

令和2年10月20日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販売名] カボメティクス錠 20 mg、同錠 60 mg
[一般名] カボザンチニブリンゴ酸塩
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年5月29日

令和2年10月12日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
5	8、9	0.82 [031, 2.12] であった。	0.82 [031, 2.12] であった (2012年8月3日データカ ットオフ)。

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和2年10月12日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] カボメティクス錠 20 mg、同錠 60 mg
[一般名] カボザンチニブリンゴ酸塩
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年5月29日
[剤形・含量] 1錠中にカボザンチニブリンゴ酸塩 25.34 mg 又は 76.03 mg (カボザンチニブとして 20 mg 又は 60 mg) を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

(下線部追加)

[用法及び用量]

通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60 mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年9月3日

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

申請品目

[販売名]	カボメティクス錠 20 mg、同錠 60 mg
[一般名]	カボザンチニブリンゴ酸塩
[申請者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	令和2年5月29日
[剤形・含量]	1錠中にカボザンチニブリンゴ酸塩 25.34 mg 又は 76.03 mg (カボザンチニブとして 20 mg 又は 60 mg) を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	<u>○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u> <u>○がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] 通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(変更なし)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	3
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	19
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	20

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

本邦において、本薬は、2020年3月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

肝細胞癌に対する本薬の臨床開発として、海外において、米国 Exelixis 社により、1つの全身化学療法後に増悪が認められた切除不能な肝細胞癌患者等を対象とした海外第Ⅱ相試験（203RDT 試験）が2009年9月から実施された。その後、ソラフェニブによる治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CELESTIAL 試験）が、2013年9月から実施された。

米国及びEUでは、CELESTIAL試験を主要な試験成績として、ともに2018年3月に承認申請が行われ、米国では2019年1月に「CABOMETYX is indicated for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with sorafenib」、EUでは2018年11月に「CABOMETYX is indicated as monotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults who have previously been treated with sorafenib」を効能・効果として承認された。

なお、2020年8月時点において、本薬は肝細胞癌に係る効能・効果にて、49の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、1又は2つの全身化学療法歴を有する切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（2003 試験）が2018年8月から実施された。

今般、CELESTIAL 試験及び2003 試験を主要な試験成績として、肝細胞癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

「臨床薬理試験に関する資料」として、CELESTIAL 試験等の成績に基づく、本薬の曝露量と有効性及び安全性¹⁾との関連に関する検討結果等が提出された。

申請者は、①本薬の曝露量と OS の延長との間に関連が認められた旨、②本薬の曝露量と高血圧²⁾、Grade 1 以上の手掌・足底発赤知覚不全症候群及び Grade 3 以上の下痢の発現率との間に関連が認められた一方で、Grade 3 以上の疲労、ALT 又は AST 上昇、悪心又は嘔吐、及び総ビリルビン上昇との間に関連は認められなかった旨等を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第 II 相試験、海外第 II 相試験及び海外第 III 相試験各 1 試験の計 3 試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	2003 試験	II	<コホート A> ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者 <コホート B> ソラフェニブ以外の治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者	<コホート A> 20 <コホート B> 14	本薬 60 mg を空腹時に QD 経口投与	有効性 安全性
	海外	203RDT 試験	II	進行固形癌患者	導入期： ①526 無作為化期： 135 ②67 ③68	導入期： ① 本薬 100 mg を空腹時に QD 経口投与 与 無作為化期： ② 本薬 100 mg を空腹時に QD 経口投与 与 ③ プラセボを空腹時に QD 経口投与	有効性 安全性
		CELESTIAL 試験	III	ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者	707 ①470 ②237	① 本薬 60 mg を空腹時に QD 経口投与 ② プラセボを空腹時に QD 経口投与	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

¹⁾ 疲労、悪心又は嘔吐、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢、高血圧、ALT 又は AST 上昇、及び総ビリルビン上昇の発現に対する曝露-反応解析が実施された。

²⁾ 収縮期血圧が 160 mmHg 超又は拡張期血圧が 100 mmHg 超と定義された。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 2003 試験<2018年8月～実施中 [データカットオフ日 : 2019年7月23日] >)

1又は2つの全身化学療法歴を有する切除不能な肝細胞癌患者³⁾ (目標症例数 : コホート A⁴⁾ 17例、コホート B⁵⁾ 15例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内17施設で実施された。

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

本試験に登録された34例 (コホート A : 20例、コホート B : 14例) 全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験のコホート A 及び B における主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による24週 PFS 率とされた。

有効性について、コホート A の主要評価項目とされた24週 PFS 率 [90%CI] (%) は 59.8 [36.1, 77.2] であり、90%CI の下限値は、事前に設定された閾値 (11.1%)⁶⁾ を上回った (2019年7月23日データカットオフ)。コホート B における24週 PFS 率 [90%CI] (%) は 16.7 [4.0, 36.8] であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、コホート A 及び B ともに認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

7.1.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.4.1 : 203RDT 試験<2009年9月～2013年5月>)

1つの全身化学療法後に増悪が認められた切除不能な肝細胞癌患者等⁷⁾ (目標症例数 : 1,800例 (9つのコホートごとに200例⁸⁾)) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅱ相試験⁹⁾ が、海外42施設で実施された。以下、203RDT 試験の有効性の結果については、肝細胞癌コホートについてのみ記載する。

用法・用量は、導入期及び非盲検継続投与期では、本薬 100 mg を空腹時に QD で、無作為化期では本薬 100 mg 又はプラセボを空腹時に QD で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験の肝細胞癌コホートに登録された41例が導入期の有効性の解析対象とされ、導入期を完了した29例のうち、無作為化された22例が無作為化期の有効性の解析対象 (本薬群 : 10例、プラセボ群 :

