治験薬は、ランダム化スケジュールに従って、空腹時又は高脂肪の朝食後に投与した。

Day 5 の朝に投与後 96 時間の手順が終了するまで被験者を入院させた。Day 6、7、8、11、13、15、18、22 の朝に、予定された手順を実施するために被験者を来院させた。投与期 2 のみ、Day 21 の朝にも追加で来院させた。投与期 1 の本剤投与から投与期 2 の本剤投与までに少なくとも 28 日間の休薬期を設けた。投与期 2 で最後に予定された手順（又は早期中止）から 28 日（±2 日）後に、有害事象、併用薬及び全身状態に関して具体的な質問をするために被験者に連絡した。さらなる安全性評価は、治験責任医師又はその指名者が必要と判断しない限り実施しなかった。

2.7.6.1.1.3 対象及び組入れ基準

18～55 歳の健康な成人の男女で、複数のカプセル剤を嚥下することができ、本試験に必要な食事及び水分制限に従うことができ、BMI が 18.0 以上 33.0 kg/m^2 以下である。

2.7.6.1.1.4 計画被験者数

評価可能被験者数を 44 例とし、登録被験者数を 56 例とした。

2.7.6.1.1.5 治験薬、投与方法、投与量及び投与期間

治験薬（本剤 140 mg）は、実施医療機関のスタッフが経口投与した。被験者はランダム化スケジュールに従って、各投与期の Day 1 の 0 時点で空腹時又は食後に 240 mL の水とともに治験薬の投与を受けた。

被験投与（食後投与）： 本剤 140 mg（80 mg カプセル 1 個及び 20 mg カプセル 3 個）を高脂肪の朝食摂取 30 分後に投与

対照投与（空腹時投与）：本剤 140 mg（80 mg カプセル 1 個及び 20 mg カプセル 3 個）を空腹時に投与

2.7.6.1.1.6 評価項目及び評価基準

［薬物動態］

本剤の血漿中薬物動態解析のため、また、今後代謝物の濃度を測定する場合に備えて、各投与期の治験薬投与前 15 分以内と投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、14、24、72、96、120、144、168、240、288、336、408、504 時間の時点で、各被験者から血液検体（各 3 mL）を採取した。十分なデータが得られた場合は、WinNonlin Professional, Version [redacted] を用いて本剤の標準的なノンコンパートメント解析によりカボザンチニブ（未変化体）の薬物動態パラメータ〔C_{max}、t_{max}、linear trapezoidal summation 法による AUC_{0-24}、linear trapezoidal summation 法による AUC_{0-t}（t は最終測定可能時点）、AUC_{0-inf}、対数濃度－時間曲線の終末相部分の直線回帰による k_{el}、$ln(2)/k_{el}$ による $t_{1/2}$、$Dose/AUC_{0-inf}$ による経口投与時の CL/F、$Dose/(AUC_{0-inf} \times k_{el})$による経口投与時の V/F など〕を算出した。

［安全性］

安全性評価には、有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び併用薬を含めた。治験責任医師が有害事象の重篤性、重症度及び治験薬との因果関係を評価した。重症度は、NCI CTCAE 第 4.0 版の定義に従った。

報告された有害事象は、すべて MedDRA を用いて標準的な用語に読み替え、SOC 別及び PT 別に集計した。

2.7.6.1.1.7 統計手法

［薬物動態］

上記の薬物動態パラメータは、記述統計量（平均値、中央値、標準偏差、変動係数、幾何平均値、最小値、最大値、被験者数など）を用いて要約した。自然対数変換した薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}）について混合モデルによる解析を実施して、両投与間で食事の影響を評価した。混合モデルでは、順序、投与、時期を固定効果、順序内の被験者を変量効果とした。それぞれの混合モデルについて、幾何最小二乗平均値、被験投与（食後）と対照投与（空腹時）の幾何最小二乗平均値の差、及びこの差の標準誤差を算出した。上記の統計解析は SAS®の mixed model procedure を用いて行った。幾何平均値の比は自然対数変換したパラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}）の幾何最小二乗平均値から算出した。幾何平均値の比は、対照投与（空腹時）の幾何最小二乗平均値に対する比とした。

バイオアベイラビリティの 2 つの片側検定に合わせて、自然対数変換した薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}）の解析結果から投与間の幾何最小二乗平均値の差の 90%CI を算出した。この CI は対照投与（空腹時）の幾何最小二乗平均値に対する比として表した。

$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$及び C_{max}に関して、対照投与（空腹時）に対する被験投与（食後）の幾何平均値の比の 90%CI が 80%～125%の範囲内に収まる場合、食事の影響はないと結論した。

［安全性］

有害事象及び他の安全性データを要約し、適宜一覧にして提示した。臨床検査値はベースライン後の変化量の評価が可能になる形で提示した。安全性データの正式な解析は実施しなかった。

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

計 56 例が本試験に登録された。このうち、55 例（98.2%）は投与期 1 を完了し、1 例（1.8%）は投与期 1 の食後投与後に個人的理由（「有害事象に該当しない被験者の要請」に分類）により試験を中止した。5 例（8.9%）は治験実施計画書で規定された理由（「その他」に分類）、具体的にはヘモグロビン値が LLN 未満（各投与順序で 2 例）及び BMI 規定範囲外（空腹時投与後の 1 例）により休薬期中に試験を中止した。計 50 例（89.3%）が投与期 2 の投与を受け、同投与期を完了した。

50 例のうち 3 例では、投与期 2 の投与前の血漿中カボザンチニブ濃度が投与期 2 の C_{max} 値の 5%を超えた。これらの被験者については、カボザンチニブの濃度データ及び薬物動態パラメータが報告されたが、平均血漿中濃度の算出及び薬物動態パラメータの統計解析から除外した。したがって、平均血漿中濃度の算出及び薬物動態パラメータの統計解析は 47 例で実施した。

2.7.6.1.2.2 被験者背景

本試験に登録された 56 例のうち男性が 26 例（46.4%）、女性が 30 例（53.6%）であった。平均年齢は 38.0 歳であり、BMI の平均値は 28.1 kg/m^2 であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は各投与順序において同様であった。

2.7.6.1.2.3 有効性の評価

本試験では有効性を評価しなかった。

2.7.6.1.2.4 薬物動態の評価

本剤を食後及び空腹時に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要約を表 2.7.6.1-1 に、C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} の幾何平均値の比の 90%CI を表 2.7.6.1-2 に示した。

薬物動態パラメータのうち、k_{el}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V/F は、食後条件と空腹条件で同程度であった。t_{max} の中央値は、食後投与の方が長かった（空腹時：4 時間、食後：6 時間）。被験投与（食後）と対照投与（空腹時）の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比の 90%CI（C_{max}：117.93%～167.41%、AUC_{0-t}：135.75%～182.44%、AUC_{0-inf}：135.13%～182.31%）は 80%～125%の範囲に収まらず、高脂肪食が本剤の薬物動態に影響を及ぼすことが示された。C_{max} 及び AUC（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}）は、食後投与時に空腹時投与と比較してそれぞれ 41%及び 57%の中程度の増加を示した。

表 2.7.6.1-1　本剤を食後及び空腹時に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要約（薬物動態解析対象集団）

	被験投与（食後投与）			対照投与（空腹時投与）		
パラメータ	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_{0-t}, h*ng/mL (N=47)	98700	27000	27	59200	15900	27
AUC_{0-24}, h*ng/mL (N=47)	11600	3810	33	7420	2440	33
AUC_{0-inf}, h*ng/mL (N=46)[a]	105000	30100	29	63200	17500	28
k_{el}, 1/h (N=46)[b]	0.00589	0.00137	23	0.00590	0.00133	23
$t_{1/2}$, h (N=46)[b]	124	29.7	24	124	29.1	24
CL/F, L/hr (N=46)[b]	3.13	9.46	302	2.98	0.812	27
V/F, L (N=46)[b]	563	1770	315	526	182	35

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-24}：0 から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-t}：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、k_{el}：見かけの終末消失相の消失速度定数、$t_{1/2}$：見かけの終末消失相の消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V/F：終末消失相における見かけの分布容積、SD：標準偏差、CV%：変動係数
被験投与：本剤 140 mg（80 mg カプセル 1 個及び 20 mg カプセル 3 個）を高脂肪の朝食摂取 30 分後に投与
対照投与：本剤 140 mg（80 mg カプセル 1 個及び 20 mg カプセル 3 個）を空腹時に投与
a t_{max} の中央値［範囲］で提示した。
b 1 例では各投与で AUC_t/AUC_{0-inf} が 80%未満となり、算出したこれらのパラメータを報告しなかった。
Source: 総括報告書　Table 7

表 2.7.6.1-2　本剤を食後及び空腹時に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統計学的比較（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	被験投与（食後投与）幾何最小二乗平均値	対照投与（空腹時投与）幾何最小二乗平均値	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_{0-t}, h*ng/mL (N=47)	89800	57000	157.37	135.75 - 182.44
AUC_{0-inf}, h*ng/mL (N=46)	95200	60700	156.95	135.13 - 182.31

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、CI：信頼区間
被験投与：本剤 140 mg（80 mg カプセル 1 個及び 20 mg カプセル 3 個）を高脂肪の朝食摂取 30 分後に投与
対照投与：本剤 140 mg（80 mg カプセル 1 個及び 20 mg カプセル 3 個）を空腹時に投与
Source: 総括報告書　Table 8

2.7.6.1.2.5 安全性の評価

53 例が食後及び空腹条件で本剤 140 mg の投与を受けた。56 例が少なくとも 1 回の投与を受け、安全性解析の対象となった。

全体として 42 例（75.0%）に有害事象が発現した。有害事象の大部分が Grade 1（軽度）で、Grade 2（中等度）は 21.4%の被験者で報告された。Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 40 例（71.4%）で報告された。因果関係の有無にかかわらず発現割合が高かった有害事象は、頭痛〔20 例（35.7%）〕、背部痛〔12 例（21.4%）〕、傾眠〔9 例（16.1%）〕、腹痛〔8 例（14.3%）〕、下痢〔7 例（12.5%）〕であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち発現割合が高かった有害事象は、頭痛〔19 例（33.9%）〕、傾眠〔9 例（16.1%）〕、腹痛及び下痢〔各 7 例（12.5%）〕であった。

食後投与及び空腹時投与のいずれの場合も計 33 例（62.3%）に有害事象が発現した。Grade 1 の発現割合は空腹時投与〔25 例（47.2%）〕と食後投与〔28 例（52.8%）〕で同程度であった。Grade 2 の発現割合は、空腹時投与〔8 例（15.1%）〕の方が食後投与〔5 例（9.4%）〕よりわずかに高かった。Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は両投与条件で同程度であった〔食後投与 32 例（60.4%）、空腹時投与 30 例（56.6%）〕。個々の有害事象では、因果関係の有無にかかわらず食後投与と空腹時投与の発現割合の差は、以下の例外を除きすべて 5%未満であった：傾眠は食後投与〔4 例（7.5%）〕の方が空腹時投与〔8 例（15.1%）〕より発現割合が低く、下痢は食後投与〔6 例（11.3%）〕の方が空腹時投与〔2 例（3.8%）〕より発現割合が高く、不正子宮出血、下腹部痛及び口腔咽頭痛は食後投与では各 0 例であったのに対し、空腹時投与では各 3 例（5.7%）であった。不正子宮出血、下腹部痛及び口腔咽頭痛は、いずれも介入なしで後遺症なく消失した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象に関しては、食後投与と空腹時投与の発現割合の差は、以下の例外を除きすべて 5%未満であった：傾眠は食後投与〔4 例（7.5%）〕の方が空腹時投与〔8 例（15.1%）〕より発現割合が低く、下痢は食後投与〔6 例（11.3%）〕の方が空腹時投与〔2 例（3.8%）〕より発現割合が高く、不正子宮出血及び口腔咽頭痛は食後投与では各 0 例であったのに対し、空腹時投与では各 3 例（5.7%）であった。

注目すべき臨床検査所見は、同じ 1 例に発現した ALT 増加（Grade 2）、AST 増加（Grade 3）、CK 増加（Grade 4）及び LDH 増加（Grade の報告なし）であり、介入なしで後遺症なく消失

した。さらに、Grade 2 の好中球減少症が 3 件、投与期中の Grade 4 のトリグリセリド値が 1 件、Grade 3 のリパーゼ値と Grade 3 のアミラーゼ値が各 1 件報告されたが、重大な安全性上の懸念は生じなかった。4 例（各投与順序で 2 例）が休薬期中にヘモグロビン値が LLN 未満となったため試験を中止した（治験実施計画書で規定された理由に分類）。

