結合率

濃度(μmol/L)	結合率(%)
0.2	>99.9
1.0	>99.9
10	99.7 ± 0.05

ヒト血漿における EXEL-1644 の蛋白結合率を、125、200、250、350 及び 500 μmol/L の濃度において検討した。EXEL-1644 の血漿蛋白結合率は 99.950%～99.996%の範囲であった。EXEL-1644 の血漿蛋白結合率は濃度依存的であり、結合率は EXEL-1644 濃度の増加とともに低下した。

2.7.2.2.2.3 代謝

（1）*In vitro* でのカボザンチニブ による CYP 阻害

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）、4.2.2.4-1（評価）、-2（評価）

探索的な位置づけで行われた CYP 発現ミクロソームを用いた試験では、カボザンチニブは CYP2C8 及び CYP2C19 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 5.0 及び 8.3 μmol/L であった（表 2.7.2.2-4）。CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 等、評価したその他の CYP 分子種の IC_{50} 値は 20 μmol/L 以上であった。ヒト肝ミクロソームを用いた試験では、カボザンチニブは CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 6.4、6.1 及び 6.2 μmol/L であった（表 2.7.2.2-4）。CYP1A2、CYP2D6 及び CYP3A4/5 等、評価したその他の CYP 分子種の IC_{50} 値は 20 μmol/L 以上であった。カボザンチニブの CYP 阻害プロファイルに基づいて、CYP2C8 及び CYP2C19 阻害の時間依存性を評価した。その結果、見かけの IC_{50} 値に時間依存的変化はみられなかった。

表 2.7.2.2-4　CYP 発現ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームにおけるカボザンチニブによる CYP 阻害

CYP450 分子種	IC_{50} (μmol/L) CYP 発現ミクロソーム HPLC-UV 検出	IC_{50} (μmol/L) ヒト肝ミクロソーム LC/MS/MS 検出
CYP1A2	>50	>200
CYP2C8	5.0	6.4
CYP2C9	>20	6.1
CYP2C19	8.3	6.2
CYP2D6	>50	>200
CYP3A4(/5)	>20	>20 ^{MDZ} >200 ^{TEST}

CYP：チトクローム P450、IC_{50}：阻害率が 50%となる被験物質濃度、HPLC：高速液体クロマトグラフィー、LC/MS/MS：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法、MDZ：プローブ基質として用いられるミダゾラム、TEST：プローブ基質として用いられるテストステロン、UV：紫外線

最終的な試験において、フェナセチン *O*-脱エチル化（CYP1A2）、アモジアキン *N*-脱エチル化（CYP2C8）、ジクロフェナク 4’-水酸化（CYP2C9）、*S*-メフェニトイン 4’-水酸化（CYP2C19）、ブフラロール 1’-水酸化（CYP2D6）、テストステロン 6β-水酸化（CYP3A4/5）及びミダゾラム 1’-水酸化（CYP3A4/5）の CYP 活性に対するカボザンチニブの阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて評価した。カボザンチニブ（0.03～100 μmol/L）により阻害される CYP 活性では、速度論解析を実施して、阻害のメカニズム及び速度論パラメータを決定した。

カボザンチニブは、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5（ミダゾラム 1’-水酸化）の活性を阻害し、見かけの IC_{50} 値はそれぞれ約 3.8、40、59 及び 272 μmol/L であった（表 2.7.2.2-5）。CYP1A2、CYP2D6 又は CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化）の活性に対してはカボザンチニブによる実質的な阻害はみられなかった。速度論解析により、カボザンチニブは CYP2C8 の非競合的阻害剤（Ki_{app} = 4.6 μmol/L）並びに CYP2C9（Ki_{app} = 10.4 μmol/L；α = 12.9）及び CYP2C19（Ki_{app} = 28.8 μmol/L；α = 5.4）の混合型阻害剤であることが示された（表 2.7.2.2-6）。また、カボザンチニブは CYP3A4/5（ミダゾラム 1’-水酸化）の競合的阻害剤（Ki_{app} = 282 μmol/L）であった。

表 2.7.2.2-5　ヒト肝ミクロソームにおけるカボザンチニブによる CYP 活性に対する阻害

CYP 分子種	指標活性	IC_{50} (μmol/L)
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	ND
CYP2C8	アモジアキン *N*-脱エチル化	3.8
CYP2C9	ジクロフェナク 4’-水酸化	40
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4’-水酸化	59
CYP2D6	ブフラロール 1’-水酸化	ND
CYP3A4/5	テストステロン 6β-水酸化	ND
CYP3A4/5	ミダゾラム 1’-水酸化	272

CYP：チトクローム P450、IC_{50}：阻害率が 50%となる被験物質濃度、ND：算出せず（明確な阻害がみられず）.

表 2.7.2.2-6　ヒト肝ミクロソームにおけるカボザンチニブ存在下で算出された代謝速度及び CYP 活性の阻害パラメータ

CYP 分子種	指標活性	阻害モデル	Km_{app} (μmol/L)	$Vmax_{app}$ (pmol/min/mg)	Ki_{app} (μmol/L)	α
CYP2C8	アモジアキン *N*-脱メチル化	非競合的	4.7	1896	4.6	NA
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	混合型	8.8	2155	10.4	12.9
CYP2C19	*S*-メフェニトイン 4'-水酸化	混合型	47.2	17.5	28.8	5.4
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'-水酸化	競合的	5.5	1608	282	NA

CYP：チトクローム P450、Kiapp：見かけの阻害定数、Kmapp：酵素-基質複合体の見かけの解離定数、NA：該当せず、Vmaxapp：見かけの最大速度、α：I + [I]/Kiapp

ヒト肝ミクロソームを用いた試験において、カボザンチニブはブプレノルフィン水酸化活性（CYP2B6）の直接的阻害剤であることが示され、算出された IC_{50} 値は 10.1 μmol/L であった。

（2）*In vitro* での EXEL-1644 による CYP 阻害

：添付資料番号 4.2.2.4-3（評価）

フェナセチン *O*-脱エチル化（CYP1A2）、ブプロピオン水酸化（CYP2B6）、アモジアキン *N*-脱エチル化（CYP2C8）、ジクロフェナク 4'-水酸化（CYP2C9）、*S*-メフェニトイン 4'-水酸化（CYP2C19）、ブフラロール 1'-水酸化（CYP2D6）、テストステロン 6β-水酸化（CYP3A4/5）及びミダゾラム 1'-水酸化（CYP3A4/5）の CYP 活性に対する代謝物 EXEL-1644 の直接的及び代謝依存的阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて評価した。阻害作用が認められた CYP2C8 及び CYP2C9 活性については、速度論解析を実施して阻害の程度及びメカニズムを決定した。時間依存的阻害の評価では、NADPH の非存在下及び存在下で、ミクロソームを希釈及び分子種選択的基質の添加前に EXEL-1644（1、10 及び 100 μmol/L）とプレインキュベートした。

EXEL-1644 は、ヒト肝ミクロソームにおいて CYP2C8 及び CYP2C9 活性を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ約 5.59 及び 31.4 μmol/L であった。CYP1A2 については活性を軽度に阻害（対照の 40%未満）した。CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化及びミダゾラム 1'-水酸化）の活性は阻害しなかった。速度論解析により、EXEL-1644 は、CYP2C8 活性の可逆的非線形混合型阻害剤（Kiapp = 1.1 μmol/L ; α = 6）及び CYP2C9 活性の可逆的混合型阻害剤（Kiapp = 32.5 μmol/L ; α = 13）であることが示された。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化及びミダゾラム 1'-水酸化）の活性に対しては、実質的な時間依存的阻害はみられなかった。

（3）*In vitro* での CYP 誘導

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）、4.2.2.4-4（評価）

探索的試験において、カボザンチニブによる CYP3A4 の誘導をヒト肝細胞癌細胞株（HepG2）を用いて *in vitro* で評価した。本細胞株はヒト PXR 受容体及びルシフェラーゼレポーターを含む CYP3A4 応答 DNA 配列を安定的に発現する（HepG2 hPXR-3A4 細胞）。陽性対照であるリファンピシンは、HepG2 hPXR-3A4 細胞において 10 μmol/L で 10 倍の誘導を示したのに

対し、カボザンチニブでは誘導作用が認められなかった。これらの結果に基づくと、カボザンチニブはCYP3A4の誘導作用を有していないことが示唆された。

また、カボザンチニブによるヒト新鮮肝細胞（2名のドナー）におけるCYP1A1、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4の誘導作用を、mRNA量を用いて探索的に評価した。2回の実験において、肝細胞をカボザンチニブ（0.1～30 µmol/L）に48時間曝露した。CYP1A1のmRNA量は、10 µmol/Lまでのカボザンチニブ濃度ではほぼ影響を受けなかった（2倍未満）が、30 µmol/Lの濃度では顕著に増加した（最大20倍超及び陽性対照であるβ-NFの作用の67%～100%）。CYP1A2のmRNA量はすべての濃度でやや増加し、最大の誘導は30 µmol/Lの濃度でみられた（約2～5倍及び陽性対照であるβ-NFの作用の約30%）。CYP2CサブファミリーのmRNA量は、概してカボザンチニブの影響を受けなかった（2倍以下）。CYP3A4のmRNA量はカボザンチニブ濃度が1、3及び10 µmol/Lで増加した（各ロットで最大7及び55倍、それぞれ陽性対照であるリファンピシンの作用の約90%及び8%）。カボザンチニブ濃度が30 µmol/Lでは、細胞からのmRNA収量並びにCYP2C8及びCYP3A4のmRNA量の両方が低下したが、これらは細胞毒性を示している可能性がある。