³⁾ 局所療法の適応とならない、肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A (Child-Pugh スコア 5 又は 6 点) の患者が組み入れられた。

⁴⁾ ソラフェニブを含む1又は2つの全身化学療法歴を有する患者が対象とされた。

⁵⁾ ソラフェニブ以外の1又は2つの全身化学療法歴を有する患者が対象とされた。

⁶⁾ CELESTIAL 試験のプラセボ群における24週 PFS 率が 11.1%であったことを参考に、24週 PFS 率の閾値は 11.1%と設定された。

⁷⁾ 9つの各コホートに、去勢抵抗性前立腺癌、悪性黒色腫、非小細胞肺癌、膵癌、胃又は食道胃接合部癌、肝細胞癌、小細胞肺癌、卵巣癌、並びに乳癌の患者が組み入れられた。

⁸⁾ 各コホートにおいて、無作為化期に70例が組み入れられるために、導入期の目標症例数は200例と計画されたが、治験監視委員会において本薬の有効性が検討された結果、本薬の有効性を考慮し、無作為化期に組み入れられる患者数が70例に達する前にすべてのコホートで導入期への組入れが終了された。

⁹⁾ 本試験は、本薬を12週間投与する導入期と、その後の無作為化期又は非盲検継続投与期で構成され、導入期終了時点での治療効果が、①SD の患者は盲検下で本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化期に登録され、②PR 又は CR の患者は非盲検下で本薬投与を継続する非盲検継続投与期に登録された。

12例)とされた。また、本試験に登録され、本薬が投与された526例が安全性の解析対象とされた。

肝細胞癌コホートの主要評価項目として、導入期における改変 RECIST ver.1.0¹⁰⁾に基づく治験責任医師判定による奏効率、及び無作為化期における改変 RECIST ver.1.0¹⁰⁾に基づく治験責任医師判定による PFS が設定された。

肝細胞癌コホートの有効性について、導入期における主要評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%) は 4.9 [0.9, 16.1] であった。また、無作為化期における主要評価項目とされた PFS の結果、本薬群及びプラセボ群における PFS の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ 2.5 [1.31, 6.80] 及び 1.4 [1.31, 4.17] であり、プラセボ群に対する本薬群の PFS のハザード比 [95%CI] は 0.82 [0.31, 2.12] であった (2012年8月3日データカットオフ)。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、54/526例(10.3%)に認められた。疾患進行による死亡例43例を除く患者の死因は、肺炎2例、腹膜炎、胃腸出血、腸管皮膚瘻、出血、腸管穿孔、呼吸困難の疑い、呼吸不全、敗血症性ショック及び原因不明の死亡各1例であり、うち、胃腸出血、腸管皮膚瘻、出血、腸管穿孔及び呼吸困難の疑いは、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : CELESTIAL 試験<2013年9月~2017年6月>)

ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者¹¹⁾ (目標症例数:760例)を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外119施設で実施された。

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

本試験に登録され無作為化された707例(本薬群470例、プラセボ群237例)全例がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬群3例を除く704例(本薬群467例、プラセボ群237例)が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目はOSとされ、有効性評価を目的とした2回の中間解析が計画され、OSのイベントがそれぞれ311及び466件発生した時点で実施することとされた。中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、OSの2回目の中間解析(2017年6月1日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表2及び図1のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

¹⁰⁾ RECIST ver.1.0ではベースライン時の腫瘍評価において標的病変及び非標的病変を有しない場合は想定されていないため、ベースライン時に標的病変及び非標的病変を有しない患者に新たに病変が出現した場合の総合効果を進行と判定するように改変された。

¹¹⁾ 1又は2つの全身化学療法歴を有する、局所療法の適応とならない、肝機能の状態がChild-Pugh分類A(Child-Pughスコア5又は6点)の患者が組み入れられた。

表2 OSの2回目の中間解析結果 (ITT集団、2017年6月1日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	470	237
イベント数 (%)	317 (67.4)	167 (70.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.2 [9.1, 12.0]	8.0 [6.8, 9.4]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}		0.76 [0.63, 0.92]
p値 (両側) ^{*2}		0.0049

*1: 肝疾患の病因 (B型肝炎、C型肝炎、その他)、地域 (アジア、その他) 及び肉眼的脈管侵襲又は肝外病変 (あり、なし) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2: 層別log-rank検定 (Cox比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準 (両側) 0.021