いずれの投与条件でも、投与後に臨床的に問題となるベースラインからの体重変化は認められなかった。1 例（投与順序は空腹時－食後）は、休薬期中に規定範囲外の BMI により試験を中止した。また、いずれの投与条件でも、投与後に臨床的に問題となるベースラインからの血圧変化は認められず、心電図評価でも特記すべき試験結果は認められなかった。

中止に至った有害事象が発現した被験者はいなかった。死亡やその他の重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.1.3 結論

カボザンチニブの C_{max} 及び AUC（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}）の幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）の 90%CI は、80%～125%の許容範囲内に収まらなかった。C_{max} 及び AUC は、食後投与時に空腹時投与と比較してそれぞれ 41%及び 57%の中程度の増加を示した。t_{max} の中央値は、食後投与の方が長かった（空腹時：4 時間、食後：6 時間）。

健康成人において、食後投与と空腹時投与ともに本剤の忍容性は良好であった。死亡、その他の重篤な有害事象、有害事象による中止又は Grade 3/4 の有害事象は認められなかった。有害事象の発現割合は食後投与と空腹時投与で同程度であり、各投与条件において 33 例（62.3%）で有害事象が報告された。有害事象は大部分が Grade 1 で、Grade 1 の発現割合は空腹時投与〔25 例（47.2%）〕と食後投与〔28 例（52.8%）〕で同程度であった。Grade 2 の発現割合は、空腹時投与〔8 例（15.1%）〕の方が食後投与〔5 例（9.4%）〕よりわずかに高かった。個々の有害事象の発現割合も、両投与条件は同程度（差が 5%未満）であったが、例外として下痢（11.3% vs 3.8%）が食後投与の方が空腹時投与より発現割合が高く、傾眠（7.5% vs 15.1%）、下腹部痛（0% vs 5.7%）、不正子宮出血（0% vs 5.7%）及び口腔咽頭痛（0% vs 5.7%）は食後投与の方が空腹時投与より発現割合が低かった。臨床検査及びバイタルサインには、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.2 海外第 1 相試験（XL184-010 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（参考）

治験の標題

A Phase 1, Open-Label, Randomized, Single-Dose, Two-Treatment, Two-way Crossover Bioequivalence Study of Cabozantinib (XL184) Tablet and Capsule Formulations in Healthy Adult Subjects

治験実施医療機関

[redacted]（米国）

公表文献

なし

試験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の完了日）

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.2.1 試験方法

2.7.6.2.1.1 試験の目的

［主目的］

健康成人に 140 mg を単回投与したときのカボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）の錠剤（被験製剤）とカプセル剤（対照製剤）の生物学的同等性を評価する。

注:本 2.7.6.2 項では、投与量及び製剤のカボザンチニブ含有量は遊離塩基重量で表記した。

［副目的］

健康成人に本剤の錠剤及びカプセル剤を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.2.1.2 試験デザイン

本試験は、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。

被験者を錠剤-カプセル剤又はカプセル剤-錠剤のいずれか一方の投与順序に 1：1 の比でランダムに割り付け、各投与期の Day 1（0 時点）に治験薬を投与した。本試験は以下で構成された。

- スクリーニング期：被験者から同意を取得するとともに、本試験に対する適格性を確認するスクリーニング評価を実施した。
- 投与期 1 及び投与期 2：各投与期の Day -1 の実施医療機関が指定した時刻に来院させ、Day 4 の朝に投与 72 時間後の手順が完了するまで入院させた。
- 休薬期:投与期 1 の治験薬投与から投与期 2 の治験薬投与までに少なくとも 30 日間の休薬期間を設けた。

・追跡調査期：投与期 2 の規定された最後の手順（Day 22）又は早期中止から 28 日後（±2 日）に、被験者に電話で連絡し、有害事象、併用薬及び全身状態について具体的な聞き取りを行った。

2.7.6.2.1.3 対象及び組入れ基準

18～55 歳の健康な成人の男女で、BMI が 18.0 以上 33.0 kg/m^2 以下である。

2.7.6.2.1.4 計画被験者数

最大 76 例の登録を予定し、解析評価可能である被験者数を 60 例以上とした。

2.7.6.2.1.5 治験薬、投与方法、投与量及び投与期間

治験薬：

・錠剤（被験製剤）：20 mg 錠及び 100 mg 錠

・カプセル剤（対照製剤）：20 mg カプセル及び 80 mg カプセル

錠剤投与では、本剤 140 mg（100 mg 錠 1 錠及び 20 mg 錠 2 錠）を 240 mL の水とともに空腹時に経口投与した。カプセル剤投与では、本剤 140 mg（80 mg カプセル 1 個及び 20 mg カプセル 3 個）を 240 mL の水とともに空腹時に経口投与した。

2.7.6.2.1.6 評価項目及び評価基準

［薬物動態］

本剤の血漿中薬物動態解析のため、各投与期の治験薬投与前 15 分以内と投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、14、24、48、72、120、168、240、288、336、408、504 時間の時点で、各被験者から血液検体を採取した。Alturas Analytics 社（Moscow、Idaho、米国）がバリデートされた方法によりカボザンチニブ（未変化体）の血漿中濃度を測定した。本剤の血漿中薬物動態パラメータとしては、$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F の測定値を採用した。

［安全性］

安全性評価には有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び併用薬を含めた。治験責任医師が有害事象の重篤性、重症度及び治験薬との因果関係を評価した。

報告された有害事象は、すべて MedDRA 第 [redacted] 版を用いて標準的な用語に読み替え、SOC 別及び PT 別に集計した。

2.7.6.2.1.7 統計手法

［薬物動態］

すべての規定された濃度評価時点及び薬物動態パラメータについて、要約統計量（被験者数、算術平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最小値及び最大値など）を算出した。さらに、すべての規定された濃度評価時点並びに薬物動態パラメータの $AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} について幾何平均値を算出した。カボザンチニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを集計し、薬物動態解析対象集団のすべての被験者について投与別の一覧にした。除外した被験者は濃度及び薬物動態パラメータの一覧表には含めたが、要約統計量の算出からは

除外し、表にその旨を記載した。濃度の一覧表では、定量限界未満（BLQ）の値はすべて「BLQ」として表示し、適宜脚注を付した。薬物動態パラメータの算出では、BLQ の血漿中濃度は、最初の定量可能濃度までは 0 とし、それ以降は欠測とした。平均値及び個別値の濃度推移は線形及び片対数スケールで提示した。平均値の線形プロットは標準偏差を付記して又は付記せずに提示した。

生物学的同等性の評価は、自然対数変換した主要薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}）について統計解析モデル〔分散分析（ANOVA）〕を用いた比較の結果に基づいて行った。被験投与は錠剤の本剤 140 mg の経口投与、対照投与はカプセル剤の本剤 140 mg の経口投与とした。被験投与と対照投与の幾何最小二乗平均値の差とその 90%CI を算出した。幾何最小二乗平均値の差とその 90%CI の差を逆変換（指数変換）することにより、対照投与に対する被験投与の比〔幾何平均値の比（GMR）〕の点推定値と GMR の 90%CI を算出した。

［安全性］

各製剤の投与及び全体の有害事象の発現例数及び有害事象の発現件数を PT 別に要約した。安全性データは投与製剤別及び評価時点別に要約した。定量的な安全性データについては、記述統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値及び被験者数）を算出し、定性的な安全性データについては、区分ごとの頻度を集計して提示した。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図については、実測値とベースラインからの変化をまとめた要約表を提示した。

基準値を逸脱した臨床検査値及び再検査によるすべての測定値を一覧にして提示した。さらに、臨床検査値及び心電図について投与前値から投与後値への変化をまとめたシフトテーブルを提示した。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

計 77 例が本試験に登録され、74 例（96%）が投与期 1 を完了し、72 例（94%）が投与期 1 と投与期 2 の両方を完了した。錠剤及びカプセル剤はそれぞれ 75 例（97%）に投与され、両製剤を投与された被験者は 73 例（95%）であった。

安全性の解析対象は 77 例全例（錠剤投与 75 例、カプセル剤投与 75 例）とした。カボザンチニブ（未変化体）の血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータの解析対象については、77 例のうち、両投与期を完了しなかった 4 例を除外した。投与期 2 の最後の 3 回の採血を完了しなかった 1 例は解析対象に含めた。また、投与期 2 の投与前の血漿中薬物濃度が C_{max} の 5%を上回った 1 例を除外した。したがって、血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータの解析対象は 72 例であった。

2.7.6.2.2.2 被験者背景

本試験に登録された 77 例のうち 58%が女性、42%が男性であった。大半の被験者は白人（96%）で、ヒスパニック系又はラテン系（75%）であった。平均年齢は 39.3 歳、BMI の平均値は 26.753 kg/m^2 であった。

2.7.6.2.2.3 有効性の評価

本試験では有効性を評価しなかった。

2.7.6.2.2.4 薬物動態の評価

錠剤投与及びカプセル剤投与で本剤 140 mg を投与したときのカボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　錠剤及びカプセル剤を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の比較（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	幾何最小二乗平均値 被験投与 (N=72)	幾何最小二乗平均値 対照投与 (N=72)	幾何平均値の比 (%) （被験投与／対照投与）	90%CI	p 値	被験者内 %CV
C_{max} (ng/mL)	601.580	506.817	118.70	107.02 - 131.65	0.0074	38.54
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	59437.04	54913.22	108.24	100.38 - 116.71	0.0842	27.57
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	56271.18	51980.35	108.25	100.40 - 116.73	0.0837	27.58

C_{max}：最高血漿中濃度、$AUC_{0\text{-}t}$：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、CI：信頼区間、%CV：変動係数
被験投与（錠剤投与）：錠剤 140 mg（100 mg 錠 1 個及び 20 mg 錠 2 個）を経口投与
対照投与（カプセル剤投与）：カプセル剤 140 mg（80 mg カプセル 1 個及び 20 mg カプセル 3 個）を経口投与
Source: 総括報告書　Table 8

$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値は錠剤とカプセル剤で同程度（差が 10%未満）であり、幾何平均値の比の 90%CI はどちらの AUC についても推奨される生物学的同等性の判定基準（80%～125%）の範囲内であった。C_{max} の幾何最小二乗平均値は、錠剤投与の方がカプセル剤投与より約 19%高く、幾何平均値の比の 90%CI は上限（131.65%）が 80%～125%の範囲を外れていた。

2.7.6.2.2.5 安全性の評価

いずれの製剤も忍容性は概ね良好であった。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象は 4 例に発現した。2 例は錠剤投与で、うち 1 例は中等度の薬物過敏症（治験薬に対するアレルギー反応）、もう 1 例は軽度の紅斑性皮疹により中止となった。他の 2 例はカプセル剤投与で、うち 1 例は中等度の好中球数減少、もう 1 例は重度の CK 増加による中止であった。薬物過敏症、紅斑性皮疹及び好中球数減少は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定され、CK 増加は治験薬との因果関係なしと判定された。試験中止に至った有害事象はすべて消失した。

有害事象の発現割合は、錠剤（33 例、44%）とカプセル剤（31 例、41%）で同程度であった。主な有害事象（全体での発現割合が 10%以上）は、頭痛（10 例、13%）、上気道感染（9 例、12%）及び浮動性めまい（8 例、10%）であった。個々の有害事象の発現割合は、頭痛が錠剤（3 例、4%）よりカプセル剤（8 例、11%）で多く認められたが、その他の有害事象は両製剤で同程度であり、発現割合の差は 3%以下であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、全体で 20 例（26%）で報告された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の全体的な発現割合は、カプセル剤（11 例、15%）

の方が錠剤（14 例、19%）よりもわずかに低かった。治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象は、浮動性めまい（6 例、8%）、頭痛（5 例、6%）、悪心（3 例、4%）、疲労（3 例、4%）及び傾眠（3 例、4%）であった。治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象の発現割合は両製剤で同程度であった。

いずれの製剤も有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重度の有害事象は、錠剤投与の 1 例（1%）（リパーゼ増加）、カプセル剤投与の 4 例（5%）（2 例で CK 増加、各 1 例でリパーゼ増加及び嘔吐）に発現した。前述のとおり、カプセル剤投与後に重度の CK 増加が認められた 1 例は試験を中止した。重度の有害事象はすべて消失し、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。

注目すべき臨床検査所見として、前述のとおり、1 例に中等度の好中球数減少（カプセル剤投与）、2 例（錠剤及びカプセル剤投与各 1 例）に重度のリパーゼ増加が認められた。

バイタルサイン及び心電図の評価では臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2.7.6.2.3 結論

