

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

電子化された添付文書改訂のお知らせ （「使用上の注意」改訂のお知らせ）

2021-No.8

2021年8月

武田薬品工業株式会社

抗悪性腫瘍剤／キナーゼ阻害剤

劇薬 処方箋医薬品^(注) 薬価基準収載

カボメティクス[®]錠 20mg・60mg

カボザンチニブリンゴ酸塩錠

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の電子化された添付文書（以下、電子添文）につきまして、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（以下、腎細胞癌）」に係る用法及び用量の製造販売承認事項一部変更承認の取得に伴い、使用上の注意等の記載内容を改訂しましたのでお知らせいたします。

ご使用に際しては、電子添文の各項を十分ご覧くださいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって、副作用等の治療上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRまでできるだけ速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

記

電子添文改訂の概要

項	改訂内容
5. 効能又は効果に関連する注意	(変更)「腎細胞癌」における患者選択に関する注意事項 (追加)「17. 臨床成績」の参照先
6. 用法及び用量	(追加) ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、ニボルマブ）と併用する場合の用法及び用量
7. 用法及び用量に関連する注意	(追加) ニボルマブと併用する場合における副作用発現時の用量調節基準
11. 副作用	(変更)「腎細胞癌」の臨床試験（ニボルマブ併用）における副作用発現状況を反映（発現頻度の変更）
16. 薬物動態	(変更) 本剤の承認用量に関する注釈
17. 臨床成績	(追加)「腎細胞癌」の臨床試験（ニボルマブ併用）の成績 (追加)「5. 効能又は効果に関連する注意」の参照先
23. 主要文献	(追加)「腎細胞癌」の臨床試験（ニボルマブ併用）の成績

詳細は次ページ以降をご覧ください。

流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数が必要ですので、すでにお手元にある製品のご使用に際しては、本お知らせにご案内申し上げます改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

◆ 使用上の注意の改訂

「5. 効能又は効果に関連する注意」の項の「腎細胞癌」における患者選択に関する注意事項を変更しました。また、「17. 臨床成績」の参照先を追記しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後	改訂前
5. 効能又は効果に関連する注意 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 （記載略） 5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、 本剤の有効性及び安全性を十分に理解 した上で、適応患者の選択を行うこと。 特に、前治療歴がない患者への本剤単 独投与については、他の治療の実施につ いても慎重に検討すること。[17.1.1-17.1.4 参照] 〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝 細胞癌〉 （記載略） 5.5 臨床試験の対象となった患者の前治療 歴、肝機能障害の程度等について、 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、 本剤の有効性及び安全性を十分に理解 した上で、適応患者の選択を行うこと。 [17.1.5、17.1.6 参照]	5. 効能又は効果に関連する注意 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 （記載略） 5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、 本剤の有効性及び安全性を十分に理解 した上で、適応患者の選択を行うこと。 特に、前治療歴がない患者への投与につ いては、本剤以外の治療の実施につ いても慎重に検討すること。 〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝 細胞癌〉 （記載略） 5.5 臨床試験の対象となった患者の前治療 歴、肝機能障害の程度等について、 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、 本剤の有効性及び安全性を十分に理解 した上で、適応患者の選択を行うこと。

部：追記、部：削除

改訂理由

「腎細胞癌」に係る用法及び用量の製造販売承認事項一部変更承認の取得に伴い、当該注意喚起の対象を本剤単独投与に限定しました。また、5.2 項及び 5.5 項のそれぞれに「17. 臨床成績」の参照先を追記しました。

◆ 使用上の注意以外の改訂

「6. 用法及び用量」の項にニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量を追記しました。また、表形式の記載に変更しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後			改訂前
6. 用法及び用量			6. 用法及び用量
販売名	効能又は効果	用法及び用量	通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
カボメティクス錠 20mg	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回40mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
	がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌	通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	
カボメティクス錠 60mg	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌	通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	

部：追記

改訂理由

「腎細胞癌」に係る用法及び用量の製造販売承認事項一部変更承認の取得に伴い、新たな承認内容を追記しました。また、製剤ごとの承認内容が明確になるよう、表形式の記載に変更しました。