別の試験において、新鮮ヒト肝細胞を用いて、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4のカボザンチニブによる誘導作用を*in vitro*で評価した。3種類のヒト肝細胞を1日1回連続3日間、カボザンチニブ又は陽性対照物質で処理した。インキュベーション期間後に、肝細胞の酵素活性を、フェナセチン*O*-脱エチル化（CYP1A2）、ブプロピオン水酸化（CYP2B6）及びテストステロン6β-水酸化（CYP3A4）の割合として測定した。また、mRNAを肝細胞から抽出し、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4のmRNAを測定した。

カボザンチニブはヒト肝細胞におけるCYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4活性をほとんど増加させなかった（陽性対照の–8.5%～8.9%）。一方で、陽性対照誘導物質である3-メチルコラントレン、フェノバルビタール及びリファンピシンはこれらのCYP分子種の活性を6～204倍増加させた。カボザンチニブはCYP1A2及びCYP2B6のmRNAを添加濃度依存的には増加させず、陽性対照誘導物質のmRNA増加率の1.0%～11.2%であった。一方でカボザンチニブはCYP3A4のmRNAを添加濃度依存的に増加させた（最大で陽性対照の39%）。

（4）肝ミクロソームによる代謝

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）

カボザンチニブの代謝安定性をヒト肝ミクロソームを用いて評価した。結果を表2.7.2.2-7に要約する。ヒト肝ミクロソームにおける固有クリアランスは0.018 mL/min/mg proteinであった。

表2.7.2.2-7　ヒト肝ミクロソーム画分におけるカボザンチニブの固有クリアランスの要約

V_{max}、平均値（nmol/min/mg）	K_m、平均値（µmol/L）	CL_{int}（mL/min/mg）
0.44	24.0	0.018

K_m：解離定数、CL_{int}：固有クリアランス、V_{max}：最大反応速度

（5）ヒト肝ミクロソームにおけるカボザンチニブの代謝に関与する CYP 分子種推定

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）、4.2.2.4-5（評価）

探索的試験において、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する中和抗体を用いて、カボザンチニブ代謝物の生成に関与する CYP 分子種を評価した。中和抗体の存在下でヒト肝ミクロソームをプレインキュベーションした後に、カボザンチニブ代謝物である M1～M5 の生成量をモニターした。代謝物 M1～M5 の生成は、抗 CYP3A4 抗体の添加によって顕著に阻害された。抗 CYP2C9 及び CYP2D6 抗体は、代謝物 M1～M5 の生成に影響を及ぼさなかった。

別の試験において、カボザンチニブの CYP 分子種推定に関する評価を[^{14}C]-カボザンチニブを用いて実施した。評価には単一の代謝物ピーク（カボザンチニブ *N*-オキシド体）の放射能を定量した。CYP3A4 に対する中和抗体は、このカボザンチニブ由来代謝物ピークの生成を 80%超阻害した。一方で、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 に対する中和抗体はカボザンチニブの代謝物生成に影響を及ぼさなかった。CYP2C9 に対する中和抗体のカボザンチニブの代謝物生成に対する影響は小さかった（20%未満の低下）。

ヒト CYP 発現ミクロソームを用いた場合、NADPH 依存的なカボザンチニブ代謝は CYP3A4 でのみ認められ、CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP2E1 では認められなかった。以上の結果から、カボザンチニブは主に CYP3A4 及び弱いながら CYP2C9 代謝の基質であると推定された。

（6）凍結肝細胞内でのカボザンチニブの抱合反応

：添付資料番号 4.2.2.2-1（参考）

カボザンチニブを 20 μmol/L の濃度でヒト凍結肝細胞とインキュベートした。ヒト肝細胞ではカボザンチニブのグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体は検出されなかった。

（7）代謝物 EXEL-1644 及び EXEL-1646 の形成を媒介する硫酸転移酵素の *in vitro* 特性評価

：添付資料番号 4.2.2.4-6（評価）

EXEL-5526（カボザンチニブ一水酸化体）から EXEL-1646（EXEL-5526 の硫酸抱合体）及び EXEL-1744（カボザンチニブ 6-脱メチル化及びアミド結合加水分解体）から EXEL-1644（EXEL-1744 の硫酸抱合体）への代謝におけるヒト硫酸転移酵素（SULT）分子種をヒト SULT 発現系を用いて推定した。また、スルファターゼによる硫酸抱合体（EXEL-1644 及び EXEL-1646）の脱抱合も評価した。

ヒト肝 S9 では[^{14}C]-カボザンチニブから対応する硫酸抱合体への代謝はほとんど認められなかった。一方でヒト肝サイトゾルにおいて EXEL-5526 及び EXEL-1744 の抱合反応が進行した。

さらに、様々なヒト SULT 分子種について EXEL-5526 及び EXEL-1744 抱合反応を評価した結果、この反応は濃度依存的であると考えられた。EXEL-5526 の濃度 0.762 μmol/L における EXEL-1646 の生成順序は SULT1A1>SULT1A2>SULT2A1 であり、7.62 μmol/L における生成順序は SULT2A1>SULT1A1>SULT1A2>SULT1A3 であった。SULT1E1 は試験を行った濃度において EXEL-5526 の硫酸抱合を進行しないと考えられた。EXEL-1744 の濃度 1.31 μmol/L

における EXEL-1644 の生成順序は、SULT1A1>SULT1A2>SULT1A3>SULT1E1 であり、13.1 µmol/L における生成順序は SULT1A3>SULT1A1>SULT1A2>SULT2A1>SULT1E1 であった。SULT2A1 は 1.31 µmol/L の濃度で EXEL-1744 の硫酸抱合を進行しないと考えられた。

また、スルファターゼにより上記 2 つの代謝物 EXEL-1644 及び EXEL-1646 のそれぞれ対応する水酸化体 EXEL-1744 及び EXEL-5526 への脱抱合（加水分解）が生じることが示された。スルファターゼによる硫酸抱合体 EXEL-1644 及び EXEL-1646 の脱抱合は、未変化体カボザンチニブを生成しなかった。EXEL-1644 の加水分解は、各インキュベーション条件についてほぼ完全であり、8 時間後に残っていたのは 0.7%～6%のみであった。EXEL-1646 の加水分解はよりゆるやかであり、同じ条件下で 8 時間後に 45%～97%が残存した。

2.7.2.2.3 *In vitro* 代謝物のプロファイル及び代謝経路の推定

：添付資料番号 4.2.2.3-1（参考）

カボザンチニブの代謝物プロファイリングをヒト肝ミクロソームを用いて *in vitro* で評価した。結果を表 2.7.2.2-8 に要約する。

表 2.7.2.2-8 ヒト肝ミクロソームで生成されたカボザンチニブの代謝物の相対的割合

インキュベーション時間 (h)	M1[a] (%)	M4 (%)	M6 (%)	M10 (%)	M11 (%)	XL184 (%)	合計 (%)
0	0	0	0	NA	NA	100	100
0.5	3.15	4.29	2.34	NA	NA	90.2	100
1	4.74	4.20	3.94	NA	NA	87.1	100
2	7.27	7.45	6.03	NA	NA	79.2	100
4	9.72	7.84	6.57	NA	NA	75.9	100

NA：該当なし、XL184：カボザンチニブ
a 代謝物の相対的割合は、親化合物と代謝物は同じ紫外吸光係数（254 nm）を有するという仮定に基づいて推定した。

ヒト肝ミクロソームにおいては NADPH 存在下で 3 種の代謝物（M1、M4 及び M6）が生成され、これらは 4 時間のインキュベーションにより、合計で全体の約 24%を占めていた。NADPH 非存在下では代謝物のピークは認められなかった。

2.7.2.2.4 *In vitro* での薬物トランスポーターとの相互作用

2.7.2.2.4.1 カボザンチニブ

：添付資料番号 4.2.2.2-1、4.2.2.6-1（参考）、-2（評価）、-3、-4（参考）

カボザンチニブが OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-gp、BCRP、MRP2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP などのトランスポーターの基質及び阻害剤であるかを *in vitro* で評価した。評価には CHO 細胞由来の発現細胞（OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3）、Caco-2 細胞（P-gp 及び BCRP）、トランスポーター発現膜ベシクル（BSEP 及び MRP2）並びに MDCK-II 細胞由来の発現細胞（OAT3、MATE1 及び MATE2-K）を用いて実施した。