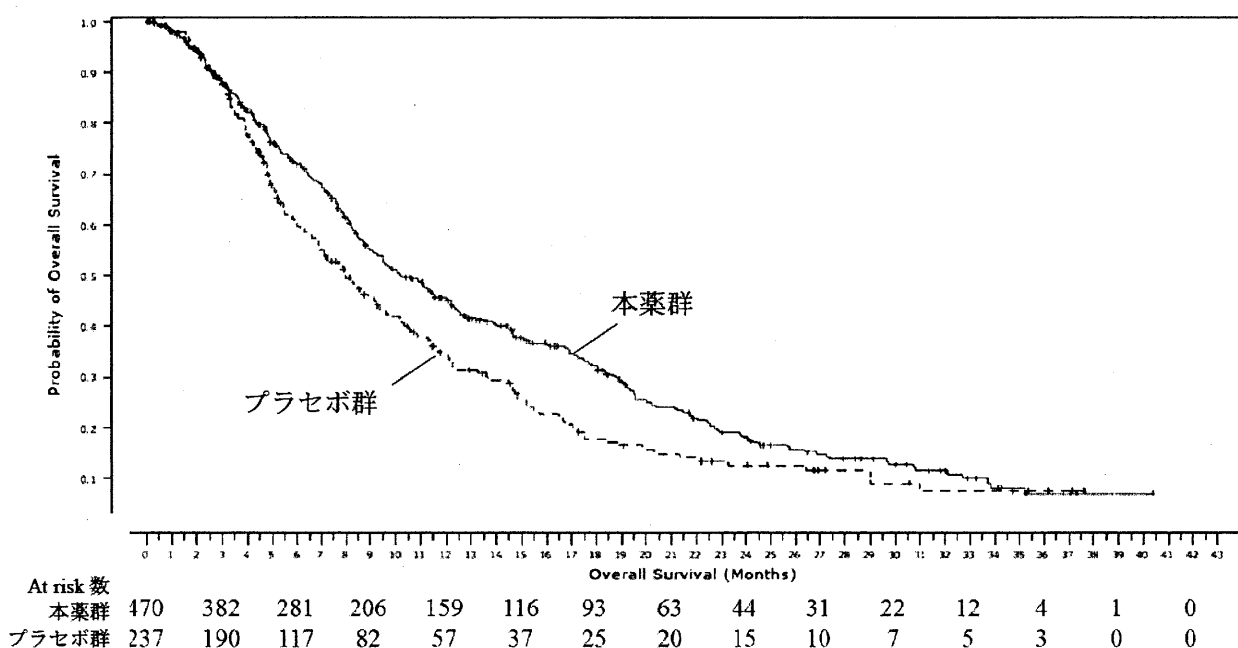


図1 OSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2017年6月1日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群 57/467例 (12.2%)、プラセボ群 28/237例 (11.8%) に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬群 30例、プラセボ群 21例) を除く患者の死因は、本薬群では肝不全 5例、多臓器不全及び食道静脈瘤出血各 2例、急性リンパ性白血病、急性呼吸窮迫症候群、自殺既遂、死亡、食道気管支瘻、肝腎症候群、頭蓋内腫瘍出血、虚血性肝炎、虚血性脳卒中、肝障害、肺転移、門脈血栓症、腎前性腎不全、肺塞栓症、呼吸不全、敗血症、腫瘍出血及び上部消化管出血各 1例、プラセボ群では肝不全 2例、死亡、胆道性敗血症、腸管穿孔、肺炎及び誤嚥性肺炎各 1例であった。このうち、本薬群の肝不全、食道気管支瘻、肝腎症候群、門脈血栓症、肺塞栓症及び上部消化管出血各 1例、プラセボ群の肝不全 1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CELESTIAL 試験) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における有効性及び安全性については、CELESTIAL 試験と同様の患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（2003 試験）のコホート A を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、CELESTIAL 試験の対照群としてプラセボを設定した理由について、以下のように説明している。

CELESTIAL 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.2.2012)、EASL-EORTC ガイドライン (2012 年版) 等において、CELESTIAL 試験の対象とされた患者に対する標準的な治療法は確立していなかったことから、対照群としてプラセボ群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

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

CELESTIAL 試験において、主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたことから (7.1.2.2 参照)、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

また、申請者は、日本人のソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

CELESTIAL 試験と同様の背景因子を有する患者を対象として、2003 試験¹²⁾ のコホート A を実施することとした。2003 試験の主要評価項目については、下記の点等を考慮し、24 週 PFS 率を設定した。

- 肝細胞癌では抗腫瘍効果としての腫瘍細胞の壊死が腫瘍縮小に結びつかないことが多く、奏効率は抗腫瘍効果を評価する指標として適切でない可能性があること (N Engl J Med 2008; 359: 378-90 等)。
- 切除不能な肝細胞癌患者において PFS が延長することは、疾患進行までの期間を延長し、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせること等が期待できることから、PFS の延長を示唆する 24 週 PFS 率の改善が得られることは、臨床的に意義があると考えられること。

2003 試験のコホート A において、主要評価項目とされた 24 週 PFS 率 [90%CI] (%) は 59.8 [36.1, 77.2] であり、90%CI の下限値が事前に設定された閾値 (11.1%) を上回ったこと (7.1.1.1 参照) に加え、下記の点等から、日本人のソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

¹²⁾ CELESTIAL 試験と同様の対象である二次治療以降の切除不能な肝細胞癌に対して、本邦でレゴラフェニブ (2017 年 5 月承認) が承認されていること等より、CELESTIAL 試験と同様に、対照群としてプラセボを設定した比較試験を実施することは困難であると考えられたことから、単群の試験として実施することとされた。

- 2003 試験のコホート A における 24 週 PFS 率は、CELESTIAL 試験の本薬群の 24 週 PFS 率 (38.4%) と明確に異なる傾向は認められなかったこと。
- CELESTIAL 試験において、主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと。
- 本薬の薬物動態並びに肝細胞癌の診断及び治療体系について、明確な国内外差は認められないと考えること。
- 既承認の効能・効果において本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CELESTIAL 試験において、主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

日本人のソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者に対する有効性について、PFS 等の評価項目は患者背景の影響を受けやすいこと等を考慮すると、2003 試験のコホート A の主要評価項目とされた 24 週 PFS 率の結果のみを基に、当該患者に対する本薬の有効性の評価を行うことには限界があるものの、上記の申請者の説明は一定の理解は可能であることから、当該患者に対する本薬の一定の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象¹³⁾に加え、肝性脳症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

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

7.R.3.1 安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、CELESTIAL 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

