

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／キナーゼ阻害剤

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

# インライタ<sup>®</sup>錠1mg・5mg

Inlyta<sup>®</sup> Tablets アキシチニブ錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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
規格・含量	インライタ錠1mg：1錠中アキシチニブ1.000mg含有 インライタ錠5mg：1錠中アキシチニブ5.000mg含有
一般名	和名：アキシチニブ（JAN） 洋名：Axitinib（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年6月29日 薬価基準収載年月日：2012年8月28日 販売開始年月日：2012年8月30日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 <a href="https://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo">https://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo</a>

本IFは2019年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認して下さい。

## IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 販売名.....	4
2. 一般名.....	4
3. 構造式又は示性式.....	4
4. 分子式及び分子量.....	4
5. 化学名（命名法）又は本質.....	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>6</b>
1. 物理化学的性質.....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	7
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>8</b>
1. 剤形.....	8
2. 製剤の組成.....	8
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	9
4. 力価.....	9
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	9
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9
9. 溶出性.....	9
10. 容器・包装.....	10
11. 別途提供される資材類.....	10
12. その他.....	10
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>11</b>
1. 効能又は効果.....	11
2. 効能又は効果に関連する注意.....	11
3. 用法及び用量.....	11
4. 用法及び用量に関連する注意.....	12
5. 臨床成績.....	16
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>44</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	44
2. 薬理作用.....	44
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>52</b>
1. 血中濃度の推移.....	52
2. 薬物速度論的パラメータ.....	54
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	55
4. 吸収.....	55
5. 分布.....	55
6. 代謝.....	57
7. 排泄.....	58
8. トランスポーターに関する情報.....	59
9. 透析等による除去率.....	59
10. 特定の背景を有する患者.....	59
11. その他.....	61

<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>62</b>
1. 警告内容とその理由 .....	62
2. 禁忌内容とその理由 .....	62
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	62
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	62
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	63
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	66
7. 相互作用 .....	68
8. 副作用 .....	72
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	94
10. 過量投与 .....	94
11. 適用上の注意 .....	94
12. その他の注意 .....	94
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>96</b>
1. 薬理試験 .....	96
2. 毒性試験 .....	97
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>101</b>
1. 規制区分 .....	101
2. 有効期間 .....	101
3. 包装状態での貯法 .....	101
4. 取扱い上の注意 .....	101
5. 患者向け資材 .....	101
6. 同一成分・同効薬 .....	101
7. 国際誕生年月日 .....	101
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	101
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .....	101
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	102
11. 再審査期間 .....	102
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	102
13. 各種コード .....	102
14. 保険給付上の注意 .....	102
<b>XI. 文献</b> .....	<b>103</b>
1. 引用文献 .....	103
2. その他の参考文献 .....	104
<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>105</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	105
2. 海外における臨床支援情報 .....	106
<b>XIII. 備考</b> .....	<b>109</b>
その他の関連資料 .....	109

---

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

インライタ（一般名：アキシチニブ）は血管内皮増殖因子受容体（VEGFR-1、-2 及び-3）をターゲットとした選択的キナーゼ阻害剤である。

VEGFR は血管新生及びリンパ管新生を調節する主要な受容体型チロシンキナーゼ（RTK）であり、腫瘍の増殖及び転移に關与している。アキシチニブは *in vitro* の試験において、VEGFR-1、-2 及び-3 に対する強い阻害活性を示した。また、*in vivo* の試験において、抗腫瘍効果及び遠隔転移に対する抑制効果、また、血管新生阻害作用及び腫瘍の微小血管密度の減少並びにそれに関連した腫瘍細胞の生存率及び増殖の低下が認められている。アキシチニブは VEGFR を選択的に阻害し、複数の RTK をターゲットとしないことから副作用も軽減できると考え、開発された。

海外においては 2002 年より臨床試験が開始され、臨床的有用性が明らかになったことから、2011 年 4 月に承認申請を行い、「一次治療（全身療法）に治療抵抗性を示した進行腎細胞癌患者」の適応症で、米国では 2012 年 1 月に承認された。

日本においては 2007 年より臨床試験を開始し、サイトカイン治療抵抗性の転移性腎細胞癌患者を対象として実施した国内第Ⅱ相試験及び一次治療（全身療法）に治療抵抗性を示した転移性腎細胞癌患者を対象として実施した日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（AXIS : Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma）において、転移性腎細胞癌に対するインライタの有効性及び安全性を確認した。これらの試験成績を含む国内外の臨床試験結果をもって 2011 年 7 月に承認申請を行い、2012 年 6 月、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を適応症として製造販売承認を取得した。

また、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象に、インライタとアベルマブ（遺伝子組換え）（バベンチオ点滴静注 200mg/メルクバイオファーマ株式会社）の併用投与とスニチニブ単独投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）を実施した。また、同じ化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象に、インライタとペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（キイトルーダ点滴静注 20mg・100mg/MSD 株式会社）の併用投与とスニチニブ単独投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426 試験）が実施された。これらの試験結果から化学療法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インライタと他の抗悪性腫瘍剤の併用投与に関する有効性及び安全性に関するデータが得られたことから、2019 年 12 月に抗悪性腫瘍剤（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の「用法及び用量に関連する注意」の項の改訂を行なった。

## 2. 製品の治療学的特性

### (1) VEGFR-1、-2 及び-3 をターゲットとした選択的キナーゼ阻害剤

インライタは血管内皮増殖因子受容体（VEGFR-1、-2 及び-3）に対して選択的に阻害活性を示すことにより、血管及びリンパ管の新生を阻害して、腫瘍の増殖及び転移を抑制し、抗腫瘍活性を示すと考えられている。

（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

### (2) 転移性腎細胞癌患者に対する有用性が認められている

● サイトカイン治療抵抗性の転移性腎細胞癌患者を対象として実施した国内第Ⅱ相試験において、奏効率は 50.0%、臨床的利益率※は 95.3%であった。また、無増悪生存期間中央値は 11.0 ヶ月であった。

※：CR+PR+8 週以上の SD

- 一次治療（全身療法）に治療抵抗性を示した転移性腎細胞癌患者を対象として実施した日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（AXIS）において、アキシチニブ投与による無増悪生存期間中央値は6.8ヵ月であった。
- 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として実施した日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（B9991003試験）において、アキシチニブとアベルマブ併用投与による無増悪生存期間はPD-L1発現にかかわらずスニチニブに対して有意に延長した。
- 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として実施した日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426試験）において、アキシチニブとペムブロリズマブ併用投与による全生存期間及び無増悪生存期間はスニチニブに対して有意に延長した。

（「V-5. 臨床成績」の項参照）

(3) 1回5mg 1日2回経口投与で治療が可能

インライタは個々の患者さんの忍容性に応じて、1回3mg 1日2回投与、1回2mg 1日2回投与への減量、また、1回7mg 1日2回投与、1回10mg 1日2回投与への段階的な増量が可能である。

（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

(4) 副作用

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（A4061032試験）において、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%）等であった。（承認時までの調査の集計）

転移を有する腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、アキシチニブが投与された日本人64例中63例（98.4%）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、高血圧54例（84.4%）、手足症候群48例（75.0%）、下痢41例（64.1%）、蛋白尿37例（57.8%）、発声障害34例（53.1%）、疲労31例（48.4%）、甲状腺機能低下症31例（48.4%）、食欲減退23例（35.9%）、TSH増加20例（31.3%）、体重減少19例（29.7%）、悪心16例（25.0%）、AST（GOT）増加15例（23.4%）、ALT（GPT）増加15例（23.4%）、頭痛15例（23.4%）、口内炎15例（23.4%）、鼻出血14例（21.9%）、発疹13例（20.3%）、関節痛12例（18.8%）、味覚異常12例（18.8%）、ALP増加11例（17.2%）、嘔吐10例（15.6%）、腹痛8例（12.5%）、LDH増加8例（12.5%）、倦怠感8例（12.5%）、咳嗽8例（12.5%）、胸痛7例（10.9%）、便秘7例（10.9%）、血小板数減少7例（10.9%）、浮腫7例（10.9%）等であった。（承認時までの調査の集計）

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B9991003試験）において、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。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426試験）において、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。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

(5) 重大な副作用

重大な副作用として、高血圧・高血圧クリーゼ、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、出血、消化管穿孔・瘻孔形成、甲状腺機能障害、創傷治癒遅延、可逆性後白質脳症症候群、肝機能障害、心不全、間質性肺疾患があらわれることがある。

(「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない



---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

インライタ錠 1mg

インライタ錠 5mg

(2) 洋名

Inlyta Tablets 1mg

Inlyta Tablets 5mg

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アキシチニブ (JAN)

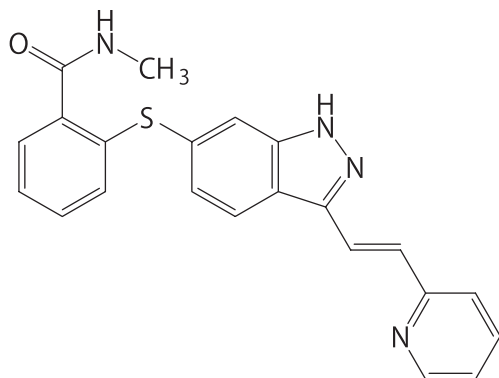
(2) 洋名 (命名法)

Axitinib (JAN、INN)

(3) ステム

チロシンキナーゼインヒビター：-tinib

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS

分子量：386.47

5. 化学名（命名法）又は本質

*N*-Methyl-2-({3-[(1*E*)-2-(pyridin-2-yl)ethen-1-yl]-1*H*-indazol-6-yl} sulfanyl)  
benzamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

研究コード : AG-013736、PF-01367866

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

アキシチニブは白色～淡黄色の粉末である。

##### (2) 溶解性

*N,N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）及び0.1 mol/L 塩酸に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 225°C（融解）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=4.8

##### (6) 分配係数

分配係数（log D）：3.5（pH6.5、1-オクタノール/水）

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋 /密閉容器（遮光）	24 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内
光安定性試験	白色蛍光灯 及び 近紫外蛍光 ランプ	開放容器	総照度：120 万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m <sup>2</sup>	類縁物質の総量 は 0.35%に増加 性状、含量、水分 は変化なし
苛酷試験	70°C/75%RH	開放容器	6 週間	明らかな 分解生成物なし
	80°C/40%RH		4 週間	
	80°C/5%RH			

測定項目：

長期保存試験、加速試験：性状（外観）、含量、類縁物質、水分等

光安定性試験：性状（外観）、含量、類縁物質、水分

苛酷試験：分解生成物

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

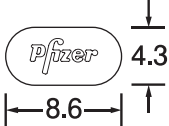

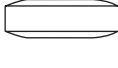


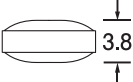
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 剤形の外観及び性状

販売名	インライタ錠 1mg	インライタ錠 5mg
有効成分・含量	アキシチニブ 1.000mg	アキシチニブ 5.000mg
外形 (mm)	  	  
色調等	赤色 フィルムコーティング錠	赤色 フィルムコーティング錠
重量	104mg	182mg

#### (3) 識別コード

インライタ錠 1mg : Pfizer、1 XNB

インライタ錠 5mg : Pfizer、5 XNB

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

インライタ錠 1mg : 1錠中アキシチニブ 1.000mg 含有

インライタ錠 5mg : 1錠中アキシチニブ 5.000mg 含有

添加剤

クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分の製造工程及び製剤の安定性において混入する可能性のある夾雑物は分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	30°C/75%RH	両面アルミ PTP 包装	36 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	
光安定性試験	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	開放容器	総照度：120 万 lux・hr 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m <sup>2</sup>	

測定項目：性状（外観）、含量、類縁物質、溶出性、水分、硬度

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法の溶出試験（パドル法）

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当しない

### (2) 包装

インライタ錠 1mg : 50 錠 [10 錠 (PTP) ×5]

インライタ錠 5mg : 10 錠 [10 錠 (PTP) ×1]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

両面アルミ PTP 包装 : ポリアミド/ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当資料なし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

### 2. 効能又は効果に関連する注意

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。
------------------------------------

<解説>

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象に、インライタとアベルマブ（遺伝子組換え）（バベンチオ点滴静注 200mg/メルクバイオファーマ株式会社）の併用投与とスニチニブ単独投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）を実施し、インライタ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単独投与に対して有意な延長を示した。また、同じ化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象に、インライタとペムプロリズマブ（遺伝子組換え）（キイトルーダ点滴静注 20mg・100mg/MSD 株式会社）の併用投与とスニチニブ単独投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426 試験）が実施され、その結果、インライタとペムプ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。

これらの B9991003 試験及び KEYNOTE-426 試験の結果から化学療法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インライタと他の抗悪性腫瘍剤の併用投与に関する有効性及び安全性に関するデータが得られたことから、2019 年 12 月にて、「効能又は効果に関連する注意」の項より「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。」を削除する添付文書の改訂を行った。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはアキシチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 10mg 1 日 2 回まで増量できる。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 1) 開始用量

外国人進行固形癌患者を対象に、本剤のヒトへの投与を初めて行った海外第Ⅰ相試験（0010 試験）<sup>1)</sup>において、本剤の最大耐用量（MTD：maximum tolerated dose）及び第Ⅱ相試験における推奨開始用量を検討した。本試験で観察された主な用量制限毒性（DLT：dose limiting toxicity）は高血圧であり、第 1・2 コホート（第 1 コホート：1 回 10mg 1 日 1 回投与、1 回 10mg、20mg、30mg 1 日 2 回投与の各種用量；第 2 コホート：1 回 20mg 1 日 2 回投与）の 10 例全例に血圧上昇が認められた。第 1・2 コホートで開始用量又は減量後の用量として 1 回 10mg 1 日 2 回投与を受けた患者においても、高血圧を含む DLT が発現した。その後のコホートにおいて更に低い投与量を評価し、これらの結果から、本剤の MTD は 1 回 5mg 1 日 2 回投与と判断され、その後実施したすべての第Ⅱ相、第Ⅲ相試験の開始用量とした。

国内における推奨開始用量は、日本人進行固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（1022 試験）<sup>2)</sup>において検討された。その結果、本剤 1 回 5mg 1 日 2 回投与での DLT の発現は 6 例中 1 例（グレード 3 の蛋白尿及び疲労）であったことから、日本人における推奨開始用量は、外国人と同様 1 回 5mg 1 日 2 回投与が妥当と判断された。



## 2) 用量調節

本剤の血漿中曝露量には大きな被験者間変動が認められていたことから、個々の患者の本剤に対する忍容性に基づいて投与量を調節（増量又は減量）する必要があると考えられ、転移性腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1032 試験）<sup>3)</sup> 及び国内第Ⅱ相試験（1035 試験）<sup>4)</sup> を含む多くの試験において、本剤の投与量の変更が行われた。

国際共同第Ⅲ相試験では、増量は 356 例中 129 例（36.2%）で行われ、このうち 68 例ではその後減量が行われた。また、開始用量からの減量は 110 例（30.9%）で行われ、139 例（39.0%）では、試験期間を通して開始用量が維持された。国際共同第Ⅲ相試験に参加した日本人患者では、25 例中 3 例（12.0%）で増量、8 例（32.0%）で減量が行われ、14 例（56.0%）では試験期間を通して開始用量が維持された。

国内第Ⅱ相試験では、64 例中 5 例（7.8%）で開始用量から 1 回 7mg 1 日 2 回投与に増量が行われ、このうち 1 例はその後 1 回 10mg 1 日 2 回投与まで増量が行われた。開始用量からの減量は 42 例（65.6%）で行われた。

1 回 5mg 1 日 2 回投与を開始用量とし、患者の忍容性に応じて適宜増量又は減量する用法・用量で実施したこれらの試験において、本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本用法・用量は腎細胞癌患者において適切であり、日本人においても妥当であると考え、設定した（「4. 用法及び用量に関連する注意」参照）。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

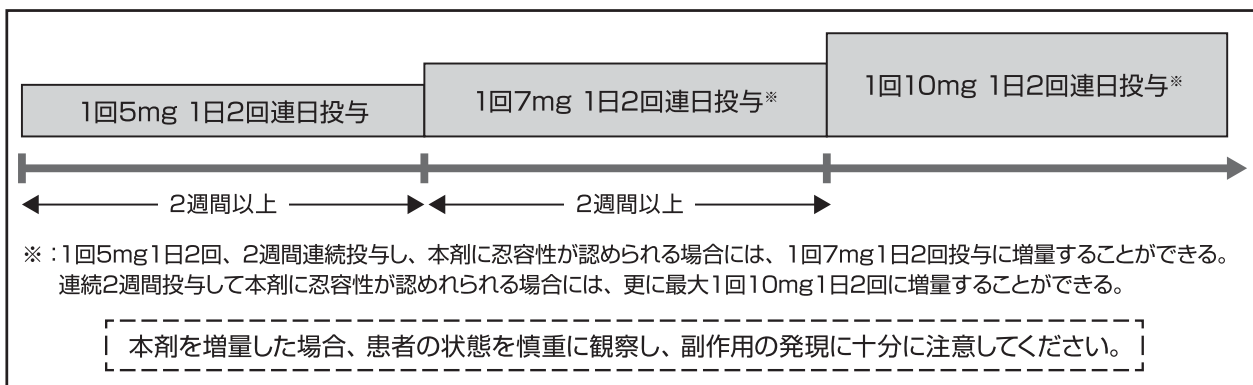
7.1 抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）による治療歴のない患者に対しては、PD-1/PD-L1 阻害剤と併用すること。

<解説>

B9991003 試験及び KEYNOTE-426 試験の結果から化学療法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インライタと他の抗悪性腫瘍剤の併用投与に関する有効性及び安全性に関するデータが得られたことから、2019 年 12 月にて、「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）との併用の有効性及び安全性は確立していない。」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 阻害剤と併用すること。」に変更する添付文書改訂を行った。

7.2 1 回 5mg 1 日 2 回、2 週間連続投与し、本剤に忍容性が認められる場合には、1 回 7mg 1 日 2 回投与に増量することができる。連続 2 週間投与して本剤に忍容性が認められる場合には、更に最大 1 回 10mg 1 日 2 回に増量することができる。

## 忍容性が良好な患者における増量方法



### 【参考】国際共同第Ⅲ相試験（1032 試験）における増量基準

連続した2週間で、

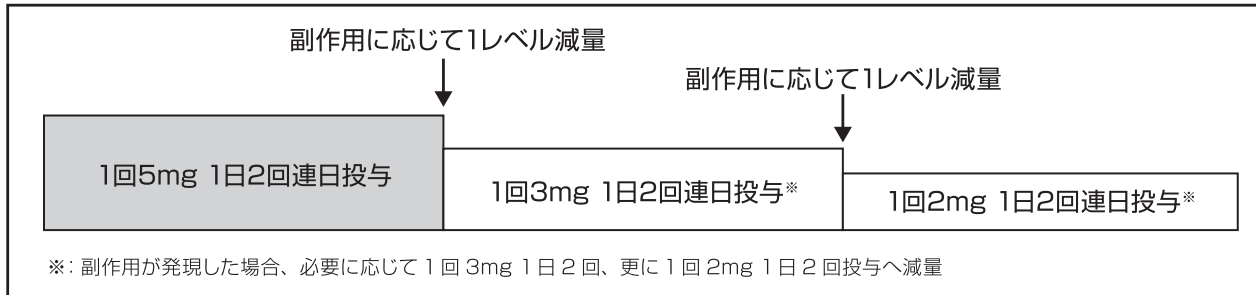
- ・グレード2(CTCAE ver3.0) を超える本剤と因果関係を否定できない有害事象がみられず、本剤に忍容性を示す。
- ・150/90mmHgを超える血圧が認められず、かつ降圧薬の投与を受けていない。



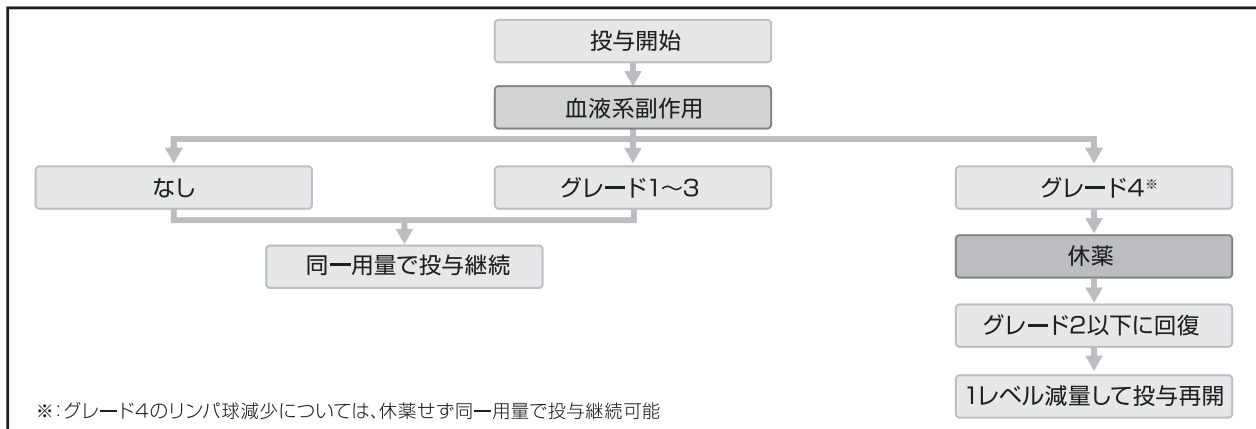
可能な限り本剤の用量を1レベルごと増量し、最大1回10mg 1日2回投与まで増量する。

7.3 副作用がみられた場合は、必要に応じて、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合は、副作用の症状、重症度等に応じて、1回3mg1日2回、又は1回2mg1日2回に減量すること。

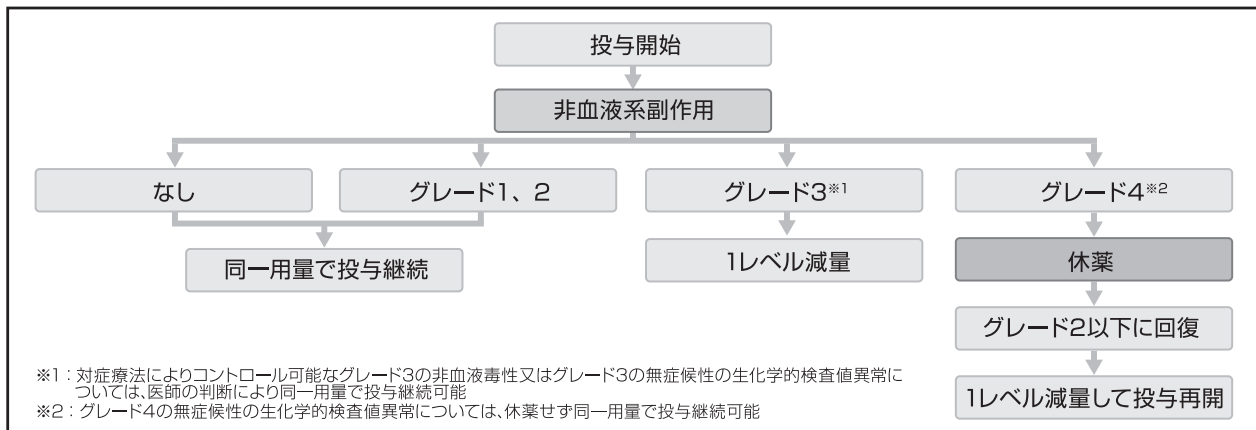
#### 副作用が発現した患者における減量方法



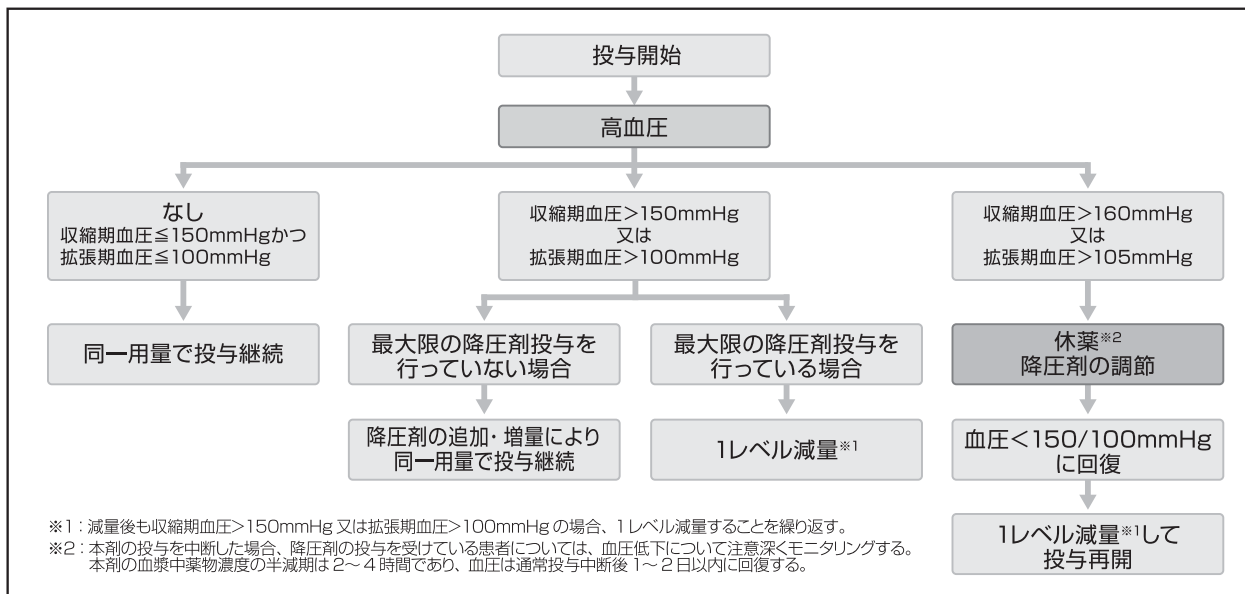
#### 【参考】国際共同第Ⅲ相試験(1032試験)における用量調節基準 血液系副作用発現時の用量調節



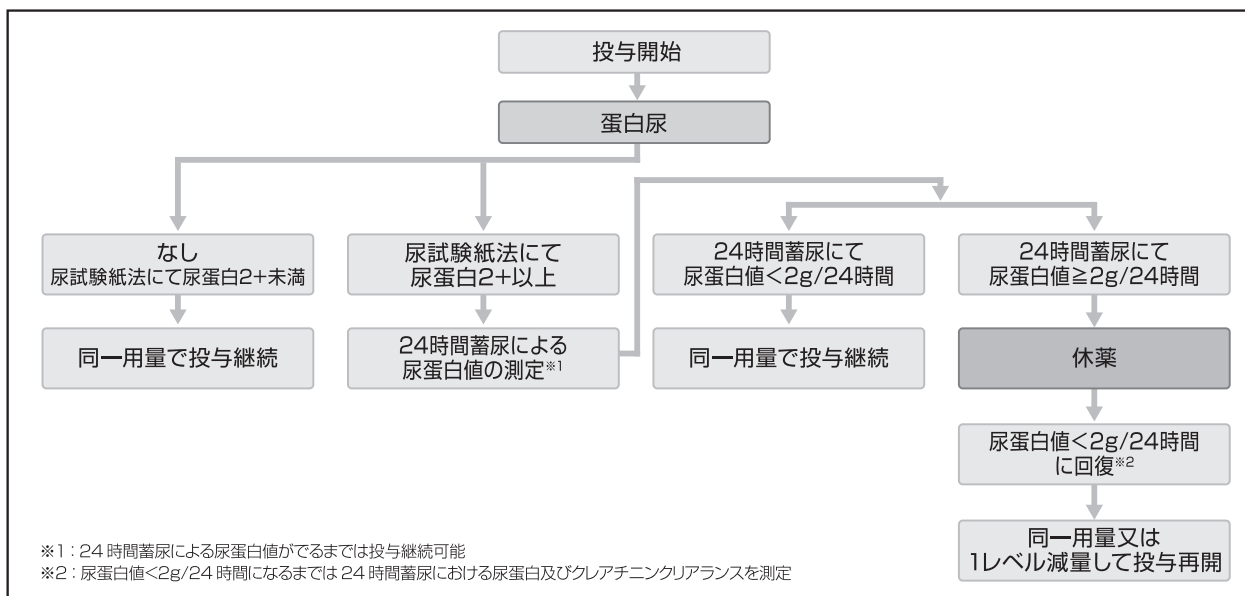
#### 非血液系副作用(高血圧、蛋白尿を除く)発現時の用量調節



## 高血圧発現時の用量調節



## 蛋白尿発現時の用量調節



## 5. 臨床成績

### 単剤投与

#### (1) 臨床データパッケージ

日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（A4061032 試験）の結果を進行腎細胞癌患者に対する本剤の臨床的有効性の主要な評価資料とした。また、日本人及び外国人の臨床推奨開始用量を評価した第Ⅰ相試験（A4061022 試験及び A4060010 試験）、日本人において増量した用量での薬物動態を評価した第Ⅰ相試験（A4061044 試験）、並びに腎細胞癌患者を対象とした外国第Ⅱ相試験（A4061012 試験及び A4061023 試験）についても主たる評価資料とした。

#### 日本における臨床データパッケージ（主な臨床試験）

	日本人	外国人
第Ⅰ相試験	<p>進行固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験(A4061022)</p> <p>進行固形癌患者を対象とした単回投与時(5mg、7mg、10mg)及び反復投与時の薬物動態と安全性の検討を目的とした第Ⅰ相試験(A4061044)</p>	<p>進行固形癌患者を対象とした第Ⅰ相用量漸増試験(A4060010)</p>
第Ⅱ相試験	<p>サイトカイン抵抗性腎細胞癌患者に対する第Ⅱ相試験(A4061035)</p>	<p>サイトカイン抵抗性腎細胞癌患者に対する第Ⅱ相試験(A4061012)</p> <p>ソラフェニブ抵抗性腎細胞癌患者に対する第Ⅱ相試験(A4061023)</p>
第Ⅲ相試験	<p>転移性腎細胞癌患者に対する二次治療としての第Ⅲ相試験(A4061032)</p>	

## (2) 臨床効果

### 1) 腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (A4061032 試験)<sup>3)</sup>

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 (PFS) であり、盲検下で独立効果判定委員会による評価 [RECIST (version 1.0) に基づく] 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 (PFS) においてソラフェニブに対して優越性を示した。

有効性の結果 (全解析対象集団)

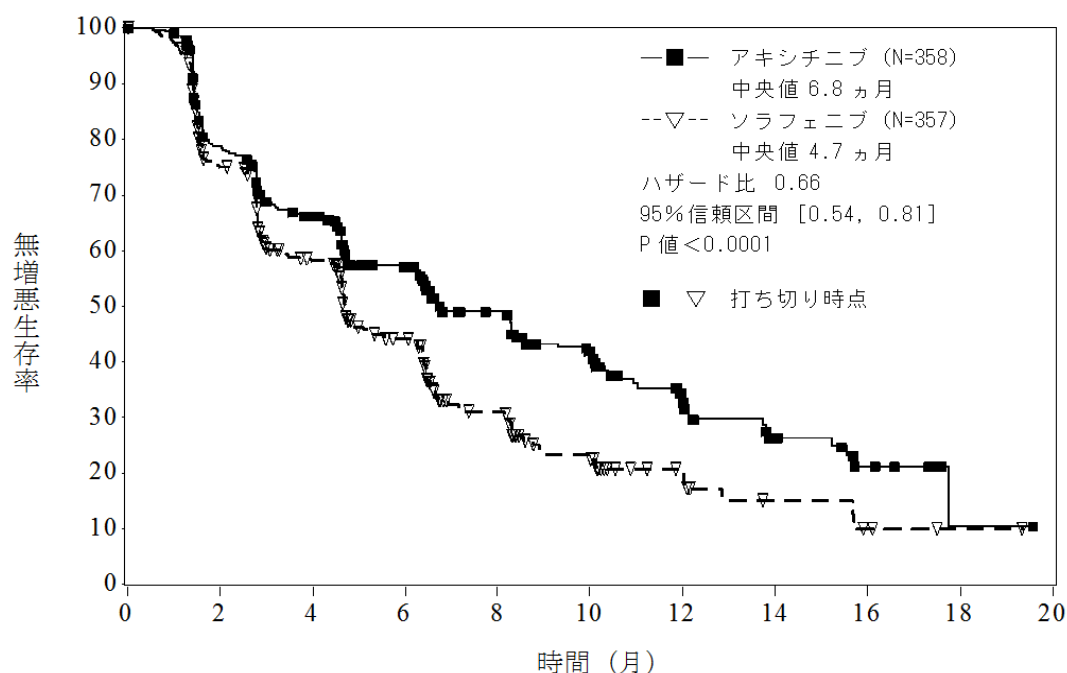
有効性評価項目		アキシチニブ (358 例)	ソラフェニブ (357 例)
無増悪生存期間 <sup>注1,2)</sup>	中央値 (月) (95%信頼区間)	6.8 (6.3, 8.6)	4.7 (4.6, 6.3)
	ハザード比 (95%信頼区間)	0.66 (0.54, 0.81)	
	p 値 <sup>注3)</sup>	<0.0001	
全生存期間	中央値 (月) (95%信頼区間)	20.1 (16.8, 23.4)	19.2 (17.4, 21.6)
	ハザード比 (95%信頼区間)	0.95 (0.78, 1.15)	
	p 値 <sup>注4)</sup>	0.2992	

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) : 独立効果判定委員会による RECIST に基づく判定

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 (PFS) の Kaplan-Meier 曲線 (全解析対象集団)

3) 社内資料 : 第Ⅲ相国際共同試験 (腎細胞癌) [L20120329014]

2) 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (A4061035 試験)<sup>4)</sup>

転移を有するサイトカイン抵抗性の腎細胞癌患者 64 例を対象とした 1 段階デザイン、多施設共同、非盲検、非無作為化、第Ⅱ相試験を実施した。アキシチニブ 5mg 1 日 2 回を開始用量とし、連日投与スケジュールで投与を行った。主要評価項目である奏効率[独立効果判定委員会による RECIST (version 1.0) に基づく判定]は 50.0% (95%信頼区間: 37.2、62.8) であった。副次評価項目である無増悪生存期間 (PFS) (独立効果判定委員会による RECIST に基づく判定) の中央値は 11.0 ヶ月 (95%信頼区間: 9.2、12.0) であった。

最良総合効果 (独立効果判定委員会判定)

	アキシチニブ (64 例)
最良総合効果	例数 (%)
完全奏効	0
部分奏効	32 (50.0)
病状安定	29 (45.3)
腫瘍の進行	1 (1.6)
病状悪化	0
早期死亡	0
判定不能・評価なし <sup>注1)</sup>	2 (3.1)
奏効率 <sup>注2)</sup>	32 (50.0)
95%信頼区間 <sup>注3)</sup>	37.2~62.8

注 1) : 2 例は治験期間中の腫瘍病変評価前に有害事象により治験を中止した。

注 2) : 完全奏効+部分奏効を奏効例とした。

注 3) : 二項分布に基づき直接法で算出した。

4) 社内資料: 国内第Ⅱ相試験 (腎細胞癌) [L20120329015]