◆ 使用上の注意の改訂

「7. 用法及び用量に関連する注意」の項にニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合における副作用発現時の用量調節基準を追記しました。
また、他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する注意喚起の対象をがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌に限定しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後			改訂前	
7. 用法及び用量に関連する注意			7. 用法及び用量に関連する注意	
<u>＜効能共通＞</u>			7.1他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。	
7.1食後に本剤を投与した場合、Cmax 及び AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1 参照]			7.2食後に本剤を投与した場合、Cmax 及び AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1 参照]	
7.2副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。			7.3副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。	
減量・中止する場合の投与量			減量・中止する場合の投与量	
減量レベル	投与量		減量レベル	投与量
	<u>本剤単独投与の場合</u>	<u>ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合</u>	通常投与量	60mg/日
通常投与量	60mg/日	<u>40mg/日</u>	1段階減量	40mg/日
1段階減量	40mg/日	<u>20mg/日</u>	2段階減量	20mg/日
2段階減量	20mg/日	<u>20mg/日を隔日投与</u>	中止	20mg/日で忍容不能な場合、投与を中止する。
中止	20mg/日で忍容不能な場合、投与を中止する。	<u>20mg/日の隔日投与で忍容不能な場合、投与を中止する。</u>		

（次頁に続く）

改訂後			改訂前	
副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安			副作用発現時の休薬、減量又は中止基準の目安	
副作用	程度 ^{注)}	処置	Grade ^{注)}	処置
ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用投与下の肝機能障害	ALT 若しくはASTが基準値上限の3倍超5倍以下に増加、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超3倍以下の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで1段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。	Grade 2 の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで1段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量可）。
	ALT 又はASTが基準値上限の5倍超8倍以下に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以下の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで1段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量可）。
	ALT 若しくはASTが基準値上限の8倍超、又はALT 若しくはASTが基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超の場合	投与を中止する。	Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1段階減量した用量から開始する（休薬前の用量まで再増量不可）。

注) Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 に準じる。

（次頁に続く）

改訂後			改訂前
上記以外の副作用	Grade 2 の場合	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで 1 段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する(単独投与の場合は休薬前の用量まで再増量可)。	
	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで 1 段階ずつ減量又は休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する(単独投与の場合は休薬前の用量まで再増量可)。	
	Grade 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与を再開する際には、1 段階減量した用量から開始する(休薬前の用量まで再増量不可)。	
注) Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 に準じる。			

(次頁に続く)

改訂後	改訂前
7.3 20mg 錠と 60mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、60mg を投与する際には 20mg 錠を使用しないこと。 <u>〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉</u> 7.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。	7.4 20mg 錠と 60mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、60mg を投与する際には 20mg 錠を使用しないこと。
部：追記、部：削除	

改訂理由

「腎細胞癌」に係る用法及び用量の製造販売承認事項一部変更承認の取得に伴い、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用する場合における副作用発現時の用量調節基準を追記しました。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する注意喚起の対象をがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌に限定しました。

◆ 使用上の注意の改訂

「11. 副作用」の項に「腎細胞癌」の臨床試験（ニボルマブ併用）における副作用発現状況を反映しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後	改訂前
11. 副作用 （記載略） 11.1 重大な副作用 11.1.1 消化管穿孔（<u>0.9%</u>）、瘻孔（<u>0.7%</u>） [9.1.2 参照] 11.1.2 出血（<u>7.7%</u>） 消化管出血（<u>0.9%</u>）、脳出血（<u>0.2%</u>）等の出血があらわれることがある。[9.1.4、9.1.5 参照] 11.1.3 血栓塞栓症（<u>4.1%</u>） 肺塞栓症（<u>1.7%</u>）、深部静脈血栓症（<u>0.7%</u>）、虚血性脳卒中（0.2%）等の血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3 参照] 11.1.4 高血圧（<u>32.6%</u>） 高血圧、高血圧クリーゼ（頻度不明）があらわれることがある。（記載略） 11.1.5 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明） （記載略） 11.1.6 顎骨壊死（<u>0.2%</u>） [8.6 参照] 11.1.7 肺炎（0.6%） [8.4 参照] 11.1.8 腎障害（<u>13.6%</u>） 急性腎障害（<u>1.3%</u>）、蛋白尿（<u>8.7%</u>）等の腎障害があらわれることがある。[8.2 参照] 11.1.9 肝不全（0.1%）、肝機能障害（<u>34.8%</u>） 肝不全、AST、ALT 等の上昇を伴う肝機能障害、肝性脳症（<u>0.7%</u>）、胆汁うっ滞性肝炎（0.1%）等があらわれることがある。[8.3 参照]	11. 副作用 （記載略） 11.1 重大な副作用 11.1.1 消化管穿孔（<u>1.0%</u>）、瘻孔（<u>0.8%</u>） [9.1.2 参照] 11.1.2 出血（<u>7.9%</u>） 消化管出血（<u>1.2%</u>）、脳出血（<u>0.1%</u>）等の出血があらわれることがある。[9.1.4、9.1.5 参照] 11.1.3 血栓塞栓症（<u>3.6%</u>） 肺塞栓症（<u>1.3%</u>）、深部静脈血栓症（<u>0.5%</u>）、虚血性脳卒中（0.2%）等の血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3 参照] 11.1.4 高血圧（<u>33.0%</u>） 高血圧、高血圧クリーゼ（頻度不明）があらわれることがある。（記載略） 11.1.5 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明） （記載略） 11.1.6 顎骨壊死（<u>0.1%</u>） [8.6 参照] 11.1.7 肺炎（0.6%） [8.4 参照] 11.1.8 腎障害（<u>12.3%</u>） 急性腎障害（<u>0.6%</u>）、蛋白尿（<u>8.9%</u>）等の腎障害があらわれることがある。[8.2 参照] 11.1.9 肝不全（0.1%）、肝機能障害（<u>31.9%</u>） 肝不全、AST、ALT 等の上昇を伴う肝機能障害、肝性脳症（<u>1.0%</u>）、胆汁うっ滞性肝炎（0.1%）等があらわれることがある。[8.3 参照]