CELESTIAL 試験における安全性の概要は、表 3 のとおりであった。

¹³⁾ 高血圧、腎機能障害、骨髄抑制、創傷治癒合併症、膵炎、肝機能障害、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、消化管穿孔・瘻孔、出血、可逆性後白質脳症候群、骨壊死、血栓塞栓症、心臓障害 (QT 間隔延長を除く)、ILD、横紋筋融解症、皮膚障害 (手掌・足底発赤知覚不全症候群を除く)、胆嚢炎及び副腎機能障害 (「令和 2 年 1 月 8 日付け審査報告書 カボメティクス錠 20 mg、同錠 60 mg」参照)。

表3 安全性の概要 (CELESTIAL 試験)

	例数 (%)	
	本薬群 467 例	プラセボ群 237 例
全有害事象	460 (98.5)	219 (92.4)
Grade 3 以上有害事象	391 (83.7)	120 (50.6)
死亡に至った有害事象	75 (16.1)	34 (14.3)
重篤な有害事象	232 (49.7)	87 (36.7)
投与中止に至った有害事象	170 (36.4)	49 (20.7)
休薬に至った有害事象	391 (83.7)	89 (37.6)
減量に至った有害事象	300 (64.2)	30 (12.7)

CELESTIAL 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (本薬群 : 251 例 (53.7%)、プラセボ群 : 44 例 (18.6%)、以下、同順)、食欲減退 (225 例 (48.2%)、43 例 (18.1%))、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (217 例 (46.5%)、12 例 (5.1%))、疲労 (212 例 (45.4%)、70 例 (29.5%))、悪心 (147 例 (31.5%)、42 例 (17.7%))、高血圧 (137 例 (29.3%)、14 例 (5.9%))、嘔吐 (121 例 (25.9%)、28 例 (11.8%))、AST 増加 (105 例 (22.5%)、27 例 (11.4%))、無力症 (102 例 (21.8%)、18 例 (7.6%))、発声障害 (90 例 (19.3%)、5 例 (2.1%))、体重減少 (81 例 (17.3%)、14 例 (5.9%))、ALT 増加 (80 例 (17.1%)、13 例 (5.5%))、粘膜の炎症 (65 例 (13.9%)、5 例 (2.1%))、口内炎 (63 例 (13.5%)、5 例 (2.1%))、血小板減少症 (52 例 (11.1%)、1 例 (0.4%))であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (79 例 (16.9%)、0 例)、高血圧 (74 例 (15.8%)、4 例 (1.7%))、AST 増加 (55 例 (11.8%)、16 例 (6.8%))、疲労 (49 例 (10.5%)、10 例 (4.2%))、下痢 (46 例 (9.9%)、4 例 (1.7%))、無力症 (32 例 (6.9%)、4 例 (1.7%))、食欲減退 (27 例 (5.8%)、1 例 (0.4%))、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (119 例 (25.5%)、0 例)、下痢 (69 例 (14.8%)、4 例 (1.7%))、疲労 (63 例 (13.5%)、5 例 (2.1%))、AST 増加 (44 例 (9.4%)、7 例 (3.0%))、高血圧 (31 例 (6.6%)、2 例 (0.8%))、食欲減退 (31 例 (6.6%)、1 例 (0.4%))、発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (101 例 (21.6%)、0 例)、下痢 (47 例 (10.1%)、1 例 (0.4%))、高血圧 (35 例 (7.5%)、1 例 (0.4%))、疲労 (35 例 (7.5%)、5 例 (2.1%))であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌と既承認の効能・効果である根治切除不能又は転移性の腎細胞癌との間の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

CELESTIAL 試験及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象とした METEOR 試験の本薬群における安全性の概要は、表 4 のとおりであった。

表4 CELESTIAL 試験及び METEOR 試験の安全性の概要

	例数 (%)	
	CELESTIAL 試験	METEOR 試験
	本薬群 467 例	本薬群 331 例
全有害事象	460 (98.5)	331 (100)
Grade 3 以上の有害事象	391 (83.7)	267 (80.7)
死亡に至った有害事象	75 (16.1)	31 (9.4)
重篤な有害事象	232 (49.7)	162 (48.9)
投与中止に至った有害事象	170 (36.4)	91 (27.5)
休薬に至った有害事象	391 (83.7)	246 (74.3)
減量に至った有害事象	300 (64.2)	210 (63.4)

METEOR 試験と比較して、CELESTIAL 試験で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、腹水 (CELESTIAL 試験 : 57 例 (12.2%)、METEOR 試験 : 3 例 (0.9%)、以下、同順) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (79 例 (16.9%)、28 例 (8.5%))、AST 増加 (55 例 (11.8%)、5 例 (1.5%))、肝細胞癌 (39 例 (8.4%)、0 例)、発現率が 5%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (119 例 (25.5%)、47 例 (14.2%))、AST 増加 (44 例 (9.4%)、7 例 (2.1%))、発現率が 5%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (101 例 (21.6%)、41 例 (12.4%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象¹⁴⁾、重篤な有害事象¹⁴⁾ 及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、CELESTIAL 試験の本薬群及び 2003 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

CELESTIAL 試験の本薬群及び 2003 試験における安全性の概要は表 5 のとおりであった。

表5 安全性の概要 (CELESTIAL 試験の本薬群及び 2003 試験)