3) 外国人腎細胞癌患者を対象とした第Ⅱ相試験 (A4061012 試験)<sup>5)</sup>

転移を有するサイトカイン抵抗性の外国人腎細胞癌患者 52 例を対象とした 2 段階デザイン、多施設共同、非盲検、非無作為化、第Ⅱ相試験を実施した。アキシチニブ 5mg 1 日 2 回を開始用量とし、連日投与スケジュールで投与を行った。主要評価項目である奏効率[治験責任医師による RECIST (version 1.0) に基づく判定]は 44.2% (95%信頼区間: 30.5、58.7) であった。有効性の評価項目として事後解析した無増悪生存期間 (PFS) (治験責任医師による RECIST に基づく判定) の中央値は 13.7 ヶ月 (95%信頼区間: 9.7、23.0) であった。

最良総合効果 (治験責任医師判定)

	アキシチニブ (52 例)
最良総合効果	例数 (%)
完全奏効	2 (3.8)
部分奏効	21 (40.4)
病状安定	13 (25.0)
腫瘍の進行	11 (21.2)
判定不能・評価なし	2 (3.8)
欠測	3 (5.8)
奏効率 <sup>注1)</sup>	23 (44.2)
95%信頼区間 <sup>注2)</sup>	30.5~58.7

注 1) : 完全奏効+部分奏効を奏効例とした。

注 2) : F 分布に基づく奏効率の正確な信頼区間。

5) 社内資料: サイトカイン抵抗性の転移性腎細胞癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 [L20120402024]

4) 外国人腎細胞癌患者を対象とした第Ⅱ相試験 (A4061023 試験)<sup>6)</sup>

転移を有するソラフェニブ抵抗性の外国人腎細胞癌患者 62 例を対象とした 1 段階デザイン、多施設共同、非盲検、非無作為化、第Ⅱ相試験を実施した。アキシチニブ 5mg 1 日 2 回を開始用量とし、連日投与スケジュールで投与を行った。主要評価項目である奏効率[治験責任医師による RECIST (version 1.0) に基づく判定]は 22.6% (95%信頼区間：12.9、35.0) であった。副次評価項目である無増悪生存期間 (PFS) (治験責任医師による RECIST に基づく判定) の中央値は 7.4 ヶ月 (95%信頼区間：6.7、11.0) であった。

最良総合効果 (治験責任医師判定)

	アキシチニブ (62 例)
最良総合効果	例数 (%)
完全奏効	0
部分奏効	14 (22.6)
病状安定	11 (17.7)
腫瘍の進行	15 (24.2)
判定不能・評価なし	8 (12.9)
欠測 <sup>注1)</sup>	14 (22.6)
奏効率 <sup>注2)</sup>	14 (22.6)
95%信頼区間 <sup>注3)</sup>	12.9~35.0

注 1) : 11 例はベースライン時に腫瘍評価をおこなったがその後効果を判定できるデータが得られなかった。

注 2) : 完全奏効+部分奏効を奏効例とした。

注 3) : F 分布に基づく奏効率の正確な信頼区間。

6) 社内資料：ソラフェニブ抵抗性の転移性腎細胞癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 [L20120402025]



## PD-1/PD-L1 阻害剤との併用投与

### (1) インライタ添付文書改訂の根拠資料

未治療の進行腎細胞癌患者に対する PD-1/PD-L1 阻害剤との併用投与に関するインライタ添付文書改訂にあたっては、国際共同第Ⅲ相試験 2 試験（B9991003 試験及び KEYNOTE-426 試験\*）を根拠資料とした。

\*MSD 社が実施した臨床試験

### (2) 臨床効果

#### 1) 国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）<sup>7)</sup>

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（50mg 1 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。

※：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

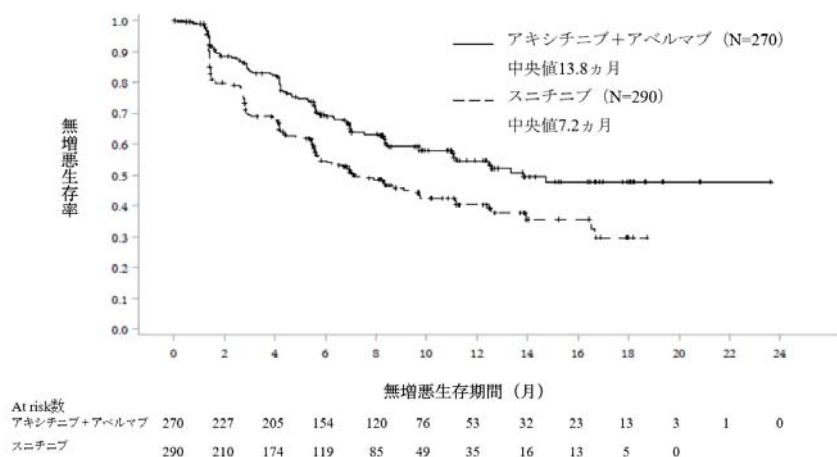
有効性評価項目		PD-L1 陽性患者集団		全患者集団	
		アキシチニブ+アベルマブ (270 例)	スニチニブ (290 例)	アキシチニブ+アベルマブ (442 例)	スニチニブ (444 例)
無増悪生存期間 <sup>注1)</sup>	中央値 (月) (95%信頼区間)	13.8 (11.1, NE)	7.2 (5.7, 9.7)	13.8 (11.1, NE)	8.4 (6.9, 11.1)
	ハザード比 <sup>注2)</sup> (95% 信頼区間)	0.61 (0.47, 0.79)		0.69 (0.56, 0.84)	
	p 値 <sup>注3)</sup>	<0.0001		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 <sup>注2)</sup> (95% 信頼区間)	0.82 (0.53, 1.28)		0.78 (0.55, 1.08)	
	p 値 <sup>注3)</sup>	0.1911		0.0679	

NE：推定不能

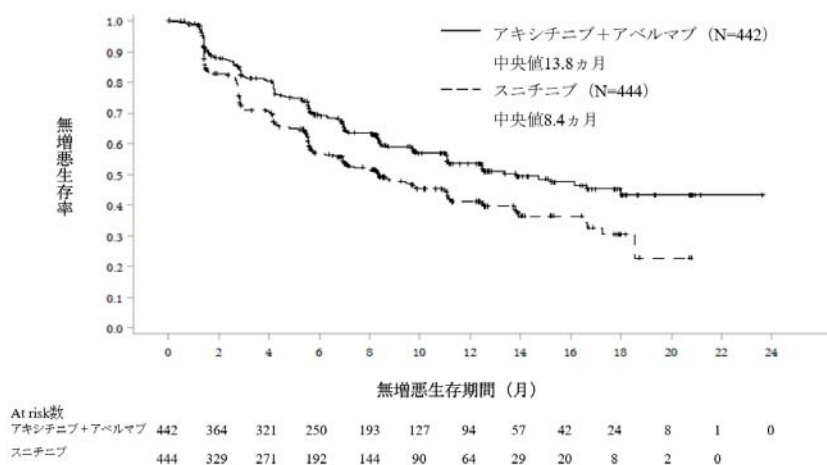
注 1) 独立効果判定に基づく

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)



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



全患者集団における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

7) 社内資料：第Ⅲ相国際共同試験（B9991003 試験）

## 2) 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 5mg を 1 日 2 回経口投与）とペムブロリズマブ（200mg 3 週間間隔投与）の併用投与の有効性及び安全性を、スニチニブ（50mg 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+ ペムプロリズマブ (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	

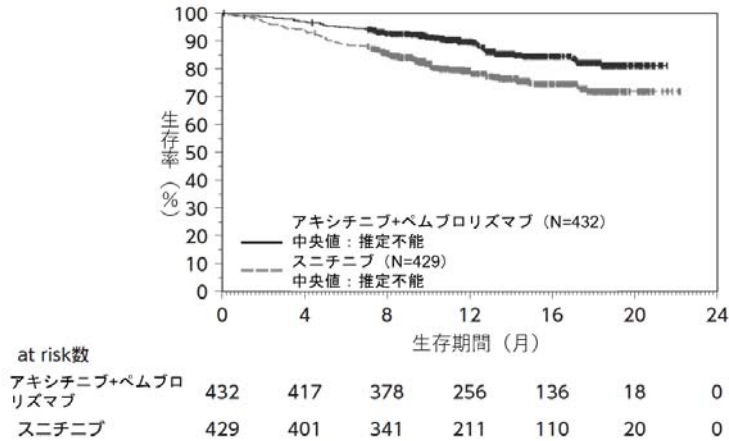
NE：推定不能

注1) 中間解析時のデータ：2018年8月24日カットオフ

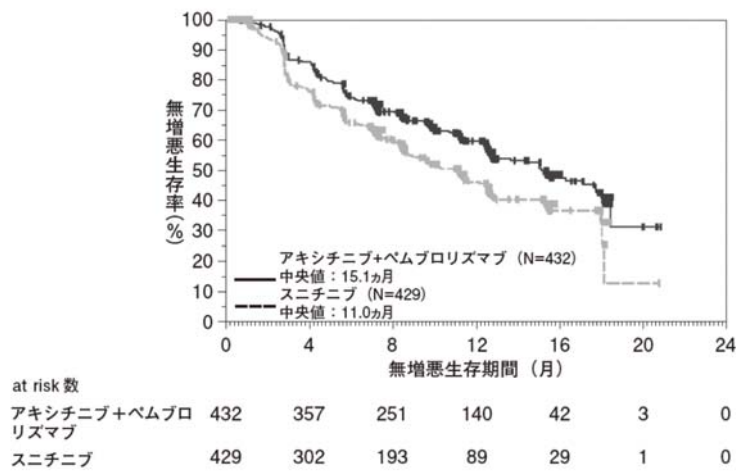
注2) 層別 Cox 比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較

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



全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

\*MSD 社が実施した臨床試験

(キイトルーダ添付文書引用)

### (3) 臨床薬理試験

#### 1) 外国人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (A4060010 試験)<sup>1)</sup>

外国人進行固形癌患者 (36 例: 各コホート 4~8 例) を対象とした非盲検、用量漸増、第 I 相試験において、本剤を投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態、並びに本剤の最大耐用量 (Maximum Tolerated Dose: MTD) 及び臨床推奨用量を検討した。

本試験で観察された主な用量制限毒性 (dose-limiting toxicity: DLT) は高血圧であった。血圧の上昇は最初の 2 コホートの 10 例全例に認められた (コホート 1: 様々な用量; コホート 2: 20mg 1 日 2 回投与)。そのうち、5 例はグレード 3 又は 4 であったが、これらは降圧薬に反応を示し、アキシチニブの投与中止により回復した。2 例に高血圧に伴う発作が認められたが、両例とも後遺症なく回復した。最初の 10 例の結果に基づき、20mg 1 日 2 回は MTD を超えると判断した。また、最初の 2 コホートで、開始用量、あるいは減量後の用量として 10mg 1 日 2 回投与を受けた症例においても DLT が発現したことから、10mg 1 日 2 回投与も MTD を超えると判断された。その後のコホートではこれより低い用量を検討し、最終的に本剤 5mg 1 日 2 回空腹時投与を MTD と定めた。

MTD で投与された 14 例のうち 2 例に DLT (グレード 2 の口内炎及びグレード 3 の下痢) が発現した。また、グレード 1~3 の高血圧が 6 例に認められたが、用量制限の事象ではなく標準的な降圧薬の投与によってコントロール可能であった。

1) 社内資料: 海外第 I 相臨床試験 (進行性固形癌 0010 試験) [L20120409008]

#### 2) 日本人進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (A4061022 試験)<sup>2)</sup>

日本人進行固形癌患者 (12 例) を対象とした非盲検、非無作為化、第 I 相試験において、本剤の安全性及び薬物動態を評価し、臨床推奨用量を検討した。

本試験において、5mg 1 日 2 回 (開始用量) 投与での DLT の発現は 6 例中 1 例であったことから、日本人における推奨開始用量は、外国人と同様 5mg 1 日 2 回投与が妥当と判断した。この 1 例に認められた DLT はグレード 3 の蛋白尿及び疲労であった。

本剤との因果関係を否定できない有害事象で発現頻度 50% 以上の事象は食欲不振、疲労、下痢、血中甲状腺刺激ホルモン増加、口内炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、尿中血陽性、発声障害及び高血圧であった。本剤との因果関係を否定できないと判断されたグレード 3 の主な有害事象は疲労及び高血圧であった。本試験において、本剤との因果関係を否定できない重篤な有害事象が認められた被験者及び死亡例はなかった。有害事象により治験を中止したのは 1 例 (本剤との因果関係を否定できない蛋白尿により中止) で、本剤の忍容性は良好であった。

2) 社内資料: 国内第 I 相臨床試験 (進行性固形癌 1022 試験) [L20120409007]

#### 3) 日本人進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (A4061044 試験)<sup>8)</sup>

日本人進行固形癌患者 6 例に本剤 5mg、7mg 及び 10mg 単回投与時、並びに 5mg 1 日 2 回の反復投与時の薬物動態及び安全性を評価した。

本剤との因果関係を否定できない主な有害事象 (発現頻度 50% 以上) は、下痢、疲労、高血圧、血中甲状腺刺激ホルモン増加、蛋白尿及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。本剤との因果関係を否定できないグレード 3 の有害事象で主な事象は高血圧であった。死亡に至った 1 件の疾患進行 (胃癌、本剤との因果関係なし) を除き、重篤な有害事象は認められなかった。また、有害事象により治験を中止した被験者はなかった。

8) 社内資料: 国内第 I 相臨床試験 (進行性固形癌 1044 試験) [L20120402006]

注) 国内で承認された本剤の効能・効果: 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

国内で承認された本剤の用法・用量: 通常、成人にはアキシチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 10mg 1 日 2 回まで増量できる。

(4) 用量反応探索試験

1) 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (A04061035 試験)<sup>4)</sup>

転移を有する日本人腎細胞癌患者に対する本剤の抗腫瘍効果を奏効率 (完全奏効+部分奏効)

(独立効果判定委員会による RECIST v1.0 に基づき判定) より検討した。

本試験における奏効率は、50.0% (95%信頼区間：37.2~62.8%) であった。

試験デザイン	1 段階デザイン、多施設共同、非盲検、単群、非無作為化、第Ⅱ相試験
対象	サイトカイン抵抗性進行腎細胞癌患者 (64 例)
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 組織学的に淡明細胞癌のコンポーネントを有する mRCC と診断された患者</li> <li>2. サイトカイン [インターフェロン-<math>\alpha</math> (IFN-<math>\alpha</math>)、インターロイキン-2 (IL-2)]、又はサイトカインを含むレジメンによる一次治療を、腫瘍の進行 Progressive disease : PD) 又は治療不耐容により治療脱落した患者</li> <li>3. 固形がんの効果判定規準 (RECIST) で定義される測定可能病変が少なくとも一つある患者</li> <li>4. 十分な骨髄機能、肝機能及び腎機能を有する患者</li> <li>5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンス・ステータス (Performance status : PS) が 0 又は 1 の患者</li> <li>6. ベースライン時に少なくとも 1 時間間隔において測定した 2 回の血圧が収縮期 140 mmHg 以下かつ拡張期 90 mmHg 以下の患者。なお、降圧薬の投与にて血圧がコントロールされており、スクリーニング時の血圧が上記基準を満たしている場合は治験登録可能とした。</li> </ol> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 腎細胞癌に対してサイトカイン (インターフェロン-<math>\alpha</math>、インターロイキン-2) 又はサイトカインを含むレジメン (一次治療) 以外の全身治療を受けた患者</li> <li>2. 実施計画書で規定した胃腸管障害を有する患者</li> <li>3. 強力なチトクロム P450 (CYP) 3A4 を阻害する薬剤、あるいは CYP3A4 又は CYP1A2 を誘導する薬剤等を投与中、又は治験期間中にそれらの薬剤を使用する可能性のある患者</li> </ol> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>本剤の開始用量を 5 mg 1 日 2 回とし、連日投与スケジュールで食後に 4 週間を 1 サイクルとして経口投与した。</p> <p><u>増量・減量基準：</u></p> <p>本剤との因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象が 2 週連続で発現しなかった患者に対しては、血圧が 150/90 mmHg を超える場合又は降圧薬の投与を受けている場合を除き、患者内の増量 (7mg 1 日 2 回まで増量後、最高 10mg 1 日 2 回まで増量) を可能とした。</p> <p>本剤との因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象が発現した患者では、観察された有害事象に応じて減量を行った (3mg 1 日 2 回まで減量後、最低 2mg 1 日 2 回まで減量)。</p>

<p>評価項目</p>	<p>有効性評価          主要評価項目：奏効率 (Objective response rate : ORR)          副次的評価項目：無増悪生存期間 (Progression free survival : PFS)、無増悪期間 (Time to tumor progression : TPP)、奏効期間 (Duration of response : DR)、全生存期間 (Overall survival : OS)          安全性評価          有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査</p> <p style="text-align: right;">等</p>
<p>結果 1) 有効性</p>	<p>(1) 奏効率 (ORR)          ORR (独立効果判定委員会判定) は、50.0% (95%信頼区間: 37.2~62.8%) であった [完全奏効 (CR) : 0 例、部分奏効 (PR) : 32 例]。非奏効例の最良効果は、病状安定 (SD) が 29 例 (45.3%)、腫瘍の進行 (PD) が 1 例 (1.6%)、判定不能・評価なしが 2 例 (3.1%) であった。</p> <p>(2) 無増悪生存期間 (PFS) 及び無増悪期間 (TPP)          データカットオフ時点において、独立効果判定委員会による判定で 39 件の PFS イベントが発現しており、PFS の中央値は 11 ヶ月 (95%信頼区間: 9.2~12.0 ヶ月) であった。本試験では、PD が確認される前に死亡した患者はいなかったため、TPP と PFS は一致した。</p> <p>(3) 奏効期間 (DR)          DR (独立効果判定委員会判定) の中央値は、11.5 ヶ月 (95%信頼区間: 8.3 ヶ月~推定不能) であった。</p> <p>(4) 全生存期間 (OS)          データカットオフ時点において、中央値は推定不能であった。</p>
<p>結果 2) 安全性</p>	<p>(1) 発現頻度の高い有害事象          30%以上に認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (全グレード) は、高血圧 84.4% (54 例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 75.0% (48 例)、下痢 64.1% (41 例)、発声障害 53.1% (34 例)、甲状腺機能低下症 48.4% (31 例)、疲労 48.4% (31 例)、蛋白尿 48.4% (31 例)、食欲減退 35.9% (23 例) 及び血中甲状腺刺激ホルモン増加 31.3% (20 例)、であった。</p> <p>(2) グレード 3 以上の有害事象          治験薬との因果関係を否定できない主なグレード 3 の有害事象は、高血圧 44 例 (68.8%) 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 14 例 (21.9%) であった。治験薬との因果関係を否定できないグレード 4 の有害事象として、甲状腺機能亢進症、脳梗塞及び高血圧が各 1 例に発現した。</p> <p>(3) 因果関係が否定できない有害事象による死亡          治験薬との因果関係を否定できない有害事象による死亡例はなかった。</p>

4) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（腎細胞癌） [L20120329015]

2) 腎細胞癌患者を対象とした外国第Ⅱ相試験（外国人データ）（A04061012 試験）<sup>5)</sup>

サイトカインを含む1レジメンの治療を受けた転移を有する腎細胞癌患者に対する本剤の抗腫瘍効果を奏効率（完全奏効＋部分奏効）（治験責任医師の評価による RECIST v1.0 に基づき判定）より検討した。

本試験における奏効率（治験責任医師判定）は、44.2%（95%信頼区間：30.5～58.7%）であった。

試験デザイン	2段階デザイン、多施設共同、非盲検、単群、第Ⅱ相試験
対象	転移を有するサイトカイン抵抗性腎細胞癌患者（52例）
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 組織学的に転移性腎細胞癌と診断された患者</li> <li>2. 腫瘍の進行又は不可容の毒性により、サイトカイン（インターロイキン-2、インターフェロン）を含む1レジメンの治療を中止した患者</li> <li>3. 放射線照射を受けていない、RECIST で定義される測定可能病変を少なくとも1つ有する患者</li> <li>4. 十分な骨髄機能、肝機能及び腎機能を有する患者</li> <li>5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンス・ステータス (Performance status : PS) が0又は1の患者</li> <li>6. ベースライン時に少なくとも1時間の間隔において測定した2回の血圧から、コントロール不能な高血圧が認められない患者。ベースライン時の血圧は収縮期 140 mmHg 以下かつ拡張期 90 mmHg 以下であることとした。</li> </ol> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 腎細胞癌に対してサイトカインを含む1レジメン以外の全身治療を受けた患者</li> <li>2. 実施計画書で規定した胃腸管障害を有する患者</li> <li>3. 強力なチトクロム P450 (CYP) 3A4 阻害薬、あるいは CYP3A4 又は CYP1A2 を誘導する薬剤を投与中、又は治験期間中にそれらの薬剤を使用する可能性のある患者</li> </ol> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>本剤の開始用量を 5 mg 1日2回とし、連日投与スケジュールで空腹時に4週間を1サイクルとして経口投与した。</p> <p><u>増量・減量基準：</u></p> <p>8週間の投与でCTCAEグレード2以上の有害事象の発現がなく、本剤に対する忍容性が認められている患者に対しては、開始用量で治療効果が得られた場合を除き、20%ずつの増量を可能とした。</p> <p>有害事象のため減量する場合は20%ずつ減量した。</p>
評価項目	<p>有効性評価</p> <p>主要評価項目：奏効率 (Objective response rate : ORR)</p> <p>副次的評価項目：無増悪期間 (Time to tumor progression : TTP)、奏効期間 (Duration of response : DR)、全生存期間 (Overall survival : OS)、無増悪生存期間 (Progression free survival : PFS)</p> <p>安全性評価</p> <p>有害事象、併用薬、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、心電図検査</p> <p style="text-align: right;">等</p>

<p>結果 1) 有効性</p>	<p>(1) 奏効率 (ORR) ORR (治験責任医師判定) は、44.2% (95%信頼区間: 30.5~58.7%) であった [完全奏効 (CR) : 2 例、部分奏効 (PR) : 21 例]。非奏効例の最良効果は、病状安定 (SD) が 13 例 (25.0%)、腫瘍の進行 (PD) が 11 例 (21.2%)、判定不能・評価なしが 2 例 (3.8%)、欠測が 3 例 (5.8%) であった。</p> <p>(2) 無増悪期間 (TPP) TPP の中央値は、15.7 カ月 (95%信頼区間: 8.4~23.4 カ月) であった。</p> <p>(3) 奏効期間 (DR) DR の中央値は、23 カ月 (95%信頼区間: 20.9 カ月~推定不能) であった。</p> <p>(4) 全生存期間 (OS) OS の中央値は、29.9 カ月 (95%信頼区間: 20.3 カ月~推定不能) であった。</p> <p>(5) 無増悪生存期間 (PFS) PFS (事後解析) の中央値は、13.7 カ月 (95%信頼区間: 9.7~23.0 カ月) であった。</p>
<p>結果 2) 安全性</p>	<p>(1) 発現頻度の高い有害事象 30%以上に認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (全グレード) は、下痢 59.6% (31 例)、高血圧 57.7% (30 例)、疲労 51.9% (27 例)、悪心 44.2% (23 例)、嘔声 36.5% (19 例)、食欲不振 34.6% (18 例) 及び皮膚乾燥 32.7% (17 例) であった。</p> <p>(2) グレード 3 以上の有害事象 治験薬との因果関係を否定できない主なグレード 3 以上の有害事象は、下痢 8 例 (15.4%)、高血圧 8 例 (15.4%) 及び高血圧増悪 3 例 (5.8%) であった。</p> <p>(3) 因果関係が否定できない有害事象による死亡 死亡に至った有害事象で治験薬との因果関係を否定できない有害事象による死亡例はなかった。</p>

5) 社内資料: サイトカイン抵抗性の転移性腎細胞癌患者を対象とした海外第 II 相試験 [L20120402024]



3) 腎細胞癌患者を対象とした外国第Ⅱ相試験（外国人データ）（A04061023 試験）<sup>6)</sup>

ソラフェニブを含む前治療に治療抵抗性を示した転移を有する腎細胞癌患者における本剤の抗腫瘍効果を奏効率（完全奏効＋部分奏効）（治験責任医師による RECIST v1.0 に基づき判定）より検討した。

本試験における奏効率（治験責任医師判定）は、22.6%（95%信頼区間：12.9～35.0%）であった。

試験デザイン	1 段階デザイン、多施設共同、非盲検、単群、第Ⅱ相試験
対象	転移を有するソラフェニブ抵抗性腎細胞癌患者（62 例）
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 組織学的に mRCC と診断され、腎摘除を受けた患者</li> <li>2. RECIST で定義される腫瘍の進行又は不可容の治療関連毒性により、ソラフェニブを含む前治療を脱落した患者。受けた前治療の回数には限度を設けなかった。</li> <li>3. 放射線照射を受けていない、RECIST で定義される標的病変を少なくとも 1 つ有する患者</li> <li>4. 十分な骨髄機能、肝機能及び腎機能を有する患者</li> <li>5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンス・ステータス (Performance status : PS) が 0 又は 1 の患者</li> <li>6. ベースライン時に少なくとも 1 時間の間隔において測定した 2 回の血圧から、コントロール不能な高血圧が認められない患者。ベースライン時の血圧は、収縮期 140 mmHg 以下かつ拡張期 90 mmHg 以下であることとした。</li> </ol> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 実施計画書で規定した胃腸管障害を有する患者</li> <li>2. 強力なチトクロム P450 (CYP) 3A4 阻害薬、あるいは CYP3A4 又は CYP1A2 を誘導する薬剤を投与中、又は治験期間中にそれらの薬剤を使用する可能性のある患者</li> </ol> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>本剤の開始用量を 5 mg 1 日 2 回とし、連日投与スケジュールで食後に 4 週間を 1 サイクルとして経口投与した。</p> <p><u>増量・減量基準：</u></p> <p>本剤との因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象が 2 週連続で発現しなかった患者に対しては、血圧が 150/90 mmHg を超える場合又は降圧薬の投与を受けている場合を除き、患者内の増量（7mg 1 日 2 回まで増量後、最高 10mg 1 日 2 回まで増量）を可能とした。</p> <p>本剤との因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象が発現した患者では、観察された有害事象に応じて減量を行った（3mg 1 日 2 回まで減量後、最低 2mg 1 日 2 回まで減量）。</p>
評価項目	<p>有効性評価</p> <p>主要評価項目：奏効率 (Objective response rate : ORR)</p> <p>副次的評価項目：無増悪生存期間 (Progression free survival : PFS)、奏効期間 (Duration of response : DR)、全生存期間 (Overall survival : OS)</p> <p>安全性評価</p> <p>有害事象、臨床検査値、バイタルサイン</p> <p style="text-align: right;">等</p>

<p>結果</p> <p>1) 有効性</p>	<p>(1) 奏効率 (ORR)</p> <p>ORR (治験責任医師判定) は、22.6% (95%信頼区間: 12.9~35.0%) であった [完全奏効 (CR) : 0 例、部分奏効 (PR) : 14 例]。非奏効例の最良効果は、病状安定 (SD) が 11 例 (17.7%)、腫瘍の進行 (PD) が 15 例 (24.2%)、判定不能・評価なしが 8 例 (12.9%)、欠測が 14 例 (22.6%) であった。</p> <p>(2) 無増悪生存期間 (PFS)</p> <p>PFS の中央値は、7.4 カ月 (95%信頼区間: 6.7~11.0 カ月) であった。</p> <p>(3) 奏効期間 (DR)</p> <p>DR の中央値は、17.4 カ月 (95%信頼区間: 7.4 カ月~推定不能) であった。</p> <p>(4) 全生存期間 (OS)</p> <p>OS の中央値は、13.6 カ月 (95%信頼区間: 8.4~18.7 カ月) であった。</p>
<p>結果</p> <p>2) 安全性</p>	<p>(1) 発現頻度の高い有害事象</p> <p>30%以上に認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (全グレード) は、疲労 69.4% (43 例)、下痢 61.3% (38 例)、高血圧 43.5% (27 例)、食欲不振 41.9% (26 例)、悪心 35.5% (22 例)、発声障害 35.5% (22 例)、粘膜の炎症 33.9% (21 例) 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 33.9% (21 例) であった。</p> <p>(2) グレード 3 以上の有害事象</p> <p>治験薬との因果関係を否定できない有害事象で、グレード 3 及び 4 と判定された主な事象は、高血圧及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 各 10 例 (16.1%)、疲労 9 例 (14.5%)、下痢 7 例 (11.3%) 及び呼吸困難 5 例 (8.1%) であった。</p> <p>(3) 因果関係が否定できない有害事象による死亡</p> <p>死亡に至った有害事象で治験薬との因果関係を否定できない有害事象による死亡例はなかった。</p>

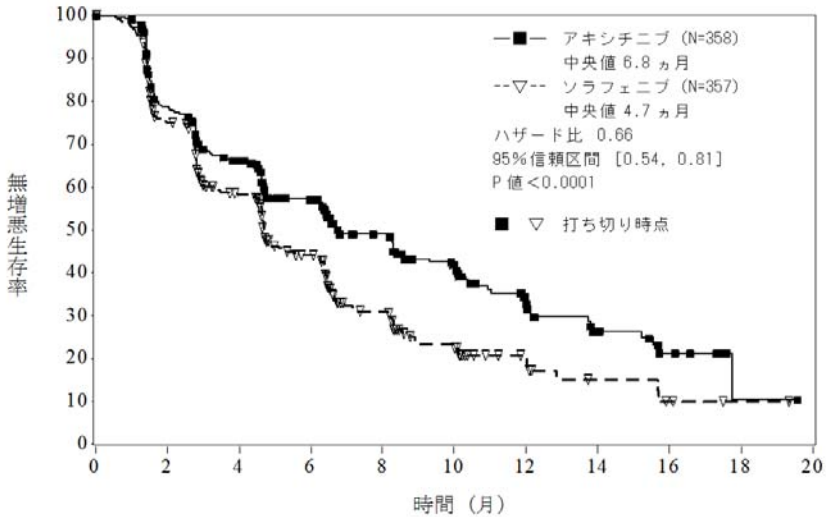
6) 社内資料: ソラフェニブ抵抗性の転移性腎細胞癌患者を対象とした海外第 II 相試験 [L20120402025]

(5) 検証的試験

1) 有効性検証試験

腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（日本人及び外国人データ）（A4061032 試験）<sup>3)</sup> スニチニブ、ベバシズマブ+インターフェロン- $\alpha$ （IFN- $\alpha$ ）、テムシロリムス又はサイトカインのうち、いずれかの薬剤を少なくとも一つ含むレジメンによる一次治療（全身療法）に治療抵抗性を示した転移を有する腎細胞癌患者を対象として、本剤投与とソラフェニブ投与の無増悪生存期間（PFS）を比較した。本剤投与群において、ソラフェニブ投与群と比較して統計的に有意な、無増悪生存期間（PFS）の延長が認められた。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、第Ⅲ相試験
対象	一次治療（全身療法）に治療抵抗性を示した転移性腎細胞癌患者 有効性解析症例 715 例：本剤投与群 358 例、ソラフェニブ投与群 357 例（日本人患者 54 例：本剤投与群 25 例、ソラフェニブ投与群 29 例） 安全性解析症例 706 例：本剤投与群 356 例、ソラフェニブ投与群 350 例（日本人患者 54 例：本剤投与群 25 例、ソラフェニブ投与群 29 例）
主な選択基準	1. 組織学的又は細胞学的に淡明細胞癌のコンポーネントを有する転移性腎細胞癌と診断された患者 2. 転移性腎細胞癌に対する一次治療としての前治療レジメン（全身療法）において、固形がんの効果判定規準（RECIST v1.0）により腫瘍の進行が認められた患者（前治療のレジメンには、スニチニブ、ベバシズマブ+IFN- $\alpha$ 、テムシロリムス又はサイトカインのいずれかが含まれていることとした） 3. 一次元で測定可能な病変を有する患者 4. 十分な骨髄機能、肝機能及び腎機能を有する患者 5. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータス（Performance status：PS）が 0 又は 1 の患者 6. ベースライン時に少なくとも 1 時間の間隔において測定した 2 回の血圧から、コントロール不能な高血圧が認められない患者。ベースライン時の血圧は収縮期 140 mmHg 以下かつ拡張期 90 mmHg 以下であることとした。なお、降圧薬の投与にて血圧がコントロールされている場合は治験登録可能とした。 等
主な除外基準	1. 転移性腎細胞癌に対して 1 レジメン（一次療法）を超える全身療法の治療を受けた患者 2. 実施計画書で規定した胃腸管障害を有する患者 3. 強力なチトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬、あるいは CYP3A4 又は CYP1A2 を誘導する薬剤等を使用中、又は治験期間中にそれらの薬剤を使用する可能性のある患者 等
試験方法	患者を本剤投与群又はソラフェニブ投与群のいずれかに 1：1 の割付比で無作為に割り付けし、4 週間を 1 サイクルとして投与した。  <本剤投与群> 開始用量を 5 mg 1 日 2 回とし、食後に経口投与した。 <u>増量基準：</u> 本剤との因果関係を否定できないグレード 3 以上の有害事象が 2 週連続で発現しなかった患者に対しては、血圧が 150/90 mmHg を超える場合又は降圧薬

	<p>の投与を受けている場合を除き、患者内の増量（7mg 1日2回まで増量後、最高10mg 1日2回まで増量）を可能とした。</p> <p><u>減量基準：</u> 観察された有害事象に応じて、3mg 1日2回に減量し、その後、必要に応じて2mg 1日2回まで減量することを可能とした。</p> <p>&lt;ソラフェニブ投与群&gt; 開始用量を400mg 1日2回とし、空腹時に経口投与した。</p> <p><u>減量基準：</u> 400mg 1日1回に減少し、さらに減量が必要な場合には400mgを隔日1回投与とした。</p>
<p>評価項目</p>	<p>有効性評価 主要評価項目：無増悪生存期間（Progression free survival：PFS） 副次的評価項目：全生存期間（Overall survival：OS）、奏効率（Objective response rate）、奏効期間（Duration of response：DR）、患者報告アウトカム</p> <p>安全性評価 有害事象、臨床検査値、心電図検査、バイタルサイン</p> <p style="text-align: right;">等</p>
<p>結果 1) 有効性</p>	<p>&lt;全集団の結果&gt; (1)無増悪生存期間（PFS） PFSの中央値は、本剤投与群で6.8ヵ月（95%信頼区間：6.3～8.6ヵ月）、ソラフェニブ投与群で4.7ヵ月（95%信頼区間：4.6～6.3ヵ月）であった〔ハザード比：0.66（95%信頼区間：0.54～0.81）、<math>p&lt;0.0001</math>（片側、ECOG PS及び前治療レジメンによる層別ログランク検定）〕。</p>  <p>(2)奏効率（ORR） 独立効果判定委員会判定による奏効率は、本剤投与群で19.6%（70/358例）（95%信頼区間：15.6～24.0%）、ソラフェニブ投与群で9.2%（33/357例）（95%信頼区間：6.4～12.7%）であった。両投与群間のリスク比（本剤投与群/ソラフェニブ投与群）は2.11（95%信頼区間：1.44～3.09、片側<math>p&lt;0.0001</math>）であった。</p> <p>(3)奏効期間（DR） DRの中央値は、本剤投与群で11ヵ月（95%信頼区間：7.4ヵ月～推定不能）、ソラフェニブ投与群で10.6ヵ月（95%信頼区間：8.8～11.5ヵ月）</p>