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

カボザンチニブは MATE1 及び MATE2-K に対する強い阻害作用（IC_{50} 値はそれぞれ 5.94 µmol/L 及び 3.12 µmol/L）を示したが、OAT1、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及

び BSEP（IC_{50} 値は試験を行った最高濃度である 15 µmol/L 超）並びに MRP2 及び BCRP（IC_{50} 値は試験を行った最高濃度である 50 µmol/L 超）に対しては顕著な阻害はみられなかった。

CHO 細胞由来の発現細胞（添加濃度 : 5 及び 15 µmol/L）において OAT3 阻害作用（5 µmol/L で>50%）を示したが、濃度依存的ではなかった。OAT3 の IC50 値は MDCK 細胞由来の発現系（添加濃度 : 0.1～20 µmol/L）において 20 µmol/L 以上であった。P-gp については、MDCK-II 細胞を用いた探索的試験での IC_{50} 値（7.0 µmol/L）及び Caco-2 細胞を用いた試験での IC_{50} 値（50 µmol/L 超）は、Caco-2 細胞を用いた別の探索的試験において IC_{50} 値である 0.5 µmol/L と比較して高かった。この P-gp に報告された低い IC_{50} 値（0.5 µmol/L）は、インキュベーション前のカボザンチニブ濃度（範囲：3～12 µmol/L）ではなくインキュベーション後に測定されたカボザンチニブ濃度であり、インキュベーション中の薬剤の濃度低下を反映している可能性がある。これらの試験から得られたカボザンチニブのトランスポーター試験の最終的な結果を表 2.7.2.2-9 に要約する。

表 2.7.2.2-9　薬物トランスポーターの基質及び阻害剤としての カボザンチニブ及び EXEL-1644 の *in vitro* 評価

トランスポーター	基質		阻害（IC_{50}［µmol/L］）	
	カボザンチニブ	EXEL-1644	カボザンチニブ [a,]	EXEL-1644[b]
BCRP	-[d]	+[h]	>50[d]	>250[i]
BSEP	-[d]	-[h]	>15[d]	50[g]
MRP2	+[d]	+[h]	>50[d]	78.5[g]
P-gp	-[c]	+/-[h]	7.0[c]、>50[d]	>250[g]
OAT1	-[d]	-[h]	>15[d]	4.3[f]
OAT3	-[d]	+[h]	>20[e]	4.3[f]
OCT1	-[d]	-[h]	>15[d]	>250[g]
OCT2	-[d]	-[h]	>15[d]	>250[g]
OATP1B1	-[d]	+[h]	>15[d]	6.1[f]
OATP1B3	-[d]	+[h]	>15[d]	20.6[g]
MATE1	ND	ND	5.94[e]	16.7[g]
MATE2-K	ND	ND	3.12[e]	65.3[g]

ND：測定せず
[a] 試験を行った濃度 : 5 及び 50 µmol/L（BCRP、MRP2、P-gp）；5 及び 15 µmol/L（OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BSEP）；0.1-20 µmol/L（MATE1、MATE2K）
[b] 試験を行った濃度範囲：1～250 µmol/L 又は 0.1～20 µmol/L
[c]: 4.2.2.2-1, [d]: 4.2.2.6-2, [e]: 4.2.2.6-4, [f]: 4.2.2.6-5, [g]: 4.2.2.6-6, [h]: 4.2.2.6-7, [i]: 4.2.2.6-8

2.7.2.2.4.2 EXEL-1644

：添付資料番号 4.2.2.6-5、-6、-7、-8（参考）

代謝物 EXEL-1644 が、ヒト薬物トランスポーターの基質及び阻害剤であるかを *in vitro* で評価した。評価を行った薬物トランスポーターは、(1) MDCK-II 細胞を用いた OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K、(2) MDCK-MDR1 細胞を用いた P-gp、(3) Caco-2 細胞を用いた BCRP、並びに(4) トランスポーター発現膜ベシクルを用いた BCRP、MRP2 及び BSEP であった。

EXEL-1644 は OAT3、OATP1B1、OATP1B3、BCRP 及び MRP2 の基質であるが、OAT1、OCT1、OCT2 又は BSEP の基質ではないと考えられた。測定法の検出限界のため、EXEL-1644 が P-gp の基質であるかどうかは明らかにされなかった。

EXEL-1644（10 µmol/L）は OAT1、OAT3、OCT2 及び OATP1B1 の典型基質の輸送をそれぞれ 83.4%、89.9%、26.7%及び 67.7%阻害した。BSEP 及び MRP2 については、阻害率は低いものの統計学的に有意な阻害がみられた（それぞれ 10.9%及び 6.37%）。BCRP、P-gp、MATE1、MATE2-K、OCT1 及び OATP1B3 の典型基質の輸送に対しては、阻害作用は認められなかった。

OAT1、OAT3 及び OATP1B1 に対する EXEL-1644 の IC_{50} 値はそれぞれ 4.27、4.33 及び 6.06 µmol/L と算出された。さらに、EXEL-1644（濃度範囲：1～250 µmol/L）による OCT1、OCT2、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BCRP、P-gp、BSEP 及び MRP2 の最高濃度における阻害率はそれぞれ 19.3%、27.3%、93.0%、84.5%、73.6%、43.0%、4.20%、78.1%及び 77.5%であることが示された。OCT1、OCT2、BCRP 及び P-gp については十分な阻害がみられなかったため、これらのトランスポーターについては IC_{50} 値が決定できなかった。OATP1B3、MATE1、MATE2-K、BSEP 及び MRP2 の IC_{50} 値はそれぞれ 20.6、16.7、65.3、50.0 及び 78.5 µmol/L であった。

これらの EXEL-1644 に関する薬物トランスポーター基質及び阻害評価の結果は前項の表 2.7.2.2-9 に示した。

2.7.2.2.5 健康成人を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.5.1 XL184-020 試験

：添付資料番号 5.3.3.1-2（参考）

XL184-020 試験では、20、40 及び 60 mg 錠各 1 剤の単回投与時の曝露量を相対的に評価した。XL184-020 試験は、健康成人を対象とした第 1 相非盲検ランダム化単回投与 3 剤並行群間比較試験である。

XL184-020 試験では、男女の外国人健康成人（18～55 歳、BMI が 18～33.0 kg/m^2）を対象とした。被験者は 20、40 又は 60 mg 錠を投与する 3 投与群のいずれかにランダムに割り付けた。投与期間での投与 1 日目の朝に 20、40 又は 60 mg 錠を空腹時に 240 mL の水とともに単回投与した。

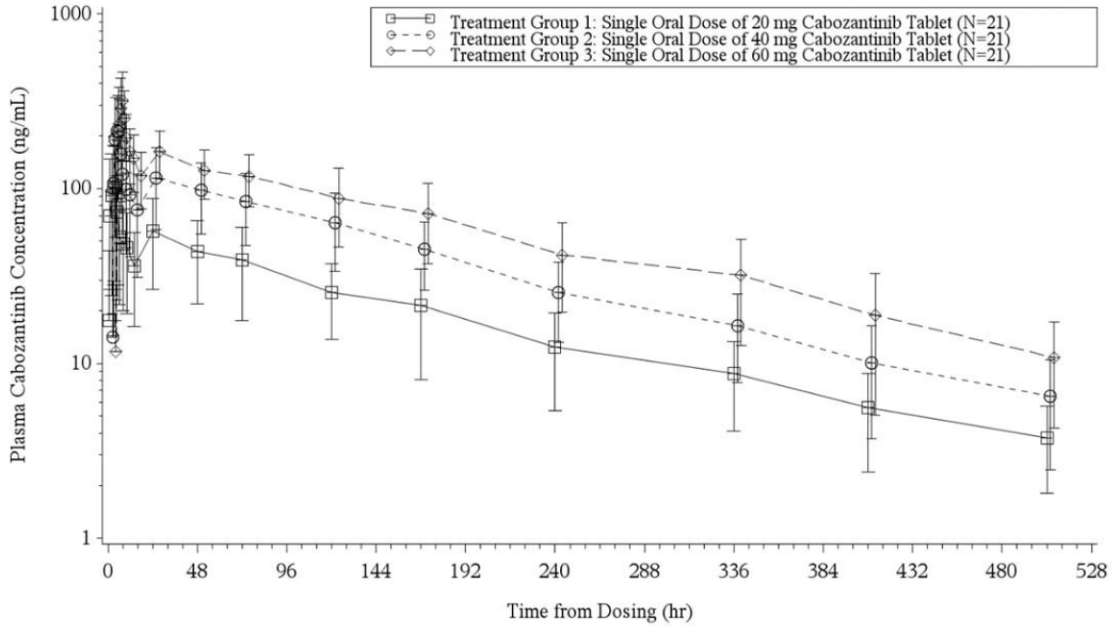
総計 63 例が登録され、すべての被験者 63 例が投与を完了し、それらを薬物動態解析及び統計解析の対象に含めた。2 例が試験を中止し、すべての評価を完了することができなかった。計 62 例が 28 日間の追跡調査を完了した。登録された被験者の男女間の人数比及び BMI の平均値は各投与群で同程度であった（約±10%）。

