Pfizer

**2026年2月改訂（第4版）
*2024年10月改訂
貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注)

011

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤
アキシチニブ錠

インライタ®錠1mg
インライタ®錠5mg
Inlyta® Tablets

	1mg	5mg
承認番号	22400AMX00737	22400AMX00738
販売開始	2012年8月	

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

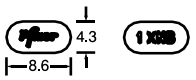
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	インライタ錠1mg	インライタ錠5mg
有効成分	1錠中 アキシチニブ　1.000mg	1錠中 アキシチニブ　5.000mg
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	

3.2 製剤の性状

販売名	外形（mm）			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
インライタ錠1mg				Pfizer 1 XNB	赤色 フィルムコーティング錠
インライタ錠5mg				Pfizer 5 XNB	赤色 フィルムコーティング錠

4. 効能又は効果

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

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10mg1日2回まで増量できる。

7. 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。
7.2 1回5mg1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7mg1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10mg1日2回に増量することができる。
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。

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］
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、11.1.7参照］
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。
8.4 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。［9.1.5、11.1.8参照］
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。
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。
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。［11.1.10参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。［8.1、11.1.1参照］

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、11.1.7参照］

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。［11.1.3、11.1.4参照］

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。

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、11.1.8参照］

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］

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]

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[1)]。[2.2、9.4、15.2.2、15.2.3参照]

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。

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。

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。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4/5で代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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[2)]。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[3)]。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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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 動脈解離（頻度不明）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある[4)]。

***11.1.3 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%）、脳卒中（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]

11.1.4 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]

11.1.5 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。

11.1.6 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。

11.1.7 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]

11.1.8 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]

11.1.9 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。

11.1.10 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]

11.1.11 心不全（頻度不明）

11.1.12 間質性肺疾患（頻度不明）

****11.1.13 急性膵炎**（頻度不明）

腹痛等の症状、膵酵素上昇が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 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、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、口腔知覚不全、口腔内潰瘍形成、舌炎、アフタ性口内炎、胃炎、歯肉炎、変色便、下腹部痛、歯痛、裂肛、嚥下痛、歯の障害、舌障害	
膵臓		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、クレアチニンクリアランス減少、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、アルブミン減少、カルシウム減少	
皮膚	手足症候群（30.4%）、発疹（18.6%）、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、頚部痛、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	悪寒、発熱、γ-GTP増加、疼痛、胸痛、ALP増加、インフル	体重増加、全身健康状態低下、カンジダ感染、粘膜乾燥、温度変化不耐症、乳頭痛、	

	10%以上	1%以上 ～10%未満	1%未満	頻度不明
	減少（13.5%）、 無力症（12.8%）	エンザ様疾患、倦怠感	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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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[5]。

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[5]。［9.4、9.5参照］

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[5]。［9.4、9.5参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

固形癌患者6例に本剤5、7及び10mgを単回投与[注]（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[6]（日本人データ）。

投与量 （mg）		C_{max} （ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$ （ng・h/mL）	t_{max}[a)] （h）	$t_{1/2}$ （h）
5	平均値（CV%）	17.0（ 69.9）	142（85.9）	4.10（3.95，6.02）	4.8（58.9）
7	平均値（CV%）	23.3（ 88.2）	181（80.2）	4.00（0.983,9.88）	5.1（50.9）
10	平均値（CV%）	34.9（114.7）	288（91.1）	4.02（2.05，6.00）	5.9（58.8）

被験者数：6例

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、

CV%：変動係数（%）、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は幾何平均値、$t_{1/2}$は算術平均値

a）中央値（最小値、最大値）

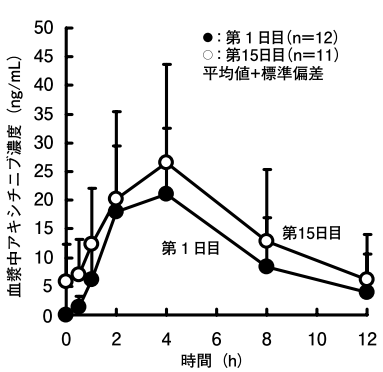
16.1.2 反復投与

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[7]（日本人データ）。

日数 （被験者数）		C_{max} （ng/mL）	AUC τ （ng・h/mL）	t_{max}[a)] （h）	Rac
1日目（n=12）	幾何平均値（CV%）	20.7（45.9）	111（61.4）	3（2,4）	-
15日目（n=11）	幾何平均値（CV%）	27.0（56.1）	150（66.7）	4（1,4）	1.48（32）