本剤の錠剤及びカプセル剤を 140 mg 単回投与したときの曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は両製剤で同程度であり、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} については、カプセル剤に対する錠剤の幾何平均値の比の 90%CI が生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内であった。しかし、C_{max} については、幾何平均値の比の 90%CI の上限が 80%～125%の範囲を外れていた。AUC 関連のパラメータは生物学的同等性の基準を満たしたが、C_{max} 関連のパラメータは生物学的同等性の基準を満たさず、被験者内変動が大きかった（38.5%）。

本試験で、健康成人に本剤の錠剤を 140 mg 単回投与したときの忍容性は、カプセル剤を 140 mg 単回投与したときと同様に良好であった。

2.7.6.3 海外第 1 相試験（XL184-016 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-2（参考）

治験の標題

A Phase 1, Open-Label, Randomized, Single-Dose, Two-Treatment, Two-way Crossover Bioequivalence Study of XL184 (Cabozantinib) Capsules in Healthy Adult Subjects

治験実施医療機関

[redacted]（米国）

公表文献

なし

試験期間

最初の被験者の登録日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の初回来院日）
最後の被験者の完了日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（電話による最後の追跡調査日）

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.3.1 試験方法

2.7.6.3.1.1 試験の目的

［主目的］

健康成人を対象として、カボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）の 2 種類の結晶形を含有するカプセル剤〔[redacted] 結晶形と [redacted] 結晶形の混合比が約 1：1 の混合物（被験製剤）〕と主に [redacted] 結晶形を含有するカプセル剤（対照製剤）を投与したときの生物学的同等性を検討する。

［副目的］

健康成人に 2 種類の本剤のカプセル剤を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.3.1.2 試験デザイン

本試験は、第 1 相非盲検ランダム化単回投与 2 剤 2 期クロスオーバーによる生物学的同等性試験である。

被験者を被験製剤-対照製剤又は対照製剤-被験製剤のいずれか一方の投与順序に 1：1 の比でランダムに割り付け、各投与期の Day 1（0 時点）に治験薬を投与した。本試験は以下で構成された。

・スクリーニング期：被験者の試験参加の適格性を判定するための評価を実施した。
・投与期 1 及び投与期 2：各投与期の Day -1 に被験者を実施医療機関に来院させ、各投与期の Day 5 の午前に予定された投与後手順をすべて完了するまで入院させた。投与期 1

の Day 6、7、8、11、13、15、18 及び 22 と投与期 2 の Day 6、7、8、11、13、15、18、21 及び 22 の午前に被験者を再度来院させた。投与期 2 の最終手順又は早期中止から 28 日後に被験者の追跡調査（電話連絡）を実施した。

・休薬期：投与期 1 の治験薬投与から投与期 2 の治験薬投与までに少なくとも 28 日間の休薬期間を設けた。

2.7.6.3.1.3 対象及び組入れ基準

18～55 歳の健康な成人男女で、BMI が 18.0 以上 33.0 kg/m^2 以下である。

2.7.6.3.1.4 計画被験者数

予定被験者数 56 例

2.7.6.3.1.5 治験薬、投与方法、投与量及び投与期間

治験薬：

・被験製剤：本剤の [redacted] 結晶形と [redacted] 結晶形の比率が約 1：1 の混合物を 80 mg 含有する硬ゼラチンカプセル剤

・対照製剤：本剤の主に [redacted] 結晶形を 80 mg 含有する硬ゼラチンカプセル剤

各投与期の Day 1 の 0 時点で、被験製剤又は対照製剤 1 カプセル（80 mg）を 240 mL の水とともに経口投与した。

注：本 2.7.6.3 項では、投与量及び製剤のカボザンチニブ含有量は遊離塩基重量で表記した。

2.7.6.3.1.6 評価項目及び評価基準

［薬物動態］

本剤の血漿中薬物動態解析のため、各投与期の投与前、及び投与後 504 時間（21 日）までの各規定時点に各被験者から血液検体を採取した。カボザンチニブ（未変化体）の血漿中濃度から標準的なノンコンパートメント解析の薬物動態パラメータ（AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、C_{max}、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V/F など）を算出した。生物学的同等性評価のための主要評価項目は AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の対照製剤に対する被験製剤の比の 90%CI とした。

［安全性］

安全性評価には、有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び併用薬を含めた。治験責任医師が有害事象の重篤性、重症度及び治験薬との因果関係を評価した。重症度は、NCI CTCAE 第 [redacted] 版の定義に従った。

報告された有害事象は、すべて MedDRA 第 [redacted] 版を用いて標準的な用語に読み替え、SOC 別及び PT 別に集計した。

2.7.6.3.1.7 統計手法

［薬物動態］

記述統計量を用いて製剤別に薬物動態パラメータを要約した。投与順序、投与及び時期を固定効果、投与順序内でネストした被験者を変量効果としてモデルに組み込み、自然対数変

換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）について〔分散分析（ANOVA）〕を行い、本剤の 2 種類のカプセル剤（被験製剤と対照製剤）の生物学的同等性を比較した。薬物動態パラメータ AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}の幾何平均値の比の 90%CI が 80%～125%の範囲内に収まった場合に、2 種類のカプセル剤は生物学的に同等と結論した。さらに、両投与期を完了したすべての被験者（投与前の濃度がC_{max}の 5%を上回った被験者を含む）を対象として生物学的同等性に関する追加解析を実施した。

［安全性］

有害事象及びその他の安全性データは、記述統計量を用いて MedDRA の SOC 別及び PT 別に要約し、適宜一覧にして提示した。臨床検査値はベースライン後の変化量の評価が可能になる形で提示した。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

計 53 例が本試験に登録され、52 例（98.1%）が投与期 1 を完了し、46 例（86.8%）が投与期 2 と 28 日間の追跡調査を完了した。被験製剤は 51 例（96.2%）に、対照製剤は 49 例（92.5%）に投与され、両製剤を投与された被験者は 47 例（88.7%）であった。

治験薬が少なくとも 1 回投与された 53 例全例（被験製剤 51 例、対照製剤 49 例）を安全性解析対象集団とした。カボザンチニブ（未変化体）の薬物動態パラメータの解析対象については、両製剤を投与された 47 例のうち、投与期 2 の投与前の血漿中薬物濃度がC_{max}の 5%を上回った 4 例（被験製剤及び対照製剤各 2 例）を除外した計 43 例であった。

2.7.6.3.2.2 被験者背景

本試験に登録された 53 例のうち 52.8%が男性、47.2%が女性であった。大半の被験者は白人（81.1%）で、ヒスパニック系又はラテン系（79.2%）であった。平均年齢は 37.9 歳、BMI の平均値は 26.56 kg/m^2 であった。

2.7.6.3.2.3 有効性の評価

本試験では有効性を評価しなかった。

2.7.6.3.2.4 薬物動態の評価

被験製剤及び対照製剤で本剤 80 mg を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要約を表 2.7.6.3-1 に、生物学的同等性の評価結果を表 2.7.6.3-2 に示した。

カボザンチニブの薬物動態パラメータ（t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V/F）は、両カプセル剤（被験製剤及び対照製剤）で同程度であると考えられた。両製剤の間で、AUC 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（各パラメータの幾何平均値の比の 90%CI が 80%～125%の範囲内）を満たした。一方、C_{max}は 90%CI の上限値（128.3%）が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の限界値をわずかに上回り、生物学的同等性の判定基準を満たさなかった。

表 2.7.6.3-1　被験製剤及び対照製剤を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要約（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	被験製剤 被験投与、n=43			対照製剤 対照投与、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_{0-t}, h*ng/mL	32400	13500	42	29600	11300	38
AUC_{0-24}, h*ng/mL	4370	2090	48	3980	2190	55
AUC_{0-inf}, h*ng/mL	34700	15500	45	31300	12200	39
k_{el}, 1/h	0.00664	0.00200	30	0.00673	0.00180	27
$t_{1/2}$, h	114	37.0	32	111	33.3	30
CL/F, L/hr	3.44	1.52	44	3.72	1.61	43
V/F, L	556	313	56	593	299	50

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-24}：0 から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-t}：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、k_{el}：見かけの終末消失相の消失速度定数、$t_{1/2}$：見かけの終末消失相の消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V/F：終末消失相における見かけの分布容積、SD：標準偏差、CV%：変動係数
被験投与：本剤 80 mg（80 mg カプセル 1 個）を経口投与
対照投与：本剤 80 mg（80 mg カプセル 1 個）を経口投与
a t_{max} の中央値［範囲］で提示した。
Source: 総括報告書　Table 11

表 2.7.6.3-2　生物学的同等性の評価（薬物動態解析対象集団）

	幾何最小二乗平均値 被験投与（n=43）	幾何最小二乗平均値 対照投与（n=43）	幾何平均値の比（%）（被験投与／対照投与）	比の 90%CI	被験者内変動（CV%）
C_{max}	282	248	113.71	100.77 - 128.30	34.12
AUC_{0-t}	29700	27700	107.36	98.40 - 117.14	24.30
AUC_{0-inf}	31600	29200	108.09	98.94 - 118.09	24.68

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、CI：信頼区間、CV%：変動係数
被験投与：本剤 80 mg（80 mg カプセル 1 個）を経口投与
対照投与：本剤 80 mg（80 mg カプセル 1 個）を経口投与
被験者内変動（%CV）= $\sqrt{\exp(\sigma_w^2) - 1}$ 。ここで σ_w^2 は、SAS の PROC MIXED プロシジャを用いた対数変換値に対する混合モデルから算出した被験者内変動とする。
Source: 総括報告書　Table 12

両投与期を完了したすべての被験者（投与前の血漿中カボザンチニブ濃度が C_{max} の 5%を上回った被験者を含む）（n=47）を対象として行った生物学的同等性に関する追加の評価結果は、当初計画した生物学的同等性評価（n=43）の結果と一致していたが、90%CI の上限値は 128.30%から 126.01%に低下した（表 2.7.6.3-3 参照）。

また、本試験の投与期間を一方だけでも完了したすべての被験者（投与前の血漿中カボザンチニブ濃度が C_{max} の 5%を上回った被験者を含む）（n=53）を対象として行った生物学的同等性に関する追加の評価結果では、被験製剤と対照製剤の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比の 90%CI はいずれも 80%～125%の範囲内に収まった。

表 2.7.6.3-3　生物学的同等性の追加評価（薬物動態解析対象集団）

	幾何最小二乗平均値 被験投与 (n=47[a])	幾何最小二乗平均値 対照投与 (n=47[a])	幾何平均値の比（%）（被験投与／対照投与）	比の 90%CI	被験者内変動（CV%）
C_{max}	276	247	111.59	98.82 - 126.01	36.11
AUC_{0-t}	30200	28200	107.06	98.46 - 116.40	24.46
AUC_{0-inf}	32300	30000	107.97	99.20 - 117.52	24.79

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、CI：信頼区間、CV%：変動係数
被験投与：本剤 80 mg（80 mg カプセル 1 個）を経口投与
対照投与：本剤 80 mg（80 mg カプセル 1 個）を経口投与
被験者内変動（%CV）= $\sqrt{\exp\ (\sigma\ ^{2}_{w}) - 1}$ 。ここで σ^2_w は、SAS の PROC MIXED プロシジャを用いた対数変換値に対する混合モデルから得た被験者内変動とする。
a 両投与期を完了したすべての被験者（投与前の血漿中カボザンチニブ濃度が Cmax の 5%を上回った被験者を含む）
Source: 総括報告書　Table 13

2.7.6.3.2.5 安全性の評価

本試験の期間中、53 例中 30 例（56.6%）に有害事象が発現した。有害事象の発現割合は被験製剤（24 例、47.1%）の方が対照製剤（20 例、40.8%）よりも高かった。本試験中に、死亡、その他の重篤な有害事象又はその他の重大な有害事象の報告はなかった。

主な有害事象は、頭痛（8 例、15.1%）、背部痛（7 例、13.2%）及び不正子宮出血（4 例、7.5%）であった。不正子宮出血は、被験製剤（0 例、0%）の方が対照製剤（4 例、8.2%）より発現割合が低く、すべての被験者が介入なしで後遺症なく回復した。その他の有害事象はすべて、被験製剤と対照製剤の発現割合の差が 5%未満であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例で認められ、顔面骨骨折が投与期 1（被験製剤）の Day 25 に報告された。休薬期中に発現したこの中等度の有害事象は、治験薬との因果関係なしと判定された。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、全体で 14 例（26.4%）で報告された。製剤ごとの発現割合は、被験製剤（9 例、17.6%）の方が対照製剤（12 例、24.5%）より低かった。治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象は、不正子宮出血（4 例、7.5%）、頭痛（3 例、5.7%）及び月経困難症（3 例、5.7%）であった。不正子宮出血は、被験製剤（0 例、0%）の方が対照製剤（4 例、8.2%）より発現割合が低く、その他の有害事象はすべて、被験製剤と対照製剤の発現割合の差が 5%未満であった。