（次頁に続く）

改訂後				改訂前			
11.1.10 骨髄抑制 貧血 (9.2%)、好中球減少 (8.1%)、血小板減少 (13.3%)、リンパ球減少 (2.5%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.7 参照]				11.1.10 骨髄抑制 貧血 (8.9%)、好中球減少 (8.3%)、血小板減少 (14.3%)、リンパ球減少 (3.0%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.7 参照]			
11.1.11 虚血性心疾患 (0.1%)、不整脈 (1.3%)、心不全 (0.2%)				11.1.11 虚血性心疾患 (0.1%)、不整脈 (1.4%)、心不全 (0.1%)			
11.1.12 横紋筋融解症 (0.2%) (記載略)				11.1.12 横紋筋融解症 (0.1%) (記載略)			
11.1.13 間質性肺疾患 (1.4%)				11.1.13 間質性肺疾患 (0.1%)			
11.1.14 手足症候群 (44.3%)				11.1.14 手足症候群 (46.5%)			
11.1.15 創傷治癒遅延 (0.6%) (記載略)				11.1.15 創傷治癒遅延 (0.6%) (記載略)			
11.1.16 重度の下痢 (8.7%)				11.1.16 重度の下痢 (9.7%)			
11.2 その他の副作用				11.2 その他の副作用			
	10%以上	1～10%未満	1%未満		10%以上	1～10%未満	1%未満
消化器	下痢 (57.2%)、食欲減退、悪心、口内炎、嘔吐、腹痛	消化不良、便秘	舌痛	消化器	下痢 (57.2%)、食欲減退、悪心、口内炎、嘔吐、腹痛	消化不良、便秘	舌痛
皮膚	発疹	皮膚乾燥、脱毛、ざ瘡様皮膚炎、毛髪変色、紅斑、過角化		皮膚	発疹	皮膚乾燥、脱毛、ざ瘡様皮膚炎、毛髪変色、紅斑、過角化	
その他	疲労、味覚異常、体重減少、甲状腺機能低下症、発声障害、粘膜の炎症、無力症	浮動性めまい、頭痛、筋痙攣、四肢痛、関節痛、脱水、末梢性ニューロパチー、嚥下障害、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	膿瘍	その他	疲労(43.4%)、味覚異常、体重減少、甲状腺機能低下症、発声障害、粘膜の炎症、無力症	浮動性めまい、頭痛、筋痙攣、四肢痛、関節痛、脱水、末梢性ニューロパチー、嚥下障害、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	膿瘍

部：追記、部：削除

改訂理由

「腎細胞癌」の臨床試験（ニボルマブ併用）（国際共同第3相試験 CA2099ER 試験）の副作用発現状況を反映し、副作用発現頻度を変更しました。

◆ 使用上の注意以外の改訂

「16. 薬物動態」の項の本剤の承認用量に関する注釈を変更しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後	改訂前
16. 薬物動態 （記載略） 注）本剤の承認用量は、<u>単独投与の場合は</u> <u>1 回 60mg、ニボルマブ（遺伝子組換え）</u> <u>との併用投与の場合は 1 回 40mg</u> であ る。	16. 薬物動態 （記載略） 注）本剤の承認用量は、1 回 60mg である。