20、40 及び 60 mg 錠を単回投与時の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-1 に、カボザンチニブの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-10 に示す。t_{max} の中央値は、3 種の錠剤間で同程度であった（3～4 時間）が、血漿中濃度推移には複数のピークが確認された。$t_{1/2z}$、CL/F 及び V_z/F も 3 種の錠剤間で同程度であった。AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の被験者間変動は、20 mg 錠で 48%～72%、40 mg 錠で 42%～56%、60 mg 錠で 38%～41%であった。

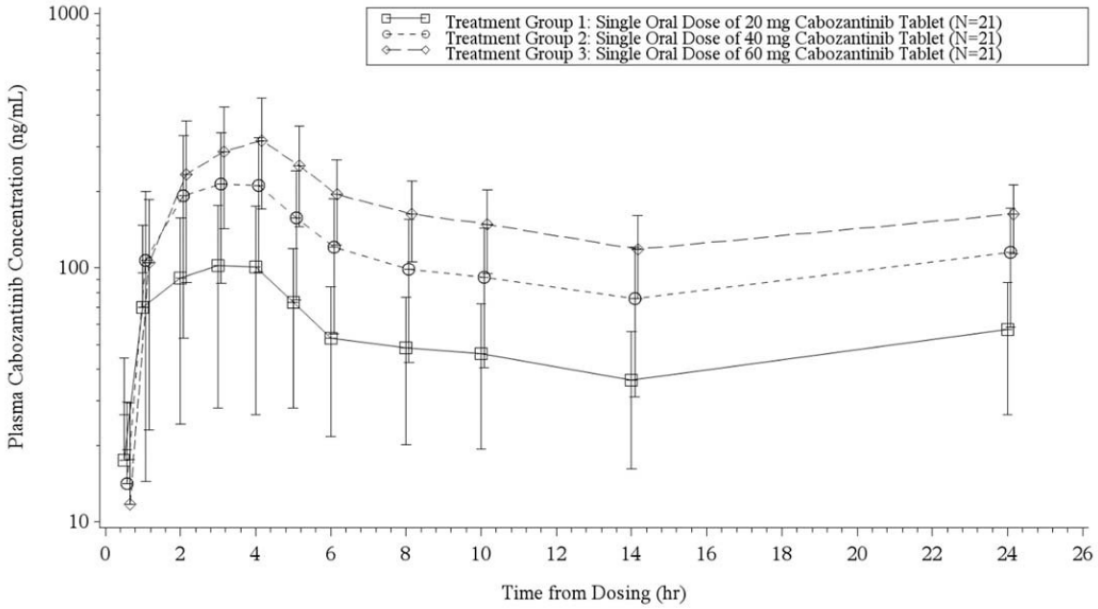
3 種の錠剤（20、40 及び 60 mg）の含量比は 1：2：3 であるのに対し、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の平均値の比は、C_{max} で 1：2.0：2.9、AUC_{last} で 1：2.1：3.2、AUC_{∞} で 1：2.0：3.1 であった。このことから、20、40 及び 60 mg 錠を単回投与時の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の平均値は用量に比例して増加することが示唆された。

図 2.7.2.2-1　本剤 20、40 又は 60 mg 錠単回投与時の血漿中カボザンチニブ濃度の平均値（± 標準偏差）（A：投与後 0～504 時間、B：投与後 0～24 時間）

A



B



Source: XL184-020 試験　総括報告書(5.3.3.1-2), Figure 3 and Figure 4

表 2.7.2.2-10　外国人健康成人に本剤 20、40 及び 60 mg 錠を単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータ（XL184-020 試験）

パラメータ	投与群		
	20 mg (N=21[a]) 平均値 ± SD (CV%)	40 mg (N=21) 平均値 ± SD (CV%)	60 mg (N=21[b]) 平均値 ± SD (CV%)
C_{max} (ng/mL)	117 ± 84.6 (72)	239 ± 134 (56)	343 ± 141 (41)
t_{max}[c] (h)	10.86 ± 26.89 (248)	5.34 ± 9.84 (184)	3.77 ± 1.22 (32)
	3.00 (1.00, 120)	3.00 (2.00, 48.0)	4.00 (2.00, 8.00)
AUC_{24} (h*ng/mL)	1280 ± 751 (59)	2620 ± 1390 (53)	3880 ± 1300 (33)
AUC_{last} (h*ng/mL)	9290 ± 4630 (50)	19800 ± 8270 (42)	29800 ± 11400 (38)
AUC_{∞} (h*ng/mL)	10400 ± 5030 (48)	21100 ± 8880 (42)	32100 ± 12400 (39)
$t_{1/2z}$ (h)	131 ± 33.2 (25)	122 ± 27.4 (22)	111 ± 19.6 (18)
λ_z (1/h)	0.00567 ± 0.00151 (27)	0.00593 ± 0.00125 (21)	0.00642 ± 0.00113 (18)
CL/F (L/h)	3.39 ± 4.96 (146)	2.34 ± 1.21 (52)	2.35 ± 1.56 (67)
V_z/F (L)	626 ± 891 (143)	405 ± 207 (51)	363 ± 219 (60)

a AUC_{∞}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F 及び V_z/F は N=19
b AUC_{∞}、λ_z、$t_{1/2z}$、CL/F 及び V_z/F は N=20
c t_{max}については中央値（最小値、最大値）も示した。
Source: XL184-020 試験　総括報告書(5.3.3.1-2), Table 5

さらに、カボザンチニブの薬物動態パラメータの用量比例性に関する解析結果を表 2.7.2.2-11 に示す。本剤 20、40 及び 60 mg 錠単回投与時において、対数変換した用量に対して対数変換した C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}をプロットした際の傾きの 95%信頼区間（CI）には 1 が含まれていた。対数変換した各薬物動態パラメータの傾きの推定値より、カボザンチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}は各錠剤投与時の用量に概ね比例していることが示唆された。

表 2.7.2.2-11　外国人健康成人に本剤 20、40 及び 60 mg 錠を単回投与したときのカボザンチニブの薬物動態パラメータの用量比例性に関する統計解析

パラメータ	傾き（β）	標準誤差	傾きの 95%CI
C_{max} (ng/mL)	1.2284	0.2218	0.7849 - 1.6719
AUC_{last} (h*ng/mL)	1.1534	0.1562	0.8410 - 1.4658
AUC_{∞} (h*ng/mL)	1.1085	0.1632	0.7818 - 1.4353