中等度（Grade 2）の有害事象は、全体で 8 例（15.1%）に発現し、うち 5 例（9.8%）は被験製剤、5 例（10.2%）は対照製剤での発現であった。これらのうち、3 例で発現した有害事象〔月経困難症（1 例）及び好中球減少症（2 例）〕は治験薬との因果関係が否定できない、5 例で発現した有害事象〔アトピー性皮膚炎、眼外傷、顔面骨骨折、尿路感染、カンジダ症、疲労、傾眠及び眼充血（各 1 例）〕は治験薬との因果関係なしと判定された。

注目すべき臨床検査所見は、7 日後の再検査時に介入なしで後遺症なく回復した一過性かつ Grade 4 の CK 値異常 1 件と Grade 2 の好中球減少症 2 件のみで、これらも安全性上の大きな問題となるものではなかった。

被験製剤又は対照製剤の投与後のいずれの評価時点でも、体重に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。1 例で、Day 29 に治験実施計画書に規定された範囲を逸脱する BMI 値が認められ、この被験者では投与期 2 を実施しなかった。

被験製剤又は対照製剤の投与後のいずれの評価時点でも、血圧に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。1 例で、投与期 2 の投与前日の来院時に治験実施計画書に規定された範囲を逸脱した問題となる脈拍数増加が認められた。この被験者は試験を中止し投与期 2 を実施しなかった。心電図評価については、被験製剤及び対照製剤のいずれも特筆すべき所見は認められなかった。

2.7.6.3.3 結論

被験製剤（本剤の [redacted] 結晶形と [redacted] 結晶形の比率が約 1：1 の混合物を 80 mg 含有するカプセル剤）及び対照製剤（本剤の主に [redacted] 結晶形を 80 mg 含有するカプセル剤）の間で、AUC 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（各パラメータの幾何平均値の比の 90%CI が 80%～125%の範囲内）を満たした。C_{max} は 90%CI の上限値（128.3%）が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の限界値をわずかに上回り、生物学的同等性の判定基準を満たさなかった。

両投与期を完了したすべての被験者（投与前の血漿中カボザンチニブ濃度が C_{max} の 5%超であった被験者を含む）（n=47）を対象として行った生物学的同等性に関する追加の統計学的評価の結果は、当初計画した生物学的同等性評価（n=43）の結果と一致していたが、90%CI の上限値は 128.3%から 126.01%に低下した。

この結果は、評価可能となった被験者の数が当初の登録例数に基づく想定よりも少なかったことによる統計学的検出力の不足を反映したものと考えられる。本試験の被験者数の計算では、被験者内変動を 32%と仮定し、約 44 例の被験者数では 2 種類のカプセル剤の生物学的同等性を示すための検出力が 80%になると判断した。被験製剤及び対照製剤に対する本剤の C_{max} の被験者内変動が大きかった（%CV>34%）。投与内の被験者内変動は評価しなかった。被験者内変動が大きい（%CV>30%）ことが示されている製剤の生物学的同等性試験では、より広い C_{max} の許容基準が採用されている。本剤はがん患者には連日投与され、見かけの血漿中半減期が長い（約 100 時間）ことが示されていることから、単回投与による本生物学的同等性試験で C_{max} の 90%CI の上限値（128.3%）が許容可能な生物学的同等性（125%）をわずかに逸脱したことは、定常状態の血漿中薬物動態について、2 種類の本剤の結晶形を含有するカプセル剤間に臨床的に意味のある差は存在しないことを示唆している。

健康成人における 2 種類の本剤カプセル（被験製剤及び対照製剤）の忍容性は良好であった。死亡又はその他の重篤な有害事象は認められず、1 例が治験薬との因果関係なしと判定された有害事象により試験を中止した。有害事象の発現割合は被験製剤（24 例、47.1%）の方が対照製剤（20 例、40.8%）よりも高かった。対照製剤（4 例、8.2%）の方が被験製剤（0 例、0%）より発現割合が高かった不正子宮出血を除き、被験製剤と対照製剤の間でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合の差は 5%未満であった。血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査では、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.4 海外第 1 相試験（XL184-012 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（参考）

治験の標題

A Phase 1 Mass Balance Study of XL184 (L-Malate Salt) Following a Single 175 mg Oral Administration of [^{14}C]-XL184 (100 μCi) in Healthy Male Subjects

治験実施医療機関

[redacted]（米国）

公表文献

なし

試験期間

最初の被験者の登録日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最後の被験者の完了日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最後の来院日）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（電話による最後の追跡調査日）

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.4.1 試験方法

2.7.6.4.1.1 試験の目的

［主目的］

いずれも健康男性を対象として、1）[^{14}C]-カボザンチニブ（100 μCi）を含有するカボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）140 mg を単回経口投与したときの ^{14}C 放射能の尿中及び糞中排泄量の推移を検討する、2）投与量に占める割合として ^{14}C 放射能の回収率を検討する、3）治験薬投与後の評価時点で血漿中及び尿中のカボザンチニブとしての ^{14}C 放射能の割合を検討する、並びに 4）[^{14}C]-カボザンチニブ（100 μCi）を含有する本剤 140 mg を単回投与したときの安全性を評価する。

注：本 2.7.6.4 項では、カボザンチニブの投与量は遊離塩基重量で表記した。

［副目的］

1）健康男性に治験薬を単回経口投与したときの ^{14}C 放射能及びカボザンチニブの血漿中薬物動態を検討する、2）全血中の赤血球に結合した ^{14}C 放射能の割合の推移を検討する、並びに 3）血漿中及び尿中のカボザンチニブの主要な代謝物又は分解産物の産生量及び構造を推定する。

上述した薬物動態に関する目的のうち主目的 3）及び副目的 3）は、本試験報告書では扱っていない。

2.7.6.4.1.2 試験デザイン

本試験は、健康男性を対象とした第 1 相非盲検単回投与マスバランス試験である。次の 2 つの試験期間を設定した。

・スクリーニング期間：被験者の試験参加の適格性を判定するための評価を実施した。

・試験参加期間：Day -1（チェックイン日）に被験者が実施医療機関に入院し、Day 1（0 時点）に、本剤 140 mg〔[^{14}C]-カボザンチニブ（100 µCi）含有〕を単回経口投与した。当初は、Day 28 の朝の規定された手順をすべて完了するまで実施医療機関に入院することとした。なお、シンチレーションカウントの結果が得られている場合には、次の条件のいずれかを満たした被験者は Day 28 より前に退院できるものとした：1）投与された放射能の 90%以上が尿中及び糞中（該当する場合は嘔吐物も含める）に回収された場合、2）1 日あたりの放射能の総排泄量が 2 日連続で投与量の 1%以下となり、かつ投与された放射能の 85%以上が回収されている場合。ただし、Day 28 より前に退院した被験者は、規定された残りすべての薬物動態解析用採血及び Day 28 の安全性評価を受けるために再度来院することとした。Day 28 までに放射能の排出に関する基準を満たさなかった被験者は、更に最長 7 日間（Day 35 まで）引き続き実施医療機関に入院するか、又は自宅で尿及び便の採取を継続し、実施医療機関に検体を提出することとした。実際には複数の被験者が Day 35 でも放射能の排出に関する基準を満たさなかったことから、治験実施計画書を改訂し、被験者は試験を中止するか、又は更に 14 日間（Day 49 まで）検体を採取及び提出し、有害事象の調査を受けるかを選択することとした。Day 49 の規定された手順の終了後は、それまでに回収された総放射能の割合にかかわらず、すべての尿及び便検体の採取を中止した。

2.7.6.4.1.3 対象及び組入れ基準

19～55 歳の健康な成人男性で、スクリーニング及びチェックイン時のアミラーゼ値又はリパーゼ値が ULN 未満で、少なくとも隔日、1 日おきには便通があり、スクリーニング時に尿路閉塞又は排尿困難を示す所見が認められない。

2.7.6.4.1.4 計画被験者数

予定登録被験者数 8 例及び解析被験者数 8 例

2.7.6.4.1.5 治験薬、投与方法、投与量及び投与期間

[^{14}C]-カボザンチニブ（100 µCi）を含有する本剤の溶液を調製し、投与溶液とした。各投与溶液の放射能含有量（シンチレーションカウント）、放射化学的純度及びカボザンチニブ濃度を分析した。

Day 1 の 0 時点で実施医療機関のスタッフが投与溶液を単回経口投与した。投与にはシンチレーションバイアルを用い、投与後にシンチレーションバイアル内を室温の蒸留水で 3 回洗浄し、その洗浄液も被験者に投与した。投与後には、各投与バイアルの残留放射能を測定した。放射能標識した本剤の投与溶液、洗浄液及び投与時に摂取させる水（洗浄液以外）を含めた投与する液体の総量は各被験者間で等しくなるよう設定した。

2.7.6.4.1.6 評価項目及び評価基準

［薬物動態］

投与後の規定した時点で血液、尿及び便を採取した。

必要なデータが得られた場合は、血漿中及び全血中の放射能データから標準的なノンコンパートメント解析の薬物動態パラメータ〔linear trapezoidal summation 法で算出した AUC_{0-t}（t は最終測定可能時点）、AUC_{0-24}、AUC_{0-72} 及び AUC_{0-inf}、C_{max}、t_{max}、時間曲線に対する終末相線形部分の対数濃度の線形回帰を用いて算出した k_{el}、$ln(2)/k_{el}$ として算出した $t_{1/2}$ など〕を算出したほか、カボザンチニブ及び／又は代謝物の血漿中濃度から標準的なノンコンパートメント解析の薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-24}、AUC_{0-inf}、C_{max}、t_{max}、k_{el} 及び $t_{1/2}$ など）を算出した。

必要なデータが得られた場合は、カボザンチニブ及び代謝物の尿中濃度から薬物動態パラメータ〔C_{urine}、各採取間隔の排泄量（C_{urine}×尿量として算出）、腎クリアランス、尿中累積排泄量、採取間隔の尿中回収率、尿中累積回収率など〕を算出した。また、カボザンチニブ及び代謝物の糞便中濃度から薬物動態パラメータ〔C_{feces}、各採取間隔の排泄量（C_{feces}×便重量として算出）、糞中累積排泄量、採取間隔の糞中回収率、及び糞中累積回収率〕も算出した。

マスバランスは、尿中及び糞中の総放射能回収率として算出した。マスバランスの算出に際しては、放射能の投与量は、投与溶液中の総放射能から嘔吐（該当する場合）や投与バイアルへの吸着などにより失われた放射能を差し引いた量と定義した。

全血中の赤血球に結合した放射能の割合（ETR：全血を採取する評価時点のみ算出した）を経時的に検討するために、以下を算出した。

・特定の比較時点におけるヘマトクリット補正後の全血中と比較した血漿中 ^{14}C 放射能量（ETR=Xe/Xb=1-[Cp×(1-Hct)/Cb]、ここで Xe 及び Xb はそれぞれ赤血球中及び血漿中の放射能量を指す）。この計算では、Day -1、2 及び 4 のヘマトクリット値を平均して使用した。

［安全性］

安全性評価には、有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び併用薬を含めた。治験責任医師が有害事象の重篤性、重症度及び治験薬との因果関係を評価した。

報告された有害事象は、すべて MedDRA 第 [redacted] 版を用いて標準的な用語に読み替え、SOC 別及び PT 別に集計した。重症度は、NCI CTCAE 第 [redacted] 版の定義に従った。

2.7.6.4.1.7 統計手法

［薬物動態］

上記の薬物動態パラメータを記述統計量（例：平均値、中央値、標準偏差、変動係数、平均値の標準誤差、幾何平均値、最小値、最大値、被験者数）を用いて要約した。推測統計量は算出しなかった。

［安全性］

有害事象及びその他の安全性データを要約し、適宜一覧にして提示した。臨床検査値はベースライン後の変化量の評価が可能になる形で提示した。安全性データの正式な解析は実施しなかった。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

8 例が本試験に登録され、治験薬の投与を受け、Day 28 及び Day 35 の手順を完了した。うち 1 例は Day 37 の検体採取後に同意を撤回し、Day 49 の手順を完了したのは 7 例であった。これら 7 例中 1 例は、最後の 14 日間の延長期間中に自宅で採取することを選択した。