	例数 (%)	
	CELESTIAL 試験	2003 試験
	本薬群 467 例	34 例
全有害事象	460 (98.5)	34 (100)
Grade 3 以上の有害事象	391 (83.7)	27 (79.4)
死亡に至った有害事象	75 (16.1)	0
重篤な有害事象	232 (49.7)	9 (26.5)
投与中止に至った有害事象	170 (36.4)	5 (14.7)
休薬に至った有害事象	391 (83.7)	31 (91.2)
減量に至った有害事象	300 (64.2)	31 (91.2)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (日本人患者 : 26 例 (76.5%)、外国人患者 : 217 例 (46.5%)、以下、同順)、高血圧 (16 例 (47.1%)、137 例 (29.3%))、AST 増加 (12 例 (35.3%)、105 例 (22.5%))、ALT 増加 (10 例 (29.4%)、80 例 (17.1%))、血小板数減少 (13 例 (38.2%)、45 例 (9.6%))、甲状腺機能低下症 (10 例 (29.4%)、38 例 (8.1%))、倦怠感 (8 例 (23.5%)、8 例 (1.7%))、好中球数減少 (7 例 (20.6%)、17 例 (3.6%))、タンパク尿 (7 例 (20.6%)、17 例 (3.6%))、上咽頭炎 (6 例 (17.6%)、17 例 (3.6%))、

¹⁴⁾ 肝細胞癌と報告された事象は除外した。

血中甲状腺刺激ホルモン増加（6例（17.6%）、13例（2.8%））、血中乳酸脱水素酵素増加（5例（14.7%）、7例（1.5%））、肝機能異常（5例（14.7%）、2例（0.4%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった Grade 3以上の有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（9例（26.5%）、79例（16.9%））、高血圧（8例（23.5%）、74例（15.8%））、好中球数減少（4例（11.8%）、6例（1.3%））、血小板数減少（3例（8.8%）、17例（3.6%））、タンパク尿（3例（8.8%）、7例（1.5%））、リパーゼ増加（3例（8.8%）、6例（1.3%））、胆管炎（2例（5.9%）、3例（0.6%））、リンパ球減少症（2例（5.9%）、2例（0.4%））、肝機能異常（2例（5.9%）、1例（0.2%））、発現率が5%以上高かった重篤な有害事象は、胆管炎（2例（5.9%）、3例（0.6%））、発現率が5%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（19例（55.9%）、119例（25.5%））、下痢（8例（23.5%）、69例（14.8%））、高血圧（4例（11.8%）、31例（6.6%））、血小板数減少（4例（11.8%）、19例（4.1%））、タンパク尿（4例（11.8%）、10例（2.1%））、発熱（3例（8.8%）、11例（2.4%））、倦怠感（3例（8.8%）、4例（0.9%））、肝機能異常（3例（8.8%）、1例（0.2%））、胆管炎（2例（5.9%）、1例（0.2%））、発現率が5%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（12例（35.3%）、101例（21.6%））、AST増加（4例（11.8%）、26例（5.6%））、血小板数減少（4例（11.8%）、14例（3.0%））、タンパク尿（4例（11.8%）、6例（1.3%））、倦怠感（2例（5.9%）、1例（0.2%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CELESTIAL 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬の既知の有害事象であった。また、既承認の効能・効果と比較して肝細胞癌の患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬において既知の有害事象又は原疾患の影響が考えられる有害事象であること、重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったこと等を考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、肝細胞癌患者において本薬は忍容可能と判断した。加えて、2003 試験において検討された日本人の患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、本薬の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬の既知の有害事象又は本薬との因果関係が否定された有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明確に高い傾向は認められなかったこと。

機構は、以下の項では、CELESTIAL 試験における本薬の安全性の結果を基に、肝細胞癌患者のみで発現が認められた事象であり、かつプラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった重篤な有害事象である肝性脳症に着目して検討した。

7.R.3.3 肝性脳症について

申請者は、本薬投与による肝性脳症について、以下のように説明している。

肝性脳症として、MedDRA PT の「肝性脳症」に該当する事象を集計した。

CELESTIAL 試験及び 2003 試験における肝性脳症の発現状況は表 6 のとおりであった。

表 6 肝性脳症の発現状況 (CELESTIAL 試験及び 2003 試験)

MedDRA PT*	例数 (%)					
	CELESTIAL 試験				2003 試験	
	本薬群 467 例		プラセボ群 237 例		34 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝性脳症	19 (4.1)	14 (3.0)	3 (1.3)	2 (0.8)	1 (2.9)	0

* : CELESTIAL 試験は MedDRA ver.17.0、2003 試験は MedDRA ver.22.0

CELESTIAL 試験において、死亡に至った肝性脳症は、本薬群 1/467 例 (0.2%) のみ認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な肝性脳症は、本薬群 15/467 例 (3.2%)、プラセボ群 1/237 例 (0.4%) に認められ、うち、本薬群の 7 例は本薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った肝性脳症は、本薬群 8/467 例 (1.7%) のみ認められた。治験薬の休薬に至った肝性脳症は、本薬群 10/467 例 (2.1%) のみ認められた。治験薬の減量に至った肝性脳症は、本薬群 5/467 例 (1.1%) のみ認められた。

2003 試験において、重篤な肝性脳症は、1/34 例 (2.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の休薬に至った肝性脳症は、1/34 例 (2.9%) に認められた。死亡に至った肝性脳症、本薬の投与中止に至った肝性脳症及び本薬の減量に至った肝性脳症は認められなかった。

CELESTIAL 試験の本薬群及び 2003 試験における、肝性脳症の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 41.0 日 (2~316 日) 及び 26.0 日であった。

また、CELESTIAL 試験の本薬群及び 2003 試験において、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な肝性脳症を発現した患者の詳細は表 7 のとおりであった。

表 7 本薬との因果関係が否定されなかった重篤な肝性脳症を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	Child-Pugh 分類*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
CELESTIAL 試験	67	男	外国人	A	3	42	94	中止	未回復
	55	男	外国人	B	3	11	4	減量	回復
	55	男	外国人	A	3	16	5	減量	回復
	63	男	外国人	A	3	18	10	中止	回復
	73	男	外国人	A	2	5	13	減量	回復
	78	男	外国人	B	2	16	3	減量	回復
2003 試験	53	男	外国人	A	3	39	11	中止	回復
	55	男	日本人	A	2	26	不明	休薬	回復