Source: XL184-020 試験　総括報告書(5.3.3.1-2), Table 6

2.7.2.2.5.2 XL184-012

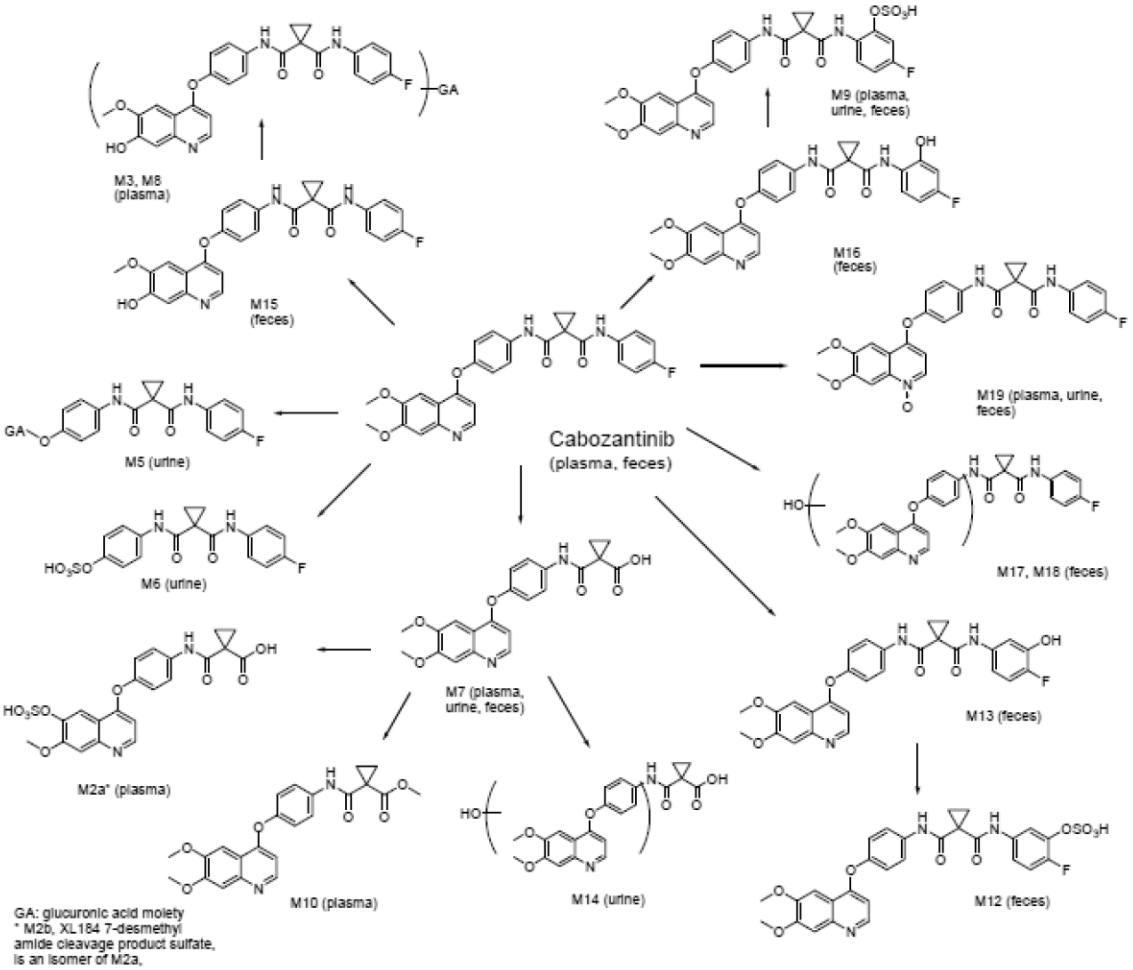
：添付資料番号 5.3.3.1-1（参考）

XL184-012 試験は、外国人健康成人を対象とした第 1 相非盲検単回投与マスバランス試験である。本試験は、尿中及び糞中への放射能排泄の推移、血漿中及び全血中における放射能の薬物動態、並びに血漿中、尿中及び糞中の代謝物プロファイルを検証するために実施された。

8 例が登録され、8 例全例が本試験を完了した。100 μCi の ^{14}C 放射能を含有する 140 mg として単回投与した。薬物動態評価用検体を投与後 48 日間にわたり採取した。48 日間で回収された総放射能は投与量の 81%であった。投与された放射能の 27%が尿中に、54%が糞中に回収された。血漿中及び全血中の最高放射能濃度は投与の 2 時間後に観察された。血漿中での総放射能の消失半減期は 269 時間であった。血液中で赤血球に分布する総放射能の割合の平均値は 13%以下であった。

血漿中、尿中及び糞中で 17 の代謝物が同定された。ヒト血漿、尿及び糞中で認められたカボザンチニブ代謝物の関係を図 2.7.2.2-2 に示す。LC-MS/MS 分析により測定した各被験物質の濃度から算出した相対的な血漿中放射能量（被験物質の AUC_{last}/カボザンチニブ＋主要代謝物の総 AUC_{last}）は、カボザンチニブ及び主要代謝物である一水酸化及び硫酸抱合体（EXEL-1646/M9）、6-脱メチル化及びアミド結合加水分解体の硫酸抱合体（EXEL-1644/M2a）、*N*-オキシド（EXEL-5162/M19）及びアミド結合加水分解体（EXEL-5366/M7）でそれぞれ 32.4%、13.8%、45.9%、4.9%及び 3.1%であった。健康成人にカボザンチニブ 140 mg を単回経口投与したときのカボザンチニブ及びこれら主要代謝物の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-12 に要約する。

図 2.7.2.2-2　ヒト血漿、尿及び糞中で同定されたカボザンチニブ代謝物



Source: XL184-012 試験　DMPK report(5.3.3.1-1), Figure 84

表 2.7.2.2-12　健康成人に ^{14}C カボザンチニブ 140 mg を単回経口投与したときのカボザンチニブ及び主要代謝物の血漿中薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

パラメータ	カボザンチニブ	EXEL-5366	EXEL-5162	EXEL-1646	EXEL-1644
C_{max}, ng/mL	1250 ± 238	52.9 ± 17.3	118 ± 33.7	236 ± 66.7	230 ± 91.2
t_{max}, h[a]	1.49 (1.00, 3.00)	18.99 (5.00, 24.10)	13.50 (2.00, 24.30)	24.00 (3.00, 48.00)	168.00 (71.97, 240.00)
AUC_{24}, h*ng/mL	14300 ± 2600	1080 ± 341	2030 ± 682	3970 ± 1350	951 ± 377
AUC_{72}, h*ng/mL	35000 ± 6770	3120 ± 976	5610 ± 1940	12600 ± 4180	7530 ± 3200
AUC_{last}, h*ng/mL	67200 ± 6880	6540 ± 1680	10100 ± 3210	28900 ± 10700	99500 ± 34500
比, %[b]	NA	9.93 ± 3.20	15.0 ± 3.80	42.9 ± 14.4	150 ± 51.5
比, %[c]	32.4 ± 6.07	3.09 ± 0.689	4.90 ± 2.01	13.8 ± 5.63	45.9 ± 11.2
AUC_{∞}, h*ng/mL	68000 ± 6910	6770 ± 1700	10300 ± 3170	29500 ± 10600	NC[d]
$t_{1/2z}$, h	102 ± 23.3	91.8 ± 25.4	89.2 ± 29.2	86.0 ± 24.3	NC[d]

NA：該当なし、NC：算出せず
a 中央値（範囲）
b AUC_{last}（代謝物）／AUC_{last}（未変化体）の比
c AUC_{last}（各被験物質）／AUC_{last}（未変化体＋測定した 4 つの代謝物）の比
d 終末消失相の検討が不完全であったため（AUC_{∞}の外挿値が>40%）、EXEL-1644 の血漿中半減期は正確に計算することができなかった。
Source: XL184-012 試験　総括報告書(5.3.3.1-1), Clinical Pharmacokinetic Report, Table 5

2.7.2.2.6 がん患者を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.6.1 XL184-014

：添付資料番号 5.3.5.4-1（評価）

XL184-014 試験は、日本人の進行性又は転移を有する固形がん患者を対象に本剤を経口投与した第 1 相非盲検用量漸増反復投与試験である。

用量漸増期は、用量制限毒性（DLT）評価期（初回投与日から Day 29 まで）と、DLT 評価期を完了し、病状進行（PD）又は許容できない毒性が認められなかった被験者を対象とする継続投与期から構成された。用量漸増期では、本剤のカプセル剤又は錠剤を 1 日 1 回、経口投与した。カプセル剤の用量を 40、60 及び 80 mg、錠剤の用量を 40 及び 60 mg とした。

また、カプセル剤及び錠剤の DLT 評価期の完了後に、非小細胞肺癌（NSCLC）拡大コホートを設け、錠剤の第 2 相試験推奨用量（RP2D）を投与した。NSCLC 拡大評価期では、60 mg 錠を 1 日 1 回、経口投与した。

投与を受けたすべての被験者（43 例）から評価可能な薬物動態データが得られ、この 43 例を PK Analysis set とし薬物動態解析を行った。用量及び剤形に基づく以下の集団別にデータを要約した：40 mg カプセルコホート 3 例、60 mg カプセルコホート 6 例、80 mg カプセルコホート 5 例、40 mg 錠コホート 3 例、60 mg 錠コホート 26 例（用量漸増期 6 例、NSCLC 拡大評価期 20 例）。

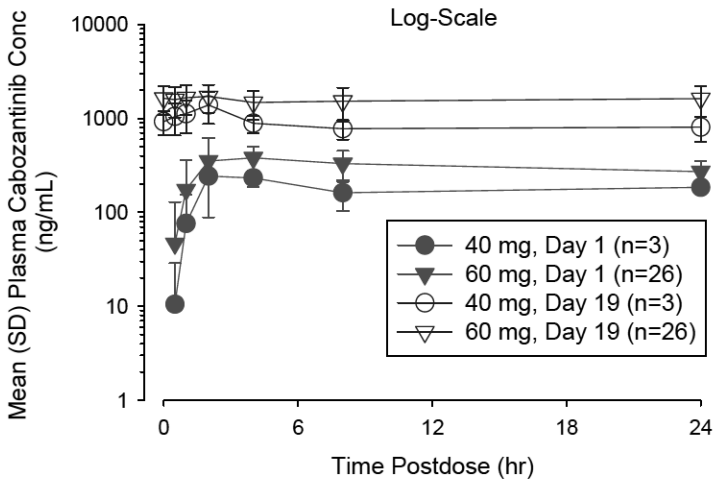
60 mg 錠反復投与時の血漿中薬物動態パラメータ（Day 1 及び Day 19）を表 2.7.2.2-13 に示す。また、錠剤コホートの血漿中カボザンチニブ濃度－時間プロファイル（Day 1 及び Day 19）を図 2.7.2.2-3 に示す。カボザンチニブの血漿中曝露量の蓄積率は、60 mg カプセルコホートで 5.3 倍及び 60 mg 錠コホートで 5.7 倍であった。

