

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤／キナーゼ阻害剤
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

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

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

- 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	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。
	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ため、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、胎児の外表面異常（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 肺炎（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 間質性肺炎疾患（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%）

11.2 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、筋痙攣、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

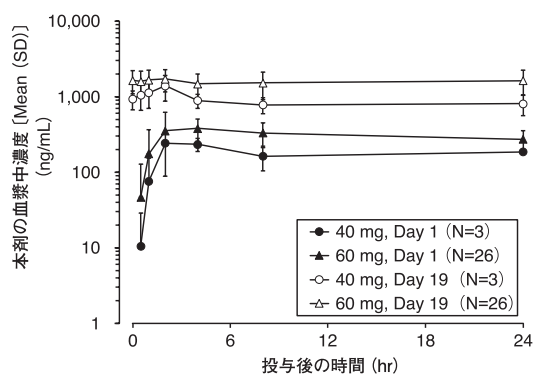
16.1.1 単回及び反復投与

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¹⁾。

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1)}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²⁾（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³⁾（*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^{4,5)}（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⁶⁾（*in vitro*）。健康成人8例に¹⁴C標識したカボザンチニブ140mg^{注1)}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%）⁷⁾（外国人データ）。

16.5 排泄

16.5.1 排泄率

健康成人8例に¹⁴C標識したカボザンチニブ140mg^{注1)}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%）⁷⁾（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 m²）が60以上89以下〕10例又は中等度腎機能障害患者〔eGFR（mL/min/1.73 m²）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/1.73 m²）が29以下〕に与える影響については検討していない⁸⁾（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⁸⁾（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1)}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⁹⁾（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1)}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⁹⁾（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1)}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⁹⁾（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1)}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⁹⁾（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（IC₅₀：7.0 μmol/L）が認められた¹⁰⁾。

*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）

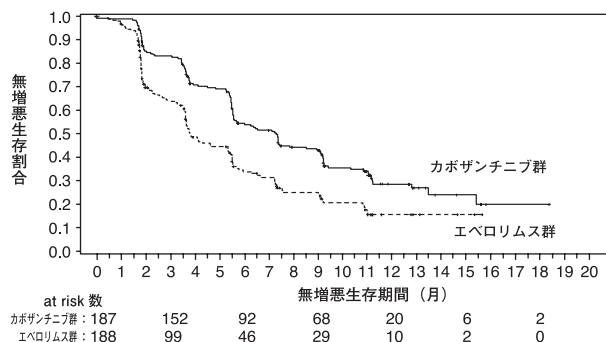
血管新生阻害剤（スニチニブ、パゾパニブ等）による治療後に増悪した、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者（35例）を対象として、本剤60mgを1日1回投与した結果^{注1)}、主要評価項目である奏効率（完全奏効又は部分奏効）は20%（90% CI：9.783～34.305）であった¹¹⁾。

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), 12)}。



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)

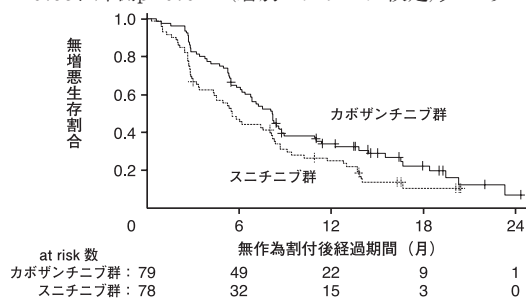
本剤群の安全性評価対象331例のうち、322例 (97%) に副作用が認められた。本剤群の主な副作用は、下痢70% (231例)、疲労53% (174例)、悪心45% (149例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群43% (142例)、食欲減退40% (134例)、高血圧33% (109例)、体重減少27% (90例)、嘔吐24% (79例)、味覚異常23% (76例)、甲状腺機能低下症21% (68例) 及び口内炎20% (67例) であった^{注3)}。[5.2参照]