* : CELESTIAL 試験では、各施設の検査値を用いて肝機能の状態が Child-Pugh 分類 A と判定された患者が組み入れられたものの、中央検査機関の検査値を用いた判定により 9 例が Child-Pugh 分類 B と判定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

肝細胞癌患者における肝性脳症の発現については原疾患の影響が考えられるものの、CELESTIAL 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で重篤な肝性脳症の発現率が高かったこと、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝性脳症が認められていること等を考慮すると、本薬を投与するには肝性脳症の発現に注意する必要があると考える。したがって、臨床試験における肝性脳症の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験の対象となった患者の前治療歴、肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌に対する本薬の記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.2.2020) :
ソラフェニブによる治療後に増悪した Child-Pugh 分類 A の患者に対して、本薬は推奨される。
- ESMO Clinical Practice Guidelines (2020 年版) :
肝予備能が高い ECOG PS 0 又は 1 の患者に対する二次又は三次治療の選択肢として、本薬は推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

CELESTIAL 試験及び 2003 試験のコホート A の結果、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

CELESTIAL 試験では、Child-Pugh 分類 B と判定された肝細胞癌患者 9 例 (本薬群 7 例) が組み入れられたものの¹⁵⁾、Child-Pugh 分類 B の患者数は極めて限られていることから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

¹⁵⁾ CELESTIAL 試験では、Child-Pugh 分類 A の患者が対象とされ、各施設の検査値を用いて Child-Pugh 分類 A と判定された患者が組み入れられたものの、データクリーニング時に、中央検査機関の検査値を用いた判定により Child-Pugh 分類 B と判定された。

また、局所療法の適応となる肝細胞癌患者に対して本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

なお、下記の点等を踏まえると、ソラフェニブ以外の治療歴を有する患者においても、本薬の一定の有効性が期待できることから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されると考える。

- 2003 試験の主要な解析対象ではないものの、コホート B における 24 週 PFS 率 [90%CI] (%) は 16.7 [4.0, 36.8] であり、CELESTIAL 試験のプラセボ群の結果 (11.1%) と比較して高かったこと。

したがって、CELESTIAL 試験及び 2003 試験の対象患者の詳細を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」と設定した。

- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

なお、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に対する本薬とレゴラフェニブ及びラムシルマブとの使い分けについて、申請者は以下のように説明している。

レゴラフェニブ及びラムシルマブは、それぞれソラフェニブによる治療に忍容性が認められた患者、及び治療前の血清 AFP 値が 400 ng/mL 以上の患者に対して推奨される（国内診療ガイドライン等）。本薬は、ソラフェニブによる治療への忍容性及び血清 AFP 値にかかわらず、ソラフェニブによる治療歴を有する患者に対して臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該患者に対して推奨される。また、ソラフェニブ以外の治療歴を有する患者に対しても一定の有効性が期待できると考える。一方で、本薬とレゴラフェニブ又はラムシルマブとの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られておらず、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについては明確ではないことから、それぞれの治療の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものと考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、ソラフェニブ以外の治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者を対象とした本薬の検証的な臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、ソラフェニブ以外の治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者に対して本薬が推奨されると判断することは困難と考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に、①CELESTIAL 試験及び 2003 試験のコホート A では、ソラフェニブによる治療歴を有する患者が対象とされていたこと、及び②対象とされた患者の肝機能障害の程度等を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本薬の有効性及び安全性

は確立していない。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験の対象となった患者の前治療歴、肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、既承認の内容と同一であった。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を本一変申請において変更する必要はなく、以下のとおり設定することが適切と判断した。

<用法・用量> (既承認の内容と同一)

通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意> (既承認の内容と同一)

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量、又は中止すること。

減量・中止する場合の投与量

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

副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安

Grade ^{注)}	処置
Grade 2 の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで1段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する(休薬前の用量まで再増量可)。
Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで1段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する(休薬前の用量まで再増量可)。
Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する(休薬前の用量まで再増量不可)。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 に準じる。

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

7.R.5.1 本薬の用法・用量等について

申請者は、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に対する本薬の用法・用量等について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で CELESTIAL 試験が実施され、当該試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、CELESTIAL 試験における設定に基づき、本薬の用法・用量を設定した。

- 203RDT 試験の導入期において、本薬 100 mg を空腹時に QD で経口投与した結果、本薬の減量を要した肝細胞癌患者のうち、1 段階減量（60 mg）及び 2 段階減量（40 mg）を要した患者の割合はそれぞれ 59 及び 24% であり、60 mg が最終用量であった患者の割合が高かったこと。

CELESTIAL 試験において副作用発現時の用量調節基準は、既承認の効能・効果である腎細胞癌での用法・用量と同様の内容が設定され、当該試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本一変申請における用量調節基準は既承認の内容と同一とした。

なお、現時点において、他の抗悪性腫瘍剤と本薬を併用した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、引き続き、用法・用量に関連する注意の項において当該内容を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、CELESTIAL 試験及び 2003 試験における本薬投与時の安全性プロファイルと既承認効能・効果である根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと等から、既承認効能・効果に係る製造販売後調査と同様に肝不全、肝機能障害及び膵炎を設定した。