表 2.7.2.2-13　60 mg 錠投与時の Day 1 及び Day 19 のカボザンチニブの薬物動態パラメータ

Day	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	$R_{ac(AUC)}$
1	N	26	26	26	
	Mean	4.9	489.7	7225.7	
	SD	4.66	191.88	1895.38	
	Min	1.0	248.0	4623.2	
	Median	4.0	441.5	6490.7	
	Max	24.0	1070.0	12077.8	
	CV%	94.74	39.18	26.23	
	Geometric Mean	NA	458.84	7002.04	
19	N	26	26	26	26
	Mean	5.9	2056.6	37512.8	5.7
	SD	7.28	588.14	12497.74	2.67
	Min	0.0	812.0	18024.4	2.2
	Median	2.0	1940.0	34226.3	5.2
	Max	24.0	3320.0	62575.9	12.5
	CV%	122.93	28.60	33.32	47.30
	Geometric Mean	NA	1969.13	35494.21	5.07

NA：該当なし
Source: XL184-014 試験　総括報告書(5.3.5.4-1), Table 26

図 2.7.2.2-3　錠剤コホートの血漿中カボザンチニブ濃度－時間プロファイル
（Day 1 及び Day 19）



Source: XL184-014 試験　総括報告書(5.3.5.4-1), Figure 3

2.7.2.2.6.2 XL184-001

：添付資料番号 5.3.5.4-2（参考）

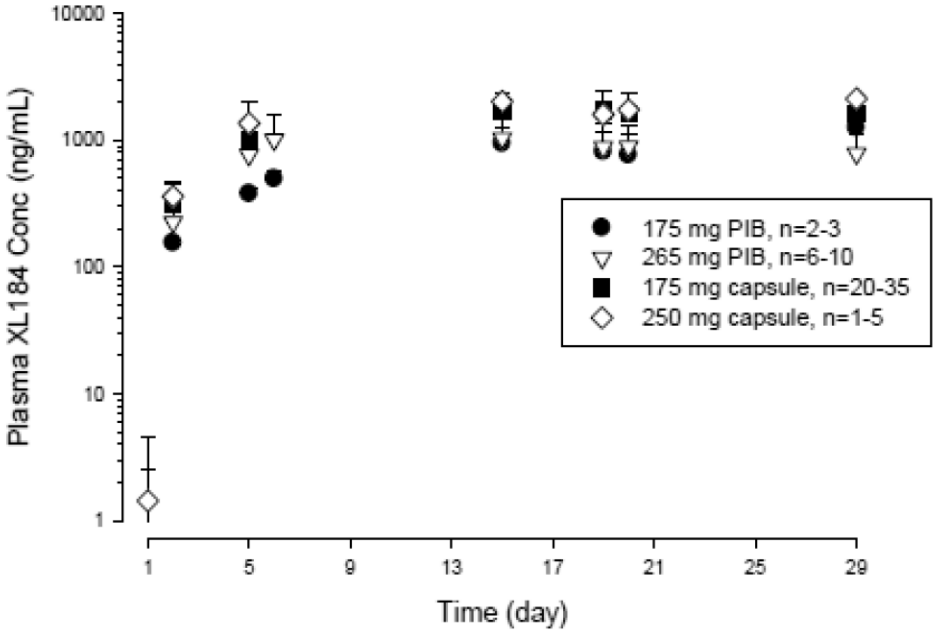
XL184-001 試験は、外国人がん患者を対象として、散剤及びカプセル剤を間欠投与スケジュール又は連日投与スケジュールに従って投与した第 1 相非ランダム化非盲検用量漸増ヒト初回投与試験である。間欠投与スケジュールは、単回投与とその後 3 日間の休薬期間に続いて、5 日連続で 1 日 1 回投与した後、9 日間の休薬期間とするか（コホート 1～5）、1 日量を 5 日間投与した後、9 日間の休薬期間とする（コホート 6～9）ものとした。用量漸増期には、コホート 1～5（N=18、散剤、間欠投与スケジュール、0.064～1.02 mg/kg）、コホート 6～9（N=14、散剤、間欠投与スケジュール、2.05～9.216 mg/kg）、コホート 10～11（N=13、散

剤、連日投与スケジュール、それぞれ 140 及び 212 mg/日）及びコホート 12～13（N=11、カプセル剤、連日投与スケジュール、それぞれ 140 及び 200 mg/日）の計 56 例が投与を受けた。35 例が最大耐量（MTD）である本剤 140 mg の投与を受けた。

本剤 140 mg のカプセル剤を 1 日 1 回経口投与したときの薬物動態パラメータ（Day 1 及び Day 19）を表 2.7.2.2-14 に示す。カボザンチニブの t_{max} の中央値は、Day 1 及び Day 19 でともに 2 時間であった。Day 1 の単回投与後では、C_{max} 及び AUC_{last} の中央値がそれぞれ 570 ng/mL 及び 8228 h*ng/mL であった。連日投与したとき、Day 19 の C_{max} 及び AUC_{last} 値はそれぞれ 2220 ng/mL 及び 37850 h*ng/mL であり、血漿中曝露量の蓄積率は 5.4 倍と算出された。定常状態には Day 15 までに到達した。定常状態での C_{max} 及び AUC_{last} 値の変動係数（CV%）は、カプセル剤の連日投与で 34%～43%であった。

また、本剤を連日投与したときのカボザンチニブの血漿中トラフ濃度を用いて定常状態到達時間を評価した。平均値をプロットしたグラフの視覚的な検討（図 2.7.2.2-4）において、連日投与時にはカボザンチニブは Day 15 までに定常状態に達するとみられた。

図 2.7.2.2-4　散剤及びカプセル剤を連日反復投与したときのカボザンチニブ（XL184）の血漿中トラフ濃度（平均値＋標準偏差）



用量は、投与された(S)-リンゴ酸塩としての重量を示す。
PIB：散剤
Source: XL184-001 試験　総括報告書(5.3.5.4-2), Figure 9

表 2.7.2.2-14　本剤 140 mg カプセル投与時の Day 1 及び Day 19 のカボザンチニブの薬物動態パラメータ

Day	Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	$R_{ac(AUC)}$
1	N	35	35	34	
	Mean	5.14	570	8228	
	SD	6.27	247	2788	
	Min	2.00	193	2930	
	Median	2.00	568	8160	
	Max	23.9	1310	13700	
	CV%	122	43.4	33.9	
19	N	29	29	26	25
	Mean	3.90	2220	37850	5.4
	SD	6.11	820	16278	3.5
	Min	0.00	551	10600	1.8
	Median	2.00	2360	37750	5.1
	Max	24.7	3850	74300	18.8
	CV%	157	37.0	43.0	63.8

Source: XL184-001 試験　総括報告書(5.3.5.4-2), Table 24

2.7.2.2.6.3 Cabozantinib-2001

：**添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）**

Cabozantinib-2001 試験は、ORR を有効性の主要評価項目として日本人 RCC 患者に本剤を投与した第 2 相試験である。本剤の用法用量は 1 日 1 回 60 mg と設定され、有害事象が認められた場合は治験実施計画書の規定に基づき治験薬の用量調整（休薬又は減量）を行った。Week 5 の Day 1 及び Week 9 の Day 1 の来院時には、前回の治験薬投与から約 8 時間以上が経過してから薬物動態評価用検体を採取した。

Full analysis set（FAS）の被験者において、血漿中カボザンチニブ濃度の平均値は Week 5 の Day 1 の時点では 1617 ng/mL、Week 9 の Day 1 の時点では 1041 ng/mL であった。薬物動態評価用検体の採取前の 15 日間において、15 回中 14 回以上 60 mg/日の投与を受けた被験者においては、Week 5 の Day 1 の時点での平均値は 1733 ng/mL、Week 9 の Day 1 の時点では 1559 ng/mL であった。

2.7.2.2.6.4 XL184-308

：**添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）**

XL184-308 試験は、PFS を有効性の主要評価項目として外国人腎細胞癌（RCC）患者において本剤とエベロリムスを比較した第 3 相多施設共同ランダム化非盲検試験である。本剤投与群の被験者の用法用量は 1 日 1 回 60 mg と設定され、有害事象がみられた場合は治験実施計画書の規定に基づき治験薬の用量調整（休薬又は減量）を行った。Week 5 の Day 1 及び Week 9 の Day 1 の来院時には、前回の治験薬投与から約 8 時間以上が経過してから薬物動態評価用検体を採取した。

血漿中カボザンチニブ濃度が測定可能であった被験者において、血漿中カボザンチニブ濃度の平均値は Week 5 の Day 1 の時点では 1230 ng/mL、Week 9 の Day 1 の時点では 949 ng/mL であった。薬物動態評価用検体の採取前の 15 日間において、15 回中 14 回以上 60 mg/日の投

与を受けた被験者においては、Week 5 の Day 1 の時点での平均値は 1260 ng/mL、Week 9 の Day 1 の時点では 1050 ng/mL であった。

2.7.2.2.7 内因性の要因を検討した臨床薬理試験

2.7.2.2.7.1 XL184-003

：添付資料番号 5.3.3.3-1（参考）

XL184-003 試験は、外国人肝機能障害患者及びマッチングした外国人健康成人を対象とした第 1 相非盲検並行群間比較単回投与試験である。健康成人 10 例、軽度及び中等度肝機能障害患者それぞれ 8 例が試験に組み入れられた。重度肝機能障害患者は組み入れられず、26 例全例が本試験を完了した。