2.7.6.4.2.2 被験者背景

本試験では男性のみで、8 例の平均年齢は 34.3 歳であり、BMI の平均値は 25.5 kg/m^2 であった。

2.7.6.4.2.3 有効性の評価

本試験では有効性を評価しなかった。

2.7.6.4.2.4 薬物動態の評価

（1）放射能の回収率

健康男性に本剤 140 mg〔[^{14}C]-カボザンチニブ（100 μCi）を含有〕を単回経口投与したときの尿中及び糞中の総放射能累積回収率の要約を表 2.7.6.4-1 に示した。

投与後 48 日までの総放射能回収率の平均値は 81.09%であり、放射能は主に糞中（53.79%）に排出され、残りは尿中（27.29%）に排出された。なお、Day 28 での尿中及び糞中総放射能回収率は 1%未満であった。

表 2.7.6.4-1　健康男性に本剤 140 mg〔[^{14}C]-カボザンチニブ（100 μCi）を含有〕を単回経口投与したときの尿中及び糞中の総放射能累積回収率の要約（薬物動態解析対象集団）

総放射能累積回収率（投与量に占める割合%）（n=8）		
尿中	糞中	全体
27.29±4.65 (17%)	53.79±4.52 (8%)	81.09±1.56 (2%)

平均値±標準偏差（変動係数%）
Source: 総括報告書　Table 10

（2）血漿中及び全血中の放射能

健康男性に本剤 140 mg〔[^{14}C]-カボザンチニブ（100 μCi）を含有〕を単回経口投与したときの総放射能の血漿中及び全血中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.4-2 に示した。

単回経口投与後に血漿中及び全血中の放射能が最高となった時点は 2 時間後（中央値）であり、C_{max} の平均値はそれぞれ 2000 及び 1200 ngEq/mL であった。血漿中総放射能の消失半減期の平均値は 269 時間であった。血漿中全身曝露量（AUC_{0-24} 及び AUC_{0-72}）の平均値は全血中の約 1.6 倍であった。

表 2.7.6.4-2　健康男性に本剤 140 mg〔[^{14}C]-カボザンチニブ（100 μCi）を含有〕を単回経口投与したときの総放射能の血漿中及び全血中薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	血漿	全血	血漿／全血比（%）
C_{max}, ngEq/mL	2000±429 (21)	1200±243 (20)	167±12.4 (7)
t_{max}, h[a]	2.00 (1.00, 4.00)	2.00 (1.98, 2.00)	NA
AUC_{0-t}, h*ngEq/mL	259000±42700 (16)	54100±10300 (19)	487±73.3 (15)
AUC_{0-24}, h*ngEq/mL	31400±6380 (20)	19600±3780 (19)	160±6.65 (4)
AUC_{0-72}, h*ngEq/mL	89700±19000 (21)	54100±10300 (19)	165±11.1 (7)
AUC_{0-inf}, h*ngEq/mL	306000±59500 (19)	NR	NA
k_{el}, 1/h	0.00308±0.00182 (59)	NR	NA
$t_{1/2}$, h	269±93.2 (35)	NR	NA

平均値±標準偏差（変動係数%）
NR：報告不能（AUC_{0-inf}に対するAUC_{0-t}の比が 0.80 未満であったため）、NA：該当なし
C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-t}：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-24}：0 から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-72}：0 から 72 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、ngEq：総放射能量の測定又は算出に必要な本剤の遊離塩基換算量、k_{el}：見かけの終末消失相の消失速度定数、$t_{1/2}$：見かけの終末消失相の消失半減期
a 中央値（範囲）
Source: 総括報告書　Table 11

（3）赤血球及び全血中に認められた放射能

単回投与後 72 時間までの評価時点での、全血中の総放射能に対する赤血球中の総放射能の割合の平均値±標準偏差は 0.174±4.51%～12.3±3.71%であったことから、放射能は主に血漿中に分布し、赤血球への顕著な分布はみられないことが示された。

（4）カボザンチニブ及びその代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

健康男性に本剤 140 mg〔[^{14}C]-カボザンチニブ（100 μCi）を含有〕を単回経口投与した後に採取した血漿検体中のカボザンチニブ並びにその代謝物であるカボザンチニブの半二量体（half-dimer）、カボザンチニブ-N-オキシド体、カボザンチニブ硫酸体及びパラフルオロアニリン（p-FA）を、バリデートされた LC/MS/MS 法を用いて測定した。p-FA 濃度はすべての被験者の全評価時点で定量限界未満であった。カボザンチニブ並びにその代謝物であるカボザンチニブの半二量体、カボザンチニブ-N-オキシド体及びカボザンチニブ硫酸体の血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.4-3 に示した。

血漿中の主成分はカボザンチニブであり、本剤は経口投与後速やかに吸収され、比較的ゆるやかに排出された。単回経口投与後にカボザンチニブ、カボザンチニブ半二量体、カボザンチニブ-N-オキシド体及びカボザンチニブ硫酸体の平均血漿中濃度が最高となった時点は、それぞれ約 1.49、18.99、13.50 及び 24.00 時間（中央値）であり、C_{max}の平均値は、それぞれ 1250、52.9、118 及び 236 ng/mL であった。カボザンチニブ、カボザンチニブ半二量体、カボザンチニブ-N-オキシド体及びカボザンチニブ硫酸体の消失半減期の平均値はそれぞれ 102、91.8、89.2 及び 86.0 時間であった。

代謝物であるカボザンチニブ半二量体、カボザンチニブ-N-オキシド体及びカボザンチニブ硫酸体の親化合物カボザンチニブに対する曝露量比の平均値〔AUC_{0-t}（代謝物）/AUC_{0-t}（親化合物）〕は、それぞれ 9.93%、15.0%及び 42.9%であった。親化合物並びに代謝物であるカボザンチニブ半二量体、カボザンチニブ-N-オキシド体及びカボザンチニブ硫酸体の総曝露量に

対する曝露量比の平均値〔AUC_{0-t}（各分析対象物）/AUC_{0-t}（親化合物+測定した 3 種の代謝物）〕は、それぞれ 60.2%、5.97%、8.82%及び 25.0%であった。

表 2.7.6.4-3　健康男性に本剤 140 mg〔[^{14}C]-カボザンチニブ（100 µCi）を含有〕を単回経口投与したときのカボザンチニブ及び代謝物の血漿中薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	カボザンチニブ	カボザンチニブ半二量体	カボザンチニブ-N-オキシド体	カボザンチニブ硫酸体
C_{max}, ng/mL	1250±238 (19)	52.9±17.3 (33)	118±33.7 (28)	236±66.7 (28)
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)
AUC_{0-24}, h*ng/mL	14300±2600 (18)	1080±341 (32)	2030±682 (34)	3970±1350 (34)
AUC_{0-72}, h*ng/mL	35000±6770 (19)	3120±976 (31)	5610±1940 (35)	12600±4180 (33)
AUC_{0-t}, h*ng/mL	67200±6880 (10)	6540±1680 (26)	10100±3210 (32)	28900±10700 (37)
比[b], %	NA	9.93±3.20 (32)	15.0±3.80 (25)	42.9±14.4 (33)
比[c], %	60.2±7.05 (12)	5.97±1.91 (32)	8.82±1.48 (17)	25.0±6.60 (26)
AUC_{0-inf}, h*ng/mL	68000±6910 (10)	6770±1700 (25)	10300±3170 (31)	29500±10600 (36)
k_{el}, 1/h	0.00712±0.00176 (25)	0.00807±0.00218 (27)	0.00846±0.00256 (30)	0.00859±0.0022 (26)
$t_{1/2}$, h	102±23.3 (23)	91.8±25.4 (28)	89.2±29.2 (33)	86.0±24.3 (28)

平均値±標準偏差（変動係数%）
NA：該当なし
C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-t}：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-24}：0 から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-72}：0 から 72 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、k_{el}：見かけの終末消失相の消失速度定数、$t_{1/2}$：見かけの終末消失相の消失半減期
a 中央値（範囲）
b AUC_{0-t}（親化合物）に対する AUC_{0-t}（代謝物）の比
c AUC_{0-t}（親化合物+測定した 3 種の代謝物）に対する AUC_{0-t}（各分析対象物）の比
Source: 総括報告書　Table 13

2.7.6.4.2.5 安全性の評価

本試験中に、死亡、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象又はその他の重大な有害事象の報告はなかった。投与後 4 時間以内に嘔吐を発現した被験者もいなかった。

有害事象が 6 例（75%）に計 36 件発現した。3 例（37.5%）に発現した頭痛及び鼓腸を除き、すべて各 1 例に発現した。5 例（62.5%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。重症度は、治験薬との因果関係が否定できない 1 件の浮動性めまい〔中等度（Grade 2）〕を除き、すべて軽度（Grade 1）であった。多くの有害事象（31/36 件、86%）は発現後 1～3 日以内に消失した。

いずれの臨床検査値にも臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められなかった。バイタルサイン及び心電図評価についても試験結果に特筆すべき点は認められなかった。

2.7.6.4.3 結論

健康男性に本剤 140 mg〔[^{14}C]-カボザンチニブ（100 µCi）を含有〕を単回経口投与後 48 日までの総放射能回収率の平均値は 81.09%であった。放射能は主に糞中（53.79%）に排出され、残りは尿中（27.29%）に排出された。なお、Day 28 での尿中及び糞中総放射能回収率は 1%未満であった。

血漿中及び全血中の放射能が最高となった時点は 2 時間後（中央値）であり、血漿中総放射能の消失半減期の平均値は 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%以下であり、赤血球への顕著な分布はみられないことが示された。

治験薬の忍容性は良好であった。死亡、その他の重篤な有害事象、中止に至った有害事象又はその他の重大な有害事象は認められなかった。有害事象が 6 例（75%）に計 36 件発現したが、ほとんどが軽度（Grade 1）であった。臨床検査、バイタルサイン及び心電図評価についても特に安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.6.5 海外第 1 相試験（XL184-020 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-2（参考）

治験の標題

A Phase 1, Open-Label, Randomized, Single-Dose, Three-Treatment, Parallel Pharmacokinetic Study of Cabozantinib (XL184) Tablet Formulation Administered as a Single Oral Dose in Healthy Adult Subjects

治験実施医療機関

[redacted]（米国）

公表文献

なし

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.5.1 試験方法

2.7.6.5.1.1 試験の目的

［主目的］

健康成人を対象として 20、40 及び 60 mg のカボザンチニブリンゴ酸塩錠（以下、本剤）を単回投与したときの薬物動態及び用量比例性を評価する。

注:本 2.7.6.5 項では､投与量及び製剤のカボザンチニブ含有量は遊離塩基重量で表記した。

［副目的］

健康成人を対象として 20､40 及び 60 mg の本剤を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.5.1.2 試験デザイン

本試験は、本剤の 3 用量（20、40 及び 60 mg）とそれぞれの薬物動態パラメータとの関係を評価する第 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。

本試験では、被験者を本剤 20、40 又は 60 mg の錠剤を投与する 3 投与群のいずれかに 1：1：1 の比でランダムに割り付け、Day 1 に治験薬を単回投与した。

本試験は以下で構成された。

- スクリーニング期：被験者から同意を取得するとともに、本試験に対する適格性を確認するスクリーニング評価を実施した。
- 投与期：Day -1 の実施医療機関が指定した時刻に来院させ、Day 4 の午前に投与 72 時間後の手順が完了するまで入院させた｡被験者には予定された手順を受けるために Day 6、

8、11、15、18、21 及び 22 の午前に再度来院させた。規定来院時に、ランダムの薬物スクリーニング（コチニン以外）を 3 回実施した。

・追跡調査期：Day 22（又は早期中止時）の最終予定手順から 28 日後（±2 日）に、被験者に電話で連絡して、有害事象、併用薬及び全身状態について具体的な聞き取りを行った。試験期間を通して安全性のモニタリングを実施した。

2.7.6.5.1.3 対象及び組入れ基準

18～55 歳の健康な成人の男女で、BMI が 18.0 以上 33.0 kg/m^2 以下である。

2.7.6.5.1.4 計画被験者数

治験薬が投与され、薬物動態の評価が可能な被験者が少なくとも 18 例となるよう、各投与群 21 例、全体で 63 例を登録する計画とした。

2.7.6.5.1.5 治験薬、投与方法、投与量及び投与期間

治験薬：本剤の 20、40 又は 60 mg 錠

Day 1 の午前に本剤 20、40 又は 60 mg を約 240 mL の水とともに空腹時に単回投与した。

対照薬は設定しなかった。

2.7.6.5.1.6 評価項目及び評価基準

［主要評価項目］

本剤単回投与後の $AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max} 及び CL/F と本剤の用量（20、40 及び 60 mg）との関係を評価する。