調査予定症例数については、CELESTIAL 試験及び 2003 試験における本調査の安全性検討事項に設定した事象の発現状況を考慮し、250 例と設定した。

観察期間については、既承認効能・効果に係る製造販売後調査と同様に 26 週間と設定することで上記の事象の発現状況について一定の把握は可能と考えることに加え、2003 試験において、本薬の有効性に関する情報は限られていること、本薬投与後 12 カ月時点の有効性に関する情報が存在しないこと、CELESTIAL 試験では本薬投与後 12 カ月時点での生存率に関する情報が収集されていること等を踏まえると、本薬投与後 12 カ月時点まで観察を行うことは意義があると考えられる。

以上より、本薬の有効性及び安全性を検討する観点から、観察期間を 12 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人のがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に対して本薬を投与した際の安全性情報等は限られていること、本薬の製造販売後の使用経験は限られていることから、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者を対象とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.2.1 国内第Ⅱ相試験 (2003 試験)

有害事象はコホート A 及びコホート B とともに全例に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかのコホートで発現率が 30%以上の有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかのコホートで発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)			
	コホート A 20 例		コホート B 14 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	20 (100)	16 (80.0)	14 (100)	11 (78.6)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	7 (35.0)	0	3 (21.4)	0
胃腸障害				
下痢	15 (75.0)	1 (5.0)	6 (42.9)	0
便秘	1 (5.0)	0	5 (35.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
倦怠感	6 (30.0)	0	2 (14.3)	0
臨床検査				
血小板数減少	6 (30.0)	0	7 (50.0)	3 (21.4)
AST 増加	6 (30.0)	0	6 (42.9)	0
ALT 増加	5 (25.0)	0	5 (35.7)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	8 (40.0)	0	7 (50.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
発声障害	8 (40.0)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	16 (80.0)	4 (20.0)	10 (71.4)	5 (35.7)
血管障害				
高血圧	9 (45.0)	4 (20.0)	7 (50.0)	4 (28.6)

重篤な有害事象はコホート A で 7/20 例 (35.0%)、コホート B で 2/14 例 (14.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、コホート A で胆管炎、胆汁性嚢胞、胆石症、胃腸潰瘍、低カルシウム血症、イレウス、肝膿瘍、細菌性髄膜炎及び細菌性腹膜炎各 1 例 (5.0%)、コホート B で胆管炎、肝性脳症及び発熱各 1 例 (7.1%) であった。このうち、コホート A の胃腸潰瘍、イレウス、細菌性腹膜炎及び低カルシウム血症各 1 例、コホート B の肝性脳症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート A で 4/20 例 (20.0%)、コホート B で 1/14 例 (7.1%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート A で手掌・足底発赤知覚不全症候群 2 例 (10.0%)、胃腸潰瘍、倦怠感及び胆汁性嚢胞各 1 例 (5.0%)、コホート B で胆管炎 1 例 (7.1%) であった。このうち、コホート A の手掌・足底発赤知覚不全症候群 2 例、胃腸潰瘍及び倦怠感各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 海外第Ⅱ相試験 (203RDT 試験)

有害事象は 524/526 例 (99.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 507/526 例 (96.4%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 9 のとおりであった。

表9 発現率が20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.16.0)	例数 (%)	
	526 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	524 (99.6)	392 (74.5)
胃腸障害		
下痢	317 (60.3)	55 (10.5)
悪心	273 (51.9)	16 (3.0)
嘔吐	196 (37.3)	18 (3.4)
便秘	171 (32.5)	11 (2.1)
腹痛	126 (24.0)	29 (5.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	345 (65.6)	65 (12.4)
無力症	118 (22.4)	32 (6.1)
臨床検査		
体重減少	165 (31.4)	11 (2.1)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	271 (51.5)	26 (4.9)
神経系障害		
味覚異常	156 (29.7)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
発声障害	142 (27.0)	0
呼吸困難	109 (20.7)	21 (4.0)
皮膚及び皮下組織障害		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	179 (34.0)	46 (8.7)
血管障害		
高血圧	127 (24.1)	55 (10.5)

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

治験薬の投与中止に至った有害事象は114/526例(21.7%)に認められた。5例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、疲労14例(2.7%)、食欲減退10例(1.9%)、無力症7例(1.3%)、悪心及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各6例(1.1%)、腹痛5例(1.0%)であった。このうち、疲労14例、食欲減退9例、無力症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各6例、悪心5例、腹痛3例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CELESTIAL 試験)

有害事象は本薬群で460/467例(98.5%)、プラセボ群で219/237例(92.4%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で439/467例(94.0%)、プラセボ群で148/237例(62.0%)に認められた。いずれかの群で発現率が15%以上の有害事象は表10のとおりであった。

表 10 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.17.0)	例数 (%)			
	本薬群 467 例		プラセボ群 237 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	460 (98.5)	391 (83.7)	219 (92.4)	120 (50.6)
胃腸障害				
下痢	251 (53.7)	46 (9.9)	44 (18.6)	4 (1.7)
悪心	147 (31.5)	10 (2.1)	42 (17.7)	4 (1.7)
嘔吐	121 (25.9)	2 (0.4)	28 (11.8)	6 (2.5)
腹痛	83 (17.8)	8 (1.7)	60 (25.3)	10 (4.2)
便秘	87 (18.6)	2 (0.4)	45 (19.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	212 (45.4)	49 (10.5)	70 (29.5)	10 (4.2)
無力症	102 (21.8)	32 (6.9)	18 (7.6)	4 (1.7)
臨床検査				
AST 増加	105 (22.5)	55 (11.8)	27 (11.4)	16 (6.8)
体重減少	81 (17.3)	5 (1.1)	14 (5.9)	0
ALT 増加	80 (17.1)	23 (4.9)	13 (5.5)	5 (2.1)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	225 (48.2)	27 (5.8)	43 (18.1)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
発声障害	90 (19.3)	3 (0.6)	5 (2.1)	0
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	217 (46.5)	79 (16.9)	12 (5.1)	0
血管障害				
高血圧	137 (29.3)	74 (15.8)	14 (5.9)	4 (1.7)