本剤 60 mg カプセルを単回経口投与したとき、健康成人と比較して、軽度及び中等度肝機能障害患者におけるカボザンチニブの AUC_{∞}の幾何平均値は、それぞれ約 81%及び 63%高かった。一方、C_{max} の幾何平均値に顕著な差は認められなかった（表 2.7.2.2-15）。投与前検体を用いて検討したカボザンチニブの血漿蛋白結合率の平均値は、軽度肝機能障害患者、中等度肝機能障害患者とマッチングした健康成人でそれぞれ 99.79%、99.77%及び 99.76%、投与後 4 時間の検体において測定したカボザンチニブの血漿蛋白結合率の平均値は、軽度肝機能障害患者、中等度肝機能障害患者とマッチングした健康成人ではそれぞれ約 99.67%、99.43%及び 99.65%でいずれも同程度であった。

表 2.7.2.2-15　肝機能障害患者と健康成人におけるカボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータの比較

パラメータ	幾何 LSM 軽度の障害 N=8	幾何 LSM 対照 N=10	幾何平均値の比 (%) 軽度／対照	比の 90%CI
C_{max} (ng/mL)	383.3	347.2	110.4	82.4, 148.0
AUC_{last} (h*ng/mL)	47369.7	30059.8	157.6	109.6, 226.6
AUC_{∞} (h*ng/mL)	57061.2	31492.5	181.2	121.4, 270.3
パラメータ	幾何 LSM 中等度の障害 N=8	幾何 LSM 対照 N=9	幾何平均値の比 (%) 中等度／対照	比の 90%CI
C_{max} (ng/mL)	234.7	330.9	70.9	52.7, 95.4
AUC_{last} (h*ng/mL)	41127.9	28952.0	142.1	97.6, 206.9
AUC_{∞} (h*ng/mL)	49517.2	30426.5	162.7	107.4, 246.7

Source: XL184-003 試験 総括報告書(5.3.3.3-1), Table 12

2.7.2.2.7.2 XL184-017

：添付資料番号 5.3.3.3-2（参考）

XL184-017 試験は、外国人腎機能障害患者及びマッチングした外国人健康成人を対象として実施した第 1 相非盲検並行群間比較単回投与試験である。健康成人 12 例、軽度及び中等度腎機能障害患者それぞれ 10 例が試験に組み入れられた。重度腎機能障害患者は組み入れられず、全 32 例のうち 29 例が本試験を完了した。中等度腎機能障害群の 1 例が 28 日間の追跡調査期間の前に試験参加を中止したが、完全な薬物動態プロファイルを得ることができた。中止した別の 2 例は、薬物動態パラメータを評価するためのデータが不十分であったため、薬物動態解析の対象とした被験者は 30 例であった。

本剤 60 mg カプセルを単回投与したとき、健康成人と比較して、軽度腎機能障害患者のカボザンチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、それぞれ 19%及び 30%高く、中等度腎機能障害患者は C_{max} 及び AUC はともに同程度であった（表 2.7.2.2-16）。投与前検体を用いて検討したカボザンチニブの血漿蛋白結合率の平均値は、軽度及び中等度腎機能障害患者及びマッチングした健康成人でそれぞれ 99.86%、99.77%及び 99.70%、投与後 4 時間の検体において測定したカボザンチニブの血漿蛋白結合率の平均値は、軽度及び中等度腎機能障害患者及びマッチングした健康成人でそれぞれ 99.76%、99.64%及び 99.72%でほぼ同程度であった。

表 2.7.2.2-16　腎機能障害患者と健康成人におけるカボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータの比較

パラメータ	幾何 LSM 軽度の障害 N=10	幾何 LSM 対照 N=10	幾何平均値の比 (%) 軽度／対照	比の 90%CI
C_{max} (ng/mL)	391.6	328. 1	119.4	91.6, 155.5
AUC_{last} (h*ng/mL)	37524.4	28777.0	130.4	100.6, 169.1
AUC_{∞} (h*ng/mL)	40194.1	30900.9	130.1	98.8, 171.3
パラメータ	幾何 LSM 中等度の障害 N=10	幾何 LSM 対照 N=10	幾何平均値の比 (%) 中等度／対照	比の 90%CI
C_{max} (ng/mL)	336.2	328.1	102.5	78.6, 133.5
AUC_{last} (h*ng/mL)	30697.7	28777.0	106.7	82.3, 138.3
AUC_{∞} (h*ng/mL)	32634.9	30900.9	105.6	79.6, 140.1

Source: XL184-017 試験　総括報告書(5.3.3.3-2), Table 11

2.7.2.2.8 外因性の要因を検討した臨床薬理試験

2.7.2.2.8.1 XL184-004

：添付資料番号 5.3.1.1-1（参考）

XL184-004 試験は、男女の外国人健康成人を対象とした第 1 相非盲検ランダム化単回投与 2 期クロスオーバー試験である。本試験の主目的は、健康成人に単回投与時のカボザンチニブの薬物動態に対する食事の影響を評価することである。食後直ちに経口投与したときのカボザンチニブの吸収速度及び吸収量に対する食事の影響を評価するため、本試験では、食事として高カロリー高脂肪食を選択した。BMI が 18～33.0 kg/m^2 の範囲内である 18～55 歳の男女の外国人健康成人を対象とした。各被験者は、割り付けられた投与順序に従って、空腹時及び食後に治験薬が投与される 2 つの投与期間（投与期 1 及び投与期 2）を完了した。

総計 56 例の被験者が登録され、50 例が両投与期間を完了した。そのうち 3 例では、投与期 2 の投与前に測定されたカボザンチニブの血漿中濃度が対応する投与期 2 の C_{max} 値の 5%を上回った。これらの被験者の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを算出したが、統計解析の対象からは除外した。したがって、最終的に 47 例で構成された薬物動態に関する統計解析対象集団において、血漿中濃度及び薬物動態パラメータの統計解析を実施した。

食後投与と空腹時投与間での薬物動態パラメータの幾何平均値の比の 90%CI は、C_{max} で 117.93%～167.41%、AUC_{last} で 135.75%～182.44%及び AUC_{∞} で 135.13%～182.31%であり（表 2.7.2.2-17）、いずれも 80%～125%の範囲内に収まらないことから、食事摂取によりカボザンチニブの曝露は影響を受けると考えられた。食後投与時に C_{max} 及び AUC はそれぞれ 41%及び 57%増加した。

表 2.7.2.2-17　外国人健康成人にカプセル剤を食後及び絶食下で単回投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータに関する統計解析

パラメータ	被験投与（食後）幾何 LSM	対照投与（絶食）幾何 LSM	幾何平均値の比（%）（被験／対照投与）	比の 90%CI
C_{max}, ng/mL, n=47	709	505	140.51	117.93 - 167.41
AUC_{last}, h*ng/mL, n=47	89800	57000	157.37	135.75 - 182.44
AUC_{∞}, h*ng/mL, n=46	95200	60700	156.95	135.13 - 182.31

Source: XL184-004 試験　総括報告書(5.3.1.1-1), Table 8

2.7.2.2.8.2 XL184-006

：**添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）**

XL184-006 試験は、外国人健康成人を対象とした第 1 相非盲検 2 剤投与単一シーケンス薬物相互作用試験である。本試験では、強い CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン 600 mg の連日投与がカボザンチニブの薬物動態に及ぼす影響について検討した。

投与期 1 では本剤 140 mg を単回投与した後、少なくとも 42 日間の休薬期間を設け、投与期 2 の本剤 140 mg の 2 回目の投与の 10 日前からリファンピシンの連日投与を開始し、薬物動態評価用検体の採取の終了前日までリファンピシンの投与を継続した。登録した 28 例すべての被験者を組み入れ、23 例が両期間を完了した。リファンピシンによる CYP3A4 の誘導の確認には、尿中の遊離コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾールの濃度比を採用した。

Day 4 及びその後に測定された尿中 6β-ヒドロキシコルチゾールと遊離コルチゾールの濃度比は、Day 1 と比べて 5.3～14.0 倍高くなり、リファンピシンによる CYP3A4 の誘導が確認された。カボザンチニブの C_{max} について、併用投与時／単独投与時の比の 90%CI は 80%～125%の範囲内に収まっていたが、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何平均値は、単独投与時と比べて併用投与時には 76%～77%減少した（表 2.7.2.2-18）。

表 2.7.2.2-18　本剤単独投与時とリファンピシン併用投与時の薬物動態パラメータの比較

	リファンピシン併用 幾何 LSM (n=25)	本剤単独 幾何 LSM (n=28)	幾何平均値の比 (%)（併用/単独）	比の 90%CI
C_{max} (ng/mL)	574	532	107.84	94.38 - 123.23
AUC_{last} (h*ng/mL)	13000	53500	24.25	22.11 - 26.59
AUC_{∞} (h*ng/mL)	13000	56500	23.03	20.89 - 25.40