	<p>であり、抗腫瘍効果が持続的であることが示された。</p> <p>(4)全生存期間 (OS)</p> <p>最終解析での OS の中央値は、本剤投与群で 20.1 ヶ月 (95%信頼区間 : 16.8~23.4 ヶ月)、ソラフェニブ投与群で 19.2 ヶ月 (95%信頼区間 : 17.4~21.6 ヶ月) であった [ハザード比 : 0.95 (95%信頼区間 : 0.78~1.15)、<math>p &lt; 0.2992</math> (片側、ECOG PS 及び前治療レジメンによる層別ログランク検定)]。</p> <p>&lt;日本人患者の結果&gt;</p> <p>(1)無増悪生存期間 (PFS)</p> <p>PFS の中央値は、本剤投与群で 12.1 ヶ月 (95%信頼区間 : 8.6 ヶ月~推定不能)、ソラフェニブ投与群で 4.9 ヶ月 (95%信頼区間 : 2.8~6.6 ヶ月) であった [ハザード比 : 0.390 (95%信頼区間 : 0.130~1.173)、<math>p = 0.0401</math> (片側、ECOG PS 及び前治療レジメンによる層別ログランク検定)]。</p> <p>(2)奏効率 (ORR)</p> <p>独立効果判定委員会判定による ORR は、本剤投与群で 52.0% (13/25 例) (95%信頼区間 : 31.3~72.2%)、ソラフェニブ投与群で 3.4% (1/29 例) (95%信頼区間 : 0.1~17.8%) であった。両投与群間のリスク比 (本剤投与群/ソラフェニブ投与群) は 24.556 (95%信頼区間 : 1.313~459.41、片側 <math>p = 0.0001</math>) と本剤投与群であった。</p> <p>(3)奏効期間 (DR)</p> <p>DR の中央値は、本剤投与群で 6.9 ヶ月 (95%信頼区間 : 5.6 ヶ月~推定不能)、ソラフェニブ投与群の日本人奏効例 1 例には腫瘍の進行又は死亡が認められておらず、DR は算出できなかった。</p>
<p>結果</p> <p>2) 安全性</p>	<p>&lt;全集団の結果&gt;</p> <p>(1)発現頻度の高い有害事象</p> <p>本剤投与群において 20%以上に認められた治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (全グレード) は、下痢 50.8% (181 例)、高血圧 39.3% (140 例)、疲労 34.8% (124 例)、悪心 28.1% (100 例)、食欲減退 27.8% (99 例)、発声障害 27.5% (98 例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 27.0% (96 例) であった。</p> <p>(2)グレード 3 以上の有害事象</p> <p>グレード 3 以上の治験薬との因果関係を否定できない有害事象が本剤投与群の 175 例 (49.2%)、ソラフェニブ投与群の 187 例 (53.4%) に報告された。</p> <p>そのうち本剤投与群の主なグレード 3 以上の有害事象 (5%以上に発現) は、高血圧 15.7% (56 例)、疲労及び下痢 9.8% (各 35 例) であった。</p> <p>(3)因果関係が否定できない有害事象による死亡</p> <p>本剤投与群の 4 例 (1.1%)、ソラフェニブ投与群の 3 例 (0.8%) に治験責任医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した致命的転帰に至った重篤な有害事象が発現した。</p> <p>本剤投与群でみられた事象は、無力症、胃腸出血、敗血症、疾患進行/転移性腎細胞癌であった。</p> <p>&lt;日本人患者の結果&gt;</p> <p>(1)発現頻度の高い有害事象</p> <p>本剤投与群において 20%以上に認められた治験薬との因果関係を否定で</p>

	<p>きない有害事象（全グレード）は、発声障害 64.0%（16 例）、高血圧 64.0%（16 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 64.0%（16 例）、下痢 56.0%（14 例）、疲労 44.0%（11 例）、甲状腺機能低下症 44.0%（11 例）、口内炎 36.0%（9 例）、食欲減退 32.0%（8 例）、味覚異常 28.0%（7 例）、体重減少 20.0%（5 例）であった。</p> <p>(2) グレード 3 以上の有害事象</p> <p>本剤投与群で 5%以上（2 例以上）に報告されたグレード 3 の治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、高血圧 44.0%（11 例）、食欲減退 16.0%（4 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 16.0%（4 例）、疲労 12.0%（3 例）、リパーゼ増加 8.0%（2 例）であった。グレード 4 の有害事象の報告はなく、グレード 5 が 1 例〔新生物進行（疾患進行／転移性腎細胞癌）〕に報告された。</p> <p>(3) 因果関係が否定できない有害事象による死亡</p> <p>本剤投与群の投与中に死亡した 1 例について、治験責任医師が治験薬との因果関係を否定できないと判断した。本患者で報告された事象は疾患進行/転移性腎細胞癌であった。</p>
--	--

3) 社内資料：第Ⅲ相国際共同試験（腎細胞癌） [L20120329014]

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）（外国人データを含む）<sup>7)</sup>

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、スニチニブを対照として、アキシチニブ 5 mg を 1 日 2 回とアベルマブ 10 mg/kg を 2 週間に 1 回の併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討した（継続中）。

事前に計画した中間解析のデータカットオフ日：2018 年 6 月 20 日

試験デザイン	多施設、国際共同*、非盲検、無作為化、並行 2 群間、スニチニブ対照 *：20 カ国（米国、日本、カナダ、韓国、フランス、オーストラリア等）	
対象	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進行腎細胞癌患者	
	アキシチニブ+アベルマブ併用群	スニチニブ単独群
	有効性解析対象 FAS 886 例	442 例（日本人 <sup>a)</sup> 33 例）
安全性解析対象集団 873 例	434 例（日本人 <sup>a)</sup> 33 例）	439 例（日本人 <sup>a)</sup> 34 例）
<p>FAS (full analysis set)：最大の解析対象集団。無作為割り付けされたすべての患者と定義した。本解析対象集団はすべての有効性評価項目を評価するときの主要な集団である。</p> <p>安全性解析対象集団：治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての患者と定義した。本解析対象集団はすべての安全性評価項目を評価するときの主要な集団である。</p> <p>免疫原性解析対象集団：安全性解析対象集団の部分集団であり、アキシチニブ+アベルマブ併用群のみを対象とし、アベルマブに対する抗薬物抗体解析用検体を少なくとも 1 つ収集した患者と定義した。</p>		
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>組織学的又は細胞学的に淡明細胞癌のコンポーネントを有する切除不能な局所進行又は転移病変のいずれかを有する患者</li> <li>RECIST1.1 版<sup>21)</sup>に従った、過去に放射線治療を行っていない測定可能病変を少なくとも 1 つ有する患者</li> <li>以下に定義する、適切な骨髓機能、腎機能及び肝機能を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>骨髓機能：a. 好中球絶対数：1500/mm<sup>3</sup>以上、又は 1.5×10<sup>9</sup>/L 以上</li> <li>b. 血小板数：100,000/mm<sup>3</sup>以上、又は 100×10<sup>9</sup>/L 以上</li> <li>c. ヘモグロビン：9 g/dL 以上</li> </ul> </li> <li>腎機能：a. Cockcroft-Gault 式を用いて算出した推定クリアチニンクリアランスが 30 mL/分以上</li> <li>b. 尿試験紙法にて尿蛋白が 2+未満。尿試験紙法で 2+以上を示す場合は、24 時間蓄尿を実施し、24 時間あたりの尿蛋白が 2 g 未満の場合は組み入れ可能とする。</li> <li>肝機能：a. 血清総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以下</li> <li>b. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準値上限の 2.5 倍以下</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>左室駆出率 (LVEF) が基準値下限以上</li> <li>ECOG PS<sup>b)</sup> が 0 又は 1 の患者</li> <li>18 歳以上の患者（日本では 20 歳以上）</li> <li>少なくとも 3 ヶ月の生存が期待される患者 等</li> </ul>	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去に進行又は転移性腎細胞癌に対する全身療法を受けたことのある患者</li> <li>過去に腎細胞癌に対する術前又は術後補助療法を受けた患者（投与中又は最終投与から 12 ヶ月以内に腫瘍の進行又は再発が認められた場合）</li> <li>強力なチトクロム P450 (CYP) 3A4/5 阻害薬又は食物、あるいは強力な CYP3A4/5 誘導薬を使用中／摂取中、又は治験期間中にそれらの薬剤等を使用／摂取する可能性のある患者 等</li> </ul>	
試験方法	患者をアキシチニブ+アベルマブ併用群又はスニチニブ単独群のいずれかに 1：1 の割付比で無作為に割り付けた。 併用群：6 週を 1 サイクルとしてアキシチニブ 5 mg、1 日 2 回経口投与+アベルマブ 10 mg/kg、2 週間間隔で 1 時間かけて静脈内投与 単独群：スニチニブ 50 mg、1 日 1 回経口投与（4 週投与後 2 週休薬）	

	<p>前投与：アベルマブ投与の約30～60分前に、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンを投与した。</p> <p>投与期間：盲検下独立中央評価（BICR）判定による確定した腫瘍の進行、患者の治験継続拒否、患者の追跡不能、忍容できない毒性の発現、又は治験依頼者による治験中止のいずれかが最初に生じるまで治験薬の投与を継続した。</p>
評価項目	<p>有効性：</p> <p>主要評価項目－PD-L1陽性（腫瘍組織における免疫細胞のPD-L1発現率1%以上）患者集団におけるRECIST1.1版<sup>21)</sup>に従ったBICR判定による無増悪生存期間（PFS）<sup>c)</sup>及び全生存期間（OS）<sup>d)</sup></p> <p>重要な副次評価項目<sup>e)</sup>－全患者集団におけるRECIST1.1版<sup>21)</sup>に従ったBICR判定によるPFS及びOS</p> <p>その他の副次評価項目－BICR判定による奏効（OR）<sup>f)</sup>、奏効までの期間（TTR）<sup>g)</sup>、奏効期間（DR）<sup>h)</sup>、病勢コントロール（DC）<sup>i)</sup>、PFS2<sup>j)</sup>等</p> <p>安全性：有害事象<sup>k)</sup>等</p> <p>免疫原性</p>

a) 日本人とは日本の治験実施施設で治験に参加した患者とした。

b) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)

c) 無作為割り付けから最初の進行 (PD) が認められた日又は原因を問わない死亡の日のいずれか早い方までの期間と定義した。

d) 無作為割り付けから原因を問わない死亡の日までの期間と定義した。

e) ゲート・キーピング法を用いることで、全患者集団における PFS 及び OS に関する検定を可能とした。

f) 最良総合効果 (BOR) で確定した完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) と定義した。

g) OR が確認された患者を対象に、無作為割り付けから OR が最初に認められた日までの期間と定義した。

h) OR が最初に認められた日から最初に PD が認められた日又は原因を問わない死亡の日のいずれか早い方までの期間と定義した。

i) BOR と判定された CR、PR、非 CR (Non-CR) /非 PD (Non-PD) 又は安定 (SD) と定義した。

j) 無作為割り付けから治験責任医師により判定された最初の PD の後の次治療の中止、次治療開始後に治験責任医師により判定された2回目のPD又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。

k) 毒性の程度は米国国立がん研究所 (NCI) の有害事象共通用語規準 (CTCAE) 4.03 版に基づいて評価した。



<結果>

有効性

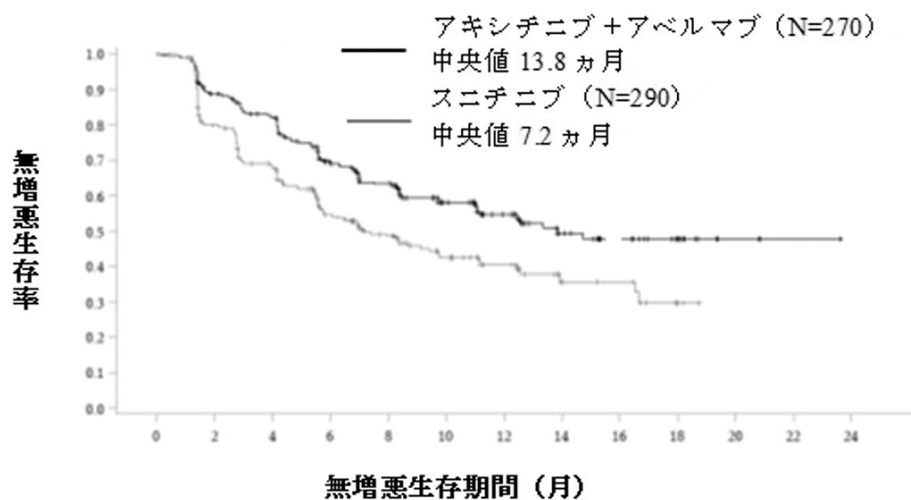
主要評価項目：

**【PD-L1 陽性患者集団】**

●BICR 判定による無増悪生存期間（PFS）

PFS の中央値は、アキシチニブ+アベルマブ併用群で 13.8 カ月（95%信頼区間：11.1 カ月～推定不能）、スニチニブ単独群で 7.2 カ月（95%信頼区間：5.7 カ月～9.7 カ月）であった。アキシチニブ+アベルマブ併用群では、スニチニブ単独群と比べて PD（BICR 判定）又は死亡のリスクが 39%減少し、統計的に有意な PFS の改善が認められた [層別ハザード比：0.61（95%信頼区間：0.475～0.790）、片側  $p < 0.0001$ ]。

BICR 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線  
(PD-L1 陽性患者集団、FAS) : B9991003 試験



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	270	227	205	154	120	76	53	32	23	13	3	1	0
スニチニブ	290	210	174	119	85	49	35	16	13	5	0		

<参考>日本人 PD-L1 陽性患者集団

PFS（BICR 判定）の中央値は、アキシチニブ+アベルマブ併用群で未達（95%信頼区間：8.1 カ月～推定不能）、スニチニブ単独群で 11.2 カ月（95%信頼区間：1.6 カ月～推定不能）であり、ハザード比は 0.49（95%信頼区間：0.152～1.563）であった。

●全生存期間 (OS)

PD-L1 陽性患者集団における OS の中間解析の結果、本解析時点における十分なイベントが集積されておらず、有意な延長は認められなかった。81 例（アキシチニブ+アベルマブ併用群 37 例、スニチニブ単独群 44 例）の死亡が認められたが、これは事前に規定した OS の最終解析に必要な死亡例 368 例の 22%であった。

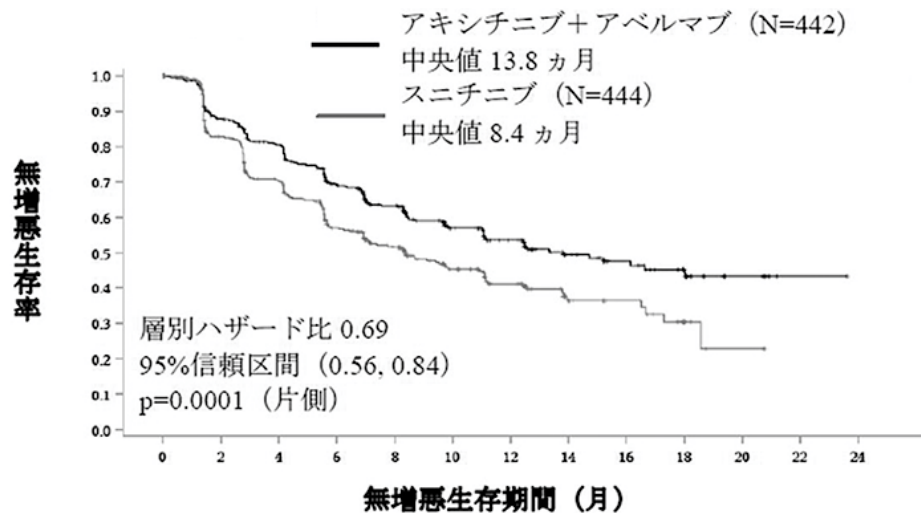
重要な副次評価項目：

【全患者集団】

●BICR 判定による無増悪生存期間 (PFS)

PFS の中央値は、アキシチニブ+アベルマブ併用群で 13.8 カ月（95%信頼区間：11.1 カ月～推定不能）、スニチニブ単独群で 8.4 カ月（95%信頼区間：6.9 カ月～11.1 カ月）であった。アキシチニブ+アベルマブ併用群では、スニチニブ単独群と比べて PD (BICR 判定) 又は死亡のリスクが 31%減少し、統計的に有意な PFS の改善が認められた [層別ハザード比：0.69 (95%信頼区間：0.563~0.840)、片側 p=0.0001]。

BICR 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線  
(全患者集団、FAS)：B9991003 試験



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

<参考>日本人全患者集団

PFS (BICR 判定) の中央値は、アキシチニブ+アベルマブ併用群で 16.6 ヶ月 (95%信頼区間: 8.1 ヶ月~推定不能)、スニチニブ単独群で 11.2 ヶ月 (95%信頼区間: 4.2 ヶ月~推定不能) であり、ハザード比は 0.66 (95%信頼区間: 0.296~1.464) であった。

●全生存期間 (OS)

全患者集団における OS の中間解析の結果、本解析時点における十分なイベントが集積されておらず、有意な延長は認められなかった。138 例 (アキシチニブ+アベルマブ併用群 63 例、スニチニブ単独群 75 例) の死亡が認められた。

その他の副次評価項目:

【PD-L1 陽性患者集団及び全患者集団】

●BICR 判定による客観的奏効率 (ORR)

PD-L1 陽性患者集団における ORR (BICR 判定) の結果は、全患者集団における ORR の結果と類似していた [アキシチニブ+アベルマブ併用群 55.2%、スニチニブ単独群 25.5%、ORR の層別解析オッズ比 3.732 (95%信頼区間: 2.532~5.371)]。

全患者集団における ORR (BICR 判定) は、スニチニブ単独群 (25.7%) と比較してアキシチニブ+アベルマブ併用群 (51.4%) で高い結果であった。スニチニブ単独群と比較したアキシチニブ+アベルマブ併用群における ORR の層別解析で、オッズ比は 3.098 [95%信頼区間: 2.300~4.148、片側  $p < 0.0001$  (名目上)] であった。

<参考>日本人 PD-L1 陽性患者集団及び日本人全患者集団

日本人 PD-L1 陽性患者集団における ORR (BICR 判定) の結果は、日本人全患者集団における ORR の結果と類似していた [アキシチニブ+アベルマブ併用群 68.2%、スニチニブ単独群 15.0%、ORR の層別解析オッズ比 10.778 (95%信頼区間: 2.125~71.865)]。

日本人全患者集団における ORR (BICR 判定) は、スニチニブ単独群 (17.6%) と比較してアキシチニブ+アベルマブ併用群 (60.6%) で高かった。スニチニブ単独群と比較したアキシチニブ+アベルマブ併用群における ORR の層別解析で、オッズ比は 6.888 [95%信頼区間: 2.047~25.715] であった。

●BICR 判定による奏効までの期間 (TTR) 及び奏効期間 (DR)

PD-L1 陽性患者集団における TTR (BICR 判定) の中央値は、スニチニブ単独群 (3.0 ヶ月) と比べアキシチニブ+アベルマブ併用群 (1.6 ヶ月) で短かった。両群とも DR の中央値は未達であったが、12 ヶ月時点の奏効持続率は、アキシチニブ+アベルマブ併用群で 0.657 (95%信頼区間: 0.536~0.753)、スニチニブ単独群で 0.549 (95%信頼区間: 0.316~0.733) であった。全患者集団における TTR (BICR 判定) の中央値は、スニチニブ単独群 (3.2 ヶ月) と比べアキシチニブ+アベルマブ併用群 (2.6 ヶ月) で短かった。両群とも DR の中央値は未達であったが、12 ヶ月時点の奏効持続率は、アキシチニブ+アベルマブ併用群で 0.642 (95%信頼区間: 0.548~0.722)、スニチニブ単独群で 0.608 (95%信頼区間: 0.417~0.753) であった。

<参考>日本人 PD-L1 陽性患者集団及び日本人全患者集団

日本人 PD-L1 陽性患者集団における TTR (BICR 判定) の中央値は、アキシチニブ+アベルマブ併用群で 1.6 ヶ月、スニチニブ単独群で 1.4 ヶ月であった。DR の中央値は両群のいずれにおいても推定不能であった。

日本人全患者集団における TTR (BICR 判定) の中央値は、両群ともに 2.8 ヶ月であった。DR (BICR 判定) の中央値は、アキシチニブ+アベルマブ併用群で 11.1 ヶ月、スニチニブ単独群では推定不能であった。

●PFS2

PD-L1 陽性患者集団における PFS2 は、全患者集団における PFS2 と類似していた。PD-L1 陽性患者集団において PFS2 イベントは、アキシチニブ+アベルマブ併用群で 50 例 (18.5%) に、スニチニブ単独群で 82 例 (28.3%) に認められた。PFS2 の中央値は、アキシチニブ+アベルマブ併用群では未達 (95%信頼区間：推定不能～推定不能) であり、スニチニブ単独群では 17.0 ヶ月 (95%信頼区間：13.7 ヶ月～推定不能) であった。PFS2 率は、12 ヶ月時点でアキシチニブ+アベルマブ併用群で 0.811 (95%信頼区間：0.747～0.860)、スニチニブ単独群で 0.647 (95%信頼区間：0.571～0.713) であり、18 ヶ月時点でそれぞれ 0.672 (95%信頼区間：0.566～0.757)、0.495 (95%信頼区間：0.386～0.595) であった。

全患者集団において、PFS2 イベントは、アキシチニブ+アベルマブ併用群で 85 例 (19.2%) に、スニチニブ単独群で 125 例 (28.2%) に認められた。PFS2 の中央値は、アキシチニブ+アベルマブ併用群では未達 (95%信頼区間：19.9 ヶ月～推定不能) であり、スニチニブ単独群では 18.4 ヶ月 (95%信頼区間：15.7 ヶ月～23.6 ヶ月) であった。PFS2 率は、12 ヶ月時点でアキシチニブ+アベルマブ併用群で 0.800 (95%信頼区間：0.751～0.840)、スニチニブ単独群で 0.667 (95%信頼区間：0.610～0.718) であり、18 ヶ月時点でそれぞれ 0.680 (95%信頼区間：0.602～0.746)、0.529 (95%信頼区間：0.444～0.607) であった。

PFS2 は、スニチニブ単独群と比べアキシチニブ+アベルマブ併用群で長く、アキシチニブ+アベルマブ併用による一次治療は、二次治療の効果に対して悪影響を及ぼさないことが示唆された。

## 安全性

### 【全患者集団】

治験薬と関連のある有害事象は、アキシチニブ+アベルマブ併用群の434例中414例(95.4%)、スニチニブ単独群の439例中423例(96.4%)に認められ、いずれかの群で20%以上に認められた事象は、下痢 [アキシチニブ+アベルマブ併用群 235例(54.1%)、スニチニブ単独群 196例(44.6%)、以下同順]、高血圧 [208例(47.9%)、142例(32.3%)]、疲労 [156例(35.9%)、159例(36.2%)]、手掌・足底発赤知覚不全症候群 [144例(33.2%)、148例(33.7%)]、発声障害 [116例(26.7%)、12例(2.7%)]、悪心 [107例(24.7%)、148例(33.7%)]、甲状腺機能低下症 [105例(24.2%)、59例(13.4%)]、口内炎 [96例(22.1%)、100例(22.8%)]、食欲減退 [86例(19.8%)、115例(26.2%)]であった。

#### ・Grade 3以上の有害事象

治験薬と関連のある Grade 3以上の有害事象は、アキシチニブ+アベルマブ併用群の246例(56.7%)、スニチニブ単独群の243例(55.4%)に認められ、そのうち5%以上に認められた事象は、アキシチニブ+アベルマブ併用群では高血圧106例(24.4%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群25例(5.8%)、下痢22例(5.1%)であり、スニチニブ単独群では高血圧67例(15.3%)、好中球減少症34例(7.7%)、好中球数減少25(5.7%)、血小板減少症24(5.5%)、血小板数減少及び貧血各22例(5.0%)であった。

#### ・重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象は、アキシチニブ+アベルマブ併用群で74例(17.1%)、スニチニブ単独群で57例(13.0%)に認められた。その主な事象として、アキシチニブ+アベルマブ併用群では下痢6例(1.4%)が、スニチニブ単独群では発熱5例(1.1%)、急性腎障害5例(1.1%)、貧血5例(1.1%)が認められた。

#### ・死亡例

治験薬と関連のある死亡例は、アキシチニブ+アベルマブ併用群の5例(死亡3例、突然死1例、心筋炎1例)及びスニチニブ単独群の1例(腸管穿孔)に認められた。

### <参考>日本人全患者集団

治験薬と関連のある有害事象は、アキシチニブ+アベルマブ併用群の33例中32例(97.0%)、スニチニブ単独群の34例中34例(100%)に認められ、いずれかの群で20%以上に認められた有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 [アキシチニブ+アベルマブ併用群 21例(63.6%)、スニチニブ単独群 24例(70.6%)、以下同順]、高血圧 [18例(54.5%)、15例(44.1%)]、甲状腺機能低下症 [18例(54.5%)、8例(23.5%)]、下痢 [16例(48.5%)、15例(44.1%)]、発声障害 [15例(45.5%)、2例(5.9%)]、口内炎 [13例(39.4%)、12例(35.3%)]、注入に伴う反応 [9例(27.3%)、0例]、食欲減退 [8例(24.2%)、8例(23.5%)]、味覚異常 [7例(21.2%)、19例(55.9%)]、倦怠感 [5例(15.2%)、16例(47.1%)]、発熱 [6例(18.2%)、14例(41.2%)]、鼻出血 [2例(6.1%)、9例(26.5%)]、血小板数減少 [1例(3.0%)、22例(64.7%)]、好中球数減少 [1例(3.0%)、11例(32.4%)]、白血球数減少 [1例(3.0%)、11例(32.4%)]、貧血 [1例(3.0%)、9例(26.5%)]であった。

#### ・Grade 3以上の有害事象

治験薬と関連のある Grade 3以上の有害事象は、アキシチニブ+アベルマブ併用群の21例(63.6%)、スニチニブ単独群の27例(79.4%)に認められ、そのうち5%以上に認められた事象は、アキシチニブ+アベルマブ併用群では高血圧10例(30.3%)、肝機能異常及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各4例(12.1%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各3例(9.1%)、甲状腺機能亢進症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各2例(6.1%)であり、スニチニブ単独群では血小板数減少11例(32.4%)、好中球数減少9例(26.5%)、高血圧及び白血球数減少各6例(17.6%)、

貧血 5 例 (14.7%)、アミラーゼ増加及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 各 3 例 (8.8%)、蛋白尿、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少、血小板減少症及びリパーゼ増加 各 2 例 (5.9%) であった。

- ・重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象は、アキシチニブ+アベルマブ併用群で 9 例 (27.3%)、スニチニブ単独群で 6 例 (17.6%) に認められた。

- ・死亡例

治験薬と関連のある死亡例は認められなかった。

#### 免疫原性

##### 【全患者集団】

試験治療による抗薬物抗体発現は 14.2% (57 例) に認められ、約半数は抗薬物抗体反応が持続し [30 例 (7.5%) ]、残りは一過性であった [26 例 (6.5%) ]。ベースライン時に抗薬物抗体陽性であった患者 [12 例 (2.9%) ] のうち、1 例 (0.3%) は試験治療によって抗薬物抗体の抗体価が上昇した。

試験治療により抗薬物抗体が発現した 57 例では、抗薬物抗体が発現するまでの期間の中央値は 10.14 週 (範囲: 0.14~50.00 週) であり、抗薬物抗体の持続期間の中央値は 5.1 週 (95%信頼区間: 1.9~8.1 週) であった。

- ・薬物動態 (PK) に及ぼす影響

アベルマブの PK に対する免疫原性の影響を、ポピュレーション薬物動態解析の結果の視覚的評価及び要約統計量に基づき検討したところ、抗薬物抗体陽性の患者ではベースラインの全身クリアランス (CL) がわずかに高値を示す傾向が認められたが、ばらつきが大きく、抗薬物抗体の有無はアベルマブの PK に臨床的に意味のある影響を与えないと考えられる。

- ・有効性に及ぼす影響

未治療進行腎細胞癌解析集団での有効性に対する免疫原性の影響を、安全性に関する曝露一応答解析で検討した。抗薬物抗体の有無は BICR 評価に基づく PFS の有意な予測因子ではなく、関連性は認められなかった。

- ・安全性に及ぼす影響

試験治療によって抗薬物抗体が誘発された患者 57 例中 22 例 (38.6%) で注入に伴う反応が観察され、そのうち 2 例 (3.5%) では、注入に伴う反応の最初の発現は初回抗薬物抗体陽性判定時又はそれ以降であったが、20 例 (35.1%) では注入に伴う反応の最初の発現は初回抗薬物抗体陽性判定前であったことから、これらの患者において抗薬物抗体は注入に伴う反応発現の主要原因ではないと考えられた。

B9991002 試験及び B9991003 試験の、未治療進行腎細胞癌解析集団での安全性に対する免疫原性の影響を、安全性に関する曝露一応答解析で検討したところ、抗薬物抗体による臨床的に意義のある安全性プロファイルへの影響は認められなかった。

#### <参考>日本人患者集団

日本人集団では、試験治療による抗薬物抗体発現は 29.0% (9 例) で報告され、7 例 (22.6%) の患者は持続的抗薬物抗体反応を示し、残りは一過性の反応であった [2 例 (6.5%) ]。全体集団に比べて発現率が高かったが、これは日本人の例数が 33 例と限られていることも影響したと考えられる。本試験において、日本人集団の有効性及び安全性は、全患者集団と一貫していたことから、日本人においても抗薬物抗体の発現はアベルマブの PK、安全性及び有効性に影響を与えないと考えられる。

7) 社内資料：第Ⅲ相国際共同試験 (B9991003 試験)

### 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 5mg を 1 日 2 回経口投与）とペムブロリズマブ（200mg 3 週間間隔投与）の併用投与の有効性及び安全性を、スニチニブ（50mg 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	

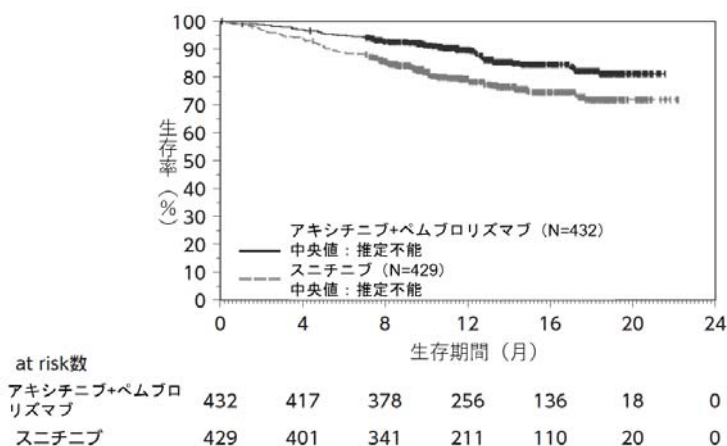
NE：推定不能

注1) 中間解析時のデータ：2018年8月24日カットオフ

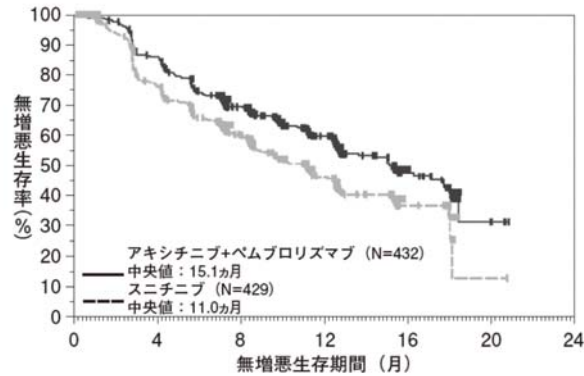
注2) 層別 Cox 比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較

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



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+ペムプロリスマブ	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プロリス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。

\*MSD 社が実施した臨床試験

（キイトルーダ添付文書引用）

2) 安全性試験

該当資料なし

(6) 患者・病態別試験

該当資料なし

(7) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ソラフェニブトシル酸塩、スニチニブリンゴ酸塩、テムシロリムス、エベロリムス

### 2. 薬理作用

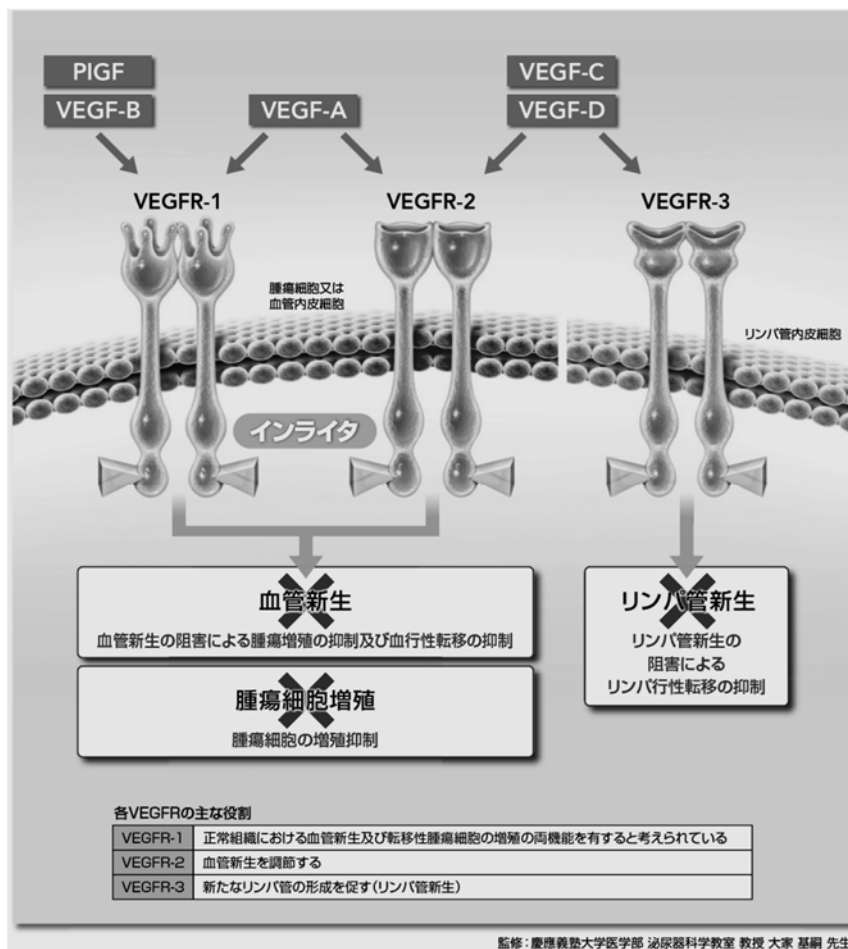
#### (1) 作用部位・作用機序

アキシチニブは、置換インダゾール誘導体であり、強力かつ選択的に血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR: VEGFR-1、-2、-3) を阻害する新規の経口チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) である<sup>9)</sup>。

