1.7　同種同効品一覧表

申請薬剤であるウェリレグ錠40 mg の添付文書（案）並びにその同種同効品としてアフィニトール錠2.5 mg 同5 mg 及びカボメティクス錠20 mg 同60 mg の添付文書（2025年3月末時点の最新版）の概要を[表 1.7-1]に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧

販売名	ウェリレグ錠40 mg	アフィニトール錠2.5 mg 同5 mg	カボメティクス錠20 mg 同60 mg
一般名	ベルズチファン	エベロリムス	カボザンチニブリンゴ酸塩
会社名	MSD 株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	武田薬品工業株式会社
効能又は効果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○神経内分泌腫瘍 ○手術不能又は再発乳癌 ○結節性硬化症	○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
添付文書改訂日	-	2024年6月	2024年2月

2024年6月改訂（第3版、再審査結果）
＊2023年1月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存

有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤
（mTOR阻害剤）
エベロリムス錠

	2.5mg	5mg
承認番号	22400AMX01370000	22200AMX00246000
販売開始	2012年11月	2010年4月

アフィニトール®錠2.5mg
アフィニトール®錠5mg
AFINITOR® tablets

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。［7.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。［8.2、9.1.3、11.1.2参照］

1.4 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。［7.5、7.8、16.1.2参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分、シロリムス又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

2.3 生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アフィニトール錠2.5mg	アフィニトール錠5mg
有効成分	1錠中エベロリムス2.5mg	1錠中エベロリムス5mg
添加剤	乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	アフィニトール錠2.5mg	アフィニトール錠5mg
性状	白色～微黄白色の素錠	
識別コード	NVR LCL	NVR 5
外形		
大きさ（約）	長径：10.1mm 短径：4.1mm 厚さ：2.9mm 質量：0.125g	長径：12.1mm 短径：4.9mm 厚さ：4.1mm 質量：0.25g

4. 効能又は効果

○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○神経内分泌腫瘍
○手術不能又は再発乳癌
○結節性硬化症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.1 スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない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。

5.2 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

〈神経内分泌腫瘍〉

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、症候の有無等について、「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈手術不能又は再発乳癌〉

5.4 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による治療歴のない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。

5.5 臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及びHER2の発現状況等について、「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.6 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

〈結節性硬化症〉

5.7 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作の場合、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径やてんかん発作型等について、「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

5.8 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作以外の症状に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

5.9 てんかん部分発作の場合、本剤単剤での投与及び抗てんかん薬で十分な効果が認められる患者に対する本剤の併用投与における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、神経内分泌腫瘍〉

通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈手術不能又は再発乳癌〉

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

®登録商標

〈結節性硬化症〉
成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合
通常、エベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。
上記以外の場合
通常、エベロリムスとして3.0mg/m^{2}を1日1回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。[16.2.1、17.1.1-17.1.8参照]
7.2 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。[1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

グレード[注)]（症状）	投与の可否等
グレード1（無症候性の画像所見）	投与継続
グレード2（症候性：日常生活に支障なし）	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。
グレード3（症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する）	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。
グレード4（生命を脅かす：人工呼吸を要する）	投与中止

注）NCI-CTCAE v.3.0

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び神経内分泌腫瘍〉
7.3 サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
〈手術不能又は再発乳癌〉
7.4 エキセメスタン以外の内分泌療法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。[17.1.4参照]
〈結節性硬化症〉
7.5 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニトール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから 2週間後を目安に血中トラフ濃度を測定すること。[1.4、16.1.2参照]
7.6 成人腎血管筋脂肪腫以外の場合は本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。
7.7 成人腎血管筋脂肪腫の場合は必要に応じて本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。
7.8 血中トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から 2週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。[1.4、9.3、10.、16.6.3参照]

8. 重要な基本的注意
8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。
・投与開始前
胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。
・投与開始後
定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。
なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1参照]
8.2 本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.2参照]
8.3 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、BUN等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。[11.1.3参照]
8.4 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。[11.1.4参照]
8.5 ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。[11.1.5参照]
8.6 心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.16参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 肺に間質性陰影を認める患者
間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。[1.2、7.2、8.1、11.1.1参照]
9.1.2 感染症を合併している患者
免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]
9.1.3 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者
免疫抑制により肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがある。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[1.3、8.2、11.1.2参照]
9.3 肝機能障害患者
減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。また、結節性硬化症患者では、本剤の血中トラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[7.8、16.6.2参照]
9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性には、本剤投与期間中及び治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。[2.2、9.4参照]
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。
9.7 小児等
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、手術不能又は再発乳癌〉
9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
〈結節性硬化症〉
9.7.2 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用
本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、腸管に存在するCYP3A4によっても代謝される。また、本剤はP糖蛋白（Pgp）の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。
CYP3A4又はPgp阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。また、結節性硬化症患者では、当該薬剤を

併用したり中止する場合は、必ず本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。[7.8、16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）[2.3参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗HIV剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾロン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンプレナビル リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤のAUCが27倍、Cmaxが4.7倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
ミダゾラム（経口剤：国内未販売）等	ミダゾラム（経口剤：国内未販売）との併用により、ミダゾラムのCmax が25%、AUCが30%上昇したとの報告がある。	本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（11.6%）

間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、肺毒性等を含む）があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力[DLCO]、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。[1.2、7.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 感染症（28.9%）

細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（ニューモシスチス肺炎を含む肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。さらに、結節性硬化症患者を対象とした臨床試験において、6歳未満の患者で感染症の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。[1.3、8.2、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.3 腎不全（0.9%）

重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も報告されている。[8.3参照]

11.1.4 高血糖（8.6%）、**糖尿病の発症又は増悪**（2.7%）

[8.4参照]

11.1.5 貧血（14.1%）、**ヘモグロビン減少**（2.1%）、**白血球減少**（4.9%）、**リンパ球減少**（3.8%）、**好中球減少**（6.7%）、**血小板減少**（8.6%）

血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。[8.5参照]

11.1.6 口内炎（62.1%）

口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがある。

11.1.7 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等）があらわれることがある。

11.1.8 急性呼吸窮迫症候群（0.1%）

急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 肺塞栓症（0.3%）、**深部静脈血栓症**（0.2%）

11.1.10 悪性腫瘍（二次発癌）（0.1%未満）

悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）があらわれることがある。

11.1.11 創傷治癒不良

創傷治癒不良（0.2%）や創傷治癒不良による創傷感染（0.1%）、瘢痕ヘルニア（頻度不明）、創離開（0.1%未満）等の合併症があらわれることがある。

11.1.12 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.13 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.14 血栓性微小血管障害（頻度不明）

溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。

11.1.15 肺胞蛋白症（頻度不明）

11.1.16 心嚢液貯留（0.3%）

[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
代謝・栄養	食欲減退、高コレステロール血症	低リン酸血症、脱水、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症、低比重リポ蛋白（LDL）増加	鉄欠乏、低血糖症	血中カリウム増加
精神・神経系	味覚異常	頭痛、不眠症	激越、味覚消失、攻撃性、痙攣	—
眼	—	結膜炎	—	—
心血管系	—	高血圧	うっ血性心不全	—
呼吸器	咳嗽	鼻出血、呼吸困難	喀血、咽頭の炎症	—
消化器	下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、鼓腸、便秘、歯肉炎	胃腸潰瘍、嚥下障害、胃炎	—
肝臓	—	AST、ALT、γ-GTP、ALPの増加	血中ビリルビン増加	—
皮膚	発疹（紅斑、丘疹、斑状丘疹状皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹）	そう痒症、皮膚乾燥、手足症候群、ざ瘡、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎	血管浮腫	白血球破砕性血管炎
筋骨格系	—	関節痛	—	—
腎臓・泌尿器	—	血中クレアチニン増加、蛋白尿	昼間頻尿	—
生殖器	—	不規則月経、無月経	月経過多、月経遅延、男性性腺機能低下（テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加）、卵巣嚢胞、無精子症	—
全身症状	疲労、無力症、浮腫	体重減少、発熱、粘膜の炎症	胸痛、易刺激性、歩行障害	—
その他	—	LDH増加、出血（膣出血、網膜出血、メレナ、血尿等）注)	血中フィブリノーゲン減少、高クレアチン血症、APTT延長、血中アルブミン減少	血中IgG減少

注）出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか、5mg/kg用量（治療量の範囲内）で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。

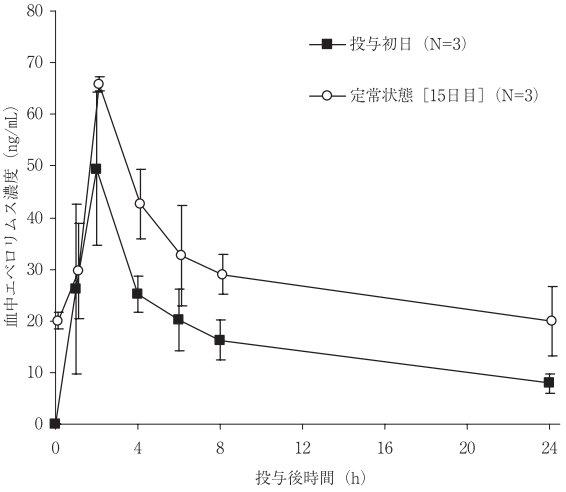
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

進行性固形癌患者に本剤2.5、5又は10mg注1)を1日1回反復経口投与したとき、血中濃度は投与後約1～2時間で最高濃度に達した。初回投与及び定常状態（投与開始15日目）におけるCmax及び$AUC_{0\text{-}24h}$は用量に比例して増加した。初回投与及び定常状態の$AUC_{0\text{-}24h}$比から計算した累積率は1.6～2.6であった[1)]。