Source: XL184-006 試験　総括報告書(5.3.3.4-1), Table 10

2.7.2.2.8.3 XL184-007

：**添付資料番号 5.3.3.4-2（参考）**

XL184-007 試験は、外国人健康成人を対象とした第 1 相非盲検 2 剤投与単一シーケンス薬物相互作用試験である。本試験は、強い CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 400 mg の反復投与がカボザンチニブの薬物動態に及ぼす影響について検討した。

投与期 1 では本剤 140 mg を単回投与した後、42 日間の休薬期間を設けた。投与期 2 の本剤 140 mg の 2 回目の投与の 6 日前からケトコナゾールの反復投与を開始し、薬物動態評価用

検体の採取の終了前日まで継続した。登録した 28 例すべての被験者を本試験で評価し、27 例が両期間を完了した。

カボザンチニブの C_{max} について、併用投与時／単独投与時の比の 90%CI は 80%～125%の範囲内に収まっていた。しかし、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均値は、単独投与時と比べて併用投与後には 34%～38%増加した。

表 2.7.2.2-19　カボザンチニブ単独投与時とケトコナゾール併用投与時の薬物動態パラメータの比較

	ケトコナゾール併用 幾何 LSM (N=27)	本剤単独 幾何 LSM (N=28)	幾何平均値の比 (%) （併用/単独）	比の 90%CI
C_{max} (ng/mL)	438	449	97.37	83.07 - 114.11
AUC_{last} (h*ng/mL)	61400	45700	134.30	122.45 - 147.30
AUC_{∞} (h*ng/mL)	66200[a]	48000[b]	138.05	124.51 - 153.07

[a]：N=25、[b]：N=26

Source: XL184-007 試験　総括報告書(5.3.3.4-2), Table 15

2.7.2.2.8.4 XL184-008

：**添付資料番号 5.3.3.4-3（参考）**

XL184-008 試験は、外国人がん患者を対象とした第 1 相非盲検 2 剤投与単一シーケンス薬物相互作用試験である。本剤 100 mg/日以上の連日投与による曝露が CYP2C8 の基質であるロシグリタゾン（4 mg）の単回投与時の薬物動態に及ぼす影響について検討した。

本試験に登録された 40 例のうち、32 例が薬物動態評価の要件を満たした。ロシグリタゾンの C_{max}、AUC_{24} 又は AUC_{∞}について、Day 1（ロシグリタゾン単独投与）と Day 22 の来院時（本剤 100 mg/日以上を 21 日間以上投与した上でロシグリタゾンを投与）との間で、ロシグリタゾンの C_{max}、AUC_{24} 及び AUC_{∞}の併用投与時／単独投与時の幾何平均値の比 (90%CI) はそれぞれ 1.0396（0.9261‐1.1671）、1.0464（0.9906‐1.1053）及び 1.0656（1.0080‐1.1265）であり、本剤 100 mg の反復投与によるロシグリタゾンの薬物動態への影響はなかった。

2.7.2.2.8.5 XL184-018

：**添付資料番号 5.3.3.4-4（参考）**

XL184-018 試験は、外国人健康成人を対象とした第 1 相非盲検 2 剤投与単一シーケンス薬物相互作用試験である。PPI であるエソメプラゾール 40 mg が本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討した。

投与期 1 には本剤 100 mg の単回投与に続いて、少なくとも 31 日間の休薬期間を設定した。投与期 2 では、本剤 100 mg の 2 回目の投与を行う 5 日前からエソメプラゾールの反復投与を開始した。Day 1 には、本剤投与の 1 時間前にエソメプラゾールを投与した。薬物動態評価用検体は、登録した 22 例全例を本試験で評価した。21 例が両投与期を完了した。

C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の本剤単独投与時に対するエソメプラゾール併用投与時の幾何平均値の比は、それぞれ 111%、108%及び 109%であった（表 2.7.2.2-20）。幾何平均値の比の 90%CI は、C_{max} の 90%CI 上限からのわずかな逸脱（125.1%）を除けば、すべてのパラメータ

で 80%～125%の範囲内に収まっていた。エソメプラゾールの投与はカボザンチニブの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことが確認された。

表 2.7.2.2-20　本剤単独投与時とエソメプラゾール併用投与時の薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	幾何 LSM		幾何平均値の比（併用/単独）（%）	90%CI	P 値	被験者内 CV%
	エソメプラゾール併用投与（N=21）	本剤単独投与（N=21）				
C_{max} (ng/mL)	678.861	614.328	110.50	97.61 - 125.10	0.1720	23.62
AUC_{last} (h*ng/mL)	58087.89	53961.52	107.65	96.92 - 119.57	0.2357	19.92
AUC_{∞} (h*ng/mL)	62032.71	56883.39	109.05	97.96 - 121.40	0.1732	20.35

Source: XL184-018 試験　総括報告書(5.3.3.4-4), Table 8

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 カボザンチニブの薬物動態学的特性

2.7.2.3.1.1 単回投与時と反復投与時の薬物動態

（1）単回投与

XL184-020 試験で外国人健康成人に本剤 60 mg 錠を単回投与した時、カボザンチニブの t_{max} の中央値は 4.00 時間、$t_{1/2z}$ の平均値は 111 時間であり、C_{max}、AUC_{24}、AUC_{∞}の平均値はそれぞれ 343 ng/mL、3880 h*ng/mL、32100 h*ng/mL であった。

XL184-014 試験で日本人がん患者に本剤 60 mg 錠を反復投与した時の Day 1 におけるカボザンチニブの t_{max} の中央値は 4.0 時間、C_{max}、AUC_{last} の平均値は 489.7 ng/mL、7225.7 h*ng/mL であった。

XL184-001 試験で外国人がん患者に本剤 140 mg カプセルを反復投与した時の Day 1 におけるカボザンチニブの t_{max} の中央値は 2.00 時間、C_{max}、AUC_{last} の平均値は 570 ng/mL、8228 h*ng/mL であった。

（2）反復投与

XL184-014 試験において、日本人がん患者に本剤 60 mg 錠を反復投与した時の Day 19 における、カボザンチニブの C_{max}、AUC_{last} の平均値は Day 1 と比較すると高く、蓄積係数 $R_{ac(AUC)}$ の平均値は 5.7 倍であった。XL184-001 試験においても同様で、本剤 140 mg カプセルを反復投与した時の Day 19 における $R_{ac(AUC)}$の平均値は 5.4 倍であった。

2.7.2.3.1.2 用量－濃度関係に基づく薬物動態パラメータの線形性の評価

XL184-020 試験において、外国人健康成人を対象として、本剤 20、40 及び 60 mg 錠を単回投与時の薬物動態パラメータを評価した。カボザンチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の平均値は用量に比例して増加し、対数変換したカボザンチニブの用量に対して対数変換した C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}値をプロットした際の傾きの 95%CI には 1 が含まれていた。したがって、単回投与時の薬物動態パラメータ C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}については、用量比例性が認められた。

2.7.2.3.1.3 薬物吸収の特徴

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

2.7.2.3.1.4 薬物分布の特徴

（1）血漿蛋白結合率

In vitro 試験においてカボザンチニブの血漿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。

XL184-003 試験及び XL184-017 試験において、それぞれ肝機能障害及び腎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検体及び投与後 4 時間の検体で評価した。その結果、カボザンチニブ血漿蛋白結合率は投与前及び投与後 4 時間ともに健康成人、肝機能障害患者、腎機能障害患者で同程度であった。

（2）血球移行

In vitro 血球移行試験は実施していない。

マスバランス試験（XL184-012 試験）において、全血中と比較したときの赤血球内での相対総放射能濃度を算出したところ単回投与後 72 時間以内では 13%以下であり、放射能は主に血漿中に存在することが示唆された。

2.7.2.3.1.5 薬物代謝の特徴

カボザンチニブの CYP 分子種特異的な代謝についてヒト肝ミクロソーム及び中和抗体を用いて *in vitro* 試験で評価した。CYP3A4 に対する中和抗体は、代謝物のピーク生成を 80%以上阻害したのに対し、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 に対する中和抗体は、カボザンチニブの代謝物生成に影響を及ぼさなかった。CYP2C9 に対する中和抗体は、カボザンチニブの代謝物生成にごくわずかな影響を示した（20%未満の減少）。

XL184-012 において、[^{14}C]-カボザンチニブを単回経口投与した健康成人の血漿、尿及び糞中において 17 のカボザンチニブ代謝物が同定された（XL184-012 試験）。カボザンチニブ、主要代謝物である一水酸化及び硫酸抱合体（EXEL-1646/M9）、6-脱メチル化及びアミド結合加水分解体の硫酸抱合体（EXEL-1644/M2a）、*N*-オキシド（EXEL-5162/M19）及びアミド結合加水分解体（EXEL-5366/M7）の相対的な血漿中放射能量（被験物質の AUC_{last}/カボザンチニブ＋主要代謝物の総 AUC_{last}）は、それぞれ 32.4%、13.8%、45.9%、4.9%、3.1%であった。