淡明細胞型腎癌は腎細胞癌患者の 75~85% を占め、第 3 染色体短腕の片側アレルの欠失が高頻度に観察され、von Hippel-Lindau (VHL) 癌抑制遺伝子の変異、不活性化している<sup>10)、11)</sup>。VHL 病に伴う腎細胞癌は血管の豊富な腫瘍として知られており、これらの腫瘍では VEGF の過剰発現が認められる<sup>12)~14)</sup>。

さらに、最近の知見から、散発性の淡明細胞腎癌における血管内皮増殖因子 (VEGF) の発現増加は、腫瘍の増殖や転移に必要な血管新生と密接に関係していることが示唆されている<sup>15)</sup>。腎細胞癌の腫瘍では、これらのペプチドに対する受容体の過剰発現が認められる。これらのリガンドと受容体は、オートクリン作用による腫瘍細胞の増殖、又はパラクリン作用による腫瘍増大を促進する新生血管や間質線維芽細胞の増殖に関与している可能性がある。

アキシチニブは、VEGFR (VEGFR-1、-2、-3) に対して強い阻害活性を示すことにより、血管及びリンパ管の新生を阻害して、腫瘍の増殖及び転移を抑制し、抗腫瘍活性を発揮する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 各種キナーゼ活性に対する阻害作用（酵素レベルの検討）（*in vitro*）<sup>16)</sup>

アキシチニブの各種キナーゼ活性に対する作用を評価したところ、血管内皮細胞増殖因子受容体 VEGFR-1、VEGFR-2 及び PDGFR- $\beta$  など血小板由来増殖因子（PDGFR）スーパーファミリーに属する III 型及び V 型の受容体チロシンキナーゼ（RTK）ファミリーに対して高い選択性を示した。

III～IV型の受容体チロシンキナーゼ（RTK）ファミリーに対するアキシチニブの阻害作用

キナーゼ	分類	K <sub>i</sub> (nmol/L)	阻害率 (%)
VEGFR-2-FLVK	V型	1.10	76 (0.05 $\mu$ mol/L)
リン酸化 VEGFR-2-FLVK	V型	7.20	43 (0.05 $\mu$ mol/L)
VEGFR-2-K <sub>in</sub>	V型	0.740	73 (0.05 $\mu$ mol/L)
リン酸化 VEGFR-2-K <sub>in</sub>	V型	21.7	24 (0.05 $\mu$ mol/L)
VEGFR-2/F1k-1	V型	ND	81 (0.05 $\mu$ mol/L)
リン酸化 VEGFR-2/F1k-1	V型	ND	40 (0.05 $\mu$ mol/L)
VEGFR-1/F1t-1	V型	2.75	75 (0.05 $\mu$ mol/L)
PDGFR- $\beta$	III型	1.27	82 (0.05 $\mu$ mol/L)
CSF-1R	III型	28.1	20 (0.05 $\mu$ mol/L)
FGFR-1	IV型	47.6	75 (1 $\mu$ mol/L)
リン酸化 FGFR-1	IV型	56.7	75 (1 $\mu$ mol/L)

すべてのアッセイは 50 nmol/L の遺伝子組み換え酵素の存在下で実施し、データは強結合反応速度式を用いて解析した。

K<sub>i</sub>=阻害定数

FLVK：線維芽細胞増殖因子（FGF）様 VEGFR-2 キナーゼ

リン酸化 VEGFR-2-FLVK：リン酸化 FGF 様 VEGFR-2 キナーゼ

リン酸化 VEGFR-2-K<sub>in</sub>：VEGFR-2 のリン酸化細胞内ドメイン

リン酸化 F1k-1：リン酸化マウス VEGFR-2 キナーゼドメイン

PDGFR- $\beta$ ：PDGFR- $\beta$  のアミノ酸残基 558～1090 を含有する GST 融合蛋白質

FGFR-1 キナーゼ：ヒト遺伝子組み換え FGF 受容体-1 キナーゼドメイン

リン酸化 FGFR-1：リン酸化ヒト遺伝子組み換え FGF 受容体-1 キナーゼドメイン

CSF-1R：コロニー刺激因子-1 受容体

## 2) 細胞レベルでの効力及び選択性

### ①種々の細胞における受容体チロシンキナーゼ (RTK) のリン酸化阻害 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

アキシチニブの RTK のリン酸化に対する阻害作用を評価したところ、アキシチニブは血管内皮増殖因子 (VEGF) による血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) の自己リン酸化に対して強い阻害活性を示し、VEGFR-1、-2 及び-3 のリン酸化に対する IC<sub>50</sub> は 0.1 nmol/L~0.40 nmol/L であった。血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR: FDGFR- $\alpha$ 、PDGFR- $\beta$ ) 及び肝細胞因子受容体 (KIT) のリン酸化に対する IC<sub>50</sub> は 1.6~5.0 nmol/L であり、CSF-1R、Flt-3、EGFR 及び eMet に対する阻害はほとんど認められなかった。

### ②ヒト臍帯静脈内皮細胞の生存率に対する選択的阻害活性 (*in vitro*)<sup>16)</sup>

VEGF 及び線維芽細胞増殖因子 (FGF) 刺激によるヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の生存率に対するアキシチニブの効果を MTT 法にて評価したところ、本薬は VEGF を介した HUVEC の生存を強く阻害し、その IC<sub>50</sub> は 2.4 nmol/L (1% FBS + 2.3% BSA) 又は 0.24 $\pm$ 0.09 nmol/L (1% FBS) であった。FGF を介した HUVEC 生存に対する IC<sub>50</sub> は約 1000 倍高かった。

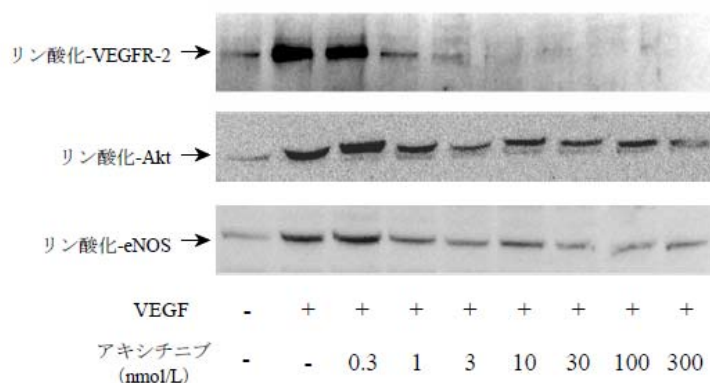
### ③腫瘍細胞に対する細胞毒性 (*in vitro*)<sup>16)</sup>

MV522、M24met (ヒト黒色腫) 及び Lewis 肺癌を含む種々の腫瘍細胞株に対するアキシチニブの抗増殖作用を評価したところ、アキシチニブは VEGFR、PDGFR や KIT を発現しないこれらの腫瘍細胞の増殖に対して、10  $\mu$ mol/L までほとんど細胞毒性を示さなかった。このことから、アキシチニブによる腫瘍の増殖阻害は、血管内皮細胞における血管新生阻害に起因していることが示唆された。

### ④血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR) シグナル伝達の阻害 (*in vitro*)<sup>18)</sup>

アキシチニブによる VEGFR シグナル伝達の阻害について、HUVEC を用いて免疫沈降/ウェスタンブロット (IP/IB) 法により検討したところ、アキシチニブは VEGFR の阻害に必要な濃度と同様の濃度で、内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS)、Akt 及び細胞外シグナル制御キナーゼ (ERK) 1/2 のリン酸化を速やかに強力かつ用量依存的に阻害した。

アキシチニブによる HUVEC の Akt 及び eNOS リン酸化に対する阻害



免疫沈降/ウェスタンブロット法 (IP/IB 法) で評価したリン酸化 VEGFR-2 (上段)、リン酸化 Akt (中段) 及びリン酸化 eNOS の (内皮型 NO 合成酵素: 下段) のシグナル。

### ⑤代謝物の薬理作用 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

アキシチニブのヒト血漿中の主代謝物である、スルホキニド体及び N-グルクロン酸抱合体の薬理作用を細胞レベルで評価したところ、これらの代謝物による VEGFR-2、PDGFR- $\beta$  及び KIT に対する薬理活性は、未変化体と比較して極めて低いと考えられた。

3) *in vivo*における標的阻害作用、血管透過性阻害作用及びPK/PD 相関

①血管新生を伴う血管系における *in vivo*での VEGFR-2 活性の阻害<sup>16)</sup>

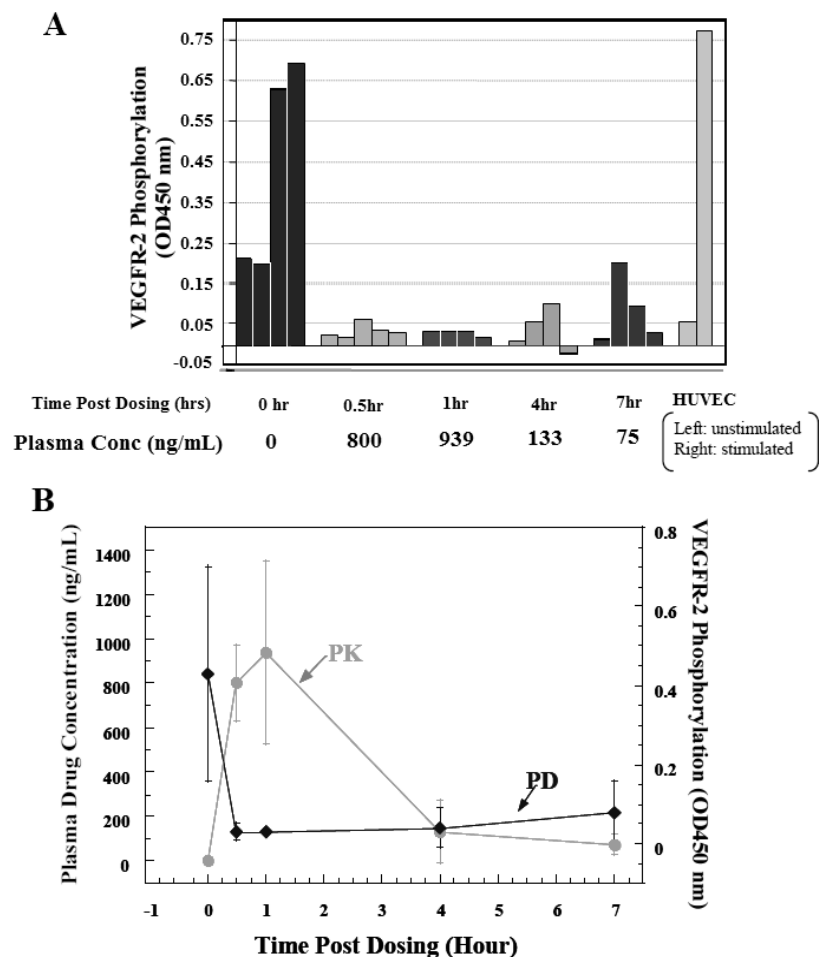
ラット発生モデルにおける血管内皮細胞増殖因子受容体 VEGFR-2 のリン酸化 (*in vivo*)<sup>20)</sup>

ラットの眼発生モデルを用いて、アキシチニブによる網膜組織における VEGFR-2 のリン酸化への影響を評価したところ、6日齢のラットにアキシチニブを10又は30mg/kgで単回腹腔内投与したとき、網膜組織における VEGFR-2 の約80%が、10mg/kgでは投与後1時間、30mg/kgでは6時間以上阻害された。阻害の程度と本薬の血漿中濃度の間には相関が認められ、PK/PD解析により得られた *in vivo*での EC<sub>50</sub>は0.49 nmol/Lであった。

M24met ヒト異種移植腫瘍における VEGFR-2 のリン酸化 (*in vivo*)<sup>21)</sup>

M24met ヒト黒色腫異種移植マウスを用いて、アキシチニブによる腫瘍の血管系における VEGFR-2 のリン酸化への影響を評価したところ、アキシチニブ 50 mg/kg 単回経口投与によりマウス VEGFR-2 のリン酸化が81%減少し、この作用は投与終了後7時間以上持続した。この阻害作用は、アキシチニブ投与により速やかに発現し、血漿中濃度が最高値の約14%以下に低下した投与後4時間以降においても認められた。

アキシチニブをマウスに単回投与したときの M24met 黒色腫瘍における VEGFR-2 リン酸化の変化



A: M24met ヒト黒色腫異種移植腫瘍の血管系におけるリン酸化 VEGFR-2。4~5 匹のマウスから得た腫瘍について、数時点での VEGFR-2 活性を評価した。各サンプルの総 VEGFR-2 に対して補正したシグナルを示す。それぞれの腫瘍に対応する血漿中アキシチニブ濃度（総濃度）を下部に示す。

B: アキシチニブの血漿中濃度 (PK) と VEGFR-2 リン酸化阻害 (PD) の関係。

## ②C6 神経膠芽腫モデルにおけるアキシチニブ（高用量）による血小板由来増殖因子 PDGFR-β 活性の阻害 (*in vivo*)<sup>22)</sup>

PDGFR-β リン酸化に対する本薬投与の影響を、マウスで増殖させたラット C6 神経膠芽腫モデルを用いて評価したところ、10 又は 30mg/kg での急性投与による PDGFR-β 阻害作用は部分的かつ一過性であったが 100mg/kg では顕著 (90%) で持続的 (7 時間以上) な PDGFR-β 阻害作用が認められた。アキシチニブの PDGFR-β に対する活性は血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR) と比較して約 10 分の 1 であるものの、より高濃度ではアキシチニブは PDGFR を阻害した。

## ③血管内皮増殖因子 (VEGF) を介した血管透過性に対する *in vivo*での阻害作用 (*in vivo*)<sup>16)</sup>

マウスにアキシチニブを 0.3、1、3 及び 10mg/kg で単回経口投与し、血管からのエバンスブルー色素漏出を測定する Miles アッセイの変法により皮膚における血管透過性を測定した。マウスの皮膚における VEGF を介した血管透過性は、アキシチニブ投与により溶媒対照のマウスと比較して低下した。アキシチニブの単回投与後 4 時間における血管透過性阻害の程度は、薬物の血漿中濃度との間に正の相関がみられた。血漿中濃度及び血管透過性阻害率 (%) に基づいて算出された本試験の EC<sub>50</sub> は 0.46 nmol/L であった。

また、FITC-デキストランをトレーサーとして MV522 腫瘍を用いて実施した試験において、アキシチニブ 100mg/kg を単回経口投与した結果、腫瘍における血管透過性が溶媒対照群と比較して 88%減少した。

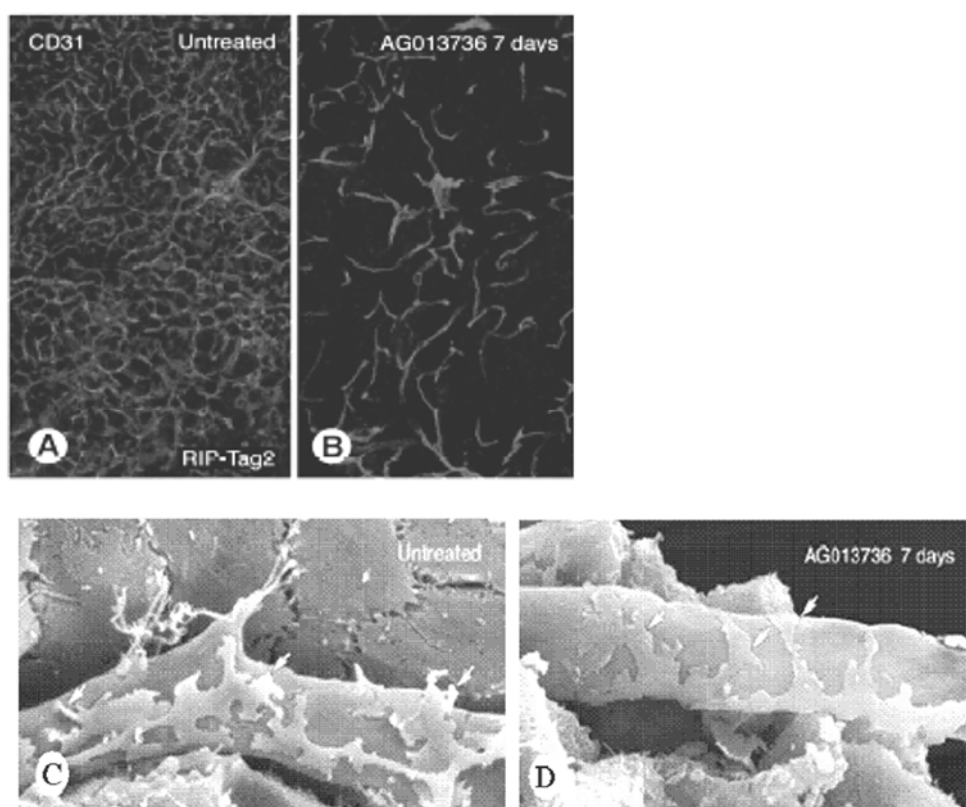
## 4) 血管新生阻害作用

### ①RIP-Tag2 トランスジェニックマウスの自然発生腫瘍における血管系の変化 (*in vivo*)<sup>23)</sup>

アキシチニブ投与による分子、細胞及び組織レベルの変化について検討するため、蛍光顕微鏡 (標準的な免疫組織化学染色及び共焦点) 及び電子顕微鏡を用いた評価を実施した。

RIP-Tag2 マウスにアキシチニブ (25mg/kg、1 日 2 回) を腹腔内投与した結果、腫瘍の内皮細胞及び血管系において、顕著な変化が早期に認められた (下図 A 及び下図 B)。24 時間以内に腫瘍における内皮細胞窓が消失し、血管の発芽が抑制され、一部の血管では開通性及び血流が停止した。投与 7 日までに血管密度は 70%以上減少し、生存内皮細胞における VEGFR-2 及び VEGFR-3 の発現の減少が認められた (PDGFR-β、CD105 及び CD31 の発現は減少せず)<sup>24)</sup>。しかし、血管基底膜は内皮細胞変性後も残存して投与前の血管の数や位置が保存されており、血管再生の足場となる可能性が示された。いずれの腫瘍モデルにおいても、周皮細胞には内皮細胞ほどの変性はみられず、生存腫瘍血管の周皮細胞にはより正常な形態が認められた (下図 C 及び下図 D)。

## RIP-Tag2 トランスジェニックマウスの膵島腫瘍における腫瘍血管密度及び VEGFR-2 発現の減少



RIP-Tag2 腫瘍の無処置における密な血管分布 (A) とアキシチニブ 7 日間投与後のまばらな血管分布 (B) を比較した共焦点顕微鏡写真。投与後に生存した腫瘍血管は、無処置の腫瘍血管と比較して直径がより均一になり、分岐が少なくなっている。

電子顕微鏡検査により、 $\alpha$ -SMA 免疫反応性周皮細胞 (矢印) は、CD31 陽性内皮細胞に緩やかに付着していることが示された (C)。これと比較すると、アキシチニブ 7 日間投与後の  $\alpha$ -SMA 陽性周皮細胞は、内皮細胞とより密着している (D)。

アキシチニブ (25mg/kg、1 日 2 回) の腹腔内投与終了後における基底膜の持続性、血管再生の有無及びその過程に関与する分子についてさらに検討したところ、投与終了 1 日後には、内皮細胞発芽が成長して円筒状に残った基底膜内に入り、その後血管が開通して血流が再開した。投与終了 7 日後までには、腫瘍血管が完全に再生し、周皮細胞の形態は投与開始前に戻った。しかし、本薬の 2 回目の投与サイクルにおいて、再成長した血管系は初回と同様に退縮した<sup>25)</sup>。

### ② その他の非臨床腫瘍モデルにおける血管新生阻害作用 (*in vivo*)<sup>16)</sup>

腫瘍微小血管密度の測定により、アキシチニブ長期投与後の血管新生阻害作用を評価したところ、複数の腫瘍モデルを用いた試験において、アキシチニブの 1 日 2 回、2~3 週間経口投与により、溶媒対照群の腫瘍と比較して有意な血管数の減少が認められた。また、本薬投与群の腫瘍において活性化カスパーゼ 3 (Casp3) の増加及び細胞増殖マーカー Ki67 の減少がみられ、それぞれからアポトーシス誘導及び細胞増殖阻害が引き起こされたことが示唆された。

## 5) マウス腫瘍モデルにおける *in vivo* 抗腫瘍効果

### SN12C-GFP ヒト腎細胞癌モデルにおける単独投与による抗腫瘍活性<sup>26)</sup>

ヒト腎細胞癌由来 SN12C-GFP 細胞株同所移植モデルにおける抗腫瘍活性を評価した。アキシチニブを 10、30 及び 100mg/kg で 1 日 2 回、最長 72 日間反復経口投与し、投与 41 及び 72 日に解剖して腫瘍重量を測定した。また、解剖時に GFP の発現を指標として遠隔転移について評価した。なお、動物の生存期間中には移植部位、リンパ節及び遠隔転移などについて、GFP のモニターによる非侵襲的評価を週に 1 回実施した。

30 及び 100mg/kg 投与群で対照群と比較して統計学的に有意 ( $p < 0.05$ ) な腫瘍重量の減少が認められ、投与 41 並びに 72 日における 10、30 及び 100mg/kg 投与群での腫瘍増殖阻害 (TGI) は、それぞれ 55%、56%、63%並びに 61%、74%、70%であった。腫瘍の遠隔転移はいずれの投与群においても認められなかった。

### ヒト腎細胞癌由来 SN12C 同所移植腫瘍モデルにおけるアキシチニブの抗腫瘍効果

用量 (mg/kg)	投与 41 日における腫瘍重量 (g)	p 値	TGI (%)	投与 72 日における腫瘍重量 (g)	p 値	TGI (%)
対照群	0.99 (0.43)	-	-	2.43 (1.58)	-	-
10	0.45 (0.14)	0.057	55	0.95 (0.5)	0.082	61
30	0.44 (0.06)	0.048	56	0.63 (0.28)	0.037	74
100	0.37 (0.05)	0.03	63	0.73 (0.25)	0.045	70

TGI：腫瘍増殖阻害、p 値は腫瘍重量を各薬物投与群と対照群で t 検定により比較したときの値。

投与：1 日 2 回経口投与。

表中の数値は平均値、括弧内の数値は標準偏差を示す。

なお、本試験に用いた SN12C 細胞株の VEGFR-1、-2、3 並びに PDGFR- $\alpha$  及び  $\beta$  の発現は低かったことから、抗腫瘍効果は主として血管新生阻害作用によることが示唆された。

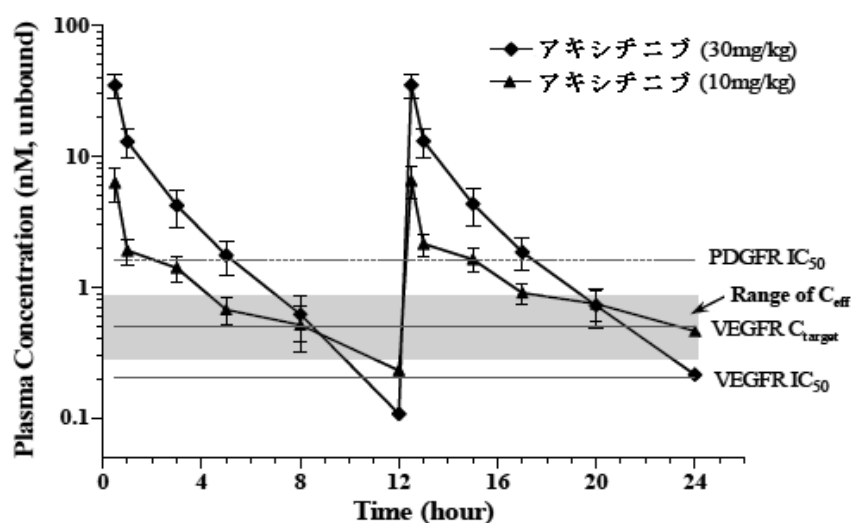
### (3) 作用発現時間・持続時間

＜参考＞作用持続時間 (*in vivo*)<sup>27)</sup>

MV522 ヒト結腸癌マウスモデルにアキシチニブを *in vivo* で 10mg/kg を 1 日 2 回投与 (ほぼ ED<sub>50</sub> に相当) したときの血漿中曝露量と曝露時間の関連について解析した。

臨床試験において、開始用量である 5mg の 1 日 2 回投与時の定常状態の血漿中濃度 (C<sub>ss</sub>) は非臨床試験から求めた薬理学的有効濃度 (C<sub>eff</sub>) にほぼ近似した値を示したが、この濃度が維持された時間は投与間隔の約半分であり、7 及び 10mg の 1 日 2 回投与を実施した被験者では、ヒトにおける線形性からより長時間の維持が予想される。

#### 濃度と曝露時間の相関性解析によるアキシチニブの作用持続時間の算出



アキシチニブは ED<sub>50</sub> 及び ED<sub>70</sub> の用量において VEGFR を優先的に阻害した。PK プロファイルは、10 及び 30mg/kg (1 日 2 回投与) における血漿中濃度 (±SEM) を測定時間に対してプロットして作成した。アキシチニブの C<sub>target</sub> (0.49 nmol/L) 及び C<sub>eff</sub> (0.28~0.85 nmol/L、網掛け部分) の値に対して PK プロファイルの解析を行った。VEGFR-2 及び PDGFR-β についての IC<sub>50</sub> 値 (それぞれ 0.2 nmol/L 及び 1.6 nmol/L) も示した。VEGFR-2 及び PDGFR-β に対する作用持続時間は、この相関解析に基づいて評価した。本薬は 8 時間間隔で 1 日 2 回経口投与した。Win Nonlin 解析により 12 時間における濃度を推定し、それによって 12~24 時間の時点における PK プロファイルを調節した。



## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度<sup>28)</sup>

アキシチニブの *in vitro* での VEGFR 阻害能並びに *in vivo* での血管新生組織における VEGFR-2 リン酸化及び VEGFR-2 を介した血管透過性に対する有効阻害濃度に基づく標的阻害濃度 (VEGFR-2 活性又は血管透過性を 50% 調節できる血漿中濃度) は 0.10~0.49 nmol/L であり、ヒトにおける総血漿中濃度としては 20~100 nmol/L (8~40 ng/mL) と換算された。

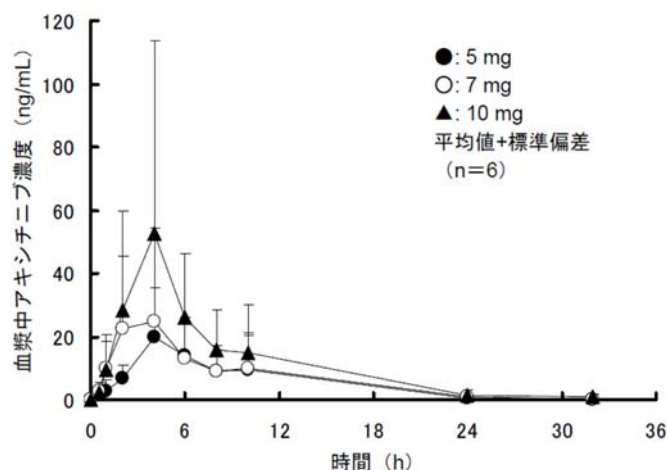
一方、*in vivo* での抗腫瘍効果及び曝露量に基づいて算出された薬理学的有効濃度は 0.28~0.85 nmol/L であり、ヒトにおける総血漿中濃度としては 56~170 nmol/L (22~66 ng/mL) であった。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与 (癌患者)<sup>29)</sup>

日本人固形癌患者 6 例に本剤 5、7 及び 10mg を単回投与 (食後) したとき、4.00~4.10 時間 (中央値) で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は 4.8~5.9 時間であった。5、7 及び 10mg 単回投与後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は投与量の増加に概ね比例して増加した。

アキシチニブ単回経口投与後の平均血漿中濃度推移



アキシチニブ単回経口投与後の薬物動態パラメータの要約

投与量 (mg)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{max}$ <sup>注)</sup> (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
5	17.0 ( 69.9)	142 (85.9)	4.10 (3.95, 6.02)	4.8 (58.9)
7	23.3 ( 88.2)	181 (80.2)	4.00 (0.983, 9.88)	5.1 (50.9)
10	34.9 (114.7)	288 (91.1)	4.02 (2.05, 6.00)	5.9 (58.8)

被験者数：6 例

平均値 (変動係数%)

$C_{max}$ ：最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$ ：投与後 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

$t_{max}$ ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期

$C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は幾何平均値、 $t_{1/2}$  は算術平均値

注)：中央値 (最小値、最大値)

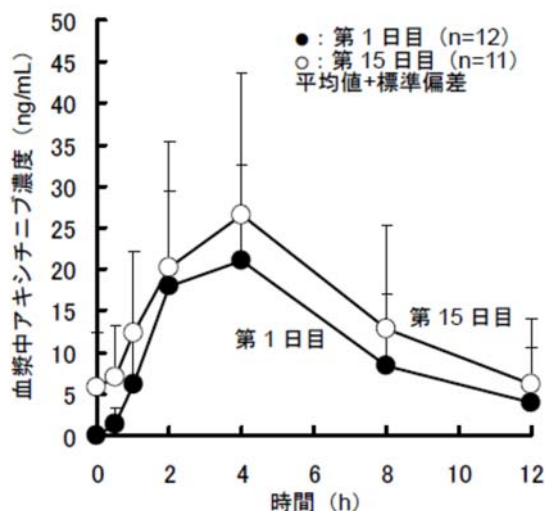
注) 国内で承認された本剤の効能・効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

国内で承認された本剤の用法・用量：通常、成人にはアキシチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 10mg 1 日 2 回まで増量できる。

## 2) 反復投与（癌患者）<sup>30)</sup>

日本人固形癌患者 12 例に本剤 5mg を 1 日 2 回反復経口投与（食後）したときの累積係数 (Rac) の平均値（変動係数）は 1.48（32%）であった。

日本人固形癌患者に本剤 1 回 5mg 1 日 2 回投与したときの血漿中アキシチニブ濃度推移



癌患者を対象としたアキシチニブ反復経口投与後の薬物動態パラメータの要約

日数	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>τ</sub> (ng·h/mL)	t <sub>max</sub> <sup>注)</sup> (h)	Rac
1 日目	12	20.7 (45.9)	111 (61.4)	3 (2, 4)	-
15 日目	11	27.0 (56.1)	150 (66.7)	4 (1, 4)	1.48 (32)

幾何平均値（変動係数%）

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC<sub>τ</sub>：投与後 0 から 12 時間（投与間隔）までの血漿中濃度－時間曲線下面積、

t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、Rac：AUC から算出した累積係数

注)：中央値（最小値、最大値）

## (3) 中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

### 1) 食事の影響（外国人データ）<sup>31)</sup>

健康成人 30 例に本剤 5mg をクロスオーバー法により空腹時又は食後（中脂肪食及び高脂肪食）に単回経口投与した。空腹時と比較して、中脂肪食摂取後の最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) 及び投与後 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC<sub>0-∞</sub>) はそれぞれ 0.843 及び 0.895 倍、高脂肪食摂取後の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ 1.11 及び 1.19 倍であった。

### アキシチニブ薬物動態パラメータの統計的比較

比較	薬物動態 パラメータ	幾何平均値		比 (試験条件/対照条件) <sup>a</sup>	比の 90%信頼区間
		試験条件	対照条件		
高脂肪食 ／絶食	C <sub>max</sub> (ng/mL)	28.8	25.9	111%	95.1~130%
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	162	136	119%	106~134%
中等度脂肪食 ／絶食	C <sub>max</sub> (ng/mL)	21.8	25.9	84.3%	72.1~98.6%
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	122	136	89.5%	79.6~101%

被験者数：30例

a：比（及びその90%信頼区間）をパーセンテージとして表示する。終夜絶食は対照条件とする。  
高脂肪高カロリー食と中程度の脂肪を含む標準的な食事を試験条件とする。

## 2) 併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

ラグタイムと一次吸収を含む2-コンパートメントモデル

### (2) 吸収速度定数

健康被験者及び進行腎細胞癌を含む進行固形癌患者における母集団薬物動態解析により推定された吸収速度定数 (K<sub>a</sub>) は、0.482 h<sup>-1</sup> (個体間変動 77.0%) あった。

### (3) 消失速度定数

(外国人データ)

健康成人 42 例を対象に本剤 5 mg を食後単回経口投与したときの消失速度定数 (k<sub>e1</sub>) の平均値 (変動係数) は 0.2460 h<sup>-1</sup> (44%) であった。

### (4) クリアランス<sup>32)</sup>

(外国人データ)

健康成人 16 例を対象に本剤 1mg を静脈内単回投与したときの全身クリアランス (CL) の平均値 (変動係数%) は、21L/h (44%) であった。

### (5) 分布容積<sup>32)</sup>

(外国人データ)

健康成人 16 例を対象に本剤 1mg を絶食時静脈内単回投与したときの分布容積 (V<sub>z</sub>) の平均値 (変動係数) は 68L (23%) であった。

注) 国内で承認された本剤の効能・効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌  
国内で承認された本剤の用法・用量：通常、成人にはアキシチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 10mg 1 日 2 回まで増量できる。

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

健康被験者及び進行腎細胞癌を含む進行固形癌患者におけるアキシチニブの薬物動態を評価する2つの主要な母集団薬物動態解析を実施した。いずれの解析においても、アキシチニブの薬物動態はラグタイムと一次吸収を含む2-コンパートメントモデルによってよく説明できた。

#### (2) パラメータ変動要因

##### 1) 健康被験者における母集団薬物動態解析

健康被験者を対象とした10試験に由来するデータを利用した。

評価した共変量のうち、セントラルコンパートメントの分布容積（Vc）に対する体重の影響だけがみられたが、この効果も推定されるアキシチニブVcの被験者間変動の範囲内にあり、臨床的に考慮すべき影響とは見なされなかった。

##### 2) 健康被験者及び進行腎細胞癌を含む進行固形癌患者における母集団薬物動態解析

健康被験者を対象とした12試験及び進行腎細胞癌を含む進行固形癌患者を対象とした5試験を対象とした。評価した共変量のうち、アキシチニブの全身クリアランス（CL）に対する年齢60歳超及び日本人集団並びにセントラルコンパートメントの分布容積（Vc）に対する体重の影響だけがみられたが、どの共変量の影響もアキシチニブの大きな薬物動態の変動をあまり減らさず、臨床的に考慮すべき影響とは見なされなかった。