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)、13、14)}。



Kaplan-Meier 無増悪生存曲線 (治験責任医師判定、ITT集団)

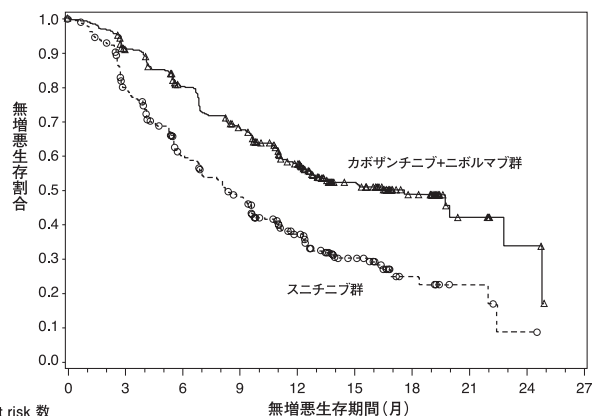
本剤群の安全性評価対象78例のうち、74例 (95%) に副作用が認められた。本剤群の主な副作用は、下痢72% (56例)、疲労62% (48例)、AST増加60% (47例)、高血圧56% (44例)、ALT増加54% (42例)、食欲減退45% (35例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群42% (33例)、味覚異常41% (32例)、血小板数減少、口内炎 [以上37% (それぞれ29例)]、悪心、体重減少 [以上31% (それぞれ24例)]、貧血29% (23例)、消化不良、低リン酸血症 [以上23% (それぞれ18例)]、甲状腺機能低下症22% (17例) 及び血中クレアチニン増加、発声障害、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¹⁵⁾。



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¹⁶⁾。

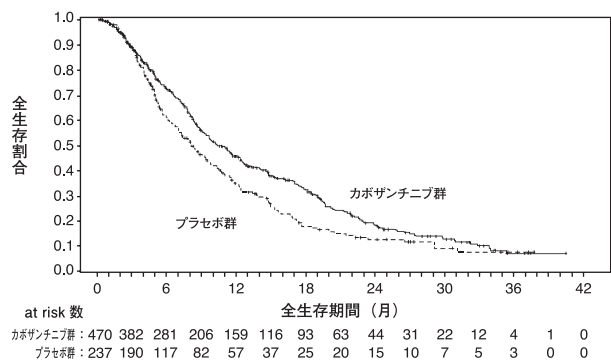
本剤の投与を受けた安全性評価対象34例のうち、全例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群76% (26例)、下痢56% (19例)、高血圧47% (16例)、食欲減退44% (15例)、血小板数減少38% (13例)、AST増加35% (12例)、ALT増加、甲状腺機能低下症 [以上29% (それぞれ10例)]、発声障害、倦怠感 [以上24% (それぞれ8例)]、味覚異常、疲労、好中球数減少、蛋白尿、発疹 [以上21% (それぞれ7例)] であった。[5.5参照]

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¹⁷⁾。



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¹⁸⁾。

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

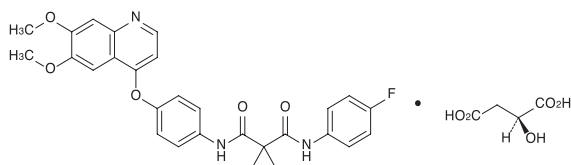
(Cabozantinib Malate) [JAN]

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

分子式：C₂₈H₂₄FN₃O₅・C₄H₆O₅

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

- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) Lacy S. et al. : Drug Metab Dispos. 2015 ; 43 (8) : 1190-1207.
- 8) Nguyen L. et al. : J Clin Pharmacol. 2016 ; 56 (9) : 1130-1140.
- 9) Nguyen L. et al. : J Clin Pharmacol. 2015 ; 55 (9) : 1012-1023.
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) Choueiri TK et al. : J Clin Oncol. 2017 ; 35 (6) : 591-597.
- * 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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