［副次評価項目］

臨床検査値の評価に基づく有害事象の発現件数及び重症度、バイタルサイン、心電図、身体診察、併用薬、並びに有害事象の非自発的及び自発的報告とした。

薬物動態は、Worldwide Clinical Trials 社でバリデートされた方法により本剤の血漿中濃度を測定した。本剤の血漿中薬物動態パラメータは、$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F の測定値とした。

安全性評価には、有害事象、身体診察、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び併用薬を含めた。治験責任医師が有害事象の重篤性、重症度及び治験薬との因果関係を評価した。重症度は、NCI CTCAE 第 [redacted] 版の定義に従った。報告された有害事象は、すべて MedDRA 第 [redacted] 版を用いて標準的な用語に読み替え、SOC 別及び PT 別に集計した。

2.7.6.5.1.7 統計手法

［薬物動態］

すべての規定された濃度評価時点について、要約統計量（被験者数、算術平均値、標準偏差、変動係数、幾何平均値、中央値、最小値及び最大値など）を算出した。除外した被験者は濃度の一覧表には含めたが、要約統計量の算出からは除外した。

カボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータは投与量別に集計し、被験者及びパラメータごとの一覧に示した。カボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（被験者数、算術平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最小値及び最大値）を算出した。さらに、薬物動態評価可能集団について、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}の幾何平均値及び幾何変動係数を提示した。除外した被験者は薬物動態パラメータの一覧表には含めたが、要約統計量の算出からは除外した。

カボザンチニブのAUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}の用量比例性を評価した。用量比例性の評価は以下に詳述する線形用量比例性モデル（linear dose proportional model）及びパワーモデルに基づいて行った。線形用量比例性回帰（linear dose-proportional regression）及びパワーモデルの両方をグラフで提示した。

最初の手順として、用量とカボザンチニブの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）の関係をグラフを用いる方法及び記述統計量により検討した。薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）の見かけの用量線形性及び用量比例性をグラフを用いて上記のとおり評価した。さらに、パワーモデルを用いて、これらのパラメータの用量比例性を評価した。自然対数変換後の薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）と自然対数変換後の用量との線形関係を、自然対数変換後の用量を回帰共変量とする回帰モデルを当てはめることにより確認した。

用量依存的なパラメータについて、傾きがどれだけ 1 に近いかによって用量比例性の強さを判断した。

自然対数変換後の薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）と自然対数変換後の用量との関係は、まず二次効果に相当する用量対数変換値の 2 乗項をモデルに組み込んで検討した。二次効果が統計学的に有意でなかった場合は、モデルから用量対数変換値の 2 乗項を削除し、自然対数変換後の薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）と自然対数変換後の用量の線形関係を検討した。このモデルを用いて、自然対数変換後の薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）の傾きの 95%CI を算出した。上述した用量比例性の評価は、適切な線形混合効果モデルを用いて行った。

自然対数変換後の用量に対する自然対数変換後の薬物動態パラメータの傾きの 95%CI に 1 が含まれていた場合に、用量比例性があると結論した。

用量範囲にわたる CL/F の線形性は、線形回帰のグラフを用いる方法及び記述統計量により検討した。

［安全性］

治験薬投与後に発現した有害事象（治験薬投与後に発現又は悪化した有害事象と定義）について、発現割合別、最大重症度別及び治験薬との因果関係別に要約した。重篤な有害事象も同様の方法で要約した。これらの要約は投与量別のほか、被験者別でも提示した。重篤な有害事象、死亡のほか、有害事象により試験を中止した被験者で認められたすべての有害事象の一覧表も提示した。

臨床検査値、心電図及びバイタルサインは、ベースライン後の変化量の評価が可能になる形で提示した。

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.5-1 に示した。

計 63 例が本試験に登録され、63 例全例に治験薬が投与された。このうち、2 例が治験実施計画書違反（薬物スクリーニング陽性）により試験を中止し、試験の評価をすべて完了しなかった。1 例は追跡不能となり、他の 1 例は電話連絡による 28 日後の追跡調査を完了し、全体で 62 例が 28 日後の追跡調査を完了した。

中止した 2 例はいずれも必要とされた薬物動態解析用の検体採取を 80%以上完了したため、63 例全例のデータを薬物動態解析の対象とした。また、安全性解析対象集団も 63 例全例とした。

表 2.7.6.5-1　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

	投与群			
	1 (20 mg) N = 21	2 (40 mg) N = 21	3 (60 mg) N = 21	全体 N = 63
内訳	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
試験に登録	21 (100%)	21 (100%)	21 (100%)	63 (100%)
試験を完了	20 (95%)	21 (100%)	20 (95%)	61 (97%)
早期中止	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	2 (3%)
薬物／アルコール検査陽性	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	2 (3%)

投与群 1：Day 1 に本剤 20 mg 錠（20 mg 錠 1 個）を投与
投与群 2：Day 1 に本剤 40 mg 錠（40 mg 錠 1 個）を投与
投与群 3：Day 1 に本剤 60 mg 錠（60 mg 錠 1 個）を投与
Source: 総括報告書　Table 2

2.7.6.5.2.2 被験者背景

本試験に登録された 63 例のうち 48%が女性、52%が男性であった。大半の被験者は白人（98%）で、ヒスパニック系又はラテン系（78%）であった。平均年齢は 37 歳であり、BMI の平均値は 28 kg/m^2 であった。各投与群で男女比及び BMI の平均値は同程度（約±10%）であった。

2.7.6.5.2.3 有効性の評価

本試験では有効性を評価しなかった。

2.7.6.5.2.4 薬物動態の評価

カボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-2 に要約した。

各投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ の外挿部分は平均で $AUC_{0\text{-}t}$ の 5%～7%であった。薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}）の平均値の被験者内変動は、20 mg 投与後で 48%～72%、40 mg 投与後で 42%～56%、60 mg 投与後で 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 であったことから、各錠剤を投与した場合に C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の平均値の比が同程度になることが予測された。実際に認められた比は、C_{max} が 1：2.0：2.9、$AUC_{0\text{-}t}$ が 1：2.1：3.2、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 1：2.0：3.1 であり、

20、40 及び 60 mg の錠剤を単回投与したときの C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の平均値は用量に比例して増加することが示唆された。

t_{max} の中央値（3.00～4.00 時間）はすべての含量で同様であった。終末相 $t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F も大きな違いはなかったが、用量増加に伴って低下する傾向が認められた。この低下傾向は、被験者内変動が大きかったため統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.6.5-2　カボザンチニブの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

	投与群		
	1	2	3
	(20 mg)	(40 mg)	(60 mg)
薬物動態パラメータ	(N = 21[a])	(N = 21)	(N = 21[b])
	平均値 ± SD (CV%)	平均値 ± SD (CV%)	平均値 ± SD (CV%)
C_{max} (ng/mL)	117 ± 84.6 (72)	239 ± 134 (56)	343 ± 141 (41)
t_{max}[c] (hr)	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_{0-24} (ng*hr/mL)	1280 ± 751 (59)	2620 ± 1390 (53)	3880 ± 1300 (33)
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	9290 ± 4630 (50)	19800 ± 8270 (42)	29800 ± 11400 (38)
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	10400 ± 5030 (48)	21100 ± 8880 (42)	32100 ± 12400 (39)
$AUC_{\%extrap}$ (%)	6.98 ± 3.53 (51)	5.68 ± 3.24 (57)	5.66 ± 3.93 (70)
$t_{1/2}$ (hr)	131 ± 33.2 (25)	122 ± 27.4 (22)	111 ± 19.6 (18)
k_{el} (1/hr)	0.00567 ± 0.00151 (27)	0.00593 ± 0.00125 (21)	0.00642 ± 0.00113 (18)
CL/F (L/hr)	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)

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-24}：0 から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-t}：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、$AUC_{\%extrap}$：AUC 外挿分率、$t_{1/2}$：見かけの終末消失相の消失半減期、k_{el}：見かけの終末消失相の消失速度定数、CL/F：見かけの全身クリアランス、V_z/F：終末消失相における見かけの分布容積、SD：標準偏差、CV%：変動係数

投与群 1：Day 1 に本剤 20 mg 錠（20 mg 錠 1 個）を投与
投与群 2：Day 1 に本剤 40 mg 錠（40 mg 錠 1 個）を投与
投与群 3：Day 1 に本剤 60 mg 錠（60 mg 錠 1 個）を投与
a AUC_{0-inf}、$AUC_{\%extrap}$、k_{el}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F を除く（N=19）
b AUC_{0-inf}、$AUC_{\%extrap}$、k_{el}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F を除く（N=20）
c t_{max} については中央値（最小値、最大値）も提示した。
Source: 総括報告書　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の解析結果を表 2.7.6.5-3 に要約した。

本剤 20、40 及び 60 mg の錠剤を単回投与したとき、対数変換した本剤の用量に対して対数変換した C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} をプロットした際の傾きの 95%CI に 1 が含まれていた。対数変換した薬物動態パラメータの傾きの推定値より、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max} は用量に比例することが示唆された。

CL/F は、個別値のデータのばらつきから投与群間に違いがないことが示唆されたが、本剤の用量増加に伴いやや低下する傾向が認められた。回帰直線の明らかな下向きの傾きは、20 mg 群の 1 例の CL/F が極めて高値（20 mg 群の平均値の約 7 倍）であったことに起因する。したがって、この傾向は統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.6.5-3　用量比例性の解析結果（薬物動態解析対象集団）

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_{0-t} (ng*hr/mL)	1.1534	0.1562	0.8410 - 1.4658
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	1.1085	0.1632	0.7818 - 1.4353

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、CI：信頼区間
上記のデータは自然対数変換後のパラメータである。
SAS®の PROC MIXED を用いた以下の統計モデルを用いて用量比例性の検定を行った。
パラメータ＝α×用量$^{\beta}$。この式は ln(パラメータ)＝ln(α)+β[ln(用量)]と同等である。
傾きの 95%CI に 1 が含まれた場合に用量比例性を棄却しなかった。
Source: 総括報告書　Table 6

2.7.6.5.2.5 安全性の評価

健康成人男女に本剤 20、40 及び 60 mg を単回経口投与したときの忍容性は概ね良好であった。全体として新たな安全性シグナルは認められなかった。本試験の臨床検査、バイタルサイン、心電図検査又は身体診察において、被験者の安全に関する臨床的に重要な傾向は認められなかった。

本試験では、死亡、重篤な有害事象又は中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象は全体で 23 例（37%）に発現し、その内訳は 20 mg 群 6 例（29%）、40 mg 群 9 例（43%）、60 mg 群 8 例（38%）であった。45 件の有害事象のうち 44 件は軽度であり、40 mg 群で発現した 1 件が中等度（治験薬との因果関係なしと判定されたウイルス感染）であった。

主な有害事象は、全体で頭痛（5 例、8%）及び悪心（4 例、6%）であった。その他の有害事象は、いずれも全体で 2 例（3%）以下であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全体で 17 例に発現し、その内訳は、20 mg 群 2 例（10%）、40 mg 群 7 例（33%）、60 mg 群 8 例（38%）であった。

バイタルサイン関連の有害事象は 60 mg 群で 1 件（血圧上昇）に発現し、軽度で本剤との因果関係が否定できないと判定された。

2.7.6.5.3 結論

本剤 20、40 及び 60 mg を単回投与したときのカボザンチニブの C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の平均値は、用量に比例して増加した。対数変換した本剤の用量に対して対数変換した C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} 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_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の用量比例性が結論づけられた。錠剤のすべての含量で CL/F も同様であった。

健康成人の男女に本剤 20、40 及び 60 mg 錠を単回経口投与したときの忍容性は概ね良好であった。

2.7.6.6 海外第 1 相試験（XL184-003 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-1（参考）

治験の標題

A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics of XL184 (Cabozantinib) Capsules in Hepatic Impaired Adult Subjects

治験実施医療機関

Hunter Holmes McGuire VA Medical Center, Richmond, VA（米国）

公表文献

なし

試験期間

2012 年 1 月 ■ 日（最初の被験者の登録日）～2014 年 5 月 ■ 日（最後の被験者の完了日）

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.6.1 試験方法

2.7.6.6.1.1 試験の目的

［主目的］

肝機能障害を有する成人被験者にカボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）60 mg を単回経口投与したときの薬物動態を、年齢、性別、BMI 及び民族でマッチングした健康成人被験者と比較する。

注：本 2.7.6.6 項では、投与量及び製剤のカボザンチニブ含有量は遊離塩基重量で表記した。

［副目的］

肝機能障害を有する成人被験者及び健康成人被験者に本剤 60 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.6.1.2 試験デザイン