### 4. 吸収

#### (1) 吸収部位

該当資料なし

#### (2) 吸収率

バイオアベイラビリティ<sup>32)</sup>

（外国人データ）

健康成人16例において静脈内（1mg）及び経口（5mg）投与後のアキシチニブの薬物動態を検討したクロスオーバー試験において、本剤の絶対バイオアベイラビリティの平均値（変動係数）は絶食時投与で58%（45%）であった。

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：マウス>

雄の有色マウス（B6C3F1系）に<sup>14</sup>C-アキシチニブを50mg/kgで単回経口投与したときの組織分布を定量オートラジオグラフィで検討した結果、中枢への放射能の移行はわずかであり、アキシチニブ及びその代謝物は血液-脳関門をほとんど通過しないと考えられた。

## (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### <参考>

アキシチニブの胎盤通過性は検討していないが、マウス及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において胚死亡及び催奇形性が認められ、アキシチニブ又はその代謝物が胎盤を通過した可能性も考えられる。

## (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### <参考：マウス>

「VII-5. (1) 血液－脳関門通過性」の項参照

## (5) その他の組織への移行性

### 血球への移行 (*in vitro*)

マウス、イヌ及びヒトの新鮮血液に  $^{14}\text{C}$ -アキシチニブを 1 及び  $10\ \mu\text{mol/L}$  (390 及び 3900ng/mL) となるように添加し、血液/血漿中濃度比を求めた。マウス、イヌ及びヒトにおける血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.9、1.0 及び 0.8 であり、いずれの動物種においてもアキシチニブは血球及び血漿にほぼ同等に分布すると考えられた。

### <参考：マウス>

雄の有色マウス (B6C3F1 系) に  $^{14}\text{C}$ -アキシチニブを 50mg/kg で単回経口投与したときの組織分布を定量オートラジオグラフィで検討した。多くの組織で放射能が検出され、アキシチニブ及びその代謝物の吸収は速やかで組織分布は良好であることが示唆された。投与後 1 時間において高い放射能が認められた組織は、胆嚢 (461.3  $\mu\text{g eq./g}$ )、ブドウ膜 (81.3  $\mu\text{g eq./g}$ )、肝臓 (74.9  $\mu\text{g eq./g}$ ) 及び胃粘膜 (70.6  $\mu\text{g eq./g}$ ) であった。投与後 4 時間の放射能濃度はブドウ膜並びに小腸及び大腸粘膜を除くすべての組織で減少した。多くの組織で放射能濃度は血液中 (5.8  $\mu\text{g eq./g}$ ) と同程度かそれより高値を示した。投与後 4 時間において高い放射能濃度が認められた組織は、胆嚢 (420.7  $\mu\text{g eq./g}$ )、ブドウ膜 (93.1  $\mu\text{g eq./g}$ )、肝臓 (30.1  $\mu\text{g eq./g}$ ) 及び消化管粘膜 (12.8~153.4  $\mu\text{g eq./g}$ ) であった。投与後 8 時間には、血液中放射能濃度は定量下限値 (0.6  $\mu\text{g eq./g}$ ) 未満に低下し、それに伴って多くの組織で放射能濃度は定量下限値未満又はその付近まで低下した。投与後 8 時間において高い放射能が認められた組織は、胆嚢 (30.1  $\mu\text{g eq./g}$ )、ブドウ膜 (59.8  $\mu\text{g eq./g}$ )、肝臓 (4.1  $\mu\text{g eq./g}$ ) 及び消化管粘膜 (1.9~8.4  $\mu\text{g eq./g}$ ) であった。投与後 24 時間には、ほとんどの組織中の放射能濃度は定量下限値未満まで低下した。投与後 48 時間にはブドウ膜 (14.4  $\mu\text{g eq./g}$ ) 以外の組織では胆嚢及び肝臓に痕跡程度の放射能がみられるのみであった。これらの組織においても、組織内放射能濃度は経時的に低下しており、投与放射能が蓄積する組織はみられなかった。

## (6) 血漿蛋白結合率<sup>33)</sup>

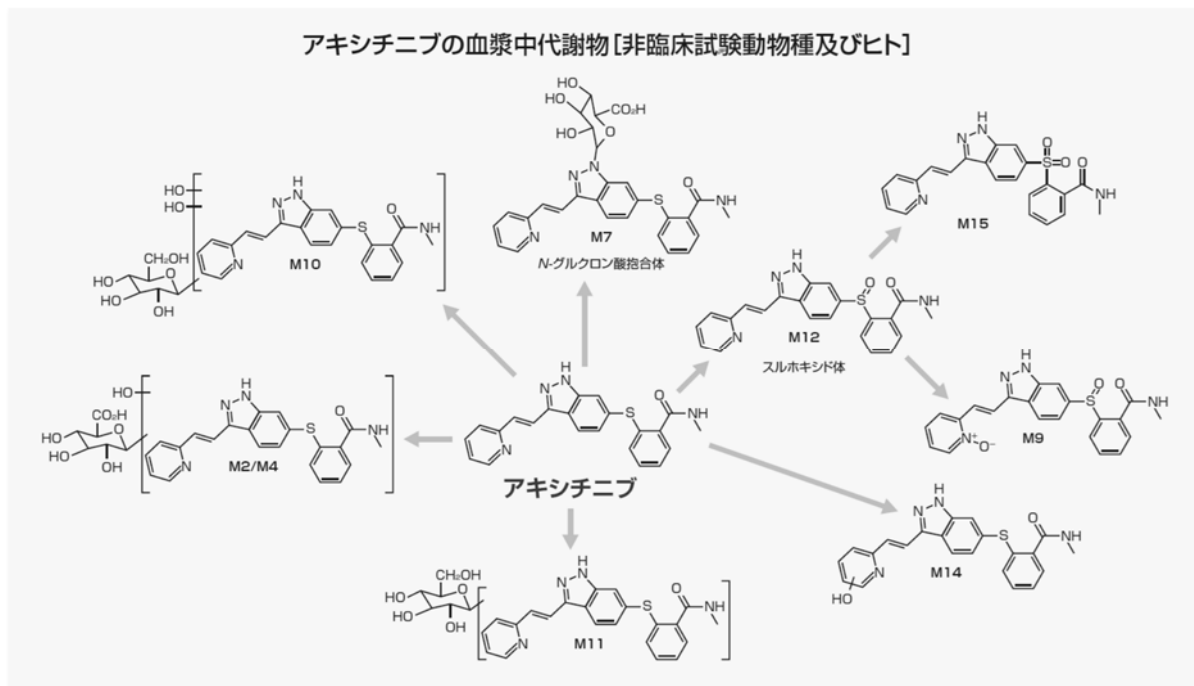
(*in vitro*)

*in vitro* のアキシチニブ (濃度範囲 200~2000ng/mL) のヒト血漿蛋白結合率は 99.5% であった。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>34)</sup>

アキシチニブは主に肝で代謝される。アキシチニブは CYP3A4/5、CYP1A2、CYP2C19 及び UGT1A1 によって様々な主要及び二次代謝物への広範囲な代謝を受ける。ヒトにおける主代謝物は、グルクロン酸抱合体 (M7) 及びスルホキシド体である。



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率<sup>34)</sup>

主に肝で CYP3A4/5 によって代謝され、一部 (10%未満) が CYP1A2、CYP2C19 及び UGT1A1 によって代謝される。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性化、存在比率<sup>19)</sup>

*in vitro* におけるスルホキシド代謝物 (M12) 及び N-グルクロニド代謝物 (M7) の VEGFR-2 阻害活性はアキシチニブのそれぞれ約 400 分の 1 及び 8000 分の 1 である。

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路<sup>35)</sup>

(外国人データ)

主に肝胆排泄

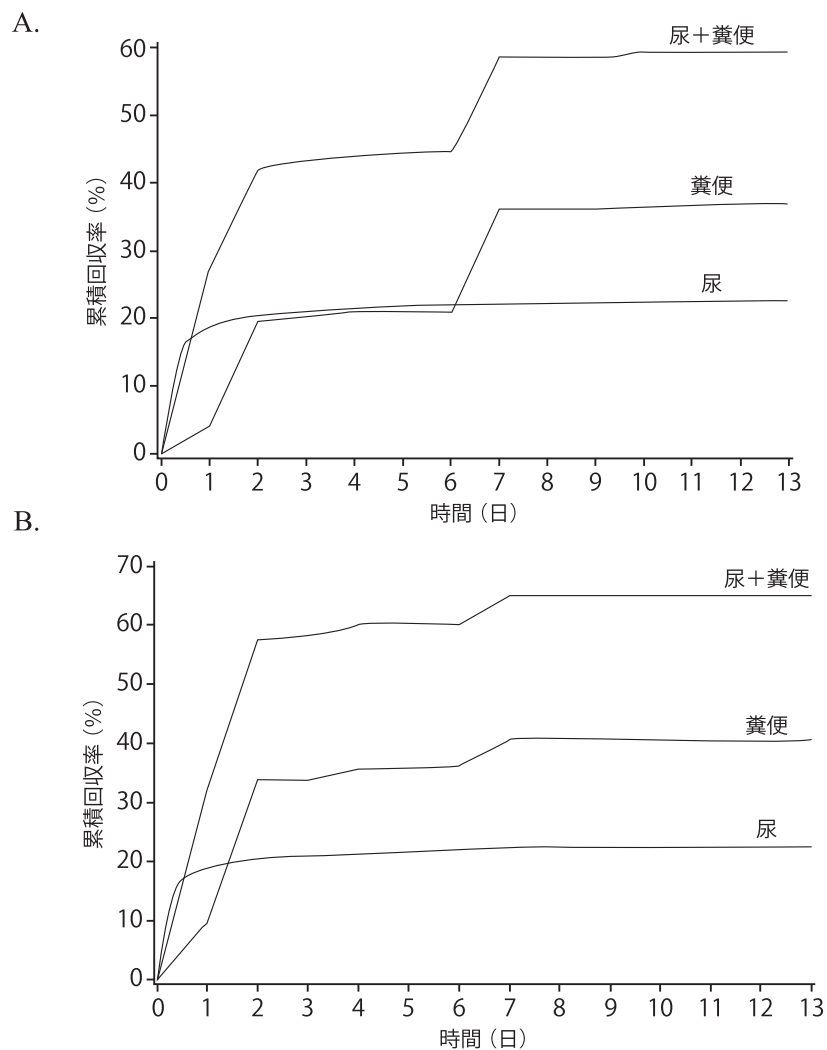
### (2) 排泄率<sup>35)</sup>

(外国人データ)

健康被験者 8 例に  $^{14}\text{C}$ -アキシチニブ ( $100\ \mu\text{Ci}$ ) を含むアキシチニブ 5mg を単回経口投与し、8 日間にわたり尿、糞便及び血漿中の総放射能の経時変化及び回収率を検討した。8 例の投与された放射能の尿中回収率は 22.7% (中央値) で、投与から 24 時間で大部分の放射能が回収された。一方、糞中回収率には差が認められた。糞便中回収率が低かった 2 例の放射能の総回収率は 16.0% 及び 37.9% (糞中回収率 2.5% 及び 12.7%) であり、他の 6 例の放射能の総回収率は 51.3~77.9% (糞中回収率 29.8~60.2%) であった。

#### $^{14}\text{C}$ -アキシチニブ (約 $100\ \mu\text{Ci}$ ) を含む 5mg 単回投与後の尿、糞便及び全体 (尿+糞便) における累積回収率の中央値 (用量に対する%)

(パネル A: 全被験者のデータ、パネル B: 外れ値を示した 2 例を除くデータ)



### (3) 排泄速度

健康被験者 8 例に  $^{14}\text{C}$ -アキシチニブ ( $100\ \mu\text{Ci}$ ) を含むアキシチニブ 5mg を単回経口投与したところ、8 時間以上の終夜絶食後、アキシチニブは速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間 ( $t_{\text{max}}$ ) の中央値は投与後 2 時間であった。最高血漿中濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) の平均値は 33.8 ng/mL であった。8 例中 5 例に非常に長い半減期 (消失半減期の範囲: 9.6~48.6 時間) が推定されたため、消失半減期の推定値には大きなばらつきが認められた。残りの 3 例における血漿中消失半減期の範囲は 1.8~6.0 時間であった。

## 8. トランスポーターに関する情報

アキシチニブは *in vitro* 試験において P-糖蛋白質を阻害したものの、臨床用量における P-糖蛋白質活性に対する阻害能は低く、P-糖蛋白質基質との併用においても、その血漿中濃度を上昇させる可能性は低いと考えられた。また、アキシチニブのヒトでの非結合型分率は 0.005 と低いことから、臨床用量における血漿中濃度において、その他の肝及び腎の薬物トランスポーターを阻害する可能性は低いと考えられた。

## 9. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 高齢者

該当資料なし



(2) 肝機能障害患者（外国人データ）<sup>36)</sup>

本剤 5mg を肝機能が正常な被験者 (n=8) 軽度及び中等度 (Child-Pugh 分類 A 及び B) の肝機能障害を有する被験者 (各 8 例) に単回投与した。

正常肝機能、軽度及び中等度に肝機能低下を有する被験者における血漿中アキシチニブの最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) の平均値はそれぞれ 33.2、36.2 及び 43.0ng/mL であり、投与後 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) の平均値はそれぞれ 177、188 及び 329 ng・h/mL であった。

軽度の肝機能障害を有する被験者におけるアキシチニブの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、健康被験者のそれぞれ 0.89 及び 0.78 倍であったが、中等度の肝機能障害を有する被験者におけるアキシチニブの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、健康被験者のそれぞれ 1.28 及び 1.95 倍に上昇した。

重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施していない。

Child-Pugh 分類<sup>37)</sup>

スコア	1 点	2 点	3 点
ビリルビン (mg/dL)	<2	2~3	>3
アルブミン (g/dL)	>3.5	3.5~2.8	<2.8
プロトロンビン時間 (%)	>80	50~80	<50
腹水	なし	軽度 コントロール可能	中等度以上 コントロール困難
肝性脳症 (昏睡度)	なし	1~2	3~4

上記 5 項目のスコアを合計して判定する。

Class A (軽度) : 5~6 点、Class B (中等度) : 7~9 点、Class C (重度) : 10~15 点

アキシチニブの血漿中薬物動態パラメータ ( $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-last}$  及び  $C_{max}$ ) の統計解析の要約

肝機能群別	$C_{max}$ (ng/mL)		$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)		$AUC_{0-last}$ (ng・h/mL)	
	平均値 <sup>a)</sup>	比 <sup>b)</sup> (90%CI) (%)	平均値 <sup>a)</sup>	比 <sup>b)</sup> (90%CI) (%)	平均値 <sup>a)</sup>	比 <sup>b)</sup> (90%CI) (%)
肝機能正常 (N=8)	30.43	----	155.7	----	148.4	----
軽度肝機能障害 (N=8)	26.96	88.61 (49.20~159.56)	122.0	78.34 (39.92~153.75)	116.0	78.14 (38.68~157.82)
中等度肝機能障害 (N=8)	38.85	127.67 (70.90~229.91)	304.0	195.25 (99.49~383.18)	295.2	198.90 (98.47~401.74)

CI : 信頼区間

a) 調整済幾何平均値

b) 調整済幾何平均値の比。試験群 (軽度又は中等度肝機能障害群) と対照群 (肝機能正常群) の比と定義した。

(3) 腎機能障害患者（日本人及び外国人データ）<sup>38)</sup>

腎機能低下を有する被験者においてアキシチニブ薬物動態を評価する臨床試験は実施されていない。母集団薬物動態解析の対象となった被験者 590 例に対して、クレアチニンクリアランス (CLcr) の投与期間中の最低値と患者ごとのアキシチニブの全身クリアランスの推定値の関係を評価した。腎機能を CLcr (mL/min) に基づいて 90mL/min 以上 [正常腎機能、338 例 (健康被験者 316 例)]、60~89mL/min [軽度腎機能低下、143 例 (健康被験者 67 例)]、30~59mL/min [中等度腎機能低下、97 例 (健康被験者 0 例)]、15~29mL/min [重度腎機能低下、11 例 (健康被験者 0 例)]、15mL/min 未満 [末期腎疾患 (ESRD) 1 例 (健康被験者 0 例)] に分類したとき、アキシチニブの全身クリアランスの中央値 (範囲) はそれぞれ 14.0 (3.80~194)、11.8 (3.98~142)、11.6 (2.46~66.0)、10.2 (6.17~31.0) 及び 12.6L/h であった。

この母集団薬物動態解析は、軽度及び中等度に腎機能が低下したときのアキシチニブの薬物動態への影響は正常な腎機能の被験者と比較してごくわずかであることを示唆している。重度に腎機能が低下した被験者は11例、末期腎疾患の被験者は1例と少数例ではあるものの、アキシチニブの全身クリアランスは他の腎機能群と同様で、これらの被験者においてもアキシチニブの全身クリアランスは大きくは低下しないものと考えられる。

腎機能の程度（ベースラインのCLcr）とアキシチニブの全身クリアランスの関係

腎疾患 ステージ <sup>a</sup>	カテゴリー (CLcrの範囲) <sup>a</sup>	例数 <sup>b</sup>	CLcr (mL/min)		全身クリアランス (L/h)	
			中央値 (範囲)	平均値±SD	中央値 (範囲)	平均値±SD
1	正常 (≥90)	381 (334)	117 (90.1~214)	121±21.4	14.0 (3.33~194)	17.4±15.9
2	軽度 (60~89)	139 (49)	77.4 (60.0~90.0)	76.8±8.77	10.7 (2.46~92.7)	15.5±13.8
3	中等度 (30~59)	64 (0)	50.7 (31.1~59.8)	49.2±7.98	12.3 (3.68~57.5)	15.0±10.5
4	重度 (15~29)	5 (0)	27.6 (24.2~29.7)	27.7±2.26	7.81 (7.02~21.0)	11.8±6.39
5	末期 (<15)	1 (0)	8.11	8.11	12.6	12.6
全体		590 (383)	103 (8.11~214)	102±32.6	13.3 (2.46~194)	16.7±14.8

CLcr：クレアチニンクリアランス、SD：標準偏差

a：腎疾患ステージはHuang et. al, Clinical Pharmacology & Therapeutics 86 5, 475-479, 2009に基づく。単位は、mL/min。

b：括弧内の数字は健康被験者の例数を示す。

#### (4) 透析患者

該当資料なし

#### 11. その他

該当資料なし

---

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

本剤の投与にあたっては、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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を十分説明し、同意を得てから投与を開始すること。

#### <解説>

がん治療に使用される薬剤を投与する際の全般的な注意事項として記載した。

他のがん化学療法に使用される薬剤と同様に、本剤についてもがん化学療法に十分な知識・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ために、また、治療開始前に、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性について十分説明し、同意が得られた患者に対して、本剤を投与するために設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### <解説>

一般的な注意事項として設定した。

本剤成分に過敏症の既往歴がある場合、再投与により過敏症を発現する可能性が高いと考えられる。本剤の投与にあたっては、問診により本剤成分に対する既往歴の有無を確認し、既往歴がある場合には本剤の投与を避けること。

##### 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

#### <解説>

妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対するリスクを考慮し、禁忌に設定した（「VIII-6. (4) 生殖能を有する者、(5) 妊婦、(6) 授乳婦」の項参照）。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項を参照すること

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

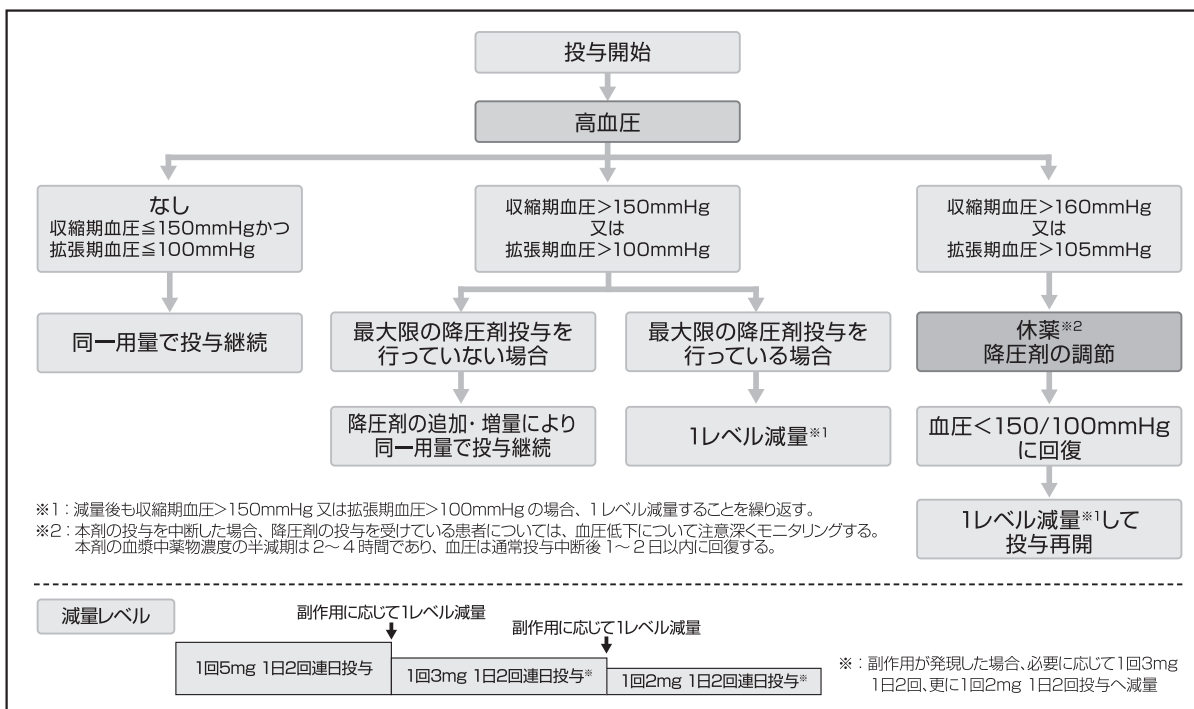
8. 重要な基本的注意

8.1 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与期間中は定期的に血圧測定を行い、血圧を十分観察すること。また、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。 [9. 1. 1、11. 1. 1 参照]

<解説>

日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>及び国内第Ⅱ相試験<sup>4)</sup>において、高血圧が認められた。そのため、本剤投与期間中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行う等適切な処置を行うよう注意喚起することとした。また、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(「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。

【参考】国際共同第Ⅲ相試験(1032 試験)における用量調節基準



8.2 甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）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甲状腺機能の検査を実施すること。[9.1.2、11.1.6 参照]

<解説>

日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>及び国内第Ⅱ相試験<sup>4)</sup>において、甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）が認められた。そのため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能の検査を実施するとともに、投与中に甲状腺機能低下症又は亢進症が認められた場合は、適切な処置を行うよう注意喚起することとした（「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

8.3 ヘモグロビン又はヘマトクリットが上昇することがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的にヘモグロビン又はヘマトクリットを観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

<解説>

単剤投与試験（腎細胞癌患者を含む固形癌患者を対象とした試験）において、ヘモグロビン又はヘマトクリットの上昇が認められた。そのため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的にヘモグロビン又はヘマトクリットを観察するとともに、異常が認められた場合には、適切な処置を行うよう注意喚起することとした。

8.4 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。[9.1.5、11.1.7 参照]

<解説>

日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>において、創傷治癒遅延が認められた。創傷治癒遅延に対する本剤の影響を検討した臨床試験は実施していないが、本剤は血管新生阻害剤であることから、創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、本剤投与中に外科的処置を行った場合に、創傷治癒遅延があらわれる可能性がある。本剤を単回経口投与したときの消失半減期は2.5～6.1時間であり、単回投与24時間後には、ほぼ血中から消失することが確認されている。このことから、外科的処置の少なくとも24時間前に本剤の投与を中止することにより、創傷治癒遅延を防ぐことができると考えられ、すべての臨床試験において、大手術や介入処置（内視鏡検査等）の24時間以上前には本剤の投与を中断し、創傷が完全に治癒し、創傷治癒合併症がみられない場合に投与を再開した。

そのため、外科的処置が予定されている場合には、本剤の投与を中断するとともに、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よう注意喚起することとした（「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

【参考】国際共同第Ⅲ相試験（1032試験）における用量調節基準

大手術又は介入措置（内視鏡検査等）が必要な場合、処置を行う少なくとも24時間前に本剤の投与を中断し、低血圧に対して患者の血圧を注意深くモニタリングする。創傷が完全に治癒し、創傷治癒合併症（治癒遅延、創傷感染症、瘻孔等）が認められない場合、小手術の場合は7日後、大手術の場合は2～3週間後に本剤の投与を再開できる。

8.5 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。中等度から重度の蛋白尿が認められた場合は、減量又は休薬すること。

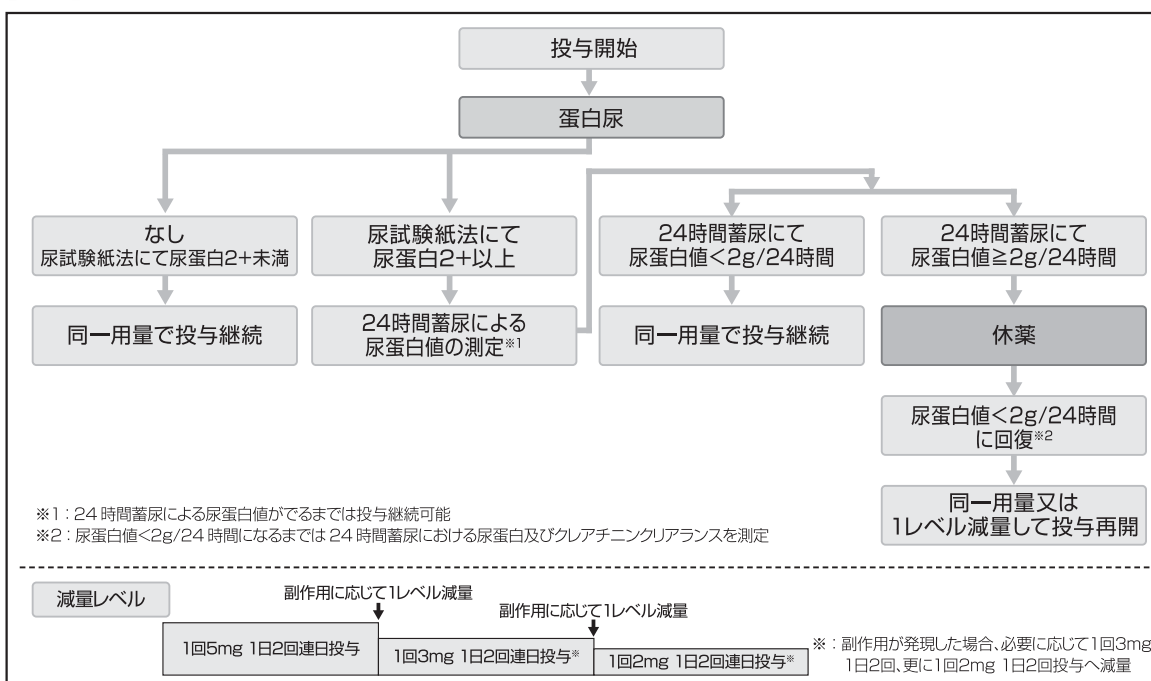
<解説>

日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>及び国内第Ⅱ相試験<sup>4)</sup>において、蛋白尿が認められた。そのため、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とともに、中等度から重度の蛋白尿が認められた場合は、減量又は休薬するよう注意喚起することとした。

【参考】蛋白尿のグレード分類（CTCAE 抜粋）

		グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
V3.0	タンパク尿	1+又は 0.15-1.0g/24時間	2+-3+又は >1.0-3.5g/24時間	4+又は >3.5g/24時間	ネフローゼ症候群
V4.0	蛋白尿	蛋白尿1+； 尿蛋白<1.0g/24時間	蛋白尿2+； 尿蛋白1.0-<3.5g/24時間	尿蛋白 ≥3.5g/24時間	—

【参考】国際共同第Ⅲ相試験（1032試験）における用量調節基準



8.6 手足症候群があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。

<解説>

日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>及び国内第Ⅱ相試験<sup>4)</sup>において、手足症候群が認められていることから、必要に応じて皮膚科を受診を患者に指導するよう、注意喚起することとした。

8.7 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9 参照]

<解説>

日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>及び国内第Ⅱ相試験<sup>4)</sup>において、AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇を伴う肝機能障害が認められていることから、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察するよう注意喚起することとした(「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

<解説>

日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>及び国内第Ⅱ相試験<sup>4)</sup>において、高血圧が認められた。高血圧の患者に対して本剤を投与することにより、高血圧がさらに悪化するおそれがある。そのため、このような患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう、注意喚起することとした(「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。

9.1.2 甲状腺機能障害のある患者

甲状腺機能障害が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.6 参照]

<解説>

日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>及び国内第Ⅱ相試験<sup>4)</sup>において、甲状腺機能障害(低下症又は亢進症)が認められた。本剤の投与前から甲状腺機能低下症のある患者においては、本剤投与により疲労、寒がり等の症状がさらに悪化するおそれがある。そのため、このような患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう、注意喚起することとした(「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。

9.1.3 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

血栓塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある。[11.1.2、11.1.3 参照]

<解説>

日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験<sup>3)</sup>及び国内第Ⅱ相試験<sup>4)</sup>において、動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症が認められた。また、臨床試験においては、本剤投与前12ヵ月以内に動脈血栓塞栓症が認められた患者及び6ヵ月以内に静脈血栓塞栓症が認められた患者は除外していた。血栓塞栓症又はその既往歴のある患者においては、本剤投与により血栓塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある。そのため、このような患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう、注意喚起することとした(「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)。

9.1.4 脳転移を有する患者

脳出血があらわれるおそれがある。

<解説>

脳転移を有する患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、国際共同第Ⅲ相試験(1032試験)においては、脳転移が過去3ヵ月以内に認められた患者は除外している。脳転移を有する患者に対して本剤を投与することにより、脳出血があらわれるおそれがあることから、このような患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう、注意喚起することとした。

### 9.1.5 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。[8.4、11.1.7 参照]

#### <解説>

単剤投与試験（腎細胞癌を含む固形癌患者を対象とした試験）において本剤の投与を受けた外国人患者に、創傷治癒遅延が認められた。外科的処置後、創傷が治癒していない患者においては、本剤投与により創傷治癒遅延があらわれるおそれがある。そのため、このような患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう、注意喚起することとした。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者

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。本剤の血中濃度が上昇する。また、重度の肝機能障害を有する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]

#### <解説>

肝機能障害を有する被験者を対象とした海外第 I 相試験（1036 試験）<sup>36)</sup>の結果に基づき設定した。中等度以上の肝機能障害を有する患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。また、重度の肝機能障害を有する患者への使用経験はない。そのため、このような患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう、注意喚起することとした（「V-3. 用法及び用量」の項参照）。

### (4) 生殖能を有する者

#### 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、15.2.2、15.2.3 参照]

#### <解説>

「VIII-6. (5) 妊婦」の項参照

### (5) 妊婦

#### 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（マウス 3mg/kg/日）において胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている<sup>39)</sup>。[2.2、9.4、15.2.2、15.2.3 参照]

#### <解説>

血管新生は、胚及び胎児の発達に不可欠な要素であることから、本剤投与後の血管新生阻害は妊娠に影響を及ぼすことが考えられる。

妊婦を対象とした本剤の臨床試験は実施していないが、マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験において、3mg/kg/日の投与により、口蓋裂の発現、骨格変異（上後頭骨不完全骨化）及び尾椎、後肢足根骨、後肢趾節骨の可逆的な骨化遅延の発現頻度の増加が認められた<sup>39)</sup>。また、マウスを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験では、3mg/kg/日以上群で着床後胚死亡率の増加、3mg/kg/日群で1胎児の死亡が認められた<sup>39)</sup>。

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。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。



## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の母乳中への移行は不明である。

#### <解説>

本剤の母乳産生への影響、母乳中における本剤の存在及び本剤の母乳哺育児への影響を評価する試験は実施していない。

母乳中への移行は不明であるため、本剤投与中は授乳を避けるよう指導すること。

## (7) 小児等

### 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。

#### <解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施していないため、安全性は確立していない。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

注意して投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

#### <解説>

「高齢者への投与に関する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」（平成9年4月25日、薬発第607号）に従って設定した。

## 7. 相互作用

### 10 相互作用

本剤は主にCYP3A4/5で代謝される。 [16.4参照]

## (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 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
CYP3A4/5阻害剤 アゾール系抗真菌剤 〔ケトコナゾール（錠剤及び注射剤：国内未承認）、イトラコナゾール等〕 マクロライド系抗生物質 （クラリスロマイシン等） HIVプロテアーゼ阻害剤 （リトナビル等） グレープフルーツジュース	ケトコナゾールと併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ50%及び106%増加した <sup>40)</sup> 。本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A4/5阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には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、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3A4/5の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A4/5誘導剤 デキサメタゾン フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 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	リファンピシンと併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ71%及び79%低下した <sup>41)</sup> 。本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A4/5誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3A4/5の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。

<解説>

**CYP3A4/5 阻害剤及び CYP3A4/5 誘導剤**

本剤は、CYP3A4/5 阻害剤であるケトコナゾール又は CYP3A4/5 誘導剤であるリファンピシンとの併用により、本剤の血中濃度がそれぞれ上昇又は低下することが報告されていることから設定した。

【参考】

①ケトコナゾール（外国人データ）<sup>40）、42）</sup>

健康成人 35 例に、本剤 5mg をケトコナゾール（錠剤は国内未承認）（1 回 400mg 1 日 1 回 7 日間経口投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べアキシチニブの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  がそれぞれ 50% 及び 106% 増加した。

ケトコナゾール併用時のアキシチニブの薬物動態パラメータ

	算術平均値 (標準偏差) [中央値]		最小二乗幾何平均値 [95%信頼区間]		統計的比較 (ケトコナゾール併用投与/ インライタ単独投与)	
	インライタ 単独投与 (n=32 <sup>b)</sup> )	ケトコナゾール 併用投与 (n=28 <sup>b)</sup> )	インライタ 単独投与 (n=31)	ケトコナゾール 併用投与 (n=28)	最小二乗 幾何平均値 の比	90%信頼区間
$C_{max}$ , ng/mL	55.3 (23) [51.2]	83.6 (32) [84.6]	51.03 [43.91-59.30]	76.72 [65.59-89.74]	1.50	1.33-1.70
$AUC_{0-last}$ , ng·hr/mL	222 (118) [210]	460 (231) [412]	193.8 [159.9-234.9]	401.9 [330.1-489.3]	2.07	1.86-2.31
$AUC_{0-\infty}$ , ng·hr/mL	229 (119) [221]	463 (232) [414]	196.7 [162.0-238.8]	404.8 [332.2-493.2]	2.06	1.84-2.30
$t_{1/2}$ , hr	9.44 (10) [8.68]	13.1 (9) [11.4]	—	—	—	—
$t_{max}$ , hr <sup>a)</sup>	1.50 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-4.13)	—	—	—	—
CL/F, L/hr	28.7 (16) [22.7]	13.9 (7) [12.1]	—	—	—	—
$V_z$ /F, L	310 (261) [198]	255 (269) [150]	—	—	—	—