部：追記

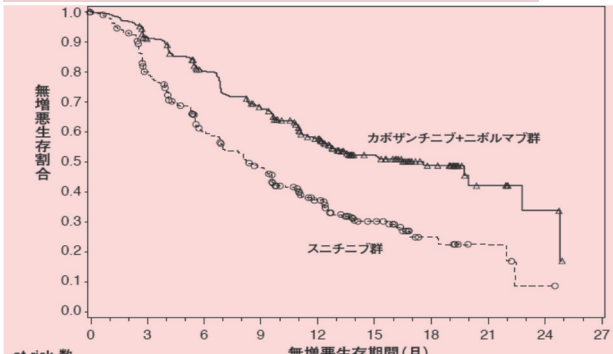
改訂理由

「腎細胞癌」に係る用法及び用量の製造販売承認事項一部変更承認の取得に伴い、新たな承認内容を追記しました。

◆ 使用上の注意以外の改訂

「17. 臨床成績」及び「23. 主要文献」の項に「腎細胞癌」の臨床試験（ニボルマブ併用）の成績を追記しました。また、「5. 効能又は効果に関連する注意」の参照先を追記しました。

【改訂前後表】（改訂部分抜粋）

改訂後	改訂前
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 17.1.1 国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2001 試験） （記載略）[5.2 参照] 17.1.2 海外第Ⅲ相試験（METEOR 試験） （記載略）[5.2 参照] 17.1.3 海外第Ⅱ相試験（CABOSUN 試験） （記載略）[5.2 参照] <u>17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（CA2099ER 試験）</u> <u>化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の</u> <u>淡明細胞型腎細胞癌患者 651 例（日本人患者</u> <u>46 例を含む）を対象とした、本剤（1 日 1</u> <u>回 40mg 投与）及びニボルマブ（240mg を 2 週</u> <u>間間隔投与）の併用投与（323 例）とスニチニ</u> <u>ブ単独投与（1 日 1 回 50mg を 4 週間投与後 2</u> <u>週間休薬、328 例）の無作為化比較試験の結果</u> <u>注6）、主要評価項目である PFS 中央値は、本剤</u> <u>とニボルマブの併用群で 16.6 カ月、スニチニ</u> <u>ブ群で 8.3 カ月であり、層別因子で調整した</u> <u>HR は 0.51 [95%CI: 0.41~0.64、両側 p<0.0001</u> <u>（層別ログランク検定）] であった¹⁵⁾。</u>  at risk 数 カボザンチニブ +ニボルマブ群 323 279 234 196 144 77 35 11 4 0 スニチニブ群 328 228 159 122 79 31 10 4 1 0 Kaplan-Meier 無増悪生存曲線（独立画像評価委員会判定、ITT 集団）	17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 17.1.1 国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2001 試験） （記載略） 17.1.2 海外第Ⅲ相試験（METEOR 試験） （記載略） 17.1.3 海外第Ⅱ相試験（CABOSUN 試験） （記載略） （該当記載なし）

（次頁に続く）

改訂後	改訂前
本剤とニボルマブ併用群で安全性評価対象320例（日本人患者22例を含む）のうち、309例（97%）に副作用が認められた。本剤とニボルマブ併用群の主な副作用は、下痢57%（182例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群38%（122例）、甲状腺機能低下症33%（107例）、高血圧30%（97例）、疲労27%（86例）、ALT増加25%（80例）、AST増加23%（75例）、味覚不全22%（69例）、悪心21%（68例）及び食欲減退20%（65例）であった。[5.2 参照] 注6)データカットオフ日：2020年2月12日	
〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉 17.1.5 国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2003 試験） （記載略）[5.5 参照] 17.1.6 海外第Ⅲ相試験（CELESTIAL 試験） （記載略）[5.5 参照]	〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉 17.1.4 国内第Ⅱ相試験（Cabozantinib-2003 試験） （記載略） 17.1.5 海外第Ⅲ相試験（CELESTIAL 試験） （記載略）
23. 主要文献 15)カボザンチニブリンゴ酸塩の国際共同第Ⅲ相試験成績（社内資料） 以降の番号を繰り下げ	23. 主要文献 （該当記載なし）

部：追記、部：削除

改訂理由

「17. 臨床成績」及び「23. 主要文献」の項に「腎細胞癌」の臨床試験（ニボルマブ併用）（国際共同第3相試験 CA2099ER 試験）の成績を追記しました。また、17.1.1 項～17.1.6 項のそれぞれに「5. 効能又は効果に関連する注意」の参照先を追記しました。

弊社の医療関係者向け情報サイト（<https://www.takedamed.com>）及び医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）に最新の電子添文が掲載されておりますので、ご参照くださいようお願い申し上げます。なお、以下の GS1 コードを「添文アプリ」で読み取ることで最新の電子添文をご確認いただけますので、ご参照くださいようお願い申し上げます。