重篤な有害事象は本薬群で 232/467 例 (50.0%)、プラセボ群で 87/237 例 (37.0%) に認められた。各群で 9 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肝細胞癌 39 例 (8.4%)、全身健康状態低下 17 例 (3.6%)、肺炎 16 例 (3.4%)、肝性脳症 15 例 (3.2%)、腹水 12 例 (2.6%)、呼吸困難 10 例 (2.1%)、プラセボ群で肝細胞癌 22 例 (9.3%)、腹痛 9 例 (3.8%) であった。このうち、本薬群の肝性脳症 7 例、全身健康状態低下及び呼吸困難各 2 例、腹水及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 170/467 例 (36.4%)、プラセボ群で 49/237 例 (20.7%) に認められた。各群で 4 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で全身健康状態悪化 19 例 (4.1%)、疲労 13 例 (2.8%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 11 例 (2.4%)、肝性脳症及び肝細胞癌各 8 例 (1.7%)、腹水 6 例 (1.3%)、AST 増加、無力症、血中ビリルビン増加、食欲減退、下痢、肝不全及び悪心各 5 例 (1.1%)、プラセボ群で肝細胞癌 8 例 (3.4%)、全身健康状態悪化及び腹水各 4 例 (1.7%) であった。このうち、本薬群の手掌・足底発赤知覚不全症候群 11 例、疲労 8 例、食欲減退及び悪心各 5 例、AST 増加、無力症、下痢及び肝性脳症各 4 例、全身健康状態悪化及び血中ビリルビン増加各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和2年10月12日

申請品目

[販売名] カボメティクス錠 20 mg、同錠 60 mg
[一般名] カボザンチニブリンゴ酸塩
[申請者] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 令和2年5月29日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験（CELESTIAL 試験）が実施され、その結果、主要評価項目とされたOSについてプラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時等に注意が必要と判断された事象（高血圧、腎機能障害、骨髄抑制、創傷治癒合併症、膵炎、肝機能障害、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、消化管穿孔・瘻孔、出血、可逆性後白質脳症症候群、骨壊死、血栓塞栓症、心臓障害（QT 間隔延長を除く）、ILD、横紋筋融解症、皮膚障害（手掌・足底発赤知覚不全症候群を除く）、胆嚢炎及び副腎機能障害）に加え、肝性脳症であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであると考え、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、ソラフェニブによる治療歴を有する切除不能な肝細胞癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験の対象となった患者の前治療歴、肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を本一変申請において変更する必要はなく、既承認の内容と同一の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定することが適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

<用法・用量>

通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
- 副作用発現時における本薬の休薬、減量又は中止の目安について。

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

1.5 医薬品リスク管理計画 (案) について

申請者は、製造販売後の使用実態下における肝不全、肝機能障害及び膵炎の発現状況等を検討することを目的として、本薬が投与された肝細胞癌患者を対象とする、調査予定症例数 250 例、観察期間 12 カ月間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の使用実態下における肝不全、肝機能障害及び膵炎の発現状況等を検討することを目的として、本薬が投与されたがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者を対象とする製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

また、機構は、当該調査の実施計画について、安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間は申請者の提示する内容で差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画 (案) について、表 11 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 12 及び表 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 11 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 消化管穿孔、瘻孔 出血 血栓塞栓症 高血圧 創傷治癒合併症 可逆性後白質脳症症候群 腎障害 肝不全、肝機能障害 顎骨壊死 重度の下痢 手足症候群 骨髄抑制 膵炎 虚血性心疾患、不整脈、心不全 ILD 横紋筋融解症 	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑 胆嚢炎 副腎機能障害 肝機能障害患者における安全性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今回の一変申請に伴う変更はなし

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

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

下線：今後追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 13 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における肝不全、肝機能障害及び膵炎の発現状況並びに有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与されたがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者
観察期間	12 カ月間
調査予定症例数	250 例
主な調査項目	安全性検討事項：肝不全、肝機能障害及び膵炎 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、有効性等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 10 年 3 月 24 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

[用法・用量]（変更なし）

通常、成人にはカボザンチニブとして 1 日 1 回 60 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

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

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

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

<がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌>

3. 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
4. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5. 臨床試験の対象となった患者の前治療歴、肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意] (変更なし)

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。
3. 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

減量・中止する場合の投与量

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

副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安

Grade ^{注)}	処置
Grade 2 の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで1段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量可）。
Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで1段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量可）。
Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 に準じる。

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

以上

別記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AFP	alpha-fetoprotein	α-フェトプロテイン
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
EASL-EORTC	European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer	
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRC	Independent Review Committee	独立画像評価委員会
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICII 国際医薬用語集
MET	hepatocyte growth factor receptor	肝細胞増殖因子受容体
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers	
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
SD	stable disease	安定
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
24週PFS率		本薬投与開始後24週時の無増悪生存率
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		肝癌診療ガイドライン 日本肝臓学会編
CELESTIAL 試験		XL184-309 試験
203RDT 試験		XL184-203RDT 試験
2001 試験		Cabozantinib-2001 試験
2003 試験		Cabozantinib-2003 試験
ソラフェニブ		ソラフェニブトシル酸塩
本薬		カボザンチニブリンゴ酸塩
ラムシルマブ		ラムシルマブ (遺伝子組換え)
レゴラフェニブ		レゴラフェニブ水和物
レンバチニブ		レンバチニブメシル酸塩