—:該当なし

a):中央値(範囲)

b):n は薬物動態パラメータが一つ以上推定された被験者の最大数を示す

注) 国内で承認された本剤の効能・効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

国内で承認された本剤の用法・用量：通常、成人にはアキシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1回10mg1日2回まで増量できる。

②リファンピシン（日本人及び外国人データ）<sup>41)</sup>

日本人及び外国人健康成人男性 40 例に本剤 5mg をリファンピシン（1 回 600mg 1 日 1 回 9 日間経口投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、アキシチニブの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  がそれぞれ 71% 及び 79% 低下した。

リファンピシン併用時のアキシチニブの薬物動態パラメータ

	インライタ 単独投与	リファンピシン 併用投与	幾何平均値の比 <sup>a)</sup>	90%信頼区間
評価可能被験者全体 (n=40 <sup>b)</sup> )				
$C_{max}$ , ng/mL	50.1 (62)	14.5 (79)	29.0%	24.1-34.9%
$AUC_{0-last}$ , ng・hr/mL	187 (61)	37.3 (83)	20.0%	17.4-23.1%
$AUC_{0-\infty}$ , ng・hr/mL	190 (61)	40.5 (80)	20.7%	18.0-23.8%
$t_{1/2}$ , hr	7.69 (145)	2.46 (188)	—	—
$t_{max}$ , hr	1.50[0.500-4.00]	1.50[1.00-4.00]	—	—
CL/F, L/hr	26.3 (91)	124 (84)	—	—
Vz/F, L	199 (199)	296 (209)	—	—
白人 (n=20 <sup>b)</sup> )				
$C_{max}$ , ng/mL	51.1 (48)	14.5 (63)	28.6%	21.6-37.7%
$AUC_{0-last}$ , ng・hr/mL	185 (55)	36.9 (66)	20.2%	16.4-24.8%
$AUC_{0-\infty}$ , ng・hr/mL	187 (54)	37.4 (66)	20.2%	16.4-24.8%
$t_{1/2}$ , hr	9.36 (162)	1.60 (59)	—	—
$t_{max}$ , hr	1.50[1.00-4.00]	1.50[1.00-2.00]	—	—
CL/F, L/hr	26.7 (66)	134 (64)	—	—
Vz/F, L	228 (160)	276 (56)	—	—
日本人 (n=20 <sup>a)</sup> )				
$C_{max}$ , ng/mL	49.2 (71)	14.5 (86)	29.4%	22.4-38.7%
$AUC_{0-last}$ , ng・hr/mL	190 (66)	37.8 (91)	19.9%	16.1-24.6%
$AUC_{0-\infty}$ , ng・hr/mL	193 (65)	43.9 (85)	21.2%	17.3-26.1%
$t_{1/2}$ , hr	6.02 (76)	3.33 (1.94)	—	—
$t_{max}$ , hr	1.75[0.50-2.00]	1.50[1.00-4.00]	—	—
CL/F, L/hr	25.9 (106)	114 (101)	—	—
Vz/F, L	174 (236)	317 (195)	—	—

$C_{max}$ 、 $AUC_{0-last}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、CL/F 及び Vz/F:幾何平均値(変動係数%)

$t_{1/2}$ :算術平均値(変動係数%)、 $t_{max}$ :中央値[範囲]

—:該当せず

a):幾何平均値の比及びその 90%信頼区間:インライタ単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の比(リファンピシン併用投与時/インライタ単独投与時)

b):n は薬物動態パラメータが一つ以上推定された被験者の最大数を示す

注) 国内で承認された本剤の効能・効果:根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

国内で承認された本剤の用法・用量:通常、成人にはアキシチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 回 10mg 1 日 2 回まで増量できる。

## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 高血圧 (45.3%)、高血圧クリーゼ (0.3%)

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]

###### 11.1.2 動脈血栓塞栓症

一過性脳虚血発作 (0.4%)、網膜動脈閉塞 (0.1%)、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]

###### 11.1.3 静脈血栓塞栓症

肺塞栓症 (0.8%)、深部静脈血栓症 (0.3%)、網膜静脈閉塞 (0.1%)、網膜静脈血栓症 (0.1%) 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]

###### 11.1.4 出血

鼻出血 (5.9%)、血尿 (0.8%)、直腸出血 (0.9%)、喀血 (0.6%)、脳出血 (0.1%)、下部消化管出血 (0.3%)、胃出血 (0.4%) 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。

###### 11.1.5 消化管穿孔、瘻孔形成

消化管穿孔 (頻度不明)、瘻孔 (0.1%) 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。

###### 11.1.6 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症 (21.6%)、甲状腺機能亢進症 (3.2%) があらわれることがある。[8.2、9.1.2 参照]

###### 11.1.7 創傷治癒遅延 (1.0%)

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]

###### 11.1.8 可逆性後白質脳症症候群 (0.3%)

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。

###### 11.1.9 肝機能障害

AST (6.7%)、ALT (8.1%) 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]

###### 11.1.10 心不全 (頻度不明)

###### 11.1.11 間質性肺疾患 (頻度不明)

発現頻度は国際共同第Ⅲ相試験 (A4061032 試験及び B9991003 試験) の結果から算出した。

#### <解説>

11.1.1 高血圧は本剤を含む VEGF/VEGFR 阻害作用を有する薬剤に関連する副作用として知られている。

日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験 (1032 試験) (356 例)<sup>3)</sup>において、高血圧が全グレードで 140 例 (39.3%)、グレード 3 以上で 56 例 (15.7%)、また、グレード 3 以上の高血圧クリーゼが 2 例 (0.6%) に認められた。腎細胞癌患者を対象とした 4 試験 (1032 試験・1035 試験・1012 試験・1023 試験)において、来院時の血圧測定値に基づく高血圧発現 (収縮期血圧 > 150mmHg 又は拡張期血圧 > 100mmHg) までの日数の中央値は本剤投与開始後 29 日であ

った。

本剤の投与期間中は血圧を十分観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、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。高血圧クリーゼがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

また、患者に対して、可能な限り、自宅の家庭用血圧測定器等によって各自で血圧を測定することが望ましいことを伝え、測定結果に応じて患者の生活指導や治療を行うこと（「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）。

- 11.1.2 動脈血栓塞栓症は本剤を含む VEGF/VEGFR 阻害作用を有する薬剤に関連する副作用として知られている。

日本人を含む国際共同第III相試験(1032 試験) (356 例)<sup>3)</sup>において、グレード3以上の一過性脳虚血発作が3例(0.8%)、網膜動脈閉塞が1例(0.3%)に認められた。

また、単剤投与試験(腎細胞癌患者を含む固形癌患者を対象とした試験、外国人患者を含む696例)では、日本人患者で報告されていない事象として、脳血管発作が2例(0.3%)、心筋梗塞が1例(0.1%)に認められた。

本剤の投与中は動脈血栓塞栓症の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと（「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）。

- 11.1.3 静脈血栓塞栓症は本剤を含む VEGF/VEGFR 阻害作用を有する薬剤に関連する副作用として知られている。

日本人を含む国際共同第III相試験(1032 試験) (356 例)<sup>5)</sup>において、グレード3以上の肺塞栓症が3例(0.8%)、深部静脈血栓症が1例(0.3%)、網膜静脈塞栓症が1例(0.3%)に認められた。

本剤の投与中は、静脈血栓塞栓症の発現に関する観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと（「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）。

- 11.1.4 日本人を含む国際共同第III相試験(1032 試験) (356 例)<sup>3)</sup>において、出血性事象が認められた(表参照)。出血の発現機序は現時点で不明だが、特に高度の血管新生を伴う腫瘍において、出血はときに抗腫瘍効果の結果として生じる可能性がある。

本剤の投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

国際共同第Ⅲ相試験（1032 試験）における出血性事象の発現頻度

副作用	n=356	
	全グレード	グレード 3/4
脳出血	1 (0.3)	1 (0.3)
内出血発生の増加傾向	1 (0.3)	0
紫斑	1 (0.3)	0
綿状出血	2 (0.6)	0
鼻出血	19 (5.3)	0
喀血	2 (0.6)	0
咽頭出血	1 (0.3)	0
舌出血	1 (0.3)	0
歯肉出血	4 (1.1)	0
胃出血	1 (0.3)	1 (0.3)*
胃腸出血	1 (0.3)	0
下部消化管出血	1 (0.3)	1 (0.3)
直腸出血	4 (1.1)	0
肛門出血	1 (0.3)	0
血便排泄	2 (0.6)	0
血尿	5 (1.4)	0
出血	2 (0.6)	0

\* : グレード 5 (死亡)

例数 (%)

11.1.5 消化管穿孔は本剤を含む VEGF/VEGFR 阻害作用を有する薬剤に関連する副作用として知られている。

日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験 (1032 試験) (356 例)<sup>3)</sup>において、痔瘻が全グレードで 1 例 (0.3%) に認められた。

単剤投与試験 (腎細胞癌患者を含む固形癌患者を対象とした試験、外国人患者を含む 696 例) では、消化管穿孔が 2 例 (0.3%) に認められ、うち 1 例が死亡に至っている (外国人)。本剤の投与中は、観察を十分に行い、消化管穿孔が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 甲状腺機能障害は本剤を含む VEGF/VEGFR 阻害作用を有する薬剤に関連する副作用として知られている。

日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験 (1032 試験) (356 例)<sup>5)</sup>において、甲状腺機能低下症が全グレードで 65 例 (18.3%)、グレード 3 以上で 1 例 (0.3%) に認められた。また、甲状腺機能亢進症が全グレードで 2 例 (0.6%) に認められ、グレード 3 以上の症例は認められなかった。

本剤の投与中は、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと (Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意)、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)。

11.1.7 創傷治癒遅延は本剤を含む VEGF/VEGFR 阻害作用を有する薬剤に関連する副作用として知られている。日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験 (1032 試験) (356 例)<sup>3)</sup>において、創傷治癒遅延が全グレードで 2 例 (0.6%) に認められ、グレード 3 以上の症例は認められなかった。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 (Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意)、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)。

11.1.8 可逆性後白質脳症症候群は本剤を含む VEGF/VEGFR 阻害作用を有する薬剤に関連する副作用として知られている。

日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験(1032 試験) (356 例)<sup>3)</sup>において、グレード3以上の可逆性後白質脳症症候群が1例(0.3%)に認められた。

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。

11.1.9 日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験(1032 試験) (356 例)<sup>3)</sup>において、肝機能に関連する副作用が認められた(表参照)。

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など、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

#### 国際共同第Ⅲ相試験(1032 試験)における肝機能に関連する副作用の発現

副作用	n=356	
	全グレード	グレード3/4
ALT 増加	7(2.0)	1(0.3)
AST 増加	4(1.1)	1(0.3)
血中ビリルビン増加	2(0.6)	0
トランスアミナーゼ増加	1(0.3)	0
アンモニア増加	1(0.3)	0
肝機能検査値異常	1(0.3)	0
黄疸	1(0.3)	0
肝機能障害	1(0.3)	1(0.3)
腹水	1(0.3)	1(0.3)
黄疸眼	1(0.3)	0

例数 (%)

11.1.10 国内報告症例の集積状況に基づき、注意喚起を行うこととした。

11.1.11 国内報告症例の集積状況に基づき、注意喚起を行うこととした。



## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	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 (11.6%)、頭痛 (10.1%)、	浮動性めまい、末梢性ニューロパチー、不眠症、錯感覚、傾眠、知覚過敏、振戦、記憶障害	不安、感覚鈍麻、うつ病、失神、味覚消失、失語症、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	
眼			視力低下、霧視、流涙増加、羞明、眼瞼浮腫	
耳		耳鳴	回転性めまい、難聴、耳の障害、耳不快感	
循 環 器		浮腫、低血圧、徐脈、動悸	潮紅、頻脈、トロポニン増加、不整脈、ほてり、QT 延長、顔面浮腫	
呼 吸 器	発声障害 (27.1%)	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	鼻閉、しゃっくり、鼻部障害	
消 化 器	下痢 (52.7%)、悪心 (26.2%)、口内炎 (18.6%)、嘔吐 (12.8%)	便秘、腹痛、消化不良、口内乾燥、上口腔内痛、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	肛門周囲痛、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	
脾 臓		リパーゼ増加、アミラーゼ増加		
腎 臓		蛋白尿、クレアチニン増加、尿酸増加、腎不全	頻尿、クレアチニクリアランス減少、尿意切迫、尿路感染、排尿困難	
血 液		血小板減少、貧血、好中球減少	白血球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少	ヘモグロビン増加、赤血球増加
代 謝	食欲減退 (23.7%)	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	カルシウム増加、カルシウム減少、アルブミン減少	
皮 膚	手足症候群 (30.4%)、発疹 (18.4%)、そう痒症 (10.8%)	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	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	
筋 骨 格 系	関節痛 (10.3%)	四肢痛、筋肉痛、背部痛、CPK 増加、筋力低下、筋痙縮、筋骨格痛	筋骨格系胸痛、関節炎、頸部痛、側腹部痛、骨痛、筋固縮	
そ の 他	疲労 (35.4%)、粘膜の炎症 (13.9%)、体重減少 (13.5%)、無力症 (12.8%)	悪寒、発熱、 $\gamma$ -GTP 増加、疼痛、胸痛、ALP 増加、インフルエンザ様疾患、倦怠感	体重増加、全身健康状態低下、カンジタ感染、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	

発現頻度は国際共同第Ⅲ相試験 (A4061032 試験及び B9991003 試験) の結果から算出した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

A4061032 試験及び B9991003 試験においてみられた全副作用一覧

国際共同第Ⅲ相試験 (A4061032 試験)

副作用名		臨床試験 A4061032 試験 (356 例)					〔参考〕臨床試験 A4061035 試験 (64 例)				
添付文書上の記載 例数 (%)	MedDRA PT	例数 (%)					例数 (%)				
		全グレード 合計	グレード				全グレード 合計	グレード			
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
感染症及び寄生虫症											
	急性副鼻腔炎						1(1.6)		1(1.6)		
	肛門膿瘍	1(0.3)	1(0.3)								
	感染性関節炎	1(0.3)		1(0.3)							
	体部白癬	1(0.3)	1(0.3)								
	気管支炎	1(0.3)		1(0.3)							
	クリプトコッカス症						1(1.6)			1(1.6)	
	膀胱炎	1(0.3)		1(0.3)							
	耳感染	1(0.3)	1(0.3)								
	毛包炎						1(1.6)		1(1.6)		
	真菌感染	1(0.3)		1(0.3)							
	皮膚真菌感染	1(0.3)		1(0.3)							
	せつ	1(0.3)		1(0.3)							
	胃腸炎						1(1.6)			1(1.6)	
	消化管感染	1(0.3)		1(0.3)							
	真菌性性器感染	1(0.3)		1(0.3)							
	歯肉膿瘍	1(0.3)	1(0.3)								
	ヘルペスウイルス感染	1(0.3)	1(0.3)								
	帯状疱疹						2(3.1)	1(1.6)	1(1.6)		
	麦粒腫						2(3.1)	2(3.1)			
	感染	1(0.3)		1(0.3)							
	インフルエンザ	1(0.3)	1(0.3)								
	限局性感染	1(0.3)		1(0.3)							
	下気道感染	1(0.3)	1(0.3)								
	細菌性下気道感染	1(0.3)		1(0.3)							
肺炎 3(0.8)	肺感染	1(0.3)		1(0.3)							
	肺炎	2(0.6)		2(0.6)			1(1.6)		1(1.6)		
	爪感染	1(0.3)		1(0.3)							
	鼻咽頭炎	1(0.3)	1(0.3)				2(3.1)	1(1.6)	1(1.6)		
	乳頭感染	1(0.3)		1(0.3)							
	爪真菌症						1(1.6)	1(1.6)			
	口腔カンジダ症	1(0.3)		1(0.3)							
	口腔ヘルペス	1(0.3)	1(0.3)								
	中耳炎						1(1.6)		1(1.6)		
爪囲炎	爪囲炎	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)			1(1.6)		1(1.6)		
	咽頭炎						1(1.6)	1(1.6)			
	気道感染	1(0.3)		1(0.3)							
鼻炎 9(2.5)	鼻炎	7(2.0)	6(1.7)	1(0.3)							
	鼻の炎症	1(0.3)		1(0.3)			1(1.6)	1(1.6)			
	アレルギー性鼻炎	1(0.3)		1(0.3)							
敗血症	敗血症	1(0.3)				1(0.3)					
	副鼻腔炎	1(0.3)		1(0.3)			2(3.1)		2(3.1)		
	皮膚カンジダ						2(3.1)	1(1.6)	1(1.6)		
	足部白癬	1(0.3)		1(0.3)			1(1.6)	1(1.6)			
上気道感染	上気道感染	5(1.4)	3(0.8)	2(0.6)							
尿路感染	尿路感染	3(0.8)		2(0.6)	1(0.3)		1(1.6)		1(1.6)		
	外陰部腔カンジダ症	1(0.3)	1(0.3)								
	外陰腔真菌感染	1(0.3)		1(0.3)							

副作用用語 : MedDRA/J ver 13.1、グレード分類 : CTCAE ver 3.0

副作用名		臨床試験 A4061032 試験 (356 例)					〔参考〕臨床試験 A4061035 試験 (64 例)				
添付文書上の記載 例数 (%)	MedDRA PT	例数 (%)					例数 (%)				
		全グレード 合計	グレード				全グレード 合計	グレード			
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)											
	新生物進行	1 (0.3)					1 (0.3)				
	皮膚乳頭腫						1 (1.6)	1 (1.6)			
血液及びリンパ系障害											
貧血	貧血	10 (2.8)	4 (1.1)	5 (1.4)	1 (0.3)		2 (3.1)		1 (1.6)	1 (1.6)	
	好酸球増加症	1 (0.3)		1 (0.3)							
	ヘモグロビン血症						1 (1.6)		1 (1.6)		
	白血球増加症						1 (1.6)	1 (1.6)			
白血球減少 4 (1.1)	白血球減少症	1 (0.3)		1 (0.3)							
	白血球数減少	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.3)			2 (3.1)		2 (3.1)		
リンパ球減少	リンパ球減少症	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)							
好中球減少 2 (0.6)	好中球減少症	1 (0.3)			1 (0.3)						
	好中球数減少	1 (0.3)		1 (0.3)			4 (6.3)	1 (1.6)	2 (3.1)	1 (1.6)	
血小板減少 9 (2.5)	血小板減少症	6 (1.7)	5 (1.4)		1 (0.3)						
	血小板数減少	3 (0.8)	3 (0.8)				7 (10.9)	5 (7.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	
	赤血球増加症	1 (0.3)	1 (0.3)				2 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.6)		
	血小板増加症	1 (0.3)	1 (0.3)								
免疫系障害											
免疫応答低下	免疫応答低下	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)							
内分泌障害											
	副腎機能不全						1 (1.6)		1 (1.6)		
甲状腺機能亢進症	甲状腺機能亢進症	2 (0.6)	2 (0.6)				3 (4.7)	1 (1.6)	1 (1.6)		1 (1.6)
甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症	65 (18.3)	8 (2.2)	56 (15.7)	1 (0.3)		31 (48.4)	2 (3.1)	29 (45.3)		
	続発性甲状腺機能低下症	1 (0.3)		1 (0.3)							
	甲状腺炎	1 (0.3)	1 (0.3)								
代謝及び栄養障害											
	悪液質	1 (0.3)	1 (0.3)								
食欲減退	食欲減退	99 (27.8)	46 (12.9)	40 (11.2)	12 (3.4)	1 (0.3)	23 (35.9)	8 (12.5)	12 (18.8)	3 (4.7)	
脱水	脱水	17 (4.8)	2 (0.6)	6 (1.7)	9 (2.5)		3 (4.7)		2 (3.1)	1 (1.6)	
	脂質異常症	1 (0.3)		1 (0.3)							
	痛風	1 (0.3)		1 (0.3)							
アミラーゼ増加 7 (2.0)	高アミラーゼ血症	1 (0.3)			1 (0.3)						
	血中アミラーゼ増加	6 (1.7)	3 (0.8)	3 (0.8)			1 (1.6)			1 (1.6)	
カルシウム増加 3 (0.8)	高カルシウム血症	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)							
	血中カルシウム増加	1 (0.3)	1 (0.3)								
高コレステロール血症	高コレステロール血症	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.6)							
高血糖 5 (1.4)	高血糖	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)		1 (1.6)		1 (1.6)		
	血中ブドウ糖増加	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)							
カリウム増加 4 (1.1)	高カリウム血症	3 (0.8)	1 (0.3)		2 (0.6)		1 (1.6)			1 (1.6)	
	血中カリウム増加	1 (0.3)		1 (0.3)			2 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.6)		
高脂血症 4 (1.1)	高脂血症	1 (0.3)		1 (0.3)			4 (6.3)		4 (6.3)		
	高トリグリセリド血症	1 (0.3)			1 (0.3)						
	血中トリグリセリド増加	2 (0.6)		1 (0.3)	1 (0.3)						
	高ナトリウム血症	1 (0.3)		1 (0.3)							
尿酸増加 4 (1.1)	高尿酸血症	3 (0.8)	2 (0.6)			1 (0.3)	2 (3.1)	1 (1.6)	1 (1.6)		
	血中尿酸増加	1 (0.3)	1 (0.3)				1 (1.6)		1 (1.6)		
アルブミン減少 2 (0.6)	低アルブミン血症	1 (0.3)			1 (0.3)						
	血中アルブミン減少	1 (0.3)	1 (0.3)				6 (9.4)	1 (1.6)	5 (7.8)		
カルシウム減少 3 (0.8)	低カルシウム血症	1 (0.3)		1 (0.3)							
	血中カルシウム減少	2 (0.6)	2 (0.6)				1 (1.6)		1 (1.6)		
	低血糖症	1 (0.3)		1 (0.3)							
カリウム減少 6 (1.7)	低カリウム血症	3 (0.8)	3 (0.8)								
	血中カリウム減少	3 (0.8)	3 (0.8)								
	低ナトリウム血症						1 (1.6)			1 (1.6)	
	栄養障害	1 (0.3)			1 (0.3)						
	2型糖尿病	1 (0.3)		1 (0.3)							
精神障害											
不安	不安	5 (1.4)	2 (0.6)	3 (0.8)			1 (1.6)		1 (1.6)		
	無感情	1 (0.3)		1 (0.3)							
うつ病	うつ病	4 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)						
	食物嫌悪	1 (0.3)	1 (0.3)								
不眠症	不眠症	12 (3.4)	9 (2.5)	3 (0.8)			2 (3.1)	2 (3.1)			
	リビドー減退	1 (0.3)	1 (0.3)								
	躁病	1 (0.3)	1 (0.3)								
	気分変化						1 (1.6)	1 (1.6)			
	神経過敏	1 (0.3)	1 (0.3)								
落ち着きのなさ	落ち着きのなさ	2 (0.6)	2 (0.6)								
睡眠障害	睡眠障害	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)							
	緊張	1 (0.3)		1 (0.3)							

副作用用語 : MedDRA/J ver 13.1、グレード分類 : CTCAE ver 3.0

副作用名		臨床試験 A4061032 試験 (356 例)					〔参考〕臨床試験 A4061035 試験 (64 例)					
添付文書上の記載 例数 (%)	MedDRA PT	例数 (%)					例数 (%)					
		全グレード 合計	グレード				全グレード 合計	グレード				
			1	2	3	4	5		1	2	3	4
神経系障害												
味覚消失	味覚消失	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)								
失語症	失語症	3(0.8)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)							
	失声症	1(0.3)			1(0.3)							
	運動失調	1(0.3)		1(0.3)								
	平衡障害							1(1.6)			1(1.6)	
脳出血	脳出血	1(0.3)				1(0.3)						
	脳梗塞							1(1.6)				1(1.6)
	頸髄神経根痛	1(0.3)			1(0.3)							
頭痛	群発頭痛	1(0.3)	1(0.3)									
38(10.7)	頭痛	37(10.4)	27(7.6)	7(2.0)	2(0.6)			15(23.4)	13(20.3)	2(3.1)		
	片側頭痛	1(0.3)			1(0.3)							
注意力障害	注意力障害	2(0.6)	2(0.6)									
浮動性めまい	浮動性めまい	19(5.3)	18(5.1)	1(0.3)				6(9.4)	5(7.8)		1(1.6)	
20(5.6)	体位性めまい	1(0.3)	1(0.3)									
	構語障害	1(0.3)	1(0.3)									
味覚異常	味覚異常	35(9.8)	30(8.4)	5(1.4)				12(18.8)	9(14.1)	3(4.7)		
36(10.1)	味覚減退	1(0.3)	1(0.3)									
	てんかん	1(0.3)				1(0.3)		1(1.6)		1(1.6)		
知覚過敏	知覚過敏	5(1.4)	3(0.8)	2(0.6)				1(1.6)		1(1.6)		
	感覚鈍麻	1(0.3)		1(0.3)				3(4.7)	3(4.7)			
	味覚減退	1(0.3)	1(0.3)									
可逆性後白質脳症症候群	白質脳症	1(0.3)			1(0.3)			1(1.6)	1(1.6)			
	意識消失	1(0.3)			1(0.3)			1(1.6)			1(1.6)	
記憶障害	記憶障害	4(1.1)	4(1.1)									
	片頭痛	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)								
末梢性ニューロパチー	末梢性ニューロパチー	4(1.1)	3(0.8)	1(0.3)				1(1.6)	1(1.6)			
7(2.0)	末梢性感覚ニューロパチー	3(0.8)	2(0.6)	1(0.3)								
錯感覚	錯感覚	8(2.2)	8(2.2)									
	嗅覚錯誤							1(1.6)	1(1.6)			
失神寸前の状態	失神寸前の状態	2(0.6)		1(0.3)	1(0.3)							
	坐骨神経痛	1(0.3)		1(0.3)								
	感覚消失	1(0.3)	1(0.3)									
	副鼻腔炎に伴う頭痛	1(0.3)	1(0.3)									
傾眠	傾眠	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)								
失神	失神	3(0.8)			3(0.8)							
一過性脳虚血発作	一過性脳虚血発作	3(0.8)			3(0.8)							
振戦	振戦	5(1.4)	3(0.8)	2(0.6)								
眼障害												
	眼瞼炎							1(1.6)		1(1.6)		
	結膜炎	1(0.3)		1(0.3)								
	アレルギー性結膜炎							1(1.6)	1(1.6)			
	眼乾燥							1(1.6)		1(1.6)		
	眼脂							1(1.6)	1(1.6)			
	眼の障害	1(0.3)	1(0.3)									
	眼刺激	1(0.3)	1(0.3)									
	眼球浮腫	1(0.3)	1(0.3)									
	眼痛	1(0.3)	1(0.3)					1(1.6)	1(1.6)			
眼瞼浮腫	眼瞼浮腫	2(0.6)	2(0.6)					2(3.1)	2(3.1)			
	眼瞼痛							1(1.6)	1(1.6)			
流涙増加	流涙増加	3(0.8)	3(0.8)									
	黄疽眼	1(0.3)	1(0.3)									
	眼毒性	1(0.3)	1(0.3)									
羞明	羞明	3(0.8)	3(0.8)									
	光視症	1(0.3)	1(0.3)									
	瞼裂斑							1(1.6)	1(1.6)			
網膜動脈閉塞	網膜動脈閉塞	1(0.3)			1(0.3)							
	網膜裂孔							1(1.6)	1(1.6)			
網膜静脈血栓症	網膜静脈血栓症	1(0.3)				1(0.3)						
霧視	霧視	4(1.1)	3(0.8)	1(0.3)				2(3.1)	1(1.6)	1(1.6)		
視力低下	視力低下	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)								
	視力障害	1(0.3)	1(0.3)									

副作用用語：MedDRA/J ver 13.1、グレード分類：CTCAE ver 3.0

副作用名		臨床試験 A4061032 試験 (356 例)					〔参考〕臨床試験 A4061035 試験 (64 例)						
添付文書上の記載 例数 (%)	MedDRA PT	例数 (%)					例数 (%)						
		全グレード 合計	グレード				全グレード 合計	グレード					
			1	2	3	4	5		1	2	3	4	
視力低下	視力低下	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)									
	視力障害	1(0.3)	1(0.3)										
耳及び迷路障害													
難聴 2(0.6)	難聴							1(1.6)			1(1.6)		
	両耳難聴	1(0.3)	1(0.3)										
	感音性難聴	1(0.3)			1(0.3)								
耳不快感	耳不快感	2(0.6)	2(0.6)					3(4.7)	2(3.1)	1(1.6)			
耳の障害	耳の障害	3(0.8)	3(0.8)										
	耳痛							3(4.7)	3(4.7)				
	外耳痛							1(1.6)	1(1.6)				
	耳漏							1(1.6)		1(1.6)			
耳鳴	耳鳴	8(2.2)	8(2.2)					3(4.7)	2(3.1)	1(1.6)			
回転性めまい 3(0.8)	回転性めまい	3(0.8)	3(0.8)					1(1.6)	1(1.6)				
	頭位性回転性めまい							1(1.6)		1(1.6)			
心臓障害													
	狭心症	1(0.3)		1(0.3)									
	心房細動	1(0.3)		1(0.3)									
徐脈	徐脈	2(0.6)	2(0.6)										
	心不快感	1(0.3)			1(0.3)								
	期外収縮	1(0.3)	1(0.3)										
動悸	動悸	4(1.1)	3(0.8)	1(0.3)				1(1.6)	1(1.6)				
	洞性徐脈							1(1.6)	1(1.6)				
頻脈	洞性頻脈	1(0.3)	1(0.3)					1(1.6)	1(1.6)				
	頻脈	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)				1(1.6)	1(1.6)				
出血 16(4.5)	くも膜下出血							1(1.6)		1(1.6)			
	結膜出血							1(1.6)	1(1.6)				
	線状出血	2(0.6)	2(0.6)										
	出血	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)									
	咽頭出血	1(0.3)	1(0.3)										
	肛門出血	1(0.3)	1(0.3)										
	血性下痢							1(1.6)	1(1.6)				
	尿中血陽性							3(4.7)	3(4.7)				
	胃腸出血	1(0.3)	1(0.3)					1(1.6)		1(1.6)			
	歯肉出血	4(1.1)	3(0.8)	1(0.3)				1(1.6)	1(1.6)				
	血便排泄	2(0.6)	2(0.6)										
	舌出血	1(0.3)	1(0.3)										
	上部消化管出血							1(1.6)			1(1.6)		
	内出血発生の増加傾向	1(0.3)	1(0.3)										
紫斑	1(0.3)	1(0.3)											
血管障害													
高血圧 144(40.4)	進行性高血圧	1(0.3)			1(0.3)								
	高血圧	140(39.3)	24(6.7)	60(16.9)	55(15.4)	1(0.3)		54(84.4)		9(14.1)	44(68.8)	1(1.6)	
	血圧上昇	3(0.8)		2(0.6)	1(0.3)								
深部静脈血栓症	深部静脈血栓症	1(0.3)			1(0.3)								
潮紅	潮紅	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)									
ほてり	ほてり	3(0.8)	3(0.8)					1(1.6)	1(1.6)				
高血圧クリーゼ	高血圧クリーゼ	2(0.6)			1(0.3)	1(0.3)							
低血圧 7(2.0)	低血圧	6(1.7)	5(1.4)	1(0.3)									
	起立性低血圧	1(0.3)	1(0.3)										
静脈血栓塞栓症 4(1.1)	頸静脈血栓症	1(0.3)		1(0.3)									
	鎖骨下静脈血栓症	1(0.3)		1(0.3)									
	静脈血栓症	1(0.3)		1(0.3)									
	網膜静脈閉塞	1(0.3)			1(0.3)			1(1.6)		1(1.6)			
	レイノー現象	1(0.3)		1(0.3)									
呼吸器、胸郭及び縦隔障害													
咳嗽 19(5.3)	咳嗽	18(5.1)	14(3.9)	4(1.1)				7(10.9)	4(6.3)	3(4.7)			
	湿性咳嗽	1(0.3)			1(0.3)			1(1.6)	1(1.6)				
	咽喉乾燥	1(0.3)	1(0.3)										
発声障害	発声障害	98(27.5)	85(23.9)	13(3.7)				34(53.1)	31(48.4)	3(4.7)			
呼吸困難	呼吸困難	25(7.0)	19(5.3)	5(1.4)	1(0.3)			1(1.6)	1(1.6)				
労作性呼吸困難	労作性呼吸困難	6(1.7)	4(1.1)	2(0.6)									
鼻出血	鼻出血	19(5.3)	16(4.5)	3(0.8)				14(21.9)	12(18.8)	2(3.1)			
喀血	喀血	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)				1(1.6)		1(1.6)			
しゃっくり	しゃっくり	5(1.4)	3(0.8)	1(0.3)	1(0.3)			1(1.6)	1(1.6)				
	喉頭浮腫	1(0.3)	1(0.3)										
	肺障害	1(0.3)			1(0.3)								