本試験は、肝機能障害を有する被験者及びマッチングした健康被験者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。本試験は以下の 4 期で構成された。

・スクリーニング期：被験者の適格性評価及びベースライン評価を実施した。本来院時に、被験者を肝機能障害の程度に応じて以下の投与群に分類した。

肝機能正常群（正常群）：健康な成人被験者
軽度肝機能障害群（CP-A 群）：Child-Pugh 分類 A（スコア 5～6）
中等度肝機能障害群（CP-B 群）：Child-Pugh 分類 B（スコア 7～9）
重度肝機能障害群（CP-C 群）：Child-Pugh 分類 C（スコア 10～15）

・チェックイン期：Day -1 に被験者を実施医療機関に入院させた。この来院時に、肝機能障害の分類を含めて適格性を再評価した。
・投与期：すべての被験者に対し、Day 1（0 時点）に本剤 60 mg を単回経口投与した。10 時間以上の絶食後、240 mL の水とともに投与し、投与後も 4 時間以上絶食とした。投与後約 4 時間及び 9 時間の時点で標準食を、約 12～13 時間の時点で夜食を提供した。その後の入院中は適切な食事を提供した。Day 5 の朝、96 時間の投与後手順が終了するまで被験者を入院させた。また、Day 6、8、11、15、19、21、22 の朝に来院させ、予定された手順を実施した。
・追跡調査期：予定された最後の手順又は早期中止から 28 日（±2 日）後に、電話で被験者に連絡し、有害事象、併用薬及び全身状態に関して具体的な調査を行った。

本試験は 2 つのステージに分割された。ステージ 1 では、CP-A 群及び CP-B 群各 6 例と、肝機能が正常なマッチングした健康被験者の対照群とを比較した。この時点で、ステージ 2 における CP-C 群の登録に関して、コホート評価委員会が評価し、ステージ 1 の評価結果、ステージ 2 の実施可能性及び安全性に基づき、ステージ 1 で完了することとした。これにより、CP-C 群の被験者は募集しなかった。CP-C 群への登録がなかったことから、治験実施計画書に従い、CP-A 群及び CP-B 群に各 2 例、肝機能正常群にマッチングした被験者を追加登録して、本試験の登録を完了した。

2.7.6.6.1.3 対象及び組入れ基準

18～70 歳で、スクリーニング期及びチェックイン期の 12 誘導心電図で臨床的に重大な異常がみられない被験者。肝機能障害群（CP-A 群～CP-C 群）の被験者は、スクリーニング期及びチェックイン期に肝硬変の臨床診断に一致する身体的徴候、肝硬変を示す過去の肝生検結果、又は肝硬変に一致する肝臓画像検査（CT、超音波、MRI）及び臨床検査の結果を有しており、軽度、中等度又は重度の肝機能障害〔それぞれ、Child-Pugh 分類 A（スコア 5～6）、B（スコア 7～9）、C（スコア 10～15）〕を有している被験者とした。なお、スクリーニング期及びチェックイン期に、試験登録前 3 ヵ月以内の Stage III 以上の脳症の症状又は既往のある被験者、重度腹水の臨床所見のある被験者、門脈大循環シャントの既往のある被験者、並びにプロトロンビン時間国際標準比が 3 を上回る被験者は除外した。肝機能正常群の被験者は、スクリーニング期及びチェックイン期の既往歴、診察、バイタルサイン、心電図及び臨床検査結果から判定した。

2.7.6.6.1.4 計画被験者数

肝機能障害群最大 21 例（CP-A 群及び CP-B 群各 6～8 例、CP-C 群最大 6 例）と、肝機能障害群に登録された被験者と年齢（±10 歳）、性別、BMI（±5 kg/m^2）、民族でマッチングした肝機能正常群最大 21 例の計 42 例の登録を計画した。

2.7.6.6.1.5 治験薬、投与方法、投与量及び投与期間

治験薬：本剤を 20 mg（遊離塩基重量）含有するカプセル剤

Day 1（0 時点）に本剤 60 mg（20 mg カプセル剤 3 個）を、10 時間以上の絶食後、240 mL の水とともに、単回経口投与した。

2.7.6.6.1.6 評価項目及び評価基準

［薬物動態］

カボザンチニブ（及び可能性のある代謝物）の血漿中濃度を測定するため、投与後 504 時間（21 日）まで血液検体を採取した。検体は本剤投与前後の以下の時点で採取した：0（本剤投与前 15 分以内）、0.5、1、2、3、4、5、8、14、24、48、72、96、120、168、240、336、432、504 時間。

［蛋白結合率の測定］

カボザンチニブの血漿蛋白結合率を測定するため、チェックイン期及び投与後 4、24 時間で血液検体を採取した。

［安全性］

安全性評価には、有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び併用薬を含めた。治験責任医師が有害事象の重篤性、重症度及び治験薬との因果関係を評価した。報告された有害事象は、すべて MedDRA 第 16.1 版を用いて標準的な用語に読み替え、SOC 別及び PT 別に集計した。重症度は、NCI CTCAE 第 4.0 版の定義に従った。

2.7.6.6.1.7 統計手法

［薬物動態］

薬物動態解析対象集団は、本剤の投与を受け、投与後に薬物動態解析のための採血を 1 回でも受けたすべての被験者とした。各肝機能障害群（CP-A 群、CP-B 群）及びマッチングした肝機能正常群における本剤に関する以下の薬物動態パラメータについて、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、変動係数及び幾何最小二乗平均値）を算出した：k_{el}（1/時間）、$t_{1/2,z}$（時間）、t_{max}（時間）、C_{max}（ng/mL）、AUC_{0-24}（ng*hr/mL）及び AUC_{0-72}（ng*hr/mL）、AUC_{0-t}（ng*hr/mL）、AUC_{0-inf}（ng*hr/mL）、経口投与時の CL/F（mL/hr）、経口投与時の V_z/F（mL）、血漿蛋白結合率、投与前（in vitro）及び投与後 4 時間（in vivo）における血漿蛋白非結合率（$\%Fu_{\text{in vitro}}$ 及び $\%Fu_{\text{in vivo}}$）、投与前（in vitro）及び投与後 4 時間（in vivo）における血漿中の非結合画分（$Fu_{\text{in vitro}}$ 及び $Fu_{\text{in vivo}}$）、遊離型の C_{max}、遊離型の AUC_{0-t}、遊離型の AUC_{0-inf}、非結合型の CL/F を報告した。

カボザンチニブ又は可能性のある代謝物に関する自然対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、C_{max}）について〔分散分析（ANOVA）〕を行った。ANOVA モデルでは群を固定効果とした。それぞれの ANOVA で、幾何最小二乗平均値、各肝機能障害群（CP-A 群、CP-B 群）と健康被験者群（正常群）の幾何最小二乗平均値の差、並びにこの差の標準誤差及び 90%CI を算出した。これらを元の濃度又は比の尺度に逆変換して幾何最小二乗平均値を報告した。幾何平均値の比及びその 90%CI は、マッチングした正常群に対する肝機能障害群の割合として表した。上記の統計解析は SAS®の mixed model procedure を用いて行った。

［安全性］

安全性解析対象集団は、本剤の投与を受けたすべての被験者とした。報告された有害事象は、すべて MedDRA 第 16.1 版を用いて標準的な用語に読み替えた。それぞれの肝機能群、肝機能障害の統合群及び全体について、有害事象の発現例数及び件数を、SOC 別、PT 別、CTCAE の最高 Grade 別及び治験薬との因果関係別に要約した。

安全性データは、肝機能群別及び時点別に要約した。定量的な安全性データについては記述統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、被験者数）を算出し、定性的な安全性データについては頻度集計を実施した。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図については、測定値及びベースラインからの変化量をまとめた要約表を提示した。

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

データの中間評価（ステージ 1）で、CP-C 群（重度肝機能障害の被験者）を登録しないことを決定した。登録例数は、CP-A 群 8 例、CP-B 群 8 例及び正常群 10 例の計 26 例で、26 例全例（100%）が本試験を完了し、安全性及び薬物動態解析対象集団に含められた。

2.7.6.6.2.2 被験者背景

すべての被験者が男性であった。年齢中央値は、肝機能障害群（CP-A 群＋CP-B 群）の方が正常群の被験者より高く、それぞれ 59.0 歳（範囲：40～65 歳）及び 53.5 歳（範囲：43～65 歳）であった。CP-A 群及び CP-B 群の年齢中央値は、それぞれ 59.0 歳（範囲：40～65 歳）及び 58.5 歳（範囲：53～62 歳）であった。その他の人口統計学的特性及びベースライン特性には顕著な群間差は認められなかった。

2.7.6.6.2.3 有効性の評価

本試験では有効性を評価しなかった。

2.7.6.6.2.4 薬物動態の評価

肝機能障害群でカボザンチニブの t_{max} の中央値には変化はみられず、CP-A 群、CP-B 群及び正常群でそれぞれ 3、3.5 及び 4 時間であった。正常群の血漿クリアランス（CL/F）〔1.98±0.574 L/hr（平均値±標準偏差）〕と比べて、肝機能障害群の CL/F の平均値は低く、CP-A 群で〔1.17±0.663 L/hr（平均値±標準偏差）〕、CP-B 群で〔1.55±1.38 L/hr（平均値±標準偏差）〕であった。終末相 $t_{1/2,z}$ の平均値は、正常群〔108±27.5 時間（平均値±標準偏差）〕と比べて CP-A 群では 75%〔189±90.6 時間（平均値±標準偏差）〕、CP-B 群では 70%〔184±69.9 時間（平均値±標準偏差）〕長かった。

CP-A 群では、カボザンチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比が正常群と比較して 81%高く（181.19%、90%CI：121.44%～270.34%）、CP-B 群では正常群より 63%高かった（162.74%、90%CI：107.37%～246.67%）。一方、C_{max} の幾何平均値の比には顕著な群間差は認められなかった（表 2.7.6.6-1 参照）。

表 2.7.6.6-1　肝機能障害群と正常群の比較におけるカボザンチニブの薬物動態パラメータの比較（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	CP-A 群と正常群の比較			CP-B 群と正常群の比較		
	幾何最小二乗平均値		幾何平均値の比（CP-A／正常）（%）	幾何最小二乗平均値		幾何平均値の比（CP-B／正常）（%）
	正常群（n=10）	CP-A 群（n=8）	[90%CI]	正常群（n=9）	CP-B 群（n=8）	[90%CI]
C_{max} (ng/mL)	347.20	383.32	110.40 [82.37-147.97]	330.94	234.66	70.91 [52.71-95.38]
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	30059.75	47369.66	157.58 [109.60-226.58]	28952.01	41127.90	142.06 [97.56-206.85]
AUC_{0-inf} (hr*ng/mL)	31492.49	57061.22	181.19 [121.44-270.34]	30426.49	49517.19	162.74 [107.37-246.67]

AUC_{0-t}：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-inf}：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、CI：信頼区間
正常群：肝機能正常群、CP-A 群：軽度肝機能障害群、CP-B 群：中等度肝機能障害群
Source: 総括報告書　Table 12

投与前の検体及び投与後 4 時間時点の検体でカボザンチニブの血漿蛋白結合率を評価した。投与前では、カボザンチニブの平均蛋白結合率は CP-A 群及び CP-B 群並びにマッチングした正常群でほぼ同程度であった（それぞれ 99.79%、99.77%、99.76%）。投与後 4 時間では、カボザンチニブの平均蛋白結合率は CP-A 群と正常群では同程度（それぞれ 99.67%、99.65%）であったが、CP-B 群はわずかに低かった（99.43%）。総ビリルビン値が高いほど AUC_{0-inf} 値が大きくなることが示され、肝機能障害の程度は AUC_{0-inf} 値と概ね相関すると考えられた。

2.7.6.6.2.5 安全性の評価

正常群の 10 例中 7 例（70%）、CP-A 群の 8 例中 5 例（62.5%）及び CP-B 群の 8 例中 8 例（100%）で有害事象が発現した。それぞれ 1 例（10%）、3 例（37.5%）及び 2 例（25.0%）で発現した有害事象は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

頭痛及び背部痛は正常群でそれぞれ 3 例（30%）及び 2 例（20%）、血小板減少症は CP-A 群で 2 例（25%）、洞性徐脈及び頭痛はともに CP-B 群で 2 例（25%）に報告された。ほとんどの有害事象は各群 1 例のみの発現であった。