注1）本剤の承認された用量は10mg又は3.0mg/m²を1日1回である。



進行性固形癌患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したときの血中濃度推移

進行性固形癌患者に本剤2.5、5、10mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

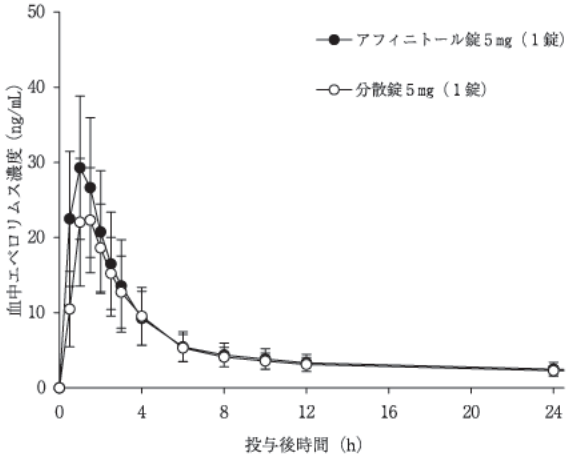
	薬物動態パラメータ	投与量 2.5mg（N=3）	5mg（N=3）	10mg（N=3）
投与初日	Tmax（h）	1.98（0.98～2.00）	1.00（1.00～1.95）	2.00（1.92～2.00）
	Cmax（ng/mL）	15.1±2.48	31.5±3.40	49.4±14.8
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	85.2±18.7	211±50.0	401±51.6
定常状態（Day 15）	Tmax（h）	1.92（1.00～1.98）	1.98（1.93～1.98）	2.02（2.00～2.20）
	Cmax（ng/mL）	16.8±1.33	57.6±17.6	65.9±1.40
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	134±24.1	543±189	711±113

Tmaxは中央値（最小値～最大値）、他は平均値±標準偏差

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したとき、2～48週における投与2時間後の血中濃度の中央値は29.1～41.5ng/mL、血中トラフ濃度の中央値は6.6～7.8ng/mLであった[2)]。

16.1.2 本剤（アフィニトール錠）と分散錠の比較

外国人健康成人に本剤5mg又は分散錠5mg（国内における承認規格は2及び3mgである。）を単回経口投与した結果、$AUC_{0\text{-}144h}$の幾何平均比の90%信頼区間は0.8～1.25の範囲内であったが、分散錠の$AUC_{0\text{-}144h}$は10%低く、Cmaxは20%低かった[3)]。[1.4、7.5参照]



外国人健康成人に本剤5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの血中濃度推移

外国人健康成人に本剤5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	アフィニトール錠 (N=53)	分散錠 (N=53)	幾何平均比※ (90%信頼区間)
Cmax（ng/mL）	32.0	25.8	0.80（0.75,0.86）
$AUC_{0\text{-}144h}$（ng・h/mL）	238.3	214.3	0.90（0.85,0.95）

数値は幾何平均値
※アフィニトール錠に対する分散錠の幾何平均比

16.1.3 臨床試験錠1mgと本剤の比較

外国人健康成人に臨床試験錠1mg又は本剤5mgを単回経口投与した結果、臨床試験錠の$AUC_{0\text{-}144h}$は8%高く、Cmaxは48%高かった[4]。

外国人健康成人に臨床試験錠1mg（×5錠）又は本剤5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	臨床試験錠 (N=22)	本剤 (N=22)	幾何平均比※ (90%信頼区間)
Cmax（ng/mL）	42.3	28.7	1.48（1.35,1.62）
$AUC_{0\text{-}144h}$（ng・h/mL）	250	231	1.08（1.01,1.16）

数値は幾何平均値
※本剤に対する臨床試験錠の幾何平均比

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人健康成人に本剤を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて1.75時間遅延した。これに伴い、Cmaxは54%低下し、$AUC_{0\text{-}inf}$は22%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて1時間遅延し、Cmaxは42%低下、$AUC_{0\text{-}inf}$は32%低下した。$T_{1/2}$は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ35.6、40.5及び39.6時間であり、食事による差はみられなかった[5]。[7.1参照]

16.3 分布

エベロリムスの血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した（*in vitro*）[6]。本剤10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。外国人健康成人及び中等度の肝機能障害を有する外国人被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった[7]。

16.4 代謝

エベロリムスは主としてCYP3A4によって代謝される（*in vitro*）[8]。外国人腎移植患者に^{14}C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、エベロリムスは主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラクトンの加水分解による2種の開環体及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された[9]。[10.参照]

16.5 排泄

外国人腎移植患者に^{14}C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった[9]。

08TKL0

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

外国人固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス（25～178mL/min）は本剤の見かけの全身クリアランス（CL/F）に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された[10]。

16.6.2 肝機能障害

外国人成人において、エベロリムスの血中濃度は肝機能障害により上昇し、軽度（Child-Pugh分類クラスA）、中等度（Child-Pugh分類クラスB）及び重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害を有する被験者に本剤10mgを単回経口投与したときの$AUC_{0\text{-}inf}$は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ1.6倍、3.3倍、3.6倍であった[11]。

小児において、エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。[9.3参照]

16.6.3 小児での薬物動態

(1) 外国人小児の結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者（3～17歳）に本剤を投与したとき、体表面積あたりの投与量（1.5～14.6mg/m^2）と血中トラフ濃度（0.5～20.8ng/mL）の間に用量比例関係が認められたことから、小児におけるクリアランスは体表面積に比例して増加することが示唆された[12]。[7.8参照]

(2) 小児を含む結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者（2～57歳）にアフィニトール分散錠を投与したとき、体表面積あたりの投与量で標準化した血中トラフ濃度は、高年齢層（12歳以上）の小児に比べて低年齢層（12歳未満）の方が低かったことから、体表面積あたりのクリアランスは低年齢層の方が高年齢層より高いことが示唆された[13]。[7.8参照]

16.6.4 高齢者での薬物動態

外国人固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢（27～85歳）は本剤のCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された[10]。

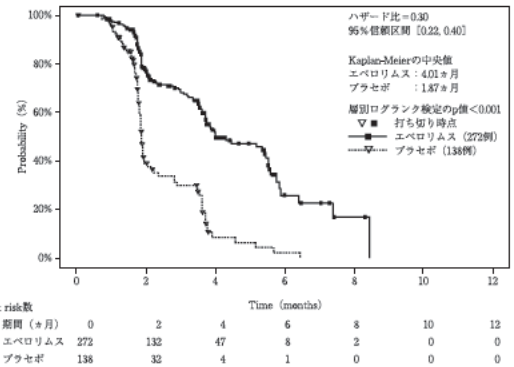
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

＊17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で進行した転移性の腎細胞癌患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時に連日経口投与を行った。合計410例（日本人患者18例を含む。組織分類は淡明細胞癌が95.9%）がエベロリムス群（272例）又はプラセボ群（138例）に無作為割付けされた。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間（PFS；中央値）は、エベロリムス群4.01ヵ月、プラセボ群1.87ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.30、95%信頼区間 0.22～0.40；MSKCCリスク分類を層とした層別ログランク検定 p<0.001）（第2回中間解析時のデータ：2007年10月カットオフ）[14]。



独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

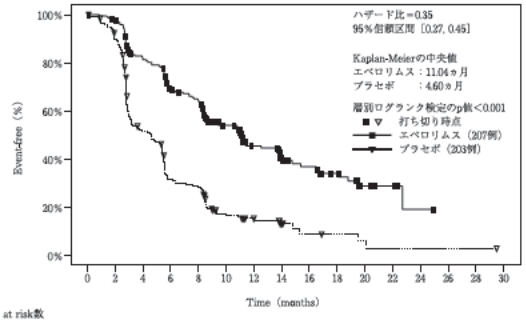
副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で88.1%（339/385例、日本人24例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）43.4%（167例）、発疹28.3%（109例）、貧血26.8%（103例）、疲労25.2%（97例）、下痢22.3%（86例）、無力症21.0%（81例）、高コレステロール血症19.2%（74例）、粘膜の炎症19.0%（73例）、食欲減退18.7%（72例）、悪心17.7%（68例）、高トリグリセリド血症15.8%（61例）、感染症15.1%（58例）、嘔吐14.3%（55例）、末梢性浮腫14.3%（55例）、咳嗽13.5%（52例）、そう痒症12.7%（49例）、皮膚乾燥11.9%（46例）、間質性肺疾患11.9%（46例）、鼻出血11.4%（44例）、味覚異常10.6%（41例）、呼吸困難10.4%（40例）等であった（2012年3月カットオフ）。[7.1参照]

〈神経内分泌腫瘍〉

＊17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界18ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

切除不能または転移性の膵神経内分泌腫瘍患者（低分化型を除く）を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。

合計410例（日本人患者40例を含む）がエベロリムス群（207例）又はプラセボ群（203例）に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.04ヵ月、プラセボ群4.60ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.35、95%信頼区間 0.27～0.45；前治療の有無及びWHO Performance Statusを層とした層別ログランク検定 p<0.001）（最終主要解析時データ：2010年2月カットオフ）[15]。



at risk数

期間（ヵ月）	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
エベロリムス	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
プラセボ	203	177	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

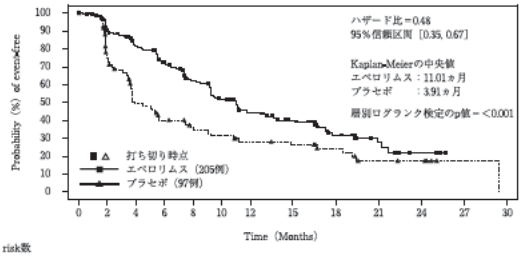
治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で95.7%（360/376例、日本人39例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）65.4%（246例）、発疹47.3%（178例）、下痢33.0%（124例）、疲労29.5%（111例）、感染症29.3%（110例）、食欲減退21.0%（79例）、悪心20.2%（76例）、末梢性浮腫19.1%（72例）、味覚異常19.1%（72例）、貧血18.4%（69例）、体重減少17.0%（64例）、高血糖16.8%（63例）、そう痒症16.5%（62例）、鼻出血15.7%（59例）、頭痛15.7%（59例）、間質性肺疾患14.4%（54例）、血小板減少14.4%（54例）、嘔吐14.1%（53例）、無力症13.3%（50例）、爪の障害12.8%（48例）、発熱10.9%（41例）、皮膚乾燥10.9%（41例）、好中球減少10.9%（41例）、咳嗽10.4%（39例）、高コレステロール血症10.4%（39例）等であった（2014年3月カットオフ）。[7.1参照]

17.1.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界25ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

カルチノイド症候群の既往歴及びカルチノイド症候群に関連する内分泌症状がない、消化管又は肺を原発部位とする高分化型の切除不能または転移性の神経内分泌腫瘍患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。

合計302例（日本人患者11例を含む）がエベロリムス群（205例）又はプラセボ群（97例）に無作為割付けされた。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.01ヵ月、プラセボ群3.91ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.48、95%信頼区間 0.35～0.67；ソマトスタチンアナログによる前治療の有無、原発腫瘍部位、及びWHO Performance Statusを層とした層別ログランク検定 p<0.001）[16]。



at risk数

期間（ヵ月）	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
エベロリムス	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
プラセボ	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

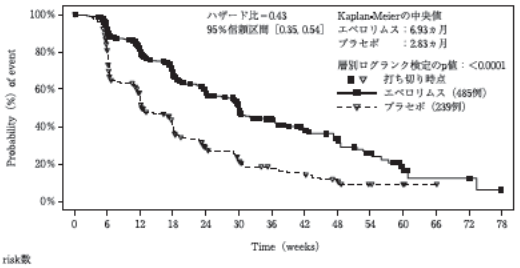
独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用発現頻度は、エベロリムス群で95.5%（193/202例、日本人7例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）62.9%（127例）、下痢31.2%（63例）、疲労30.7%（62例）、感染症29.7%（60例）、発疹27.2%（55例）、末梢性浮腫25.7%（52例）、悪心17.3%（35例）、無力症16.3%（33例）、貧血16.3%（33例）、食欲減退15.8%（32例）、間質性肺疾患15.8%（32例）、味覚異常14.9%（30例）、咳嗽12.9%（26例）、そう痒症12.9%（26例）、発熱10.9%（22例）、高血糖10.4%（21例）、呼吸困難10.4%（21例）等であった（最終主要解析時データ：2014年11月カットオフ）。[7.1参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界24ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

ER陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象に、エキセメスタンの併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを食後に連日経口投与を行った。合計724例（日本人106例を含む）がエベロリムス群（485例）又はプラセボ群（239例）に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群6.93ヵ月、プラセボ群2.83ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.43、95%信頼区間 0.35～0.54；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 p<0.0001）（中間解析時のデータ：2011年2月カットオフ）。



at risk数

期間（週）	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
エベロリムス	485	398	294	212	144	108	75	51	34	18	8	3	3	0
プラセボ	239	177	109	70	36	26	16	14	9	4	3	1	0	0

治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副次評価項目である全生存期間（OS；中央値）は、エベロリムス群30.98ヵ月、プラセボ群26.55ヵ月であった（ハザード比 0.89、95%信頼区間0.73～1.10；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子と

した層別ログランク検定 p=0.1426）（OSの最終解析時のデータ：2013年10月カットオフ）[17]。

副作用発現頻度は、エベロリムス群で96.7%（466/482例、日本人71例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）66.0%（318例）、発疹34.6%（167例）、疲労24.5%（118例）、間質性肺疾患21.2%（102例）、食欲減退20.1%（97例）、下痢20.1%（97例）、味覚異常19.3%（93例）、感染症18.9%（91例）、悪心18.5%（89例）、体重減少14.9%（72例）、血小板減少13.7%（66例）、貧血12.0%（58例）、鼻出血11.6%（56例）、高血糖11.4%（55例）、AST増加10.8%（52例）、咳嗽10.6%（51例）、呼吸困難10.6%（51例）、ALT増加10.4%（50例）、そう痒症10.0%（48例）、頭痛10.0%（48例）等であった（2014年12月カットオフ）。[7.1、7.4参照]

〈結節性硬化症〉

＊17.1.5 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界11ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う長径3cm以上の腎血管筋脂肪腫患者[注1)]を対象に、プラセボを対照群として本剤10mgを食直後に連日経口投与を行った。

合計118例（日本人患者10例を含む）がエベロリムス群（79例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は31.0（範囲：18.0～61.0）歳であった。主要評価項目である腎血管筋脂肪腫に対する奏効率は、エベロリムス群41.8%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 p<0.0001）（盲検期最終解析時データ：2011年6月カットオフ）[2]。

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で99.1%（111/112例、日本人10例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）70.5%（79例）、感染症57.1%（64例）、高コレステロール血症30.4%（34例）、ざ瘡25.9%（29例）、出血（膣出血、網膜出血、メレナ、血尿等）20.5%（23例）、無月経16.1%（18例）、疲労15.2%（17例）、白血球減少15.2%（17例）、高脂血症13.4%（15例）、低リン酸血症13.4%（15例）、下痢12.5%（14例）、悪心11.6%（13例）、末梢性浮腫11.6%（13例）、不規則月経11.6%（13例）、頭痛10.7%（12例）、血中コレステロール増加10.7%（12例）等であった（2015年2月カットオフ）。[7.1参照]

注1）孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認

17.1.6 海外第Ⅱ相臨床試験（海外で実施された医師主導単群試験）

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、本剤（開始用量3.0mg/m^{2}の1日1回又は隔日投与、血中トラフ濃度を測定し5～15ng/mLを目標に投与量を調節）を同一時刻に経口投与した（投与量範囲1.25～17.5mg/日）。

合計28例にエベロリムスが投与された。年齢の中央値は11.0（範囲：3～34）歳であった。主要評価項目の上衣下巨細胞性星細胞腫の最大病変の体積変化は、ベースライン時は中央値1.74（範囲：0.49～14.23）cm^{3}であったのに対し、6ヵ月時点は中央値0.93（範囲：0.31～7.98）cm^{3}であり、中央値で0.80（範囲：0.06～6.25）cm^{3}の有意な縮小が認められた（片側Wilcoxon signed rank検定 p<0.001）（2010年12月カットオフ）[12]。

副作用発現頻度は、エベロリムス群で100%（28/28例）であった。主な副作用は、感染症100%（28例）、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）92.9%（26例）、ざ瘡28.6%（8例）、発熱28.6%（8例）、ざ瘡様皮膚炎25.0%（7例）、下痢21.4%（6例）、高トリグリセリド血症17.9%（5例）、血中コレステロール増加14.3%（4例）、血中トリグリセリド増加14.3%（4例）、咳嗽14.3%（4例）、蛋白尿14.3%（4例）、好中球減少10.7%（3例）、鼻漏10.7%（3例）等であった（2014年1月カットオフ）。[7.1参照]

＊17.1.7 海外第Ⅲ相臨床試験（世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験）（参考）

結節性硬化症に伴う長径1cm以上の上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、プラセボを対照群として臨床試験錠1mg[注2)]（開始用量4.5mg/m^2/日[注3)]、血中トラフ濃度を測定し5～15ng/mLを目標に投与量を調節）を食直後に連日経口投与を行った（投与量範囲 1～22mg/日）。

合計117例がエベロリムス群（78例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は9.5（範囲：0.8～26.6）歳であった。主要評価項目である上衣下巨細胞性星細胞腫に対する奏効率は、エベロリムス群34.6%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 p<0.0001）（盲検期最終解析時データ：2011年3月カットオフ）[18]。

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で89.2%（99/111例）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）66.7%（74例）、感染症46.8%（52例）、好中球減少14.4%（16例）、高コレステロール血症11.7%（13例）、血中コレステロール増加11.7%（13例）、発熱10.8%（12例）等であった（2014年10月カットオフ）。[7.1参照]

注2）臨床試験錠1mgとアフィニトール錠の薬物動態に関しては「16. 薬物動態」の項参照

注3）本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m^{2}である。

＊17.1.8 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界25ヵ国で実施された二重盲検比較試験）（参考）

抗てんかん薬の単剤又は併用による2種類以上のレジメンで十分な発作抑制効果が得られない結節性硬化症に伴うてんかん部分発作[注4)]患者を対象に、プラセボを対照群として、1～3種類の抗てんかん薬の併用下で、アフィニトール分散錠[注5)]を年齢とCYP3A4又はPgp誘導剤の併用の有無に応じた用量（10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：9.0mg/m^2/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：8.0mg/m^2/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：5.0mg/m^2/日、10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：6.0mg/m^2/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：5.0mg/m^2/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：3.0mg/m^2/日）[注6)]で投与開始し、以後は血中トラフ濃度を測定し低トラフ群では3～7ng/mL、高トラフ群では9～15ng/mLを目標に投与量を調節した[注7)]。アフィニトール分散錠又はプラセボは朝食後に連日経口投与を行った（投与量範囲：低トラフ群2～14mg/日、高トラフ群2～32mg/日）。

合計366例（日本人患者35例を含む）がエベロリムス群（低トラフ群：117例、高トラフ群：130例）又はプラセボ群（119例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は10.1（範囲：2.2～56.3）歳であった。主要評価項目である50%Responder rate（てんかん部分発作の発現頻度がベースラインから50%以上減少した被験者の割合）は、エベロリムス低トラフ群で28.2%、高トラフ群で40.0%、プラセボ群で15.1%であり、プラセボ群と比較していずれのエベロリムス群でも有意に高かった（無作為化時の年齢により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定、低トラフ群p=0.008、高トラフ群p<0.001）（2015年10月カットオフ）。

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で87.0%（314/361例、日本人35例を含む）であった。主な副作用

は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）66.5%（240例）、感染症36.3%（131例）、下痢11.1%（40例）、発熱11.1%（40例）等であった（2017年10月カットオフ）[13]。[7.1参照]

注4）本試験では運動要素が認められる発作は、発作時脳波によりその発作型が一次性全般発作であることが示される場合を除き、すべて部分発作とみなすこととした。

注5）本試験で使用されたアフィニトール分散錠とアフィニトール錠の生物学的同等性は示されていない。

注6）本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m^{2}である。

注7）本剤の推奨される目標血中トラフ濃度は、5～15ng/mLである。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エベロリムスは、細胞内イムノフィリンであるFKBP（FK506 binding protein）12に結合した[19]。エベロリムスとFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に関与する。エベロリムスを投与された担癌マウス[20]及び担癌ラット[21]の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、エベロリムスを投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された[21]。

18.2 抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、エベロリムスはヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した[22~27]。また、*in vivo*試験において、エベロリムスはヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス[28~40]、同系腫瘍移植マウス[41]及び同系腫瘍移植ラット[21,42]の腫瘍増殖を抑制した。

18.3 血管新生阻害作用

*In vitro*試験において、エベロリムスは血管内皮増殖因子（VEGF）及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した[43]。また、エベロリムスは腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した[41]。*In vivo*試験において、エベロリムスはマウスに皮下移植したVEGF含有チャンバー内の血管新生を阻害した[44]。B16/BL6メラノーマ細胞を同所性移植したマウスにおいて、エベロリムスは移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた[41]。

18.4 *TSC*遺伝子欠損マウスに対する作用

エベロリムスは、結節性硬化症の原因遺伝子と考えられているTuberous sclerosis（*TSC*）遺伝子のうち、*TSC1*遺伝子を神経細胞で欠損させたマウスの生存日数を延長し、脳内のリン酸化S6を低下させた[45]。また、エベロリムスは、*TSC2*遺伝子をヘテロで欠損させたマウスでみられる腎腫瘍形成を抑制した[46]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

エベロリムス（Everolimus）

化学名

(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-Dihydroxy-12-{(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl}-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxa-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

分子式

$C_{53}H_{83}NO_{14}$

分子量

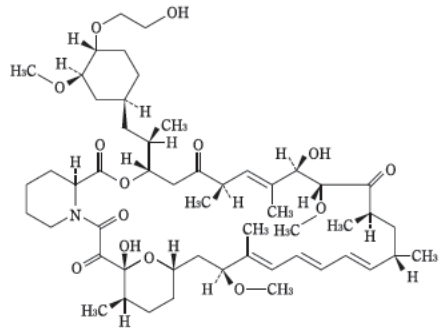
958.22

性状

白色～淡黄色の粉末で、エタノール（99.5）に溶けやすく、水にはとんど溶けない。

08TKL0

化学構造式



20．取扱い上の注意

光及び湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること。

22．包装

〈アフィニトール錠2.5mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］

〈アフィニトール錠5mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］

23．主要文献

1）Okamoto, I. et al.：Jpn. J. Clin. Oncol. 2010; 40 (1)：17-23 [20097220]

2）社内資料：国際共同臨床試験の結果（M2302試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.3.3） [20190281]

3）社内資料：アフィニトール錠5mgと分散錠の生物学的同等性（2012年12月25日承認、CTD2.7.1.2） [20125987]

4）社内資料：臨床試験錠1mgとアフィニトール錠5mgの相対バイオアベイラビリティ（X2113試験） [20155535]

5）社内資料：食事の影響（2120試験）（2010年1月20日承認、CTD2.7.1.2） [20100155]

6）社内資料：[3H]-エベロリムスの血中分布に関する検討（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3） [20070985]

7）Kovarik, J. M. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 70 (5), 425-430 [20070575]

8）社内資料：*In vitro*代謝（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3） [20100156]

9）社内資料：維持期腎移植患者における[14C]-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3） [20070986]

10）社内資料：母集団薬物動態解析（固形癌患者対象試験）（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3） [20100157]

11）社内資料：エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響（2012年12月25日承認、CTD2.7.2.1） [20116501]

12）社内資料：海外臨床試験の結果（C2485試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.3.3） [20190282]

13）社内資料：国際共同臨床試験の結果（M2304試験） [20190284]

14）社内資料：国際共同臨床試験の結果（2240試験）（2010年1月20日承認、CTD2.7.3.3） [20100158]

15）社内資料：国際共同臨床試験の結果（2324試験） [20116502]

16）社内資料：国際共同臨床試験の結果（T2302試験） [20160606]

17）社内資料：国際共同臨床試験の結果（Y2301試験） [20140917]

18）社内資料：海外臨床試験の結果（M2301試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.3.3） [20190283]

19）社内資料：エベロリムスのFKBP12に対する結合能（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2） [20100174]

20）社内資料：腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子への影響（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2） [20100175]

21）Boulay, A. et al.：Cancer Res. 2004；64 (1)：252-261 [20097365]

22）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（腫瘍細胞株のパネル）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）[20100159]
23）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（乳癌，非小細胞肺癌，腎癌細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）[20100160]
24）Missiaglia，E．et al．：J.Clin.Oncol．2010; 28（2）：245-255 [20116640]
25）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（膵神経内分泌腫瘍BON細胞株）[20116503]
26）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株）[20140918]
27）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（アロマターゼ阻害剤併用試験・エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株）[20140919]
28）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（膵臓癌細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）[20100161]
29）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（類上皮腫KB31細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）[20100162]
30）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（大腸癌HCT116細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）[20100163]
31）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌A549細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）[20100164]
32）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌NCI-H596細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）[20100165]
33）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌NCI-H520細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）[20100166]
34）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（類上皮腫KB-8511細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）[20100167]
35）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（ヒト腫瘍組織）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）[20100168]
36）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（ヒト腎細胞癌組織）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）[20100169]
37）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（腎癌Caki-1細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）[20100170]
38）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（膵神経内分泌腫瘍BON細胞株）[20116504]
39）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（気管支カルチノイド腫瘍NCI-H727細胞株）[20116505]
40）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株）[20140920]
41）Lane，H．A．et al．：Clin．Cancer Res．2009; 15（5）：1612-1622 [20097364]
42）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（下垂体癌GH3細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）[20100171]
43）社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）[20100172]
44）社内資料：*In vivo*血管新生阻害作用（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）[20100173]
45）Meikle，L．et al．：J．Neurosci．2008; 28（21）：5422-5432 [20125988]
46）Pollizzi，K．et al．：Mol．Cancer 2009; 8: 38 [20125989]

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1－23－1

08TKL0

＊＊2024年2月改訂（第7版）
＊2023年5月改訂

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／キナーゼ阻害剤

貯法：室温保存
有効期間：3年

カボザンチニブリンゴ酸塩錠

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

	20mg	60mg
承認番号	30200AMX00433	30200AMX00434
販売開始	2020年5月	2020年5月

規制区分：劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4．効能又は効果

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

5．効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.2「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、前治療歴がない患者への本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。[17.1.1-17.1.4参照]

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

5.3 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。

5.4 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。

5.5 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、「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5、17.1.6参照]

6．用法及び用量

販売名	効能又は効果	用法及び用量
カボメティクス錠20mg	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	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。ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして 1日1回40mg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。
	がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌	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。
カボメティクス錠60mg	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	通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1 参照]

7.2 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	
	本剤単独投与の場合	ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合
通常投与量	60mg/日	40mg/日
1段階減量	40mg/日	20mg/日
2段階減量	20mg/日	20mg/日を隔日投与
中止	20mg/日で忍容不能な場合、投与を中止する。	20mg/日の隔日投与で忍容不能な場合、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

副作用	程度[注)]	処置
ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与下の肝機能障害	ALT若しくはASTが基準値上限の3倍超5倍以下に増加、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超3倍以下の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade1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不可）。
	ALT又はASTが基準値上限の5倍超8倍以下に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以下の場合	Grade1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）。
	ALT若しくはASTが基準値上限の8倍超、又はALT若しくはASTが基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade2の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade1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（単独投与の場合は休薬前の用量まで再増量可）。
	Grade3の場合	Grade1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（単独投与の場合は休薬前の用量まで再増量可）。
	Grade4の場合	Grade1以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。

注）GradeはNCI-CTCAE ver.4.0に準じる。

7.3 20mg錠と60mg錠の生物学的同等性は示されていないため、60mgを投与する際には20mg錠を使用しないこと。

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

7.4 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。

8. 重要な基本的注意

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

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

8.3 肝不全、肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。なお、主に肝細胞癌患者において肝性脳症が報告されているので、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.9参照]

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

8.5 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。[9.1.6、11.1.15参照]

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.4参照]

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

消化管穿孔、瘻孔のおそれがある。[11.1.1参照]

9.1.3 血栓塞栓症又はその既往のある患者

血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.4 脳転移を有する患者

脳出血のおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.5 肺転移を有する患者

肺出血のおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.6 外科処置後、創傷外科的処置後、創傷が治癒していない患者

創傷治癒遅延があらわれることがある。[8.5、11.1.15参照]

9.3 肝機能障害患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 消化管穿孔（0.9%）、**瘻孔**（0.7%）

[9.1.2参照]

11.1.2 出血（7.7%）

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

11.1.3 血栓塞栓症（4.1%）

肺塞栓症（1.7%）、深部静脈血栓症（0.7%）、虚血性脳卒中（0.2%）等の血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3参照]

11.1.4 高血圧（32.6%）

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

11.1.5 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）

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

11.1.6 顎骨壊死（0.2%）

[8.6参照]

11.1.7 膵炎（0.6%）

[8.4参照]

11.1.8 腎障害（13.6%）

急性腎障害（1.3%）、蛋白尿（8.7%）等の腎障害があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.9 肝不全（0.1%）、**肝機能障害**（34.8%）

肝不全、AST、ALT等の上昇を伴う肝機能障害、肝性脳症（0.7%）、胆汁うっ滞性肝炎（0.1%）等があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.10 骨髄抑制

貧血（9.2%）、好中球減少（8.1%）、血小板減少（13.3%）、リンパ球減少（2.5%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.11 虚血性心疾患（0.1%）、**不整脈**（1.3%）、**心不全**（0.2%）

11.1.12 横紋筋融解症（0.2%）

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

11.1.13 間質性肺疾患（1.4%）

11.1.14 手足症候群（44.3%）

11.1.15 創傷治癒遅延（0.6%）

創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。[8.5、9.1.6参照]

11.1.16 重度の下痢（8.7%）

＊＊**11.1.17 動脈解離**（頻度不明）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある[1)]。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
消化器	下痢（57.2%）、食欲減退、悪心、口内炎、嘔吐、腹痛	消化不良、便秘	舌痛
＊皮　膚	発疹	皮膚乾燥、脱毛、ざ瘡様皮膚炎、毛髪変色、紅斑、過角化	皮膚血管炎
その他	疲労、味覚異常、体重減少、甲状腺機能低下症、発声障害、粘膜の炎症、無力症	浮動性めまい、頭痛、筋痙縮、四肢痛、関節痛、脱水、末梢性ニューロパチー、嚥下障害、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	膿瘍

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

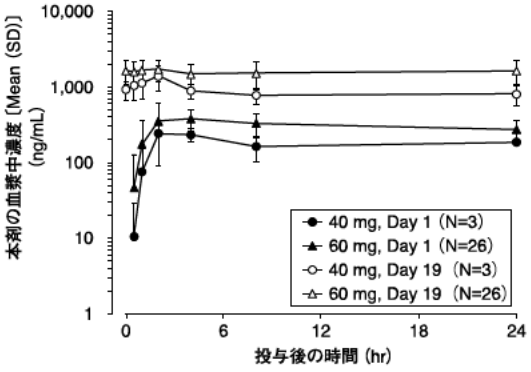
16.1.1 単回及び反復投与

日本人固形癌患者に本剤40mg及び60mgを1日1回反復経口投与したときのカボザンチニブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。また、本剤60mgを1日1回反復経口投与した際の投与19日目におけるカボザンチニブの蓄積率の幾何平均値は5.07であった[2)]。

血漿薬物動態パラメータ

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

幾何平均（%変動係数）［t_{max}は中央値（最小値，最大値）］



血漿中濃度－時間プロファイル

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人47例に空腹時又は食後に本剤（カプセル剤）140mg[注)]を単回経口投与したとき、食後では空腹時に比べてカボザンチニブのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ41%及び57%増加した[3)]（外国人データ）。［7.1参照］

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

カボザンチニブの血漿蛋白結合率を検討した結果、検討したすべての濃度（0.2、1.0、10.0 μmol/L）で99.7%以上であった[4)]（*in vitro*）。

腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者から採取した血液検体を用いて、カボザンチニブの血漿蛋白結合率を投与前の検体及び投与後4時間の検体で評価した。カボザンチニブ血漿中蛋白結合率は投与前及び投与後4時間ともに健康成人、腎機能障害患者、肝機能障害患者で同程度（99.43%～99.86%）であった[5,6)]（外国人データ）。

16.4 代謝

16.4.1 薬物代謝

カボザンチニブは主に薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される[7)]（*in vitro*）。

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

16.5 排泄

16.5.1 排泄率

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤（カプセル剤）60mgを軽度腎機能障害患者〔eGFR（mL/min/1.73 m^2）が60以上89以下〕10例又は中等度腎機能障害患者〔eGFR（mL/min/1.73m^2）が30以上59以下〕10例に投与したとき、腎機能正常被験者10例と比較して、C_{max}の幾何平均値はそれぞれ19%及び3%増加し、AUC_{inf}の幾何平均値はそれぞれ30%及び6%増加した。なお、重度腎機能障害患者〔eGFR（mL/min/1.73m^2）が29以下〕に与える影響については検討していない[9)]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤（カプセル剤）60mgを軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）8例又は中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）8例に単回経口投与したとき、肝機能正常被験者10例と比較して、C_{max}の幾何平均値はそれぞれ10%増加及び29%低下し、AUC_{inf}の幾何平均値はそれぞれ81%及び63%増加した。なお、重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）に与える影響については検討していない[9)]（外国人データ）。［9.3参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人28例を対象にCYP3A阻害剤であるケトコナゾール400mgを1日1回27日間反復経口投与時に本剤（カプセル剤）140mg[注)]を併用投与したとき、カボザンチニブのC_{max}に対する影響は認められなかったが、AUC_{inf}は38%増加した[10)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 リファンピシン

健康成人28例を対象にCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mgを1日1回31日間反復経口投与時に本剤（カプセル剤）140mg[注)]を併用投与したとき、カボザンチニブのC_{max}に対する影響は認められなかったが、AUC_{inf}は77%減少した[10)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 その他

癌患者32例を対象に本剤（カプセル剤）140mg[注)]を1日1回21日間反復経口投与時にロシグリタゾン4mgを併用投与したとき、ロシグリタゾンのC_{max}及びAUC_{inf}に対する影響は認められなかった[10)]（外国人データ）。

健康成人22例を対象にプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾール40mgを1日1回6日間反復経口投与時に本剤100mg[注)]を併用投与したとき、カボザンチニブのC_{max}及びAUC_{inf}に対する影響は認められなかった[10)]（外国人データ）。

*in vitro*試験において、CYP3A4の誘導作用及びP-糖蛋白質に対する阻害作用（IC_{50}：7.0μmol/L）が認められた[11)]。

注）本剤の承認用量は、単独投与の場合は1回60mg、ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与の場合は1回40mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2001試験）

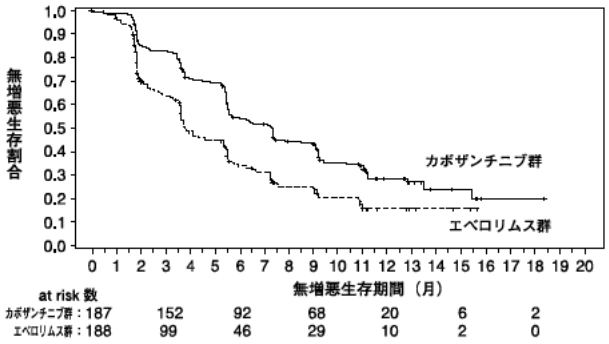
血管新生阻害剤（スニチニブ、パゾパニブ等）による治療後に増悪した、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者（35例）を対象として、本剤60mgを1日1回投与した結果[注1)]、主要評価項目である奏効率（完全奏効又は部分奏効）は20%（90% CI：9.783～34.305）であった[12)]。

本剤の投与を受けた安全性評価対象35例のうち、34例（97%）に副作用が認められた。主な副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群63%（22例）、下痢54%（19例）、高血圧、蛋白尿〔以上40%（それぞれ14例）〕、肝機能異常、口内炎〔以上34%（それぞれ12例）〕、味覚異常31%（11例）、AST増加、食欲減退〔以上26%（それぞれ9例）〕及びALT増加20%（7例）であった。［5.2参照］

注1）データカットオフ日：2018年10月23日

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（METEOR試験）

血管新生阻害剤（スニチニブ、パゾパニブ等）による治療後に増悪した、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者（658例）を対象として、本剤60mg（330例）とエベロリムス10mg（328例）を1日1回投与した無作為化比較試験の結果、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）中央値は本剤群で7.4ヵ月、エベロリムス群で3.8ヵ月であり、層別因子で調整したハザード比（HR）は0.59〔95%CI：0.46～0.76、両側p<0.001（層別ログランク検定）〕であった[注2),13)]。



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

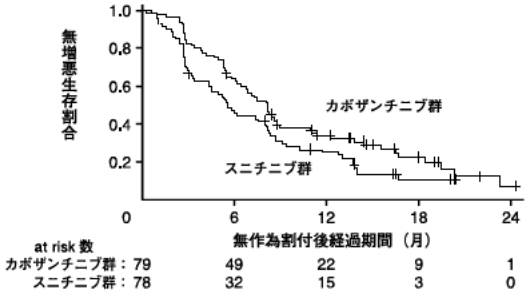
本剤群の安全性評価対象331例のうち、322例（97%）に副作用が認められた。本剤群の主な副作用は、下痢70%（231例）、疲労53%（174例）、悪心45%（149例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群43%（142例）、食欲減退40%（134例）、高血圧33%（109例）、体重減少27%（90例）、嘔吐24%（79例）、味覚異常23%（76例）、甲状腺機能低下症21%（68例）及び口内炎20%（67例）であった[注3)]。[5.2参照]

注2）データカットオフ日：2015年5月22日

注3）データカットオフ日：2016年10月2日

17.1.3 海外第Ⅱ相試験（CABOSUN試験）

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者（157例）を対象として、本剤（79例、1日1回60mg投与）とスニチニブ（78例、1日1回50mg4週間投与2週間休薬）の無作為化比較試験の結果、主要評価項目であるPFS中央値は本剤群で8.2ヵ月、スニチニブ群で5.6ヵ月であり、HRは0.66〔95%CI：0.46～0.95、片側p=0.012（層別ログランク検定）〕であった[注4),14,15)]。



Kaplan-Meier 無増悪生存曲線（治験責任医師判定、ITT集団）

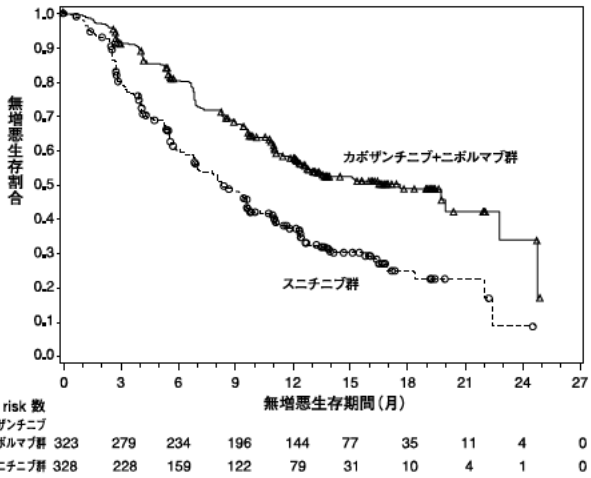
本剤群の安全性評価対象78例のうち、74例（95%）に副作用が認められた。本剤群の主な副作用は、下痢72%（56例）、疲労62%（48例）、AST増加60%（47例）、高血圧56%（44例）、ALT増加54%（42例）、食欲減退45%（35例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群42%（33例）、味覚異常41%（32例）、血小板数減少、口内炎〔以上37%（それぞれ29例）〕、悪心、体重減少〔以上31%（それぞれ24例）〕、貧血29%（23例）、消化不良、低リン酸血症〔以上23%（それぞれ18例）〕、甲状腺機能低下症22%（17例）及び血中クレアチニン増加、発声障害、低マグネシウム血症〔以上21%（それぞれ16例）〕であった[注5)]。[5.2参照]

注4）データカットオフ日：2016年4月11日

注5）データカットオフ日：2016年9月15日

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（CA2099ER試験）

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者651例（日本人患者46例を含む）を対象とした、本剤（1日1回40mg投与）及びニボルマブ（240mgを2週間間隔投与）の併用投与（323例）とスニチニブ単独投与（1日1回50mgを4週間投与後2週間休薬、328例）の無作為化比較試験の結果[注6)]、主要評価項目であるPFS中央値は、本剤とニボルマブの併用群で16.6ヵ月、スニチニブ群で8.3ヵ月であり、層別因子で調整したHRは0.51〔95%CI：0.41～ 0.64、両側p<0.0001（層別ログランク検定）〕であった[16)]。



Kaplan-Meier 無増悪生存曲線（独立画像評価委員会判定、ITT集団）

本剤とニボルマブ併用群で安全性評価対象320例（日本人患者22例を含む）のうち、309例（97%）に副作用が認められた。本剤とニボルマブ併用群の主な副作用は、下痢57%（182例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群38%（122例）、甲状腺機能低下症33%（107例）、高血圧30%（97例）、疲労27%（86例）、ALT増加25%（80例）、AST増加23%（75例）、味覚不全22%（69例）、悪心21%（68例）及び食欲減退20%（65例）であった。[5.2参照]

注6）データカットオフ日：2020年2月12日

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

17.1.5 国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2003試験）

全身化学療法歴を有するChild-Pugh分類Aの切除不能な肝細胞癌患者[注7)]（34例）を対象として、本剤60mgを1日1回投与した結果[注8)]、ソラフェニブによる治療歴を有する患者（20例）における主要評価項目である24週時の無増悪生存率は、59.8%（90%CI：36.1～77.2）であった[17)]。

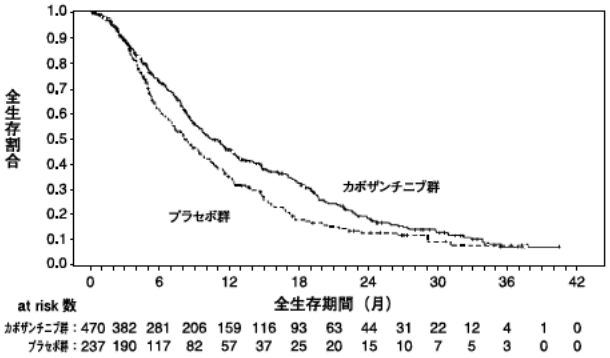
本剤の投与を受けた安全性評価対象34例のうち、全例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群76%（26例）、下痢56%（19例）、高血圧47%（16例）、食欲減退44%（15例）、血小板数減少38%（13例）、AST増加35%（12例）、ALT増加、甲状腺機能低下症〔以上29%（それぞれ10例）〕、発声障害、倦怠感〔以上24%（それぞれ8例）〕、味覚異常、疲労、好中球数減少、蛋白尿、発疹〔以上21%（それぞれ7例）〕であった。[5.5参照]

注7）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）の適応となる患者は除外された。

注8）データカットオフ日：2019年7月23日

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（CELESTIAL試験）

ソラフェニブによる治療歴を有し、全身化学療法後に増悪したChild-Pugh分類Aの切除不能な肝細胞癌患者[注9)]（707例）を対象として、本剤60mg（470例）とプラセボ（237例）を1日1回投与した無作為化比較試験の結果[注10)]、主要評価項目である全生存期間の中央値は、本剤群で10.2ヵ月、プラセボ群で8.0ヵ月であり、層別因子で調整したHRは0.76〔95%CI：0.63～0.92、両側p=0.0049（層別ログランク検定）〕であった[18)]。



Kaplan-Meier 全生存曲線（ITT集団）

本剤群の安全性評価対象467例のうち、439例（94%）に副作用が認められた。本剤群の主な副作用は、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔以上46%（それぞれ216例）〕、疲労38%（178例）、食欲減退37%（174例）、高血圧27%（128例）及び悪心25%（115例）であった。[5.5参照]

注9）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）の適応となる患者は除外された。

注10）データカットオフ日：2017年6月1日

18．薬効薬理

18.1 作用機序

カボザンチニブは、血管内皮細胞増殖因子受容体2（VEGFR2）、肝細胞増殖因子受容体（MET）、AXL等のキナーゼに対する阻害作用を有する低分子化合物である。カボザンチニブは、VEGFR2等を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[19]。

19．有効成分に関する理化学的知見

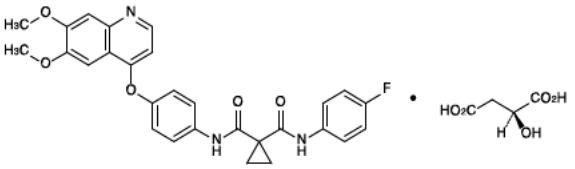
一般名：カボザンチニブリンゴ酸塩
（Cabozantinib Malate）〔JAN〕

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

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

分子量：635.59

化学構造式：



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

融点：約185.4℃

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈カボメティクス錠 20mg〉

PTP 30錠（10錠×3）

〈カボメティクス錠 60mg〉

PTP 10錠（10錠×1）

＊＊23．主要文献

1）NDB を用いた調査結果の概要（VEGF/VEGFR 阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価 ）：https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf

2）カボザンチニブリンゴ酸塩の国内第Ⅰ相試験成績（2020年3月25日承認、CTD 2.7.2.2）

3）Nguyen L et al.：J Clin Pharmacol. 2015；55（11）：1293-1302.

4）カボザンチニブリンゴ酸塩の非臨床薬物動態試験成績（血漿蛋白結合率）（2020年3月25日承認、CTD 2.6.4.4）

5）カボザンチニブリンゴ酸塩の腎機能障害患者における薬物動態試験成績（2020年3月25日承認、CTD 2.7.2.2）

6）カボザンチニブリンゴ酸塩の肝機能障害患者における薬物動態試験成績（2020年3月25日承認、CTD 2.7.2.2）

7）カボザンチニブリンゴ酸塩の非臨床薬物動態試験成績（代謝、*in vitro*）（2020年3月25日承認、CTD 2.6.4.5）

8）Lacy S. et al.：Drug Metab Dispos. 2015；43（8）：1190-1207.

9）Nguyen L. et al.：J Clin Pharmacol. 2016；56（9）：1130-1140.

10）Nguyen L. et al.：J Clin Pharmacol. 2015；55（9）：1012-1023.

11）カボザンチニブリンゴ酸塩の非臨床薬物動態試験成績（薬物間相互作用、*in vitro*）（2020年3月25日承認、CTD 2.6.4.7）

12）カボザンチニブリンゴ酸塩の国内第Ⅱ相試験成績①（2020年3月25日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.1、2.7.6.14）

13）カボザンチニブリンゴ酸塩の海外第Ⅲ相試験成績①（2020年3月25日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.1、2.7.6.12）

14）カボザンチニブリンゴ酸塩の海外第Ⅱ相試験成績（2020年3月25日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.1、2.7.6.13）

15）Choueiri TK et al.：J Clin Oncol. 2017；35（6）：591-597.

16）カボザンチニブリンゴ酸塩の国際共同第Ⅲ相試験成績（社内資料）

17）カボザンチニブリンゴ酸塩の国内第Ⅱ相試験成績②（社内資料）

18）カボザンチニブリンゴ酸塩の海外第Ⅲ相試験成績②（社内資料）

19）カボザンチニブリンゴ酸塩の薬効薬理試験成績（2020年3月25日承認、CTD 2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

26.2 提携

Exelixis, Inc.
1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, CA 94502 USA

1.7　同種同効品一覧表

「フォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病関連腫瘍」の効能又は効果で承認されている薬剤はないため、同種同効品はなしとした。

最新の添付文書を参照のこと。

添付文書（案）

20XX 年 XX 月作成（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：48箇月

日本標準商品分類番号
874291

—抗悪性腫瘍剤—
HIF-2α 阻害剤

承認番号	
販売開始	20XX 年 XX 月

ベルズチファン錠

ウェリレグ®錠40mg

WELIREG® Tablets 40mg

劇薬
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

MSD

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

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

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ウェリレグ®錠40mg
有効成分	ベルズチファン
分量	1錠中に40mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル，結晶セルロース，D-マンニトール，クロスカルメロースナトリウム，軽質無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム，ポリビニルアルコール（部分けん化物），酸化チタン，マクロゴール4000，タルク，青色2号アルミニウムレーキ

3.2 製剤の性状

販売名		ウェリレグ®錠40mg
剤形・色調		楕円形のフィルムコーティング錠・青色
外形	表面	長径：約13.6mm 短径：約8.4mm 
	裏面	
	側面	厚さ：約5.6mm 
識別コード		177

4. 効能又は効果
○フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍
○がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意
〈フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍〉
5.1 フォン・ヒッペル・リンドウ病と診断された患者に投与すること。
5.2 臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍の状態等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1参照］
5.3 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。
〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
5.4 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2参照］
5.5 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.6 PD-1/PD-L1阻害剤及び VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のない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。

6. 用法及び用量
通常、成人には、ベルズチファンとして、1日1回120 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。減量する場合には、用量を40 mg（1段階）ずつ減量すること。［8.1、8.2、11.1.1、11.1.2参照］

副作用に対する休薬、減量及び中止の目安

副作用	程度[注]	処置
貧血	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後に、同一用量又は1段階減量して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与中止を検討する。
	Grade 4	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 再発した場合は投与を中止する。
低酸素症	Grade 3 かつ無症候性	患者の状態により投与を継続できる。 休薬する場合には、Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与を中止する。
	Grade 3 かつ症候性	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 重症度及び持続性に応じて投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後に、1段階減量して再開できる。 再発した場合は投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。

C Confidential

注）Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 エリスロポエチン（EPO）減少に伴う貧血があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は血液検査（ヘモグロビン値測定等）を定期的に行い、患者の状態を十分観察すること。［7.2、11.1.1参照］

8.2 低酸素症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は動脈血酸素飽和度（SpO_2）を定期的に測定すること。［7.2、11.1.2参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 呼吸器疾患のある患者又はその既往歴のある患者

低酸素症が発現又は増悪する可能性がある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）のある患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇することがあり、副作用の発現割合や重症度が高くなるおそれがある。なお、重度肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導すること。［9.5、10.2参照］

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後1週間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［9.5参照］

9.4.3 生殖可能な男性に投与する場合には、造精機能の低下により男性の生殖機能に影響を及ぼす可能性があることを考慮すること。ラットを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量（AUC）を下回る曝露量で精巣の非可逆的な萎縮及び変性並びに精子減少が認められた。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないことが望ましい。ラットを用いた胚・胎児発生試験において、臨床曝露量（AUC）を下回る曝露量で胚・胎児死亡、胎児体重の減少及び胎児の骨格異常が認められた。［9.4.1、9.4.2、9.6参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5参照］

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）2B17及び CYP2C19により代謝される。また、本剤は CYP3A を誘導する。［16.4参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C19阻害剤 フルコナゾール フルボキサミン チクロピジン等 ［16.4参照］	本剤の副作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP2C19を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
UGT2B17阻害剤 イマチニブ等 ［16.4参照］	本剤の副作用が増強するおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤が UGT2B17を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A の基質となる薬剤 フェンタニル ミダゾラム 経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等）等 ［9.4.1、16.7.1参照］	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤が CYP3A を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 貧血（74.4%）

EPO 減少に伴い貧血があらわれることがある。必要に応じて輸血や赤血球造血刺激因子製剤の投与を検討すること。［7.2、8.1参照］

11.1.2 低酸素症（10.4%）

［7.2、8.2参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	1-10%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害		血小板減少症、血小板数減少、リンパ球数減少、好中球数減少	白血球数減少、好中球減少症、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、網状赤血球数減少
心臓障害		動悸	
耳及び迷路障害			耳鳴
眼障害		霧視、ドライアイ	羞明
胃腸障害	悪心	下痢、便秘、嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥	上腹部痛、消化不良、鼓腸、口腔内痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、末梢性浮腫、浮腫	倦怠感、発熱、インフルエンザ様疾患
代謝及び栄養障害		食欲減退、低リン血症、血中トリグリセリド増加	高血糖、高トリグリセリド血症、低ナトリウム血症、血中ブドウ糖増加
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛	背部痛、筋痙縮
神経障害		頭痛、浮動性めまい、注意力障害	味覚不全、嗜眠
肝障害		ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加	高トランスアミナーゼ血症
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿	血中尿素増加
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	労作性呼吸困難、胸水、喘鳴

C Confidential

皮膚及び皮下組織障害		そう痒症、発疹、皮膚乾燥	手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
血管障害		高血圧	
その他		体重増加、体重減少	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 湿気を避けるため、服用直前に PTP シートから取り出すよう指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

UGT2B17及びCYP2C19の両酵素が Poor Metabolizer（PM）である患者において、本剤の曝露量が上昇し、休薬に至った有害事象、Grade 3以上の貧血及び赤血球造血刺激因子製剤の投与を要する貧血の発現割合の増加が認められた。［16.1.2、16.6.3、17.1.2参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

UGT2B17 PM かつ CYP2C19 Intermediate Metabolizer（IM）又は UGT2B17 PM かつ CYP2C19 PM を有する日本人健康成人（12例）にベルズチファン120 mg を単回経口投与した際のベルズチファンの血漿中薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を表1及び図1に示す。

表 1　健康成人にベルズチファン 120 mg を単回経口投与した際のベルズチファンの血漿中薬物動態パラメータ

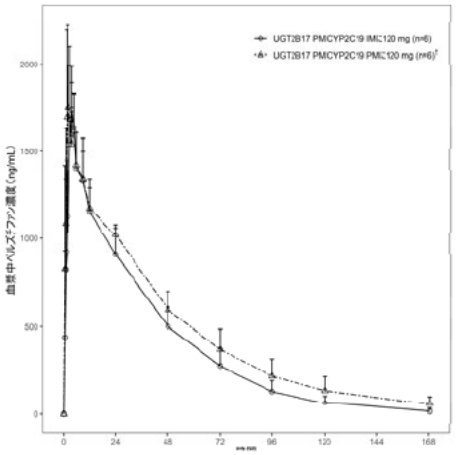
代謝酵素の表現型	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} † (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
UGT2B17 PM /CYP2C19 IM	6	1.84 (11.0)	4.00 (2.00, 5.00)	61.6 (20.4)	22.6 (19.9)
UGT2B17 PM /CYP2C19 PM	6	1.95 (12.6)	2.00 (1.50, 5.00)	78.0 (14.4) ‡	32.8 (32.2) ‡

† 中央値（最小値, 最大値）

‡ 例数：5例

幾何平均（幾何変動係数%）

図 1　健康成人にベルズチファン 120 mg を単回経口投与した際のベルズチファンの血漿中濃度推移



† 投与後48時間以降の例数は5例

16.1.2 反復投与

ベルズチファンの主な代謝酵素である UGT2B17及びCYP2C19については遺伝子多型が報告されている。母集団薬物動態解析（日本人被験者89例を含む）に基づき、UGT2B17及び CYP2C19表現型別に定常状態におけるベルズチファンの曝露量の要約統計量を表2に示す。［15.1参照］

表 2　ベルズチファン 120 mg を 1 日 1 回反復経口投与した際の定常状態時のベルズチファンの薬物動態パラメータ

表現型† (UGT2B17)	表現型† (CYP2C19)	例数	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24} (μg·hr/mL)
EM	EM 又は IM	196	1.23 (33.5)	14.5 (44.7)
	PM	8	1.25 (37.9)	15.5 (45.8)
IM	EM 又は IM	253	1.55 (33.6)	21.8 (43.7)
	PM	17	1.89 (21.1)	27.0 (32.5)
PM	EM 又は IM	97	2.54 (27.1)	42.7 (32.8)
	PM	35	3.67 (27.0)	66.2 (29.4)

† 各表現型に対応する代表的な遺伝子多型は以下のとおり。

UGT2B17 EM：*UGT2B17*1/*1*

UGT2B17 IM：*UGT2B17*1/*2*

UGT2B17 PM：*UGT2B17*2/*2*

CYP2C19 EM：*CYP2C19*1/*1*

CYP2C19 IM：*CYP2C19*1/*2*、*CYP2C19*1/*3*、*CYP2C19*2/*17*、*CYP2C19*3/*17*

CYP2C19 PM：*CYP2C19*2/*2*、*CYP2C19*2/*3*、*CYP2C19*3/*3*

幾何平均（幾何変動係数%）、EM：Extensive Metabolizer、IM：Intermediate Metabolizer、PM：Poor Metabolizer

また、進行固形癌及び局所進行又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者にベルズチファン20～240 mg を1日1回反復経口投与又は120 mg を1日2回反復経口投与した際、ベルズチファンの C_{max} 及び AUC は120 mg 1日1回までの用量範囲で概ね用量に比例して増加し、120 mg 1日1回を超える用量範囲では用量比を下回って増加した。投与15日目におけるベルズチファンの AUC に基づく累積係数は1.27～1.54であった（外国人データ）。母集団薬物動態解析に基づき、日本人患者にベルズチファン120 mg を1日1回反復経口投与した際、投与開始後4.43日（幾何平均）で定常状態に到達した。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（14例）にベルズチファン120 mg を単回経口投与した際、空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与におけるベルズチファンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比は、それぞれ0.76及び1.00であった（外国人データ）。

16.3 分布

母集団薬物動態解析に基づき、ベルズチファンの見かけの総分布容積の幾何平均（幾何変動係数）は120 L（28.2%）であった。

ヒトにおけるベルズチファンの血漿蛋白結合率は45%であり、血液／血漿濃度比は0.88であった（*in vitro* 試験）。

16.4 代謝

ベルズチファンは主に UGT2B17及び CYP2C19により代謝され、一部 CYP3A4により代謝される（*in vitro* 試験）。［10.、10.2、16.7.2参照］

健康成人（6例）に^{14}C 標識したベルズチファン120 mg を単回経口投与した際、投与後48時間までの血漿中には主に未変化体及びグルクロン酸抱合体が検出された（血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ73%及び9%）（外国人データ）。

16.5 排泄

母集団薬物動態解析に基づき、ベルズチファンの見かけの全身クリアランスの幾何平均（幾何変動係数）は5.89 L/hr（60.6%）、消失半減期の幾何平均（幾何変動係数）は14.2時間（47.9%）であった。

健康成人（6例）に^{14}C 標識したベルズチファン120 mg を単回経口投与した際、糞中及び尿中に、投与量のそれぞれ51.7%（未変化体は微量）及び49.6%（未変化体として6%）が排泄

C Confidential

された（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

ベルズチファン120 mg を単回経口投与した際、健康成人（6例）に対する血液透析の①実施2時間前又は②実施直後にベルズチファンを投与された末期腎不全被験者（8例）におけるベルズチファンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比は、それぞれ①0.85及び0.94並びに②0.70及び1.14であった（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害

母集団薬物動態解析に基づき、肝機能が正常な患者（752例）に対する軽度肝機能障害患者[注1)]（51例）における、定常状態時のベルズチファンの C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均比は、それぞれ0.94及び0.95であった。

ベルズチファン80 mg を単回経口投与した際、健康成人（8例）に対する中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）被験者（9例）におけるベルズチファンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比は、それぞれ0.98及び1.52であった（外国人データ）。［9.3.1参照］

注1）NCI-ODWG（National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group）基準による分類

16.6.3 UGT2B17及び CYP2C19表現型

CYP2C19 PM の発現頻度は白人では約2%、日本人では約19%、UGT2B17 IM の発現頻度は白人では約45%、日本人では約21%、UGT2B17 PM の発現頻度は白人では約15%、日本人では約77%、UGT2B17及び CYP2C19の両酵素が PM の発現頻度は白人では約0.4%、日本人では約15%である。［15.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ミダゾラム

健康成人（14例）にベルズチファン120 mg を1日1回反復経口投与し、ミダゾラム（CYP3A の基質）2 mg を単回経口投与した際、ミダゾラム単独投与時に対するベルズチファン併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比は、それぞれ0.66及び0.60であった（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 その他

（1）CYP2C19誘導剤との併用により、ベルズチファンの血中濃度が低下する可能性がある。［16.4参照］

（2）ベルズチファンは P-gp の基質である。また、ベルズチファンは UGT2B17、有機カチオントランスポーター（OCT）1、多剤・毒素化合物排出蛋白質（MATE）1及び MATE2-K を阻害した（*in vitro* 試験）。［16.4参照］

注）本剤の承認された用法及び用量は、1日1回120 mg を経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈フォン・ヒッペル・リンドウ病関連腫瘍〉

17.1.1 海外第Ⅱ相試験（LITESPARK-004試験）

腎細胞癌病変[注1)]を有するフォン・ヒッペル・リンドウ（VHL）病患者[注2)] 61例[注3)]を対象に、本剤120 mg 1日1回投与の有効性及び安全性が検討された。主要評価項目である VHL 病関連の腎細胞癌病変に対する奏効率［RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表1のとおりであった。

注1）直ちに切除を必要とする腫瘍径が3 cm を超える腎細胞癌病変を有する患者、遠隔転移を有する患者、及び VHL 病に関連しない浸潤癌を合併している患者は除外された。登録時に腎細胞癌以外の VHL 病関連腫瘍を併発する患者は組入れ可能とされた。

注2）生殖細胞系列の *VHL* 遺伝子異常を有することが確認された患者が対象とされた。

注3）腎細胞癌以外の併存病変を有する患者は、中枢神経系血管芽腫50例、膵神経内分泌腫瘍22例、網膜血管腫17例、精巣上体嚢胞腺腫10例、褐色細胞腫・パラガングリオーマ3例、内リンパ嚢腫瘍1例であった。

表1　有効性成績（004試験）（VHL 病関連の腎細胞癌）

	VHL 病関連の腎細胞癌 61例
奏効率（CR + PR） （90%信頼区間）	63.9%（52.6, 74.2）
最良総合効果	
完全奏効（CR）	4例（6.6%）
部分奏効（PR）	35例（57.4%）
安定（SD）	21例（34.4%）
疾患進行（PD）	0例
評価不能	1例（1.6%）

2022年4月1日データカットオフ

安全性解析対象例61例中61例（100.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、貧血54例（88.5%）、疲労39例（63.9%）、悪心15例（24.6%）、浮動性めまい15例（24.6%）、呼吸困難11例（18.0%）、頭痛11例（18.0%）、筋肉痛8例（13.1%）及び ALT 増加7例（11.5%）であった（2022年4月1日データカットオフ）。［5.2参照］

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（LITESPARK-005試験）

PD-1/PD-L1阻害剤及びVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のある[注4)]根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者746例（日本人44例を含む）を対象に、本剤120 mg 1日1回投与の有効性及び安全性が、エベロリムス10 mg 1日1回投与を対照として検討された。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とされ、本剤群はエベロリムス群と比較して統計学的に有意な PFS の延長を示した（表2、図1及び図2）。

注4）根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌に対する前治療歴が3つ以下の患者で、PD-1/PD-L1阻害剤及び VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤投与後に疾患進行が認められた患者が組み入れられた。PD-1/PD-L1阻害剤及び VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤は順に投与又は併用投与が可能であった。

表2　有効性成績（005試験）

	本剤120 mg QD 374例	エベロリムス 10 mg QD 372例
PFS		
中央値†［月］ （95%信頼区間）	5.6 （3.9, 7.0）	5.6 （4.8, 5.8）
ハザード比‡ （95%信頼区間）	0.75 （0.63, 0.90）§	
p 値‖	0.00077	
OS		
中央値†［月］ （95%信頼区間）	21.4 （18.2, 24.3）	18.1 （15.8, 21.8）
ハザード比‡ （95%信頼区間）	0.88 （0.73, 1.07）¶	
p 値#	0.09941	

†：Kaplan-Meier 法に基づく

‡：層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく

§：有意水準に対応した99.58%信頼区間は（0.58, 0.97）

‖：層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.0021

¶：有意水準に対応した97.2%信頼区間は（0.72, 1.09）

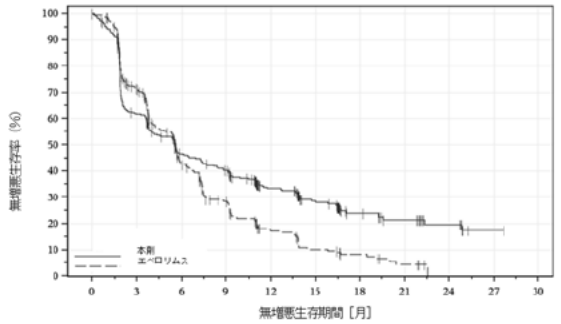
#：層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.014

QD：1日1回投与

2022年11月1日データカットオフ（PFS）、2023年6月13日データカットオフ（OS）

C Confidential

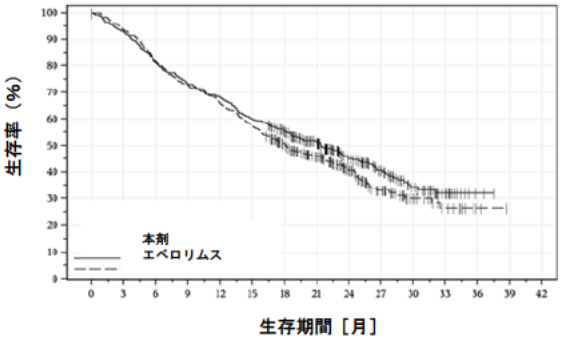
図 1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（005 試験）



at risk数											
本剤	374	218	157	134	85	55	32	20	11	1	0
エベロリムス	372	226	113	68	31	17	10	4	0	0	0

2022年11月1日データカットオフ

図2　OS の Kaplan-Meier 曲線（005試験）



at risk 数															
本剤	374	347	305	274	254	224	190	143	95	62	36	16	2	0	0
エベロリムス	372	347	301	270	244	212	170	124	83	43	23	11	2	0	0

2023年6月13日データカットオフ

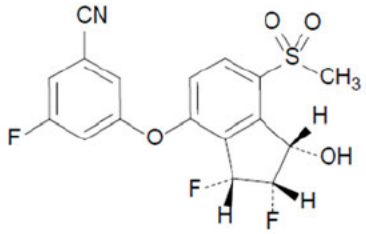
安全性解析対象例372例中331例（89.0%）（日本人20例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、貧血267例（71.8%）、疲労79例（21.2%）、低酸素症44例（11.8%）及び悪心39例（10.5%）であった（2023年6月13日データカットオフ）。［5.4参照］
なお、UGT2B17及び CYP2C19表現型別の有害事象の発現状況は表3のとおりであった。［15.1参照］

表 3　UGT2B17 及び CYP2C19 表現型別の安全性
（005 試験）

表現型	休薬に至った有害事象	Grade 3以上の貧血	赤血球造血刺激因子製剤の投与を要する貧血
UGT2B17 EM かつ CYP2C19 EM 又は IM	37.6%（32/85例）	20.0%（17/85例）	24.7%（21/85例）
CYP2C19 PM	42.9%（9/21例）	42.9%（9/21例）	38.1%（8/21例）
UGT2B17 IM	47.1%（82/174例）	37.4%（65/174例）	26.4%（46/174例）
UGT2B17 PM	50.9%（28/55例）	38.2%（21/55例）	45.5%（25/55例）
UGT2B17及び CYP2C19 の両酵素が PM	60.0%（6/10例）	50.0%（5/10例）	60.0%（6/10例）

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
ベルズチファンは低酸素誘導因子2α（HIF-2α）に対する阻害作用を有する低分子化合物である。ベルズチファンは、HIF-2α とアリール炭化水素受容体核内輸送体（ARNT）の結合を阻害し、HIF-2α 標的遺伝子の転写を阻害することにより、細胞周期の停止、血管新生の阻害を引きおこし、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。
18.2 抗腫瘍効果
ベルズチファンは、*VHL* 遺伝子変異を有するヒト淡明細胞型腎細胞癌由来786-O 細胞株、UMRC2細胞株、CTG-0824腫瘍組織片等を皮下移植した重症複合型免疫不全－ベージュ（SCID-Beige）マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo* 試験）。

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：ベルズチファン（Belzutifan）
化学名：3-{[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-Difluoro-1-hydroxy-7-(methanesulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl]oxy}-5-fluorobenzonitrile
分子式：$C_{17}H_{12}F_3NO_4S$
分子量：383.34
性　状：白色～淡褐色の粉末で、アセトニトリル及びアセトンにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。
化学構造式：



22. 包装
42錠［6錠（PTP）×7］

24. 文献請求先及び問い合わせ先
MSD 株式会社　MSD カスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元
ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

Confidential