副作用用語：MedDRA/J ver 13.1、グレード分類：CTCAE ver 3.0

副作用名		臨床試験 A4061032 試験 (356 例)					〔参考〕臨床試験 A4061035 試験 (64 例)					
添付文書上の記載 例数 (%)	MedDRA PT	例数 (%)					例数 (%)					
		全グレード 合計	グレード				全グレード 合計	グレード				
			1	2	3	4	5		1	2	3	4
鼻閉	鼻閉	3(0.8)	3(0.8)									
鼻部障害	鼻部障害	2(0.6)		2(0.6)								
	鼻粘膜障害	1(0.3)	1(0.3)						2(3.1)	2(3.1)		
	口腔咽頭不快感	1(0.3)		1(0.3)					2(3.1)	2(3.1)		
口腔咽頭痛	口腔咽頭痛	12(3.4)	8(2.2)	4(1.1)					6(9.4)	6(9.4)		
	咽頭浮腫	1(0.3)	1(0.3)									
	胸水	1(0.3)		1(0.3)								
	気胸	1(0.3)			1(0.3)				1(1.6)		1(1.6)	
肺塞栓症	肺塞栓症	3(0.8)			1(0.3)	2(0.6)						
	鼻痛	1(0.3)	1(0.3)						1(1.6)	1(1.6)		
鼻漏	鼻漏	4(1.1)	4(1.1)						2(3.1)	2(3.1)		
	痰貯留								1(1.6)	1(1.6)		
	咽喉刺激感	1(0.3)	1(0.3)									
	上気道閉塞	1(0.3)	1(0.3)									
	上気道の炎症								2(3.1)	2(3.1)		
	上気道咳症候群	1(0.3)	1(0.3)									
胃腸障害												
腹部不快感	腹部不快感	5(1.4)	4(1.1)	1(0.3)					1(1.6)	1(1.6)		
腹部膨満	腹部膨満	5(1.4)	2(0.6)	3(0.8)					1(1.6)	1(1.6)		
腹痛	腹痛	30(8.4)	16(4.5)	11(3.1)	2(0.6)	1(0.3)			8(12.5)	6(9.4)	2(3.1)	
31(8.7)	腹部圧痛	1(0.3)	1(0.3)									
	下腹部痛	2(0.6)	2(0.6)						1(1.6)	1(1.6)		
	上腹部痛	22(6.2)	17(4.8)	4(1.1)	1(0.3)				5(7.8)	2(3.1)	3(4.7)	
	空気嚥下	1(0.3)	1(0.3)									
	肛門びらん	1(0.3)	1(0.3)									
	裂肛	3(0.8)		3(0.8)								
	痔瘻	1(0.3)	1(0.3)									
	肛門そう痒症								1(1.6)		1(1.6)	
	肛門直腸不快感	1(0.3)		1(0.3)								
アフタ性口内炎	アフタ性口内炎	3(0.8)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)							
	腹水	1(0.3)			1(0.3)							
	便通不規則	1(0.3)		1(0.3)								
	口唇炎	1(0.3)	1(0.3)						5(7.8)	3(4.7)	2(3.1)	
便秘	便秘	42(11.8)	34(9.6)	8(2.2)					7(10.9)	6(9.4)	1(1.6)	
	齦歯	1(0.3)	1(0.3)						2(3.1)	1(1.6)	1(1.6)	
下痢	下痢	181(50.8)	80(22.5)	66(18.5)	34(9.6)	1(0.3)			41(64.1)	20(31.3)	18(28.1)	3(4.7)
	口内乾燥	14(3.9)	13(3.7)	1(0.3)					3(4.7)	3(4.7)		
	十二指腸狭窄								1(1.6)			1(1.6)
消化不良	消化不良	28(7.9)	23(6.5)	5(1.4)					5(7.8)	4(6.3)	1(1.6)	
嚥下障害	嚥下障害	5(1.4)	3(0.8)	2(0.6)								
	心窩部不快感								1(1.6)	1(1.6)		
	おくび	1(0.3)	1(0.3)									
変色便	変色便	2(0.6)	2(0.6)									
	鼓腸	15(4.2)	11(3.1)	4(1.1)								
	排便回数増加	1(0.3)	1(0.3)									
胃出血	胃出血	1(0.3)						1(0.3)				
	胃ポリープ								1(1.6)	1(1.6)		
	胃潰瘍	1(0.3)			1(0.3)				1(1.6)		1(1.6)	
胃炎	胃炎	3(0.8)	1(0.3)	2(0.6)					5(7.8)	2(3.1)	2(3.1)	1(1.6)
	消化管運動過剰	1(0.3)	1(0.3)									
	消化管運動障害	1(0.3)	1(0.3)									
胃食道逆流性疾患	胃食道逆流性疾患	5(1.4)	5(1.4)									
歯肉痛	歯肉痛	11(3.1)	7(2.0)	4(1.1)								
	歯肉腫脹								1(1.6)	1(1.6)		
歯肉炎	歯肉炎	2(0.6)	2(0.6)						2(3.1)	2(3.1)		
舌炎	舌炎	3(0.8)	1(0.3)	2(0.6)					2(3.1)	1(1.6)	1(1.6)	
舌痛	舌痛	10(2.8)	8(2.2)	2(0.6)					2(3.1)	2(3.1)		
痔核	痔核	8(2.2)	3(0.8)	5(1.4)								
	口の感覚鈍麻	1(0.3)	1(0.3)						1(1.6)	1(1.6)		
	イレウス	1(0.3)					1(0.3)					
	口唇乾燥	1(0.3)	1(0.3)									
	口唇痛	1(0.3)	1(0.3)									
	弛緩歯	1(0.3)		1(0.3)								
下部消化管出血	下部消化管出血	1(0.3)			1(0.3)							
口腔内潰瘍形成	口腔内潰瘍形成	4(1.1)	1(0.3)	2(0.6)	1(0.3)							
悪心	悪心	100(28.1)	67(18.8)	28(7.9)	5(1.4)				16(25.0)	15(23.4)	1(1.6)	

副作用用語：MedDRA/J ver 13.1、グレード分類：CTCAE ver 3.0

副作用名		臨床試験 A4061032 試験 (356 例)					〔参考〕臨床試験 A4061035 試験 (64 例)					
添付文書上の記載例数 (%)	MedDRA PT	例数 (%)					例数 (%)					
		全グレード合計	グレード				全グレード合計	グレード				
			1	2	3	4	5		1	2	3	4
嚥下痛	嚥下痛	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)								
	口腔内不快感	1(0.3)		1(0.3)								
口腔内痛	口腔粘膜剥脱	1(0.3)	1(0.3)									
	口腔内痛	9(2.5)	7(2.0)	2(0.6)				1(1.6)	1(1.6)			
	口の錯感覚	1(0.3)	1(0.3)					2(3.1)	2(3.1)			
	消化性潰瘍							1(1.6)			1(1.6)	
	歯周炎	1(0.3)	1(0.3)					6(9.4)	2(3.1)	4(6.3)		
	肛門周囲炎							1(1.6)	1(1.6)			
肛門周囲痛	肛門周囲痛	4(1.1)	2(0.6)		2(0.6)							
	直腸炎	1(0.3)		1(0.3)								
直腸出血	直腸出血	4(1.1)	4(1.1)									
	直腸病変	1(0.3)		1(0.3)								
口内炎	口内炎	51(14.3)	33(9.3)	13(3.7)	5(1.4)			15(23.4)	10(15.6)	5(7.8)		
	舌腫脹	1(0.3)	1(0.3)									
舌障害	舌障害	3(0.8)	3(0.8)					1(1.6)	1(1.6)			
	舌潰瘍	1(0.3)	1(0.3)									
	歯の障害	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)								
歯痛	歯痛	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)				2(3.1)	1(1.6)	1(1.6)		
嘔吐	嘔吐	59(16.6)	31(8.7)	23(6.5)	5(1.4)			10(15.6)	8(12.5)	2(3.1)		
肝胆道系障害												
肝機能障害 13(3.7)	肝機能異常	1(0.3)			1(0.3)			6(9.4)	1(1.6)	5(7.8)		
	血中アルカリホスファターゼ増加	5(1.4)	4(1.1)	1(0.3)				11(17.2)	6(9.4)	5(7.8)		
	血中ビリルビン増加	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)				1(1.6)	1(1.6)			
	血中乳酸脱水素酵素増加	3(0.8)	2(0.6)	1(0.3)				8(12.5)	8(12.5)			
	肝機能検査異常	1(0.3)		1(0.3)								
	トランスアミナーゼ上昇	1(0.3)	1(0.3)									
	高ビリルビン血症							3(4.7)	2(3.1)	1(1.6)		
	黄疸	1(0.3)		1(0.3)								
	肝障害							1(1.6)		1(1.6)		
皮膚及び皮下組織障害												
ざ瘡 3(0.8)	ざ瘡	1(0.3)	1(0.3)					3(4.7)	3(4.7)			
	ざ瘡様皮膚炎	2(0.6)	2(0.6)									
脱毛症	脱毛症	12(3.4)	12(3.4)					5(7.8)	5(7.8)			
水疱	水疱	4(1.1)	2(0.6)	2(0.6)								
	頭部皰癬疹							1(1.6)		1(1.6)		
	褥瘡性潰瘍							1(1.6)		1(1.6)		
皮膚炎	皮膚炎	6(1.7)	4(1.1)	1(0.3)	1(0.3)			2(3.1)	1(1.6)	1(1.6)		
皮膚乾燥	皮膚乾燥	36(10.1)	29(8.1)	7(2.0)				3(4.7)	1(1.6)	1(1.6)	1(1.6)	
湿疹	湿疹	3(0.8)	1(0.3)	2(0.6)				2(3.1)	2(3.1)			
	皮脂欠乏性湿疹							1(1.6)	1(1.6)			
紅斑 10(2.8)	紅斑	8(2.2)	8(2.2)					1(1.6)	1(1.6)			
	手掌紅斑	1(0.3)	1(0.3)									
	足底紅斑	1(0.3)		1(0.3)								
	顔のやせ	1(0.3)	1(0.3)									
毛髪変色	毛髪変色	3(0.8)	3(0.8)									
	毛髪障害							1(1.6)		1(1.6)		
	毛髪成長異常	1(0.3)	1(0.3)									
	毛髪異常	1(0.3)	1(0.3)									
多汗症	多汗症	3(0.8)	2(0.6)	1(0.3)								
過角化	過角化	9(2.5)	5(1.4)	4(1.1)				3(4.7)	3(4.7)			
	爪変色	1(0.3)	1(0.3)									
爪の障害	爪の障害	4(1.1)	4(1.1)					3(4.7)	3(4.7)			
爪色素沈着	爪色素沈着	2(0.6)	2(0.6)									
寝汗	寝汗	3(0.8)	3(0.8)									
爪破損	爪破損	2(0.6)	2(0.6)									
皮膚障害 10(2.8)	皮膚疼痛	1(0.3)	1(0.3)									
	皮膚変色	1(0.3)	1(0.3)									
	皮膚障害	1(0.3)	1(0.3)									
	皮膚亀裂	1(0.3)	1(0.3)									
	皮膚病変	1(0.3)	1(0.3)									
	皮膚反応	1(0.3)	1(0.3)									
	皮膚毒性	1(0.3)		1(0.3)								
	皮膚潰瘍	1(0.3)	1(0.3)									
	黄色皮膚	2(0.6)	2(0.6)									
手足症候群	手掌・足底発赤知覚不全症候群	96(27.0)	40(11.2)	39(11.0)	17(4.8)			48(75.0)	12(18.8)	22(34.4)	14(21.9)	

副作用用語：MedDRA/J ver 13.1、グレード分類：CTCAE ver 3.0

副作用名		臨床試験 A4061032 試験 (356 例)					〔参考〕臨床試験 A4061035 試験 (64 例)					
添付文書上の記載 例数 (%)	MedDRA PT	例数 (%)					例数 (%)					
		全グレード 合計	グレード				全グレード 合計	グレード				
			1	2	3	4	5		1	2	3	4
	陰茎潰瘍形成							1(1.6)	1(1.6)			
そう痒症 24(6.7)	そう痒症	21(5.9)	19(5.3)	2(0.6)				4(6.3)	4(6.3)			
	全身性そう痒症	2(0.6)	2(0.6)									
	外陰腫そう痒症	1(0.3)	1(0.3)									
発疹 45(12.6)	発疹	41(11.5)	34(9.6)	6(1.7)	1(0.3)			13(20.3)	11(17.2)	2(3.1)		
	全身性皮疹	1(0.3)	1(0.3)									
	斑状皮疹	1(0.3)		1(0.3)								
	斑状丘疹状皮疹	1(0.3)	1(0.3)									
	丘疹状皮疹	2(0.6)	2(0.6)									
	性器発疹	1(0.3)	1(0.3)									
	癬痕痛	1(0.3)	1(0.3)									
皮膚剥脱	皮膚剥脱	6(1.7)	4(1.1)	1(0.3)	1(0.3)			1(1.6)	1(1.6)			
	皮膚色素過剰	1(0.3)	1(0.3)					2(3.1)	2(3.1)			
皮膚刺激	皮膚刺激	3(0.8)	2(0.6)		1(0.3)							
	皮膚腫瘤							1(1.6)	1(1.6)			
	蕁麻疹	1(0.3)	1(0.3)									
	黄色板腫	1(0.3)	1(0.3)									
筋骨格系及び結合組織障害												
関節痛	関節痛	30(8.4)	20(5.6)	8(2.2)	2(0.6)			12(18.8)	6(9.4)	4(6.3)	2(3.1)	
関節炎 3(0.8)	関節炎	2(0.6)		1(0.3)	1(0.3)							
	関節周囲炎	1(0.3)		1(0.3)								
背部痛	背部痛	14(3.9)	10(2.8)	3(0.8)	1(0.3)			5(7.8)	3(4.7)	2(3.1)		
骨痛 3(0.8)	骨痛	3(0.8)	2(0.6)	1(0.3)								
	中足骨痛	1(0.3)		1(0.3)								
側腹部痛	側腹部痛	3(0.8)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)							
	顎骨嚢胞							1(1.6)		1(1.6)		
	関節硬直	1(0.3)	1(0.3)									
	四肢不快感	1(0.3)	1(0.3)									
筋固縮	筋固縮	2(0.6)	2(0.6)									
筋痙縮	筋痙縮	6(1.7)	3(0.8)	2(0.6)	1(0.3)							
	筋攣縮	1(0.3)		1(0.3)								
筋力低下	筋力低下	9(2.5)	8(2.2)	1(0.3)								
筋骨格系胸痛	筋骨格系胸痛	5(1.4)	2(0.6)	2(0.6)	1(0.3)							
筋骨格痛	筋骨格痛	3(0.8)	2(0.6)		1(0.3)			5(7.8)	4(6.3)	1(1.6)		
	筋骨格硬直	1(0.3)		1(0.3)				3(4.7)	3(4.7)			
筋肉痛	筋肉痛	19(5.3)	9(2.5)	7(2.0)	2(0.6)	1(0.3)		2(3.1)	2(3.1)			
頸部痛	頸部痛	3(0.8)	2(0.6)	1(0.3)				4(6.3)	4(6.3)			
四肢痛	四肢痛	32(9.0)	21(5.9)	10(2.8)	1(0.3)			1(1.6)		1(1.6)		
	顎痛	1(0.3)	1(0.3)									
	関節リウマチ							1(1.6)		1(1.6)		
	重感	1(0.3)	1(0.3)									
	脊柱管狭窄症	1(0.3)	1(0.3)									
	開口障害	1(0.3)			1(0.3)			1(1.6)	1(1.6)			
腎及び尿路障害												
	膀胱刺激症状							1(1.6)	1(1.6)			
排尿困難	排尿困難	2(0.6)	2(0.6)									
	糖尿	1(0.3)		1(0.3)								
血尿	血尿	5(1.4)	3(0.8)	2(0.6)				1(1.6)	1(1.6)			
尿意切迫	尿意切迫	2(0.6)	2(0.6)									
	乏尿	1(0.3)	1(0.3)									
頻尿	頻尿	4(1.1)	2(0.6)	2(0.6)								
蛋白尿 38(10.7)	蛋白尿	37(10.4)	4(1.1)	22(6.2)	11(3.1)			31(48.4)	3(4.7)	23(35.9)	5(7.8)	
	尿蛋白	1(0.3)		1(0.3)				4(6.3)		4(6.3)		
	尿中蛋白陽性							2(3.1)		1(1.6)	1(1.6)	
	膿尿	1(0.3)		1(0.3)								
腎不全 4(1.1)	腎不全	3(0.8)	2(0.6)		1(0.3)							
	急性腎不全	1(0.3)			1(0.3)							
	腎機能障害							1(1.6)		1(1.6)		
	尿生殖器障害	1(0.3)	1(0.3)									
生殖系及び乳房障害												
	乳房疼痛	1(0.3)	1(0.3)									
	勃起不全	1(0.3)	1(0.3)									
	生殖器の炎症							1(1.6)		1(1.6)		
	不規則月経	1(0.3)	1(0.3)					2(3.1)		2(3.1)		
乳頭痛	乳頭痛	3(0.8)	2(0.6)	1(0.3)								
	骨盤痛	1(0.3)		1(0.3)				1(1.6)	1(1.6)			

副作用用語 : MedDRA/J ver 13.1、グレード分類 : CTCAE ver 3.0



副作用名		臨床試験 A4061032 試験 (356 例)					〔参考〕臨床試験 A4061035 試験 (64 例)					
添付文書上の記載 例数 (%)	MedDRA PT	例数 (%)					例数 (%)					
		全グレード 合計	グレード				全グレード 合計	グレード				
			1	2	3	4	5		1	2	3	4
	陰囊潰瘍	1(0.3)			1(0.3)							
	外陰腔乾燥	1(0.3)	1(0.3)									
一般・全身障害及び投与部位の状態												
無力症	無力症	60(16.9)	16(4.5)	29(8.1)	13(3.7)	1(0.3)	1(0.3)					
	胸部不快感							2(3.1)	2(3.1)			
胸痛	胸痛	6(1.7)	4(1.1)	2(0.6)				7(10.9)	7(10.9)			
悪寒	悪寒	7(2.0)	4(1.1)	3(0.8)				2(3.1)	2(3.1)			
顔面浮腫	顔面浮腫	2(0.6)	2(0.6)					2(3.1)	2(3.1)			
	顔面痛	1(0.3)	1(0.3)									
疲労	疲労	124(34.8)	43(12.1)	46(12.9)	34(9.6)	1(0.3)		31(48.4)	16(25.0)	12(18.8)	3(4.7)	
冷感	冷感	2(0.6)	2(0.6)									
	熱感	1(0.3)	1(0.3)									
	歩行障害	1(0.3)	1(0.3)									
全身健康状態低下	全身健康状態低下	5(1.4)		3(0.8)	2(0.6)							
浮腫	全身性浮腫	1(0.3)		1(0.3)								
11(3.1)	浮腫	1(0.3)	1(0.3)					3(4.7)	1(1.6)	2(3.1)		
	末梢性浮腫	9(2.5)	5(1.4)	3(0.8)	1(0.3)			4(6.3)	4(6.3)			
	低体温							2(3.1)	2(3.1)			
インフルエンザ様疾患	インフルエンザ様疾患	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)				1(1.6)	1(1.6)			
	易刺激性	1(0.3)	1(0.3)									
倦怠感	倦怠感	4(1.1)	2(0.6)		2(0.6)			8(12.5)	1(1.6)	3(4.7)	4(6.3)	
粘膜乾燥	粘膜乾燥	4(1.1)	4(1.1)									
粘膜の炎症	粘膜の炎症	52(14.6)	35(9.8)	12(3.4)	5(1.4)			4(6.3)	4(6.3)			
	多臓器不全	1(0.3)				1(0.3)						
疼痛	疼痛	10(2.8)	5(1.4)	4(1.1)	1(0.3)							
	活動状態低下	1(0.3)	1(0.3)									
発熱	発熱	10(2.8)	6(1.7)	4(1.1)				3(4.7)	3(4.7)			
温度変化不耐症	温度変化不耐症	2(0.6)	2(0.6)									
	口渇	1(0.3)	1(0.3)									
	潰瘍							1(1.6)		1(1.6)		
臨床検査												
ALT (GPT) の上昇	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7(2.0)	5(1.4)	1(0.3)	1(0.3)			15(23.4)	5(7.8)	8(12.5)	2(3.1)	
	アンモニア増加	1(0.3)		1(0.3)								
AST (GOT) の上昇	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(1.1)	3(0.8)		1(0.3)			15(23.4)	9(14.1)	5(7.8)	1(1.6)	
	血中クロール減少							1(1.6)	1(1.6)			
	血中コレステロール増加							1(1.6)	1(1.6)			
	血中クレアチニン異常	1(0.3)	1(0.3)									
クレアチニン増加	血中クレアチニン増加	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)				4(6.3)		4(6.3)		
	血中リン減少	1(0.3)		1(0.3)								
	血中ナトリウム減少	1(0.3)	1(0.3)					2(3.1)	1(1.6)		1(1.6)	
TSH 減少	血中甲状腺刺激ホルモン減少	3(0.8)	2(0.6)	1(0.3)				4(6.3)	4(6.3)			
TSH 増加	血中甲状腺刺激ホルモン増加	16(4.5)	10(2.8)	6(1.7)				20(31.3)	14(21.9)	6(9.4)		
	血中尿素異常	1(0.3)	1(0.3)									
	血中尿素減少							1(1.6)	1(1.6)			
	血中尿素増加							6(9.4)	5(7.8)	1(1.6)		
	呼吸音	1(0.3)		1(0.3)								
	C-反応性蛋白増加							2(3.1)	2(3.1)			
	腎クレアチニン・クリアランス異常	1(0.3)	1(0.3)									
クレアチニンクリアランス減少	腎クレアチニン・クリアランス減少	4(1.1)	4(1.1)									
QT 延長	心電図 QT 延長	4(1.1)	3(0.8)	1(0.3)								
	好酸球数増加	1(0.3)	1(0.3)									
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加							1(1.6)			1(1.6)	
	ヘマトクリット減少							1(1.6)	1(1.6)			
ヘモグロビン減少	ヘモグロビン減少	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)				3(4.7)	3(4.7)			
	心拍数減少	1(0.3)	1(0.3)									
	INR 増加							1(1.6)			1(1.6)	
リバーゼ増加	リバーゼ増加	8(2.2)	3(0.8)	3(0.8)	2(0.6)							
	リンパ球数減少							2(3.1)		1(1.6)	1(1.6)	
	総蛋白減少							1(1.6)	1(1.6)			
	尿中蛋白陽性							2(3.1)		1(1.6)	1(1.6)	
	プロトロンビン時間延長	1(0.3)	1(0.3)									

副作用用語：MedDRA/J ver 13.1、グレード分類：CTCAE ver 3.0

副作用名		臨床試験 A4061032 試験 (356 例)					〔参考〕臨床試験 A4061035 試験 (64 例)					
添付文書上の記載 例数 (%)	MedDRA PT	例数 (%)					例数 (%)					
		全グレード 合計	グレード				全グレード 合計	グレード				
			1	2	3	4	5		1	2	3	4
	プロトロンビン時間短縮							1(1.6)	1(1.6)			
	赤血球数減少							1(1.6)	1(1.6)			
	赤血球数増加							1(1.6)	1(1.6)			
	遊離サイロキシン減少	1(0.3)	1(0.3)					3(4.7)	3(4.7)			
T4 増加 4(1.1)	遊離サイロキシン増加	3(0.8)	3(0.8)					3(4.7)	3(4.7)			
	サイロキシン増加	1(0.3)		1(0.3)								
T3 減少	トリヨードチロニン減少	3(0.8)	3(0.8)									
	遊離トリヨードチロニン減少							1(1.6)	1(1.6)			
T3 増加 2(0.6)	遊離トリヨードチロニン増加	1(0.3)	1(0.3)					3(4.7)	3(4.7)			
	トリヨードチロニン増加	1(0.3)		1(0.3)								
	尿中ウロビリノーゲン	1(0.3)	1(0.3)									
体重減少	体重減少	58(16.3)	18(5.1)	35(9.8)	5(1.4)			19(29.7)	5(7.8)	12(18.8)	2(3.1)	
体重増加	体重増加	2(0.6)	1(0.3)	1(0.3)								
傷害、中毒及び処置合併症												
擦過傷	擦過傷	4(1.1)	3(0.8)		1(0.3)							
転倒	転倒	2(0.6)	2(0.6)					1(1.6)	1(1.6)			
	頭部損傷	1(0.3)		1(0.3)								
	腰椎損傷	1(0.3)	1(0.3)									
	医療機器合併症							1(1.6)		1(1.6)		
	粘膜擦過傷	1(0.3)	1(0.3)									
	爪損傷	1(0.3)	1(0.3)									
創傷治癒遅延 2(0.6)	開放創	1(0.3)		1(0.3)								
	創傷	1(0.3)	1(0.3)									
	放射線性肺臓炎	1(0.3)			1(0.3)							
	皮膚裂傷							1(1.6)	1(1.6)			
	サンバーン	1(0.3)	1(0.3)									
	歯牙破折	1(0.3)	1(0.3)									
	歯牙損傷							1(1.6)	1(1.6)			
外科及び内科処置												
	皮膚擦傷術	1(0.3)		1(0.3)								
	副鼻腔手術	1(0.3)	1(0.3)									

副作用用語：MedDRA/J ver 13.1、グレード分類：CTCAE ver 3.0

国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)

安全性評価対象例数	434例
副作用発現例数 (発現率)	414例 (95.4%)

MedDRA 器官別大分類及び基本語別副作用発現状況\*<sup>1</sup>

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)			国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アキシチニブ+アベルマブ 併用群 434 例			アキシチニブ+アベルマブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)		全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
副作用 発現症例数	414 (95.4)	246 (56.7)	肛門びらん	2 (0.5)	0
胃腸障害	317 (73.0)	45 (10.4)	消化器痛	2 (0.5)	0
下痢	235 (54.1)	22 (5.1)	舌炎	2 (0.5)	0
悪心	107 (24.7)	3 (0.7)	肛門出血	2 (0.5)	0
口内炎	96 (22.1)	8 (1.8)	口腔内不快感	2 (0.5)	0
嘔吐	42 (9.7)	1 (0.2)	変色便	2 (0.5)	0
腹痛	30 (6.9)	0	肛門直腸不快感	1 (0.2)	0
口腔内痛	29 (6.7)	1 (0.2)	腹水	1 (0.2)	0
口内乾燥	28 (6.5)	0	胃炎	1 (0.2)	0
消化不良	24 (5.5)	0	胃腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)
便秘	21 (4.8)	0	歯痛	1 (0.2)	0
上腹部痛	11 (2.5)	0	下腹部痛	1 (0.2)	0
鼓腸	11 (2.5)	0	口の感覚鈍麻	1 (0.2)	0
胃食道逆流性疾患	10 (2.3)	0	肛門そう痒症	1 (0.2)	0
腹部不快感	9 (2.1)	0	口の錯感覚	1 (0.2)	0
舌痛	7 (1.6)	0	アフタ性潰瘍	1 (0.2)	0
口腔知覚不全	6 (1.4)	1 (0.2)	自己免疫性膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)
大腸炎	6 (1.4)	4 (0.9)	口唇のひび割れ	1 (0.2)	0
肛門の炎症	6 (1.4)	0	虚血性大腸炎	1 (0.2)	0
歯肉出血	6 (1.4)	0	おくび	1 (0.2)	0
腹部膨満	5 (1.2)	0	胃潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)
痔核	4 (0.9)	0	胃腸障害	1 (0.2)	0
嚥下障害	4 (0.9)	0	消化管壊死	1 (0.2)	1 (0.2)
口唇炎	3 (0.7)	0	消化管浮腫	1 (0.2)	0
肛門周囲痛	3 (0.7)	0	胃腸音異常	1 (0.2)	0
直腸出血	3 (0.7)	1 (0.2)	口唇水疱	1 (0.2)	0
軟便	3 (0.7)	0	口唇潰瘍	1 (0.2)	0
歯肉痛	3 (0.7)	0	下部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)
自己免疫性大腸炎	2 (0.5)	1 (0.2)	嚥下痛	1 (0.2)	0
口腔内潰瘍形成	2 (0.5)	0	壊死性膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)
			肛門周囲紅斑	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アキシチニブ+アベルマブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
直腸炎	1 (0.2)	0
地図状舌	1 (0.2)	0
齲歯	1 (0.2)	1 (0.2)
一般・全身障害および 投与部位の状態	268 (61.8)	28 (6.5)
疲労	156 (35.9)	13 (3.0)
悪寒	62 (14.3)	1 (0.2)
粘膜の炎症	58 (13.4)	5 (1.2)
無力症	41 (9.4)	5 (1.2)
発熱	34 (7.8)	0
末梢性浮腫	18 (4.1)	0
インフルエンザ様疾患	11 (2.5)	0
胸痛	8 (1.8)	0
疼痛	7 (1.6)	0
倦怠感	7 (1.6)	0
胸部不快感	3 (0.7)	0
死亡	3 (0.7)	3 (0.7)
末梢腫脹	2 (0.5)	0
限局性浮腫	1 (0.2)	0
浮腫	1 (0.2)	0
非心臓性胸痛	1 (0.2)	0
活動状態低下	1 (0.2)	0
活動性低下	1 (0.2)	0
全身健康状態低下	1 (0.2)	1 (0.2)
高熱	1 (0.2)	0
治癒不良	1 (0.2)	0
注射部位反応	1 (0.2)	0
粘膜乾燥	1 (0.2)	0
小結節	1 (0.2)	0
突然死	1 (0.2)	1 (0.2)
温度変化不耐症	1 (0.2)	0
口渇	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦 隔障害	191 (44.0)	13 (3.0)
発声障害	116 (26.7)	2 (0.5)
呼吸困難	53 (12.2)	6 (1.4)
咳嗽	33 (7.6)	1 (0.2)

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アキシチニブ+アベルマブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
鼻出血	28 (6.5)	0
口腔咽頭痛	22 (5.1)	0
労作性呼吸 困難	10 (2.3)	0
鼻漏	9 (2.1)	0
鼻乾燥	4 (0.9)	0
肺臓炎	4 (0.9)	0
鼻の炎症	4 (0.9)	0
鼻閉	3 (0.7)	0
肺塞栓症	3 (0.7)	3 (0.7)
上気道咳症候群	3 (0.7)	0
咯血	3 (0.7)	0
アレルギー性鼻炎	3 (0.7)	0
湿性咳嗽	2 (0.5)	0
間質性肺疾患	2 (0.5)	0
鼻部不快感	2 (0.5)	0
副鼻腔うっ血	2 (0.5)	0
咽喉乾燥	1 (0.2)	0
低酸素症	1 (0.2)	1 (0.2)
胸水	1 (0.2)	0
鼻部障害	1 (0.2)	0
咽頭の炎症	1 (0.2)	0
安静時呼吸困難	1 (0.2)	0
喉頭の炎症	1 (0.2)	0
肺毒性	1 (0.2)	1 (0.2)
副鼻腔痛	1 (0.2)	0
咽喉刺激感	1 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	254 (58.5)	32 (7.4)
手掌・足底発赤知覚 不全症候群	144 (33.2)	25 (5.8)
発疹	54 (12.4)	2 (0.5)
そう痒症	53 (12.2)	0
皮膚乾燥	37 (8.5)	0
斑状丘疹状皮疹	15 (3.5)	1 (0.2)
そう痒性皮疹	13 (3.0)	0
脱毛症	12 (2.8)	0
ざ瘡様皮膚炎	11 (2.5)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アキシチニブ+アベルマブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
全身性そう痒症	10 (2.3)	0
過角化	9 (2.1)	0
紅斑	8 (1.8)	0
水疱	7 (1.6)	1 (0.2)
斑状皮疹	7 (1.6)	0
蕁麻疹	7 (1.6)	1 (0.2)
皮膚剥脱	6 (1.4)	0
寝汗	5 (1.2)	0
紅斑性皮疹	5 (1.2)	0
全身性皮疹	5 (1.2)	2 (0.5)
皮膚病変	2 (0.5)	0
湿疹	4 (0.9)	0
丘疹性皮疹	3 (0.7)	0
皮膚炎	3 (0.7)	0
爪の障害	3 (0.7)	0
皮膚疼痛	3 (0.7)	0
皮膚障害	3 (0.7)	0
乾皮症	3 (0.7)	0
爪変色	3 (0.7)	0
間擦疹	2 (0.5)	0
爪破損	2 (0.5)	0
痂皮	2 (0.5)	0
毛髪変色	2 (0.5)	0
光線過敏性反応	2 (0.5)	0
皮膚色素過剰	2 (0.5)	0
皮膚刺激	2 (0.5)	0
皮膚潰瘍	2 (0.5)	0
皮膚変色	2 (0.5)	0
皮膚色素減少	2 (0.5)	0
線状出血	2 (0.5)	0
多汗症	1 (0.2)	0
ざ瘡	1 (0.2)	0
皮膚亀裂	1 (0.2)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	0
水疱性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)
毛細血管拡張症	1 (0.2)	0
冷汗	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アキシチニブ+アベルマブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
毛髪成長異常	1 (0.2)	0
爪床出血	1 (0.2)	0
爪線状隆起	1 (0.2)	0
爪毒性	1 (0.2)	0
爪甲剥離症	1 (0.2)	0
丘疹	1 (0.2)	0
足底紅斑	1 (0.2)	0
痒疹	1 (0.2)	0
脂腺過形成	1 (0.2)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	0
皮膚灼熱感	1 (0.2)	0
皮膚色素脱失	1 (0.2)	0
皮膚毒性	1 (0.2)	0
臨床検査	205 (47.2)	74 (17.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	57 (13.1)	21 (4.8)
体重減少	49 (11.3)	7 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	49 (11.3)	12 (2.8)
駆出率減少	26 (6.0)	5 (1.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	25 (5.8)	0
リパーゼ増加	19 (4.4)	13 (3.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	18 (4.1)	11 (2.5)
血中クレアチニン増加	16 (3.7)	1 (0.2)
アミラーゼ増加	15 (3.5)	4 (0.9)
血中ビリルビン増加	11 (2.5)	2 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	11 (2.5)	0
血圧上昇	10 (2.3)	7 (1.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (2.1)	2 (0.5)
血中コレステロール増加	8 (1.8)	0
血小板数減少	7 (1.6)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アキシチニブ+アベルマブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (1.6)	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	6 (1.4)	1 (0.2)
血中コルチコトロピ ン増加	6 (1.4)	0
体重増加	5 (1.2)	0
脳性ナトリウム利尿 ペプチド前駆体N端 フラグメント増加	5 (1.2)	0
トランスアミナーゼ 上昇	5 (1.2)	2 (0.5)
血中リン減少	4 (0.9)	1 (0.2)
活性化部分トロンボ プラスチン時間延長	4 (0.9)	1 (0.2)
好中球数増加	4 (0.9)	0
血中尿酸増加	3 (0.7)	0
ヘモグロビン増加	3 (0.7)	0
トロポニン増加	2 (0.5)	0
血中マグネシウム減 少	2 (0.5)	0
免疫学的検査異常	2 (0.5)	0
トロポニンT増加	2 (0.5)	1 (0.2)
駆出率異常	2 (0.5)	0
心電図T波逆転	2 (0.5)	0
リパーゼ異常	2 (0.5)	0
心筋壊死マーカー上昇	2 (0.5)	1 (0.2)
白血球数減少	2 (0.5)	0
白血球数増加	2 (0.5)	0
トロポニンI増加	2 (0.5)	0
E COG パフォーマ ンスステータス悪化	1 (0.2)	1 (0.2)
脳性ナトリウム利尿 ペプチド増加	1 (0.2)	0
血中ナトリウム減少	1 (0.2)	0
アラニンアミノトラ ンスフェラーゼ	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アキシチニブ+アベルマブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ	1 (0.2)	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.2)	0
血中コルチコトロピ ン異常	1 (0.2)	0
血中コルチコトロピ ン減少	1 (0.2)	0
血中クレアチンホス ホキナーゼ減少	1 (0.2)	0
血中フィブリノゲン 増加	1 (0.2)	1 (0.2)
血圧異常	1 (0.2)	1 (0.2)
血小板数増加	1 (0.2)	0
血圧低下	1 (0.2)	0
血中テストステロン 減少	1 (0.2)	0
血中尿素増加	1 (0.2)	0
心電図再分極異常	1 (0.2)	0
好酸球数増加	1 (0.2)	0
グロブリン増加	1 (0.2)	0
心拍数減少	1 (0.2)	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	1 (0.2)
肝触知	1 (0.2)	0
リンパ球数減少	1 (0.2)	0
平均赤血球容積増加	1 (0.2)	0
単球数増加	1 (0.2)	0
好中球数減少	1 (0.2)	0
酸素飽和度低下	1 (0.2)	0
赤血球数増加	1 (0.2)	0
トロンビン時間延長	1 (0.2)	0
サイロキシン増加	1 (0.2)	0
プロトロンビン時間 延長	1 (0.2)	0
血中カルシウム増加	1 (0.2)	0
ヘマトクリット増加	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アキシチニブ+アベルマブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
血管障害	217 (50.0)	110 (25.3)
高血圧	208 (47.9)	106 (24.4)
低血圧	5 (1.2)	0
潮紅	5 (1.2)	0
塞栓症	4 (0.9)	3 (0.7)
ほてり	2 (0.5)	0
表在性血栓性静脈炎	2 (0.5)	0
深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)
起立性低血圧	1 (0.2)	0
循環虚脱	1 (0.2)	1 (0.2)
蒼白	1 (0.2)	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.2)	0
血栓症	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	138 (31.8)	34 (7.8)
食欲減退	86 (19.8)	7 (1.6)
低リン酸血症	16 (3.7)	5 (1.2)
低マグネシウム血症	14 (3.2)	0
高トリグリセリド血症	13 (3.0)	8 (1.8)
脱水	9 (2.1)	3 (0.7)
低カリウム血症	8 (1.8)	3 (0.7)
低ナトリウム血症	7 (1.6)	3 (0.7)
高血糖	7 (1.6)	3 (0.7)
高尿酸血症	5 (1.2)	2 (0.5)
高アミラーゼ血症	1 (0.2)	1 (0.2)
脂質異常症	4 (0.9)	0
高カリウム血症	4 (0.9)	0
低アルブミン血症	3 (0.7)	0
高マグネシウム血症	2 (0.5)	0
低カルシウム血症	2 (0.5)	0
高カルシウム血症	2 (0.5)	0
高コレステロール血症	2 (0.5)	0
高脂血症	2 (0.5)	0
1型糖尿病	2 (0.5)	0
低血糖	1 (0.2)	0
痛風	1 (0.2)	0
高リパーゼ血症	1 (0.2)	0
低コレステロール血症	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アキシチニブ+アベルマブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
過小食	1 (0.2)	0
低蛋白血症	1 (0.2)	0
食欲亢進	1 (0.2)	0
糖尿病	1 (0.2)	0
細胞死	1 (0.2)	0
神経系障害	140 (32.3)	5 (1.2)
味覚異常	56 (12.9)	0
頭痛	43 (9.9)	0
浮動性めまい	19 (4.4)	2 (0.5)
末梢性感覚ニューロパチー	10 (2.3)	0
嗜眠	8 (1.8)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	8 (1.8)	0
振戦	6 (1.4)	0
知覚過敏	6 (1.4)	0
錯感覚	5 (1.2)	0
記憶障害	4 (0.9)	0
感覚鈍麻	3 (0.7)	0
異常感覚	3 (0.7)	0
脳血管発作	2 (0.5)	0
傾眠	2 (0.5)	0
味覚消失	2 (0.5)	0
灼熱感	2 (0.5)	0
体位性めまい	1 (0.2)	0
失声症	1 (0.2)	0
認知障害	1 (0.2)	0
痙攣発作	1 (0.2)	0
失神	1 (0.2)	1 (0.2)
健忘	1 (0.2)	0
注意力障害	1 (0.2)	0
顔面麻痺	1 (0.2)	0
頭部不快感	1 (0.2)	0
不規則睡眠覚醒リズム障害	1 (0.2)	0
ラクナ梗塞	1 (0.2)	0
重症筋無力症	1 (0.2)	0
神経毒性	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アキシチニブ+アベルマブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
嗅覚錯誤	1 (0.2)	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.2)	1 (0.2)
会話障害	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	107 (24.7)	5 (1.2)
関節痛	52 (12.0)	1 (0.2)
筋肉痛	31 (7.1)	2 (0.5)
背部痛	22 (5.1)	0
四肢痛	19 (4.4)	0
筋骨格痛	6 (1.4)	0
筋痙縮	6 (1.4)	0
筋力低下	5 (1.2)	0
関節硬直	4 (0.9)	0
関節腫脹	3 (0.7)	0
筋骨格硬直	2 (0.5)	0
骨痛	2 (0.5)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)
関節炎	1 (0.2)	1 (0.2)
変形性関節症	1 (0.2)	1 (0.2)
側腹部痛	1 (0.2)	0
骨炎	1 (0.2)	0
顎痛	1 (0.2)	0
関節周囲炎	1 (0.2)	0
頸部痛	1 (0.2)	0
外骨腫	1 (0.2)	0
四肢不快感	1 (0.2)	0
筋骨格不快感	1 (0.2)	0
滑液包炎	1 (0.2)	0
足底筋膜炎	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	34 (7.8)	5 (1.2)
上咽頭炎	3 (0.7)	0
毛包炎	3 (0.7)	0
膿疱性皮疹	3 (0.7)	0
皮膚感染	2 (0.5)	0
皮膚真菌感染	2 (0.5)	0
口腔カンジダ症	2 (0.5)	1 (0.2)