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC τ：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_{max}：最高血漿中濃度到達時間、Rac：AUCから算出した累積係数、CV%：変動係数（%）

a）中央値（最小値、最大値）



日本人固形癌患者に本剤1回5mg1日2回投与したときの血漿中アキシチニブ濃度推移（平均値+標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 絶対バイオアベイラビリティ

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58%(45%)であった[8]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

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[注]した。空腹時と比較して、中脂肪食摂取後のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ0.843及び0.895倍、高脂肪食摂取後のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ1.11及び1.19倍であった[9]（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人16例にアキシチニブを静脈内投与[注]（1mg）したときの分布容積の平均値（変動係数）は68L（23%）であった。

アキシチニブの血漿蛋白結合率（平衡透析法、0.2～20μg/mL）に関して、濃度依存性は認められず、99.5%であった（*in vitro*試験）。

アキシチニブ（^{14}C-標識アキシチニブ添加濃度：0.4μg/mL及び4μg/mL）の血液/血漿中濃度比は、0.8であった（*in vitro*試験）[8,10]（外国人データ）。

16.4 代謝

本剤は主にCYP3A4/5、一部はCYP1A2、CYP2C19又はUGT1A1によって代謝される（*in vitro*試験）。［10.参照］

血漿中の主代謝物は、グルクロン酸抱合体及びスルホキシド体であった。*In vitro*試験において、グルクロン酸抱合体及びスルホキシド体のVEGFR-2のリン酸化阻害作用は、未変化体のそれぞれ約1/8000及び1/400倍であった。

健康成人にアキシチニブを静脈内投与[注]（1mg）したときの全身クリアランスの平均値（変動係数）は21L/h（44%）であった[8,11,12]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人男性8例に^{14}C-標識アキシチニブ5mgを単回経口投与したとき、投与後13日までに、投与した放射能の33.5%及び22.0%が、それぞれ糞便及び尿中に回収された。未変化体は糞便中に主な放射能成分として、投与量の12%が回収されたが、尿中には検出されなかった[13]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害を有する被験者における薬物動態

本剤に関して、腎機能低下者を対象にした薬物動態試験は実施していない。

健康成人及び癌患者を対象に母集団薬物動態解析を実施している（590例）。腎機能をCLcr（mL/min）に基づいて90mL/min以上（正常腎機能、381例）、60～89mL/min（軽度腎機能低下、139例）、30～59mL/min（中等度腎機能低下、64例）、15～29mL/min（重度腎機能低下、5例）、15mL/min未満［末期腎疾患（ESRD）1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はそれぞれ14.0、10.7、12.3、7.81及び12.6L/hであり、腎機能低下は本剤のクリアランスにほとんど影響を与えなかった（日本人及び外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害を有する被験者における薬物動態

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[注]した。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[14]（外国人データ）。［9.3.1参照］

注）本剤の承認用法用量は1回5mg1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

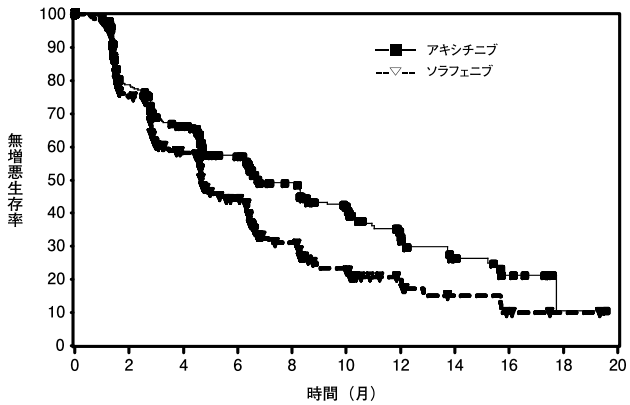
17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（A4061032試験）

一次治療としての全身療法（スニチニブ、ベバシズマブ、テムシロリムス又はサイトカインを含むレジメン）による1レジメンの治療歴のある転移を有する腎細胞癌（淡明細胞癌）患者715例（日本人患者54例を含む）を対象として、アキシチニブ（開始用量として1回5mgを1日2回食後経口投与）とソラフェニブ（1回400mgを1日2回空腹時経口投与）の有効性及び安全性を検討することを目的とした、無作為化、非盲検、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目は無増悪生存期間であり、盲検下で独立効果判定委員会による評価を行った。アキシチニブは主要評価項目である無増悪生存期間においてソラフェニブに対して優越性を示した[15)]。

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[注1,2)]	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[注3)]	<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[注4)]	0.2992	

注1）無作為割付から腫瘍の進行又は死亡（原因を問わない）のいずれかが最初に認められるまでの期間
注2）RECISTに基づいