

## アキシチニブの「使用上の注意」等の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	アキシチニブ	インライタ錠 1 mg、同錠 5 mg （ファイザー株式会社）
効能・効果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	
改訂の概要	<ol style="list-style-type: none"><li>「効能又は効果に関連する注意」の項の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない旨の記載を削除する。</li><li>「用法及び用量に関連する注意」の項の他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨の記載を、抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）による治療歴のない患者に対しては、PD-1/PD-L1 阻害剤と併用する旨に変更する。</li><li>「臨床成績」の項に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を対象に、本剤とアベルマブ（遺伝子組換え）を併用投与した臨床試験成績及び本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）を併用投与した臨床試験成績を追記する。</li></ol>	
改訂の理由及び調査の結果	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を対象に、本剤とアベルマブ（遺伝子組換え）を併用投与した臨床試験成績及び本剤とペムブロリズマブ（遺伝子組換え）を併用投与した臨床試験成績より、上記の併用投与の有効性が示されたこと等から、改訂することが適切と判断した。	

## 【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1 <u>抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</u></p> <p>5.2 <u>本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</u></p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>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。</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 <u>他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</u></p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1 抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）による治療歴のない患者に対しては、<u>PD-1/PD-L1 阻害剤と併用すること。</u></p>
<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 高血圧（<u>39.3%</u>）、高血圧クリーゼ（<u>0.6%</u>） 必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。管理できない重症の高血圧が認められた場合は休薬すること。[8.1、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.2 動脈血栓塞栓症 一過性脳虚血発作（<u>0.8%</u>）、網膜動脈閉塞（<u>0.3%</u>）、脳血管発作（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3 参照]</p> <p>11.1.3 静脈血栓塞栓症 肺塞栓症（<u>0.8%</u>）、深部静脈血栓症（<u>0.3%</u>）、網膜静脈閉塞（<u>0.3%</u>）、網膜静脈血栓症（<u>0.3%</u>）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3 参照]</p> <p>11.1.4 出血 鼻出血（<u>5.3%</u>）、血尿（<u>1.4%</u>）、直腸出血（<u>1.1%</u>）、咯血（<u>0.6%</u>）、脳出血（<u>0.3%</u>）、下部消化管出血（<u>0.3%</u>）</p>	<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 高血圧（<u>45.3%</u>）、高血圧クリーゼ（<u>0.3%</u>） 必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。管理できない重症の高血圧が認められた場合は休薬すること。[8.1、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.2 動脈血栓塞栓症 一過性脳虚血発作（<u>0.4%</u>）、網膜動脈閉塞（<u>0.1%</u>）、脳血管発作（頻度不明）、心筋梗塞（頻度不明）等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3 参照]</p> <p>11.1.3 静脈血栓塞栓症 肺塞栓症（<u>0.8%</u>）、深部静脈血栓症（<u>0.3%</u>）、網膜静脈閉塞（<u>0.1%</u>）、網膜静脈血栓症（<u>0.1%</u>）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3 参照]</p> <p>11.1.4 出血 鼻出血（<u>5.9%</u>）、血尿（<u>0.8%</u>）、直腸出血（<u>0.9%</u>）、咯血（<u>0.6%</u>）、脳出血（<u>0.1%</u>）、下部消化管出血（<u>0.3%</u>）、胃出</p>

<p>、胃出血（<u>0.3%</u>）等の出血があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。</p> <p>11.1.5 消化管穿孔、瘻孔形成 消化管穿孔（頻度不明）、瘻孔（<u>0.3%</u>）があらわれることがあり、消化管穿孔により死亡に至った例も報告されている。</p> <p>11.1.6 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（<u>18.3%</u>）、甲状腺機能亢進症（<u>0.6%</u>）があらわれることがある。[8.2、9.1.2 参照]</p> <p>11.1.7 創傷治癒遅延（<u>0.6%</u>） 創傷治癒遅延があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。[8.4、9.1.5 参照]</p> <p>11.1.8 可逆性後白質脳症症候群（<u>0.3%</u>） 可逆性後白質脳症症候群の症候又は症状（頭痛、痙攣発作、嗜眠、錯乱、盲目、視覚障害、神経障害）があらわれた場合は、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.9 肝機能障害 AST（<u>1.1%</u>）、ALT（<u>2.0%</u>）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.7 参照]</p> <p>11.1.10 心不全（頻度不明）</p> <p>11.1.11 間質性肺疾患（頻度不明）</p>	<p>血（<u>0.4%</u>）等の出血があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。</p> <p>11.1.5 消化管穿孔、瘻孔形成 消化管穿孔（頻度不明）、瘻孔（<u>0.1%</u>）があらわれることがあり、消化管穿孔により死亡に至った例も報告されている。</p> <p>11.1.6 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（<u>21.6%</u>）、甲状腺機能亢進症（<u>3.2%</u>）があらわれることがある。[8.2、9.1.2 参照]</p> <p>11.1.7 創傷治癒遅延（<u>1.0%</u>） 創傷治癒遅延があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。[8.4、9.1.5 参照]</p> <p>11.1.8 可逆性後白質脳症症候群（<u>0.3%</u>） 可逆性後白質脳症症候群の症候又は症状（頭痛、痙攣発作、嗜眠、錯乱、盲目、視覚障害、神経障害）があらわれた場合は、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.9 肝機能障害 AST（<u>6.7%</u>）、ALT（<u>8.1%</u>）の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.7 参照]</p> <p>11.1.10 心不全（頻度不明）</p> <p>11.1.11 間質性肺疾患（頻度不明）</p>																														
11.2 その他の副作用	11.2 その他の副作用																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%以上 ～10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td>TSH 増加、T4 増加</td> <td>T3 減少、TSH 減少、T3 増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛（<u>10.7%</u>）、 味覚異常（<u>10.1%</u>）</td> <td>浮動性めまい、 不眠症、錯感覚、 末梢性ニューロパチー、不安、振戦、知覚過敏、う</td> <td>失神、失語症、傾眠、味覚消失、失神寸前の状態、注意力障害、片頭痛、睡眠障害、落ち</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1%以上 ～10%未満	1%未満	頻度不明	内分泌		TSH 増加、T4 増加	T3 減少、TSH 減少、T3 増加		精神神経系	頭痛（ <u>10.7%</u> ）、 味覚異常（ <u>10.1%</u> ）	浮動性めまい、 不眠症、錯感覚、 末梢性ニューロパチー、不安、振戦、知覚過敏、う	失神、失語症、傾眠、味覚消失、失神寸前の状態、注意力障害、片頭痛、睡眠障害、落ち		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%以上 ～10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td>TSH 増加、甲状腺炎、副腎機能不全</td> <td>コルチコトロピン増加、T4 増加、T3 減少、TSH 減少、T3 増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>味覚異常（<u>11.6%</u>）、頭痛（<u>10.1%</u>）</td> <td>浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、不眠症、</td> <td>不安、感覚鈍麻、うつ病、失神、味覚消失、失語症、</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1%以上 ～10%未満	1%未満	頻度不明	内分泌		TSH 増加、甲状腺炎、副腎機能不全	コルチコトロピン増加、T4 増加、T3 減少、TSH 減少、T3 増加		精神神経系	味覚異常（ <u>11.6%</u> ）、頭痛（ <u>10.1%</u> ）	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、不眠症、	不安、感覚鈍麻、うつ病、失神、味覚消失、失語症、	
	10%以上	1%以上 ～10%未満	1%未満	頻度不明																											
内分泌		TSH 増加、T4 増加	T3 減少、TSH 減少、T3 増加																												
精神神経系	頭痛（ <u>10.7%</u> ）、 味覚異常（ <u>10.1%</u> ）	浮動性めまい、 不眠症、錯感覚、 末梢性ニューロパチー、不安、振戦、知覚過敏、う	失神、失語症、傾眠、味覚消失、失神寸前の状態、注意力障害、片頭痛、睡眠障害、落ち																												
	10%以上	1%以上 ～10%未満	1%未満	頻度不明																											
内分泌		TSH 増加、甲状腺炎、副腎機能不全	コルチコトロピン増加、T4 増加、T3 減少、TSH 減少、T3 増加																												
精神神経系	味覚異常（ <u>11.6%</u> ）、頭痛（ <u>10.1%</u> ）	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、不眠症、	不安、感覚鈍麻、うつ病、失神、味覚消失、失語症、																												

		<u>つ病、記憶障害</u>	<u>着きのなさ</u>				<u>錯感覚、傾眠、知覚過敏、振戦、記憶障害</u>	<u>睡眠障害、注意力障害、失神寸前の状態、片頭痛、落ち着きのなさ</u>	
眼		<u>霧視</u>	<u>流涙増加、羞明、眼瞼浮腫、視力低下</u>				(削除)	<u>視力低下、霧視、流涙増加、羞明、眼瞼浮腫</u>	
耳		耳鳴	<u>回転性めまい、耳の障害、耳不快感、難聴</u>				耳鳴	<u>回転性めまい、難聴、耳の障害、耳不快感</u>	
循環器		<u>浮腫、低血圧、QT延長、動悸</u>	<u>ほてり、頻脈、徐脈、潮紅、顔面浮腫</u>				<u>浮腫、低血圧、徐脈、動悸</u>	<u>潮紅、頻脈、トロポニン増加、不整脈、ほてり、QT延長、顔面浮腫</u>	
呼吸器	<u>発声障害 (27.5%)</u>	<u>呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛、鼻炎、労作性呼吸困難、しゃっくり、上気道感染、鼻漏</u>	<u>肺炎、鼻閉、鼻部障害</u>				<u>発声障害 (27.1%)</u>	<u>呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛、鼻炎、労作性呼吸困難、鼻漏、上気道感染、肺炎</u>	<u>鼻閉、しゃっくり、鼻部障害</u>
消化器	<u>下痢 (50.8%)、悪心 (28.1%)、嘔吐 (16.6%)、口内炎 (14.3%)、便秘 (11.8%)</u>	<u>腹痛、消化不良、上腹部痛、鼓腸、口内乾燥、歯肉痛、舌痛、口腔内痛、痔核、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、腹部膨満、口腔内潰瘍形成、肛門周囲痛</u>	<u>アフタ性口内炎、胃炎、舌炎、舌障害、裂肛、下腹部痛、嚥下痛、変色便、歯の障害、歯痛、歯肉炎</u>				<u>下痢 (52.7%)、悪心 (26.2%)、口内炎 (18.6%)、嘔吐 (12.8%)</u>	<u>便秘、腹痛、消化不良、口内乾燥、口腔内痛、上腹部痛、鼓腸、舌痛、胃食道逆流性疾患、歯肉痛、腹部不快感、痔核、腹部膨満、嚥下障害、肛門の炎症、腸炎</u>	<u>肛門周囲痛、口腔知覚不全、口腔内潰瘍形成、舌炎、アフタ性口内炎、胃炎、歯肉炎、変色便、下腹部痛、歯痛、裂肛、嚥下痛、歯の障害、舌障害</u>
膵臓		<u>リパーゼ増加、アミラーゼ増加</u>					<u>リパーゼ増加、アミラーゼ増加</u>		
腎臓	<u>蛋白尿 (10.7%)</u>	<u>クレアチニンクリアランス減少、尿酸増加、腎不全、頻尿</u>	<u>尿路感染、クレアチニン増加、尿意切迫、排尿困難</u>				(削除)	<u>蛋白尿、クレアチニン増加、尿酸増加、腎不全</u>	<u>頻尿、クレアチニンクリアランス減少、尿意切迫、尿路感染、排尿困難</u>
血液		<u>貧血、血小板減少、白血球減少</u>	<u>ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少</u>	<u>ヘモグロビン増加、赤血球増加</u>					
代謝	<u>食欲減退 (</u>	<u>脱水、カリウム</u>	<u>カルシウム増加、</u>					<u>血小板減少、貧</u>	<u>白血球減少、リン</u>

	<u>27.8%</u> )	<u>減少、高血糖、カリウム増加、高脂血症</u>	<u>カルシウム減少、高コレステロール血症、アルブミン減少</u>			<u>血、好中球減少</u>	<u>パ球減少、ヘモグロビン減少</u>	<u>ビン増加、赤血球増加</u>	
皮膚	<u>手足症候群 (27.0%)、発疹 (12.6%)、皮膚乾燥 (10.1%)</u>	<u>そう痒症、脱毛症、皮膚障害、紅斑、過角化、皮膚剥脱、皮膚炎、擦過傷、水疱、爪の障害</u>	<u>ざ瘡、多汗症、毛髪変色、湿疹、皮膚刺激、爪囲炎、爪破損、爪色素沈着</u>		代謝	<u>食欲減退 (23.7%)</u>	<u>脱水、高脂血症、低リン酸血症、低マグネシウム血症、カリウム減少、高コレステロール血症、高血糖、低ナトリウム血症、カリウム増加</u>	<u>カルシウム増加、アルブミン減少、カルシウム減少</u>	
筋骨格系	(新設)	<u>四肢痛、関節痛、筋肉痛、背部痛、筋力低下、筋痙縮、筋骨格系胸痛</u>	<u>側腹部痛、筋骨格痛、関節炎、頸部痛、骨痛、筋固縮</u>		皮膚	<u>手足症候群 (30.4%)、発疹 (18.6%)、そう痒症 (10.8%)</u>	<u>皮膚乾燥、皮膚障害、脱毛症、紅斑、過角化、ざ瘡、皮膚炎、皮膚剥脱、水疱、湿疹、寝汗、爪の障害</u>	<u>擦過傷、皮膚感染、爪破損、皮膚刺激、毛髪変色、多汗症、爪囲炎、爪色素沈着</u>	
その他	<u>疲労 (34.8%)、無力症 (16.9%)、体重減少 (16.3%)、粘膜の炎症 (14.6%)</u>	<u>疼痛、発熱、悪寒、胸痛、全身健康状態低下、倦怠感、粘膜乾燥</u>	<u>乳頭痛、寝汗、インフルエンザ様疾患、体重増加、免疫応答低下、冷感、温度変化不耐症、転倒、敗血症</u>		筋骨格系	<u>関節痛 (10.3%)</u>	<u>四肢痛、筋肉痛、背部痛、CPK増加、筋力低下、筋痙縮、筋骨格痛</u>	<u>筋骨格系胸痛、関節炎、頸部痛、側腹部痛、骨痛、筋固縮</u>	
					その他	<u>疲労 (35.4%)、粘膜の炎症 (13.9%)、体重減少 (13.5%)、無力症 (12.8%)</u>	<u>悪寒、発熱、<math>\gamma</math>-GTP増加、疼痛、胸痛、ALP増加、インフルエンザ様疾患、倦怠感</u>	<u>体重増加、全身健康状態低下、カンジダ感染、粘膜乾燥、温度変化不耐症、乳頭痛、転倒、免疫応答低下、冷感、敗血症</u>	
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 一次治療としての全身療法 (スニチニブ、ベバシズマブ)					17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (A4061032 試験) 一次治療としての全身療法 (スニチニブ、ベバシズマブ、テムシロリムス又はサイトカインを含むレジメン) による				

、テムシロリムス又はサイトカインを含むレジメン)による1レジメンの治療歴のある転移を有する腎細胞癌(淡明細胞癌)患者715例(日本人患者54例を含む)を対象として、アキシチニブ(開始用量として1回5mgを1日2回食後経口投与)とソラフェニブ(1回400mgを1日2回空腹時経口投与)の有効性及び安全性を検討することを目的とした、無作為化、非盲検、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目は無増悪生存期間であり、盲検下で独立効果判定委員会による評価を行った。アキシチニブは主要評価項目である無増悪生存期間においてソラフェニブに対して優越性を示した<sup>14)</sup>。

独立効果判定委員会の評価に基づく有効性の結果(全解析対象集団)

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

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

注2) RECISTに基づいた独立効果判定委員会による評価

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

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

る1レジメンの治療歴のある転移を有する腎細胞癌(淡明細胞癌)患者715例(日本人患者54例を含む)を対象として、アキシチニブ(開始用量として1回5mgを1日2回食後経口投与)とソラフェニブ(1回400mgを1日2回空腹時経口投与)の有効性及び安全性を検討することを目的とした、無作為化、非盲検、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目は無増悪生存期間であり、盲検下で独立効果判定委員会による評価を行った。アキシチニブは主要評価項目である無増悪生存期間においてソラフェニブに対して優越性を示した<sup>14)</sup>。

有効性の結果(全解析対象集団)

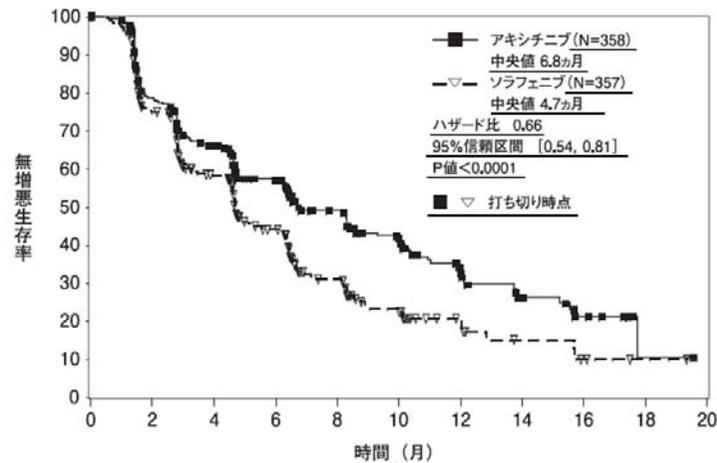
有効性評価項目	アキシチニブ (358例)	ソラフェニブ (357例)
無増悪生存 期間 <sup>注1,2)</sup>	中央値(月) (95%信頼区間) 6.8 (6.3,8.6)	4.7 (4.6,6.3)
	ハザード比 (95%信頼区間) 0.66 (0.54,0.81)	
	p値 <sup>注3)</sup> <0.0001	
全生存期間	中央値(月) (95%信頼区間) 20.1 (16.8,23.4)	19.2 (17.4,21.6)
	ハザード比 (95%信頼区間) 0.95 (0.78,1.15)	
	p値 <sup>注4)</sup> 0.2992	

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

注2) RECISTに基づいた独立効果判定委員会による評価

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

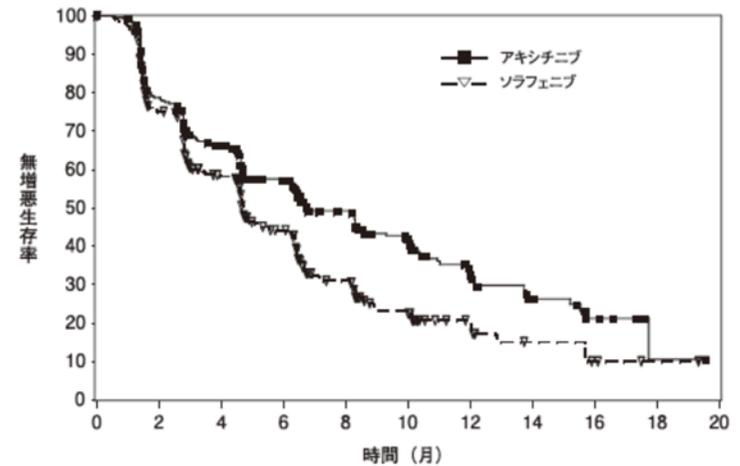
注4) ECOGパフォーマンスステータス及び前治療による層別ログランク検定におけるp値(片側)



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

また、本剤が投与された 356 例（日本人 25 例を含む）中 322 例（90.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢 181 例（50.8%）、高血圧 140 例（39.3%）、疲労 124 例（34.8%）、悪心 100 例（28.1%）、食欲減退 99 例（27.8%）、発声障害 98 例（27.5%）、手足症候群 96 例（27.0%）、甲状腺機能低下症 65 例（18.3%）、無力症 60 例（16.9%）、嘔吐 59 例（16.6%）、体重減少 58 例（16.3%）、粘膜の炎症 52 例（14.6%）、口内炎 51 例（14.3%）、発疹 45 例（12.6%）、便秘 42 例（11.8%）、頭痛 38 例（10.7%）、蛋白尿 38 例（10.7%）、皮膚乾燥 36 例（10.1%）、味覚異常 36 例（10.1%）等であった。

（新設）



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

アキシチニブが投与された 356 例（日本人 25 例を含む）中 322 例（90.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢 181 例（50.8%）、高血圧 140 例（39.3%）、疲労 124 例（34.8%）、悪心 100 例（28.1%）、食欲減退 99 例（27.8%）、発声障害 98 例（27.5%）、手足症候群 96 例（27.0%）、甲状腺機能低下症 65 例（18.3%）、無力症 60 例（16.9%）、嘔吐 59 例（16.6%）、体重減少 58 例（16.3%）、粘膜の炎症 52 例（14.6%）、口内炎 51 例（14.3%）、発疹 45 例（12.6%）、便秘 42 例（11.8%）、頭痛 38 例（10.7%）、蛋白尿 38 例（10.7%）、皮膚乾燥 36 例（10.1%）、味覚異常 36 例（10.1%）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（淡明細胞癌）患者 886 例（日本人患者 67 例を含む）を対象とし

て、アキシチニブ（開始用量として1回5mgを1日2回経口投与）とアベルマブ（10mg/kgを2週間間隔で静脈内投与）の併用投与とスニチニブ（50mg1日1回を4週間経口投与し、2週間休薬）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、非盲検、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目はPD-L1陽性\*患者における無増悪生存期間及び全生存期間であり、副次評価項目としてPD-L1の発現を問わない全患者における無増悪生存期間及び全生存期間を評価した。事前に計画した中間解析（2018年6月20日データカットオフ）において、アキシチニブとアベルマブの併用投与はPD-L1陽性患者における無増悪生存期間及びPD-L1の発現を問わない全患者における無増悪生存期間のいずれについてもスニチニブに対して統計学的に有意な延長を示した<sup>15)</sup>。

※：腫瘍組織における免疫細胞のPD-L1発現率1%以上

有効性の結果

有効性評価項目		PD-L1陽性患者集団		全患者集団	
		アキシチニブ+アベルマブ (270例)	スニチニブ (290例)	アキシチニブ+アベルマブ (442例)	スニチニブ (444例)
無増悪生存期間 <sup>注1)</sup>	中央値(月) (95%信頼区間)	13.8 (11.1, NE)	7.2 (5.7, 9.7)	13.8 (11.1, NE)	8.4 (6.9, 11.1)
	ハザード比 <sup>注2)</sup> (95%信頼区間)	0.61 (0.47, 0.79)		0.69 (0.56, 0.84)	
	p値 <sup>注3)</sup>	<0.0001		0.0001	
全生存期間	中央値(月) (95%信頼区間)	NE (21.3, NE)	NE (21.0, NE)	NE (NE, NE)	NE (21.0, NE)
	ハザード比	0.82		0.78	

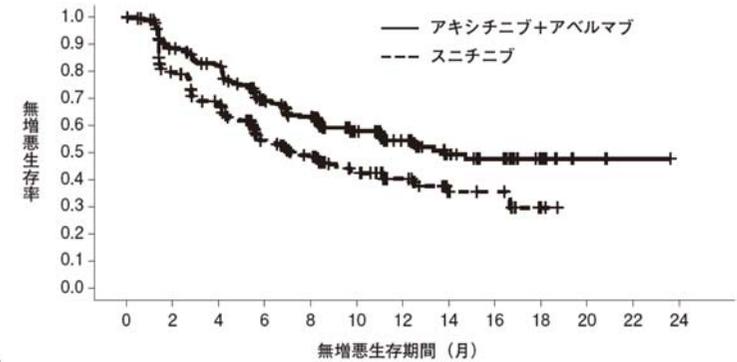
注2) (95%信頼 区間)	(0.53, 1.28)	(0.55, 1.08)
p 値注3)	0.1911	0.0679

NE：推定不能

注1) 独立効果判定に基づく

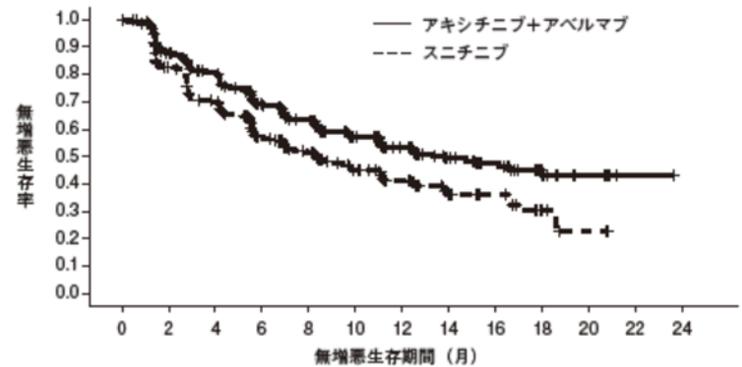
注2) ECOG パフォーマンスステータス (0、1) 及び地域 (米国、カナダ/  
西ヨーロッパ、その他の地域) による層別 Cox 比例ハザードモデルに  
よるスニチニブとの比較

注3) ECOG パフォーマンスステータス (0、1) 及び地域 (米国、カナダ/  
西ヨーロッパ、その他の地域) による層別ログランク検定における p  
値 (片側)



At risk 数	270	227	205	154	120	76	53	32	23	13	3	1	0
アキシチニブ+アベルマブ	290	210	174	119	85	49	35	16	13	5	0		
スニチニブ													

PD-L1 陽性患者集団における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



At risk 数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
アキシチニブ+アベルマブ	442	364	321	250	193	127	94	57	42	24	8	1	0
スニチニブ	444	329	271	192	144	90	64	29	20	8	2	0	0

全患者集団における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

アキシチニブとアベルマブの併用投与を受けた 434 例（日本人 33 例を含む）中 414 例（95.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 235 例（54.1%）、高血圧 208 例（47.9%）、疲労 156 例（35.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 144 例（33.2%）、発声障害 116 例（26.7%）、悪心 107 例（24.7%）、甲状腺機能低下症 105 例（24.2%）、口内炎 96 例（22.1%）、食欲減退 86 例（19.8%）であった。

（新設）

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426 試験）

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（淡明細胞癌）患者 861 例（日本人患者 94 例を含む）を対象として、アキシチニブ（開始用量として 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与）とペムブロリズマブ（200 mg を 3 週間間隔で静脈内投与）の併用投与の有効性及び安全性を、スニチニブ（50 mg 1 日 1 回を 4 週間経口投与し、2 週間休薬）を対照として検討した。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認めら

れない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまでアキシチニブとペムブロリズマブの併用投与を継続することを可能とした。主要評価項目は全生存期間及び無増悪生存期間であり、アキシチニブとペムブロリズマブの併用投与は、スニチニブ単独投与と比較して全生存期間及び無増悪生存期間を有意に延長した。

有効性の結果

有効性評価項目		アキシチニブ+ ペムブロリズマブ (432例)	スニチニブ (429例)
全生存 期間 <sup>注1)</sup>	中央値(月) (95%信頼 区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	ハザード比 <sup>注2)</sup> (95%信頼 区間)	0.53 (0.38, 0.74)	
	p 値 <sup>注3)</sup>	0.00005	
無増悪生存 期間 <sup>注1、4)</sup>	中央値(月) (95%信頼 区間)	15.1 (12.6, 17.7)	11.0 (8.7, 12.5)
	ハザード比 <sup>注2)</sup> (95%信頼 区間)	0.69 (0.56, 0.84)	
	p 値 <sup>注3)</sup>	0.00012	

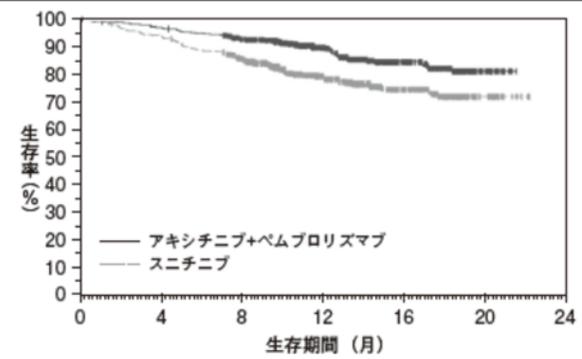
NE：推定不能

注1) 中間解析時のデータ：2018年8月24日カットオフ

注2) 層別 Cox 比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較

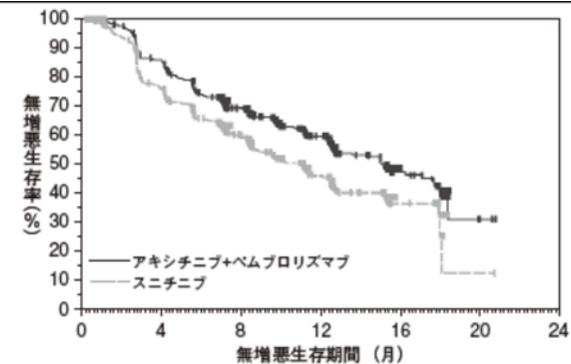
注3) 層別ログランク検定における p 値 (片側)

注4) RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定



at risk 数	0	4	8	12	16	20	24
アキシチニブ+ペムプロ リズマブ	432	417	378	256	136	18	0
スニチニブ	429	401	341	211	110	20	0

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



at risk 数	0	4	8	12	16	20	24
アキシチニブ+ペムブロ リズマブ	432	357	251	140	42	3	0
スニチニブ	429	302	193	89	29	1	0

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

アキシチニブとペムブロリズマブの併用投与を受けた429例（日本人44例を含む）中413例（96.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢210例（49.0%）、高血圧179例（41.7%）、甲状腺機能低下症135例（31.5%）、疲労130例（30.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群119例（27.7%）、ALT増加102例（23.8%）、発声障害98例（22.8%）、AST増加97例（22.6%）、食欲減退94例（21.9%）、悪心91例（21.2%）であった。

23. 主要文献

1) ~14) (略)

15) 社内資料:薬効薬理試験（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.6.2.2）[L20120329016]

16) Mancuso MR, Davis R, et al.:J Clin Invest.2006；116（10）：2610-2621 [L20111109024]

23. 主要文献

1) ~14) (略)

15) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（B9991003試験）（バベンチオ点滴静注200mg：2019年12月承認、CTD2.7.3.3、2.7.6.1）

16) 社内資料:薬効薬理試験（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.6.2.2）[L20120329016]

17) Mancuso MR, Davis R, et al.:J Clin Invest.2006；116（10）：2610-2621 [L20111109024]