いずれの群でも発現したほとんどの有害事象は Grade 1 又は 2 であった。Grade 4 の有害事象が正常群の 1 例（急性 C 型肝炎ウイルス感染）に発現した。また、Grade 3 の有害事象が CP-A 群の 2 例（1 例は好中球減少症及び血小板減少症、1 例はリパーゼ増加）、CP-B 群の 2 例（1 例は肝性脳症及び血中リン減少、1 例はリパーゼ増加）に発現した。

重篤な有害事象は、正常群の 1 例（Grade 4 の急性 C 型肝炎ウイルス感染）及び CP-B 群の 1 例（Grade 3 の肝性脳症）に発現した。これらの重篤な有害事象は消失しており、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

本試験で死亡は認められず、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

数例で血小板、好中球及び／又は白血球の減少がみられた。肝機能障害群では、本剤投与後最初の数日間に ALT 及び AST の一過性の増加がみられたが、Day 21 には両パラメータの平均値は投与前値まで低下した。

バイタルサイン及び心電図で特記すべき変動や所見は認められなかった。

2.7.6.6.3 結論

本試験で、肝機能障害を有する成人被験者に本剤 60 mg を単回経口投与したときの薬物動態を、マッチングした健康成人における薬物動態と比較した。軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者では本剤の曝露量（$AUC_{0\text{-}inf}$）がそれぞれ 81%及び 63%増加した。軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者では、曝露量が倍増する可能性を否定できず（$AUC_{0\text{-}inf}$ の 90%CI：軽度肝機能障害で 121.44%～270.34%、中等度肝機能障害で 107.37%～246.67%）、本剤は慎重に使用すべきであり、毒性の軽減を目的として、用量調節又は休薬を検討するための臨床モニタリングの実施が推奨される。

健康被験者及び肝機能障害を有する被験者において本剤 60 mg 単回投与の忍容性は良好であり、肝機能障害群間では有害事象の発現頻度及び重症度に差はみられず、本剤の既知の安全性プロファイルと比較して、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。

2.7.6.7 海外第 1 相試験（XL184-017 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-2（参考）

治験の標題

A Phase 1, Open-Label, Parallel-Cohort, Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics of Cabozantinib (XL184) Capsules in Subjects with Impaired Renal Function

治験実施医療機関

[redacted]

[redacted] Miami, Florida 33136 他、計 3 施設（米国）

公表文献

なし

試験期間

2012 年 12 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日）～2013 年 4 月 [redacted] 日（最後の被験者の完了日）

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.7.1 試験方法

2.7.6.7.1.1 試験の目的

［主目的］

軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者を対象としてカボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）60 mg を単回経口投与したときの薬物動態を、年齢、性別及び BMI でマッチングした健康被験者と比較する。

注：本 2.7.6.7 項では、投与量及び製剤のカボザンチニブ含有量は遊離塩基重量で表記した。

［副目的］

腎機能障害患者及び健康被験者に本剤 60 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.7.1.2 試験デザイン

本試験は、腎機能障害を有する被験者及びマッチングした健康被験者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。本試験は以下の 3 期で構成された。

- スクリーニング期：同意取得後の投与前 28 日以内にスクリーニング評価を実施した。
- 投与期：被験者に Day -1 の実施医療機関が指定した時刻にチェックインして入院させ、Day 1 に治験薬を投与し、Day 8 の午前に投与後 168 時間の手順を完了するまで実施医療機関に入院させた。被験者は規定された手順を受けるため、Day 11（±1 日）、13（±1 日）、15（±1 日）、18（±1 日）、21（±1 日）及び 22（±1 日）の午前に再来院した。

・追跡調査期：最終予定手順又は早期中止から 28 日以上（ただし最長 30 日）経過後に、被験者に電話で連絡して、有害事象、併用薬及び全身状態について具体的な質問を行った。

2.7.6.7.1.3 対象及び組入れ基準

18～80 歳の成人男女で、BMI が 38.0 kg/m^2 以下及び体重が 50 kg 以上 130 kg 未満である。
健康被験者（腎機能正常被験者）：スクリーニング時の eGFR（mL/min/1.73 m^2、以下同様）が 90 以上
軽度腎機能障害患者：スクリーニング時の eGFR が 60 以上 89 以下
中等度腎機能障害患者：スクリーニング時の eGFR が 30 以上 59 以下
重度腎機能障害患者：スクリーニング時の eGFR が 29 以下

2.7.6.7.1.4 計画被験者数

本試験では当初、薬物動態が評価可能な被験者を 24 例（補充例は含まない）登録する計画とし、その内訳は、軽度腎機能障害患者 6 例（コホート B）、中等度腎機能障害患者 6 例（コホート C）、重度腎機能障害患者 6 例（コホート D）及び健康被験者 6 例（コホート A）であった。

最初に軽度腎機能障害患者 6 例及び中等度腎機能障害患者 6 例に投与した後、データ安全性モニタリング委員会（DSMB）がデータを検討した結果、治験実施計画書を改訂して（治験実施計画書改訂第 1.0 版）、軽度及び中等度腎機能障害コホートの被験者数を 6 例から 10 例に増やし、重度腎機能障害コホート 6 例に対する投与の決定を下す前に中等度腎機能障害患者と同時に健康被験者を募集することにした。この治験実施計画書の改訂では、健康被験者の数も 6 例から 10 例に増やした。本試験では、薬物動態が評価可能な被験者を最大 42 例（補充例は含まない）登録する計画とし、その内訳は、軽度腎機能障害患者 10 例（コホート B）、中等度腎機能障害患者 10 例（コホート C）、重度腎機能障害患者 6 例（コホート D）及び健康被験者最大 16 例（コホート A）とした。薬物動態評価可能集団の基準については、治験実施計画書の 15.3.2 項（付録 16.1.1）に記載した。本試験実施当時の本剤の臨床開発プログラムに基づき、治験依頼者は本試験に重度腎機能障害患者（コホート D）を登録しないことを決定した。

試験内の健康被験者のコホートは、臨床的に重要な薬物動態の差を検出するために腎機能障害患者の対照として採用した。健康被験者は、年齢、性別及び BMI（すなわち、本剤の血漿中曝露量に影響を及ぼし得る共変量）により、最も重症度の高い腎機能障害を有する被験者とマッチングした。

全体で 32 例が本試験に登録され（健康被験者 12 例、軽度及び中等度腎機能障害患者各 10 例）、29 例が本試験を完了した。本試験に重度腎機能障害患者は登録されなかった。32 例全例を安全性及び薬物動態解析の対象に含め、30 例のデータを薬物動態データの統計解析の対象に含めた（健康被験者 2 例が試験期間を完了しなかった）。

2.7.6.7.1.5 治験薬、投与方法、投与量及び投与期間

治験薬：本剤を 20 mg（遊離塩基重量）含有するカプセル剤

Day 1 の 0 時点で本剤 60 mg（20 mg カプセル剤 3 個）を、10 時間以上の絶食後、約 240 mL の水とともに、単回経口投与した。

2.7.6.7.1.6 評価項目及び評価基準

［薬物動態］

Alturas Analytics 社においてバリデートされた方法により血漿中濃度を測定した。本剤の血漿中薬物動態パラメータは、AUC_{0-24}、AUC_{0-72}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$AUC_{\%extr}$、C_{max}、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、$f_{u,vitro}$、$f_{u,vivo}$、$C_{max,u}$、$AUC_{0-t,u}$、$AUC_{0-inf,u}$、CL/F_u 及び CL_{cr} とした。

［安全性］

安全性評価には、有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び併用薬を含めた。治験責任医師が有害事象の重篤性、重症度及び治験薬との因果関係を評価した。

報告された有害事象は、すべて MedDRA 第 15.0 版を用いて標準的な用語に読み替え、SOC 別及び PT 別に集計した。

2.7.6.7.1.7 統計手法

［薬物動態］

すべての規定された濃度評価時点について、要約統計量（被験者数、算術平均値、標準偏差、変動係数、幾何平均値、中央値、最小値及び最大値など）を算出した。薬物動態解析対象集団の全被験者を対象として、カボザンチニブの血漿中濃度をコホート別に集計し、生体試料検査機関が提出したものと同じ有効桁数で、被験者ごと及び規定された採取時点ごとの一覧に示した。濃度の一覧表では、定量限界未満（BLQ）の値はすべて「BLQ」と表示した上で、適宜脚注を付した。血漿中濃度の要約統計量の算出では、最初の定量可能濃度より前に認められた BLQ は 0 とし、最初の定量可能濃度より後に認められた BLQ は欠測値として扱った。平均値及び個別値の濃度推移は線形及び片対数スケールで提示した。平均値の線形プロットは標準偏差ありと標準偏差なしで、片対数プロットは標準偏差ありで提示した。

薬物動態パラメータはコホート別に集計し、被験者及びパラメータごとの一覧に示した。薬物動態パラメータは、記述統計量（算術平均値、標準偏差、変動係数、幾何平均値、被験者数、最小値、最大値及び中央値）を用いてコホート別に要約した。

除外した被験者のデータは、濃度及び薬物動態パラメータの一覧表には含めたが、要約統計量の算出からは除外し、表にその旨を記載した。

SAS®（Version 9.1.3）の PROC MIXED において分散分析（ANOVA）モデルを適用し、自然対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}）を比較することで、本剤を経口投与したときの対照コホートでのバイオアベイラビリティに対する各腎機能障害コホートでの相対バイオアベイラビリティを評価した。この ANOVA モデルではコホートを固定効果とした。それぞれの ANOVA では、幾何最小二乗平均値、腎機能障害コホート（適宜コホート B 又はコホート C）と健康被験者コホート（コホート A）の間の差、並びにこの差に関連する標準誤差及び 90%CI を算出した。これらの値を元の濃度又は比のスケールに逆変換し、幾何最小二乗平均値を報告した。幾何最小二乗平均値の比とその 90%CI は、マッチングした健康被験者コホートの値に対する腎機能障害コホートの百分率で提示した。

特に関心のあった比較は以下のとおりである。

・軽度腎機能障害患者（コホート B）と健康被験者（コホート A）の比較
・中等度腎機能障害患者（コホート C）と健康被験者（コホート A）の比較

注：コホート D（重度腎機能障害）では投与を行わなかったため、計画したコホート D とコホート A の比較は該当せずとした。

健康被験者（コホート A、対照）に対する軽度又は中等度腎機能障害患者（コホート B 又は C）のカボザンチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ の比の 90%CI 上限値が 2.0（200%）を下回った場合は、カボザンチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ は、軽度又は中等度腎機能障害患者とマッチングした健康被験者で同程度であると結論することとし、したがってカボザンチニブの血漿中曝露量は腎機能障害によって臨床的に重要な影響を受けないとみなした。カボザンチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ の比の 90%CI 上限値が 2.0 以上となった場合は、カボザンチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ が軽度又は中等度腎機能障害患者と健康被験者で同程度と示すことはできないとした。

血漿中の t_{max} 及び $t_{1/2}$ については、Wilcoxon の順位和検定を用いて、各腎機能障害患者と健康被験者との間でノンパラメトリックな比較を行った。

eGFR 及び CL_{cr} を独立変数、C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び CL/F を従属変数とした線形回帰アプローチを用いて、カボザンチニブの重要な薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び CL/F）と腎機能指標（eGFR 及び CL_{cr}、スクリーニング値及びチェックイン値）との関係を検討した。年齢、BMI、性別などの共変量が C_{max}、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び CL/F に及ぼす影響を検討した。

［安全性］

報告された有害事象は、すべて MedDRA 第 15.0 版を用いて標準的な用語に読み替えた。各コホート及び全体の有害事象の発現例数及び発現件数を PT 別に要約した。

安全性データは投与及び評価時点別に要約した。数値データについては記述統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値及び被験者数）を算出し、カテゴリカルデータの分類について頻度集計を実施した。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図については、実測値とベースラインからの変化をまとめた要約表を提示した。

基準範囲を逸脱した臨床検査値及び再確認されたすべての測定値を一覧に示した。さらに、臨床検査値及び心電図について投与前値から投与後値への変化をまとめたシフト表を提示した。

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

全体で 32 例が本試験に登録され（健康被験者 12 例、軽度及び中等度腎機能障害患者各 10 例）、29 例が本試験を完了した。32 例全例を安全性及び薬物動態解析対象集団に含めたが、薬物動態の統計解析は 30 例のデータで実施した（健康被験者 2 例が薬物動態解析用の検体採取をすべて完了しなかった）。

2.7.6.7.2.2 被験者背景

本試験では軽度及び中等度腎機能障害患者並びに健康被験者が募集された。男性被験者は 62.5%、女性被験者は 37.5%が登録された。大半の被験者は白人（81.2%）で、非ヒスパニッ