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アキシチニブ+アベルマブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
歯肉炎	1 (0.2)	0
爪囲炎	1 (0.2)	0
結膜炎	1 (0.2)	0
医療機器関連感染	1 (0.2)	0
喉頭炎	1 (0.2)	0
皮膚カンジダ	1 (0.2)	0
放線菌症	1 (0.2)	1 (0.2)
細気管支炎	1 (0.2)	0
カンジダ感染	1 (0.2)	0
麦粒腫	1 (0.2)	0
口腔真菌感染	1 (0.2)	0
咽頭炎	1 (0.2)	0
口角口唇炎	1 (0.2)	0
手足口病	1 (0.2)	0
鼻前庭炎	1 (0.2)	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0
腹膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)
処置後感染	1 (0.2)	1 (0.2)
唾液腺炎	1 (0.2)	1 (0.2)
軟骨膜炎	1 (0.2)	0
上気道感染	1 (0.2)	0
副鼻腔炎	1 (0.2)	0
肺炎	1 (0.2)	0
歯感染	1 (0.2)	0
内分泌障害	127 (29.3)	8 (1.8)
甲状腺機能低下症	105 (24.2)	1 (0.2)
甲状腺機能亢進症	23 (5.3)	3 (0.7)
副腎機能不全	9 (2.1)	4 (0.9)
甲状腺炎	8 (1.8)	0
自己免疫性甲状腺炎	3 (0.7)	0
下垂体炎	1 (0.2)	0
リンパ球性下垂体炎	1 (0.2)	1 (0.2)
甲状腺障害	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	60 (13.8)	7 (1.6)
注入に伴う反応	52 (12.0)	7 (1.6)
挫傷	2 (0.5)	0



	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アキシチニブ+アベルマブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
皮膚擦過傷	1 (0.2)	0
四肢損傷	1 (0.2)	0
創傷	1 (0.2)	0
引っかき傷	1 (0.2)	0
注射に伴う反応	1 (0.2)	0
癬痕	1 (0.2)	0
創離開	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	34 (7.8)	11 (2.5)
蛋白尿	24 (5.5)	7 (1.6)
急性腎障害	5 (1.2)	4 (0.9)
血尿	1 (0.2)	0
頻尿	1 (0.2)	0
排尿困難	1 (0.2)	0
腎不全	1 (0.2)	0
着色尿	1 (0.2)	0
尿意切迫	1 (0.2)	0
精神障害	12 (2.8)	1 (0.2)
不眠症	5 (1.2)	0
不安	2 (0.5)	0
錯乱状態	2 (0.5)	1 (0.2)
激越	2 (0.5)	0
怒り	1 (0.2)	0
易刺激性	1 (0.2)	0
心臓障害	29 (6.7)	6 (1.4)
徐脈	6 (1.4)	0
動悸	4 (0.9)	0
左室機能不全	3 (0.7)	2 (0.5)
頻脈	3 (0.7)	0
期外収縮	2 (0.5)	0
心筋炎	2 (0.5)	2 (0.5)
洞性徐脈	2 (0.5)	0
心房細動	1 (0.2)	0
心不全	1 (0.2)	0
急性冠動脈症候群	1 (0.2)	0
狭心症	1 (0.2)	0
不整脈	1 (0.2)	0
洞性頻脈	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アキシチニブ+アベルマブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
心停止	1 (0.2)	1 (0.2)
心機能障害	1 (0.2)	1 (0.2)
心タンポナーデ	1 (0.2)	1 (0.2)
心血管不全	1 (0.2)	0
洞房ブロック	1 (0.2)	0
心室壁運動低下	1 (0.2)	0
移動性ペースメーカー	1 (0.2)	0
血液およびリンパ系障害	30 (6.9)	3 (0.7)
血小板減少症	12 (2.8)	1 (0.2)
貧血	9 (2.1)	1 (0.2)
好中球減少症	6 (1.4)	1 (0.2)
赤血球増加症	2 (0.5)	0
好酸球増加症	1 (0.2)	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	0
白血球減少症	1 (0.2)	0
リンパ球減少症	1 (0.2)	0
眼障害	14 (3.2)	0
眼乾燥	4 (0.9)	0
眼充血	2 (0.5)	0
視力低下	2 (0.5)	0
眼痛	1 (0.2)	0
視力障害	1 (0.2)	0
眼部腫脹	1 (0.2)	0
流涙増加	1 (0.2)	0
羞明	1 (0.2)	0
網膜出血	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	18 (4.1)	9 (2.1)
肝機能異常	7 (1.6)	5 (1.2)
高ビリルビン血症	4 (0.9)	0
肝毒性	2 (0.5)	2 (0.5)
肝炎	2 (0.5)	0
免疫性肝炎	1 (0.2)	0
肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)
門脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アキシチニブ+アベルマブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (1.2)	1 (0.2)
感染性新生物	1 (0.2)	0
脂肪腫	1 (0.2)	0
悪性胸水	1 (0.2)	1 (0.2)
脂漏性角化症	1 (0.2)	0
扁平上皮癌	1 (0.2)	0
耳および迷路障害	6 (1.4)	0
回転性めまい	2 (0.5)	0
耳鳴	1 (0.2)	0
聴力低下	1 (0.2)	0
聴覚不全	1 (0.2)	0
聴覚過敏	1 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	11 (2.5)	0
外陰腔そう痒症	2 (0.5)	0
性器発疹	2 (0.5)	0
勃起不全	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アキシチニブ+アベルマブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
骨盤痛	1 (0.2)	0
外陰腔不快感	1 (0.2)	0
乳汁漏出症	1 (0.2)	0
性器知覚過敏	1 (0.2)	0
不正子宮出血	1 (0.2)	0
会陰発疹	1 (0.2)	0
陰部そう痒症	1 (0.2)	0
陰囊痛	1 (0.2)	0
外陰腔の炎症	1 (0.2)	0
免疫系障害	7 (1.6)	0
過敏症	5 (1.2)	0
造影剤アレルギー	1 (0.2)	0
自己免疫障害	1 (0.2)	0
外科および内科処置	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚手術	1 (0.2)	1 (0.2)

MedDRA Version21.0 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象、Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

\*1：効能又は効果の追加申請時評価資料に基づき集計した。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 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。

#### <解説>

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。

日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に基づき設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウス及び成長板が閉鎖していないイヌを用いた反復投与毒性試験において、骨端軟骨の異形成が認められた。本所見の頻度及び程度は用量依存的であった。マウスでは歯科病変も認められた<sup>43)</sup>。

#### <解説>

マウス及び成長板が閉鎖していないイヌを用いた最長 39 週間の反復投与毒性試験において、30mg/kg/日以上で 28 日間投与したマウスの大腿骨、脛骨及びイヌの肋骨に骨端軟骨の異形成が認められた<sup>43)</sup>。また、マウスでは 10mg/kg/日以上 26 週間投与したときに切歯に病理学的変化、30mg/kg/日以上では不正咬合、歯の欠損又は破折等の歯科病変が認められた。

骨端軟骨の異形成は VEGFR 阻害作用を有する血管新生阻害剤に共通の影響と考えられ、歯科病変も VEGFR 阻害作用に関連したものと考えられる。臨床においては、活発な成長期にない成人患者では安全性上の問題はないと考えられるが、小児・若齢患者への影響が考えられ、また、本剤の小児に対する安全性は確立されていないことから、「その他の注意」として注意喚起することとした。

15.2.2 反復投与毒性試験において、雄マウス及びイヌで精巣及び精巣上体の重量減少、萎縮又は変性、精子減少、異型精子等が、雌では性成熟遅延、黄体数の減少又は消失、子宮の重量減少及び萎縮等が認められた。これらの試験結果から生殖機能に障害を及ぼす可能性が示唆された<sup>43)</sup>。  
[9.4、9.5 参照]

<解説>

マウス及びイヌを用いた最長 39 週間の反復投与毒性試験において、精巣への影響として、雄マウスでは、14 日以上の試験で器官重量の減少が認められ、また、28 日間反復投与毒性試験では 250mg/kg/日の投与で両側性の精巣の萎縮又は変性が認められた<sup>43)</sup>。さらに、100mg/kg/日以上で 13 週間以上投与したときに、精細管中の精子減少や精巣上体管腔内における異型精子の発現が認められた。イヌでは、100mg/kg/日で 28 日間投与した雄において、精巣に多核巨細胞の発現頻度の増加が認められた。また、39 週間投与により、3mg/kg/日以上雄で精巣重量の減少、精巣萎縮及び変性並びに合胞体細胞が認められた。一方、雌の生殖器官への影響が卵巣にみられ、10mg/kg/日以上投与した雌マウス及びイヌにおいて黄体数の減少又は消失が認められた。また、雌マウスに 100mg/kg/日以上で 13 週間以上投与したとき、子宮の重量減少、小型化及び萎縮が認められた。これらの試験結果から、本剤が生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されたことから、「その他の注意」として注意喚起することとした。

15.2.3 受胎能試験において、雌マウスで受胎率及び胚生存率の低下が認められており、本試験結果から妊孕性低下の可能性が示唆された<sup>43)</sup>。 [9.4、9.5 参照]

<解説>

マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、雌マウスでは、30mg/kg/日以上群で用量依存的な受胎率及び胚生存率の低下が認められ<sup>43)</sup>、本剤による妊孕性低下の可能性が示唆されたことから、「その他の注意」として注意喚起することとした。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 安全性薬理試験<sup>44)</sup>

中枢神経系、心血管系及び呼吸器系、並びに胃腸管系についての安全性薬理試験の結果を以下に示す。

評価対象となる組織	動物種/系統 (動物数又は群)	投与方法	投与量又は濃度	特記すべき所見	
中枢神経系 (Irwin 法)	CD-1 マウス (雄 4)	経口	0、3、10、30mg/kg (単回投与)	全用量：行動、自発運動、生理学的状態、体温の変化、死亡及び投与関連の毒性なし。	
心電図 テレメ トリー  心 血 管 系	hERG 試験	HEK293 細胞	<i>in vitro</i> 3 $\mu$ mol	hERG 電流阻害率=7.0 $\pm$ 0.6% (平均値 $\pm$ SEM) IC <sub>50</sub> >3 $\mu$ mol (1159ng/mL)	
	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	1、3、10、30 $\mu$ mol (N-グルクロン酸抱合体)	hERG 電流阻害作用なし。 IC <sub>50</sub> >30 $\mu$ mol (17000ng/mL)	
	HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	0.002-200 $\mu$ mol (スルホキシド代謝物)	hERG への結合親和性： Ki >79 $\mu$ mol/L (32000ng/mL)	
	心電図 テレメ トリー	C57/BL6 マウス (雄 3/群)	経口	0、3、30、100 mg/kg/日 (反復投与)	30mg/kg/日以上：血圧上昇 (6~9%又は8~12mmHg)
	C57/BL6 マウス (雄 3~6/群)	経口	0、30mg/kg/日 (反復投与)	30mg/kg/日：血圧上昇 (溶媒対照群と比較して最大 20%又は 22mmHg)、心拍数の変動あり。これらの変化は休薬後 3 日には回復傾向を認めた。	
	Wister ラット (雄 9~11/群)	経口	0、100、300、500 mg/kg/日 (反復投与)	300mg/kg/日以上：軽度の収縮期血圧上昇 (溶媒対照群と比較して最大で 5%又は 6 mmHg)、血圧及び心拍数のピーク時間の変動あり。これらの変化は休薬後 48 時間以内に正常に戻った。	
	無麻酔ビーグル (雄 1/雌 3)	経口	0、3、10、30mg/kg (単回投与)	全用量：本薬投与関連の動脈血圧及び心拍数の変化なし。	
無麻酔ビーグル (雄 6/群)	経口	0、10、50、150 mg/kg/日 (反復投与)	全用量：3 日間の投与期間中に動脈血圧パラメータの上昇及び心拍数の減少傾向がみられた。血漿中濃度の個体間/個体内変動が大きいため、本薬投与との関連性の結論は得られず。		
呼吸器系	Wister ラット (雄 8/群)	経口	0、50、250、500mg/kg (単回投与)	全用量：正常な変動を超えると考えられる呼吸数、1 回換気量及び毎分換気量の変化なし。	
胃腸管系	CD-1 マウス (雄 10/群)	経口	0、3、10、30mg/kg (単回投与)	全用量：胃腸管運動に影響なし。	
	Wister ラット (雄 10/群)	経口	0、5、10、30mg/kg (単回投与)	全用量：胃内容排出増加が認められた。	

### (3) その他の薬理試験

アキシチニブの副次的薬理作用について、一般的に用いられる受容体又はイオンチャネルに対する放射性リガンド置換アッセイにより評価した。

軽度の結合能がアデノシン A<sub>2A</sub> (Ki 値 : 2.76 μmol)、ムスカリン性 M<sub>2</sub> (Ki 値 : 2.23 μmol) 及びニューロペプチド Y<sub>2</sub> (IC<sub>50</sub> 値 : 10 μmol) の受容体に認められた。副次的機能アッセイにおいて、本薬の 30 μmol までの濃度では、A<sub>2A</sub>、M<sub>2</sub> 及び Y<sub>2</sub> 受容体に対する作用は認められなかった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>45)</sup>

(マウス、イヌ)

各動物における概略の致死量は下表のとおりである。

動物種/系統 (性別及び動物数/群)	投与方法/ 投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
CD-1 マウス (雌雄各 5)	経口/ 2000	>2000
ビーグル犬 (雌雄各 3/群)	経口/ 0、500、1000、2000	>2000

(2) 反復投与毒性試験<sup>43)</sup>

(ラット、イヌ)

反復毒性試験の結果を以下に示す。

動物種/系統 (性別及び 動物数/群)	投与経路 及び 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	所見・症状
CD-1 マウス (雌雄各 16/群)	経口 28 日間	10、30、250	10	30mg/kg/日以上：平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球容積の増加、骨端軟骨板肥厚。 250mg/kg/日：体重増加量の減少、網状赤血球数・比率の増加、胸腺重量、精巣、精巣上体重量の減少、精巣の萎縮/変性、黄体消失、アルカリホスファターゼの増加。
CD-1 マウス (雌雄各 15/群)	経口 13 週間 <sup>a</sup> /26 週間	10、30、100、 250	NA	10mg/kg/日以上：歯科病変、黄体数減少。 30mg/kg/日以上：活動性低下、円背位、削瘦、粗毛、盲腸粘膜の過形成/炎症、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球容積値の増加、肝細胞・脾臓の色素沈着。 100mg/kg/日以上：死亡、赤血球数、網状赤血球数・比率、胸腺・脾臓リンパ球の減少、骨端軟骨板肥厚、精巣重量減少、精子、子宮重量の減少、異型精子、子宮萎縮。 250mg/kg/日：体重・摂餌量、脾臓重量の減少。
ビーグル犬 (雌雄各 4/群)	経口 28 日間	10、30、100	NA	10mg/kg/日以上：体重・摂餌量の減少、糞便異常、口腔粘膜の充血/慢性活動性炎症、黄体消失、小卵胞。 30mg/kg/日以上：口腔粘膜・舌の炎症/潰瘍、胃粘膜の出血/炎症、小腸・大腸出血、胃血管のフィブリノイド壊死、骨端軟骨板肥厚、網状赤血球数・比率の減少、胸腺重量、下垂体重量、胸腺リンパ系細胞、チモーゲン顆粒の減少、コレステロール、トリグリセリドの増加、脾臓腺房細胞の増生・アポトーシス。 100mg/kg/日：死亡、脱水、削瘦、活動性低下、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、アラニンアミノトランスフェラーゼの増加、骨髄細胞減少、精巣の多核巨細胞。
ビーグル犬 (雌雄各 4/群)	経口 13 週間 <sup>b</sup> /26 週間	1、3、6、10	6	10mg/kg/日：体重・摂餌量の減少、糞便異常、削瘦、骨髄赤芽球系細胞減少、脾臓チモーゲン顆粒減少、胸腺リンパ組織萎縮、胃細動脈の炎症/フィブリノイド壊死。
ビーグル犬 (雌雄各 4/群)	経口 39 週間 <sup>c</sup>	1、3、6	雄：1 雌：6	3mg/kg/日以上：精巣変性/萎縮、合胞体細胞。 6mg/kg/日：精巣上体の精子減少。

NA：無毒性量は得られていない。

a：対照群、30、100、250mg/kg/日群では13週間投与+4週間回復の群の評価も行った（雌雄各10/群）。

b：対照群、6、10 mg/kg/日群では13週間投与+4週間回復期間の群の評価も行った（雌雄各3/群、対照群は雌雄各2群）。

c：対照群、3、6mg/kg/日群では39週間投与+8週間回復期間の群の評価も行った（雌雄各3/群、対照群は雌雄各2/群）。

### (3) 遺伝毒性試験<sup>46)</sup>

*in vitro* 遺伝毒性試験では、代謝活性化の非存在下及び存在下のいずれにおいても、細菌における変異原性及びヒト末梢血リンパ球における染色体構造異常誘発能は認められなかった。ヒト末梢血リンパ球においては *in vitro* で倍数性が認められた。マウスにおける *in vivo* 小核試験では、異数性誘発メカニズムによる小核形成が示唆された。

### (4) がん原性試験

がん原性試験は実施していない。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（マウス）<sup>47)</sup>

雄の CD-1 マウス（22 匹/群）に溶媒又はアキシチニブを 10、30 又は 100mg/kg/日 で、交配開始前 70 日間以上及び交配期間終了時まで経口投与した。また、雌の CD-1 マウス（22 匹/群）に溶媒又はアキシチニブを 30、100 又は 250mg/kg/日 で、交配開始前 15 日間、交配期間中及び妊娠 7 日まで投与した。

雄では、いずれの用量においても、アキシチニブ投与に関連した一般状態所見、剖検所見又は体重への影響は認められなかった。100mg/kg/日 群で、精巣の絶対重量及び相対重量の統計学的に有意な減少を示した。いずれの用量においても交尾能及び受胎能への影響はみられなかったが、30mg/kg/日 以上の雄で精子密度又は精子数の減少が認められた。雌では胚損失による二次的な変化と考えられる対照と比較した母動物の体重増加量の減少傾向又は有意な減少が、100mg/kg/日 以上の群の妊娠 0～8 及び 8～10 日、並びにすべての投与群で投与期間終了後（妊娠 10～14 及び 8～14 日）及び妊娠期間全体（妊娠 0～14 日）に認められた。30mg/kg/日 以上で受胎能及び胚生存率が用量依存的に低下した。

本試験における生殖能に関する無毒性量は、雌で 10mg/kg/日、雄で 30mg/kg/日 未満と判断された。

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験（マウス）<sup>39)</sup>

雌の CD-1 マウス（22 匹/群）に溶媒又はアキシチニブを 0.3、1 又は 3mg/kg/日 で妊娠 6～17 日に経口投与した。

一般状態所見、剖検所見、体重、体重増加量又は摂餌量には、3mg/kg/日 まで投与に関連した影響は認められなかった。胎児観察では、3mg/kg/日 群の雌の胎児体重の対照群と比較した有意な減少が認められた。また、3mg/kg/日 群で口蓋裂並びに骨格変異である上後頭骨の不完全骨化や尾椎、後肢足根骨及び後肢趾節骨の可逆的な骨化遅延の発現頻度の増加が認められた。

本試験における母動物に対する無毒性量は 3mg/kg/日、胚・胎児発生への影響に関する無毒性量は 1 mg/kg/日 と判断された。

#### 3) 出生前及び出生後の発生母胎の並びに機能に関する試験

アキシチニブは進行がんである腎細胞癌の患者の治療を目的とした医薬品であることから、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（ICH S9）の記載に基づき、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。



(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性<sup>46)</sup>

in vitro 光毒性試験

*in vitro* 3T3 線維芽細胞ニューtralレッド取り込み (NRU) 試験では、150  $\mu$ g/mL までの濃度において、照射及び非照射条件下での平均細胞生存率は同程度であった。150  $\mu$ g/mL では UVA 光の存在下で細胞生存率は有意に低下(80%未満)したが、平均生存率は UVA 光非存在下で 83%、UVA 光存在下で 78%と同程度であった。

in vivo 光毒性試験

Cr1:SKH1 ヘアレスマウス (雌 6 匹/群) に溶媒又はアキシチニブを 3、30 及び 100mg/kg で単回経口投与し、投与約 60 分後から約 30 分間最少紅斑量 (minimal erythema dose) で UV 照射し、一般状態及び照射部位の皮膚反応を観察した。

100mg/kg までの用量では死亡や本薬投与に関連した一般状態所見及び体重減少はみられなかった。陽性対照群では紅斑、浮腫及び疥癬が認められたが、アキシチニブ投与群では 100mg/kg まで光毒性を示す皮膚反応は認められなかった。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

有効成分：劇薬

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること。

### 2. 有効期間

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：ソラフェニブトシル酸塩、スニチニブリンゴ酸塩、テムシロリムス、エベロリムス

### 7. 国際誕生年月日

2012年1月27日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
インライタ錠 1mg	2012年6月29日	22400AMX00737	2012年8月28日	2012年8月30日
インライタ錠 5mg	2012年6月29日	22400AMX00738	2012年8月28日	2012年8月30日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2012年6月29日～2020年6月28日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
インライタ錠 1mg	4291027F1029	4291027F1029	121833601	622183301
インライタ錠 5mg	4291027F2025	4291027F2025	121834301	622183401

14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：海外第 I 相臨床試験（進行性固形癌 0010 試験） [L20120409008]
- 2) 社内資料：国内第 I 相臨床試験（進行性固形癌 1022 試験） [L20120409007]
- 3) 社内資料：第Ⅲ相国際共同試験（腎細胞癌） [L20120329014]
- 4) 社内資料：国内第 II 相試験（腎細胞癌） [L20120329015]
- 5) 社内資料：サイトカイン抵抗性の転移性腎細胞癌患者を対象とした海外第 II 相試験 [L20120402024]
- 6) 社内資料：ソラフェニブ抵抗性の転移性腎細胞癌患者を対象とした海外第 II 相試験 [L20120402025]
- 7) 社内資料：第Ⅲ相国際共同試験（B9991003 試験）
- 8) 社内資料：国内第 I 相臨床試験（進行性固形癌 1044 試験） [L20120402006]
- 9) Morabito, A. et al.: *Oncologist* 11(7):753, 2006 (PMID: 16880234) [L20080221124]
- 10) Zbar, B. et al.: *Nature* 327(6124):721, 1987 (PMID: 2885753) [L20120628004]
- 11) Gnarr, JR. et al.: *Nat Genet* 7(1):85, 1994 (PMID: 7915601) [L20120628003]
- 12) Brown, LF. et al.: *Kidney Int* 42(6):1457, 1992 (PMID: 1474780) [L20120628005]
- 13) Takahashi, A. et al.: *Cancer Res* 54(15):4233, 1994 (PMID: 7518352) [L20120628006]
- 14) Schraml, P. et al.: *J Pathol* 196(2):186, 2002 (PMID: 11793370) [L20120628007]
- 15) Nicol, D. et al.: *J Urol* 157(4):1482, 1997 (PMID: 9120987) [L20120628008]
- 16) 社内資料：薬効薬理試験 [L20120329016]
- 17) 社内資料：種々の細胞における RTK リン酸化阻害 (*in vitro*) [L20120402011]
- 18) 社内資料：VEGFR シグナル伝達の阻害 (*in vitro*) [L20120409015]
- 19) 社内資料：代謝物の薬理作用 [L20120329010]
- 20) 社内資料：ラット発生モデルにおける VEGFR-2 のリン酸化（ラット） [L20120402012]
- 21) 社内資料：M24met ヒト異種移植腫瘍における VEGFR-2 リン酸化（マウス） [L20120402013]
- 22) 社内資料：C6 神経膠芽腫モデルにおける PDGFR- $\beta$  活性の阻害（ラット） [L20120409016]
- 23) 社内資料：RIP-Tag2 モデルにおける血管系の変化（マウス） [L20120402015]
- 24) Inai, T. et al.: *Am J Pathol* 165(1):35, 2004 (PMID: 15215160) [L20111109025]
- 25) Mancuso, MR. et al.: *J Clin Invest* 116(10):2610, 2006 (PMID: 17016557) [L20111109024]
- 26) 社内資料：マウス腫瘍モデルにおける抗腫瘍活性（マウス） [L20120402016]
- 27) 社内資料：有効性の持続時間および VEGFR 阻害作用の寄与（マウス） [L20120409014]
- 28) 社内資料：標的阻害濃度および薬理学的有効濃度 [L20120409021]
- 29) 社内資料：国内第 I 相試験（単回投与） [L20120329003]
- 30) 社内資料：国内第 I 相試験（反復投与） [L20120329004]
- 31) 社内資料：海外最終製剤食事の影響試験（外国人データ） [L20120329006]
- 32) 社内資料：外国人健康男性における絶対バイオアベイラビリティ試験（外国人データ） [L20120402009]
- 33) 社内資料：*in vitro* 蛋白結合率、血球移行率 [L20120329007]
- 34) 社内資料：*in vitro* における代謝に関わる分子種の同定 [L20120329008]
- 35) 社内資料：放射性標識体投与試験 [L20120329009]
- 36) 社内資料：肝機能低下患者試験 [L20120329013]
- 37) Pugh, RN. et al.: *Br J Surg* 60(8):646, 1973 (PMID: 4541913) [L20000131049]
- 38) 社内資料：腎機能低下患者母集団解析（日本人および外国人データ） [L20120402008]
- 39) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験 [L20120329011]
- 40) 社内資料：ケトコナゾールとの相互作用試験（外国人データ） [L20120329012]
- 41) 社内資料：リファンピシンとの相互作用試験（日本人および外国人データ） [L20120203003]
- 42) Pithavala, Y.K. et al.: *Invest New Drugs* 30(1): 273, 2012 (PMID: 20740300) [L20120329001]
- 43) 社内資料：反復投与毒性試験 [L20120329002]

- |                                      |                |
|--------------------------------------|----------------|
| 44) 社内資料：安全性薬理試験                     | [L20120402017] |
| 45) 社内資料：単回投与毒性試験                    | [L20120402018] |
| 46) 社内資料：毒性試験                        | [L20120402020] |
| 47) 社内資料：受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験（マウス） | [L20120402019] |

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

2012年8月現在、米国、スイス、カナダ及びオーストラリアで承認されている。

国名	米国
会社名	Pfizer Inc.
販売名	INLYTA
剤形・規格	1 mg錠、5 mg錠
発売年	2012年
効能・効果	一次治療（全身治療）に抵抗性を示した進行腎細胞癌
用法・用量	INLYTAの推奨開始経口用量は5mg 1日2回である。INLYTAは食事に関係なく、約12時間の間隔で投与する。  <u>用量調節ガイドライン</u> 個々の患者の安全性と忍容性に基づく投与量の増減が推奨される。 治療コース中に2週連続でグレード2 [有害事象共通用語規準 (CTCAE) による] を超える副作用がない INLYTA に忍容な患者で、かつ正常血圧であり、降圧薬を投与されていない患者では、増量が可能である。5 mg 1日2回から増量が推奨される場合、7mg 1日2回に増量することができ、その後、同様の基準で、10mg 1日2回に増量することができる。 治療コース中の副作用のコントロールには、INLYTAの一時的又は永続的な中止及び/又は減量が必要とされることがある。5 mg 1日2回から減量が必要な場合、推奨用量は3mg 1日2回となる。さらに減量が必要な場合、推奨用量は2mg 1日2回となる。

(2020年6月)

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

#### 4. 効能又は効果

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

#### 6. 用法及び用量

通常、成人にはアキシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回10mg 1日2回まで増量できる。

##### 増量及び減量基準

1回5mg 1日2回、2週間連続投与し、本剤に忍容性が認められる場合には、1回7mg 1日2回投与に増量することができる。連続2週間投与して本剤に忍容性が認められる場合には、更に最大1回10mg 1日2回に増量することができる。副作用がみられた場合は、必要に応じて、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合は、副作用の症状、重症度等に応じて、1回3mg 1日2回、又は1回2mg 1日2回に減量すること。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリアの分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 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 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（マウス 3mg/kg/日）において胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている。

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の母乳中への移行は不明である。

出典	内容
米国の添付文書 (2020年6月)	<p><b>Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u> Based on findings in animal studies and its mechanism of action, INLYTA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available human data to inform the drug-associated risk. In developmental toxicity studies, axitinib was teratogenic, embryotoxic and fetotoxic in mice at exposures lower than human exposures at the recommended starting dose (see Data). Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. However, the background risk in the United States (U.S.) general population of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p><b>Lactation</b> <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of axitinib in human milk, or its effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from INLYTA, advise lactating women not to breastfeed during treatment and for 2 weeks after the final dose.</p> <p><b>Females and Males of Reproductive Potential</b> <u>Pregnancy Testing</u> Based on findings in animal studies, INLYTA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with INLYTA.</p> <p><u>Contraception</u> <i>Females</i> INLYTA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with INLYTA and for 1 week after the last dose. <i>Males</i> Based on findings in animal studies, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 1 week after the last dose.</p> <p><u>Infertility</u> Females and Males Based on findings in animals, INLYTA may impair fertility in females and males of reproductive potential.</p>
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	分類 : D (2020年6月)  <参考 : 分類の概要> オーストラリアの分類 : D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.



## (2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年6月)	<b>Pediatric Use</b> The safety and efficacy of INLYTA in pediatric patients have not been studied. Toxicities in bone and teeth were observed in immature mice and dogs administered oral axitinib twice daily for 1 month or longer. Effects in bone consisted of thickened growth plates in mice and dogs at $\geq 15$ mg/kg/dose (approximately 6 and 15 times, respectively, the systemic exposure (AUC) in patients at the recommended starting dose). Abnormalities in growing incisor teeth (including dental caries, malocclusions and broken and/or missing teeth) were observed in mice administered oral axitinib twice daily at $\geq 5$ mg/kg/dose (approximately 1.5 times the AUC in patients at the recommended starting dose). Other toxicities of potential concern to pediatric patients have not been evaluated in juvenile animals.
英国のSPC (2019年11月)	The safety and efficacy of Inlyta in children and adolescents < 18 years have not been established. No data are available.

---

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし

**文献請求先・製品情報お問い合わせ先**

---

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

**製造販売(輸入)**

---

ファイザー株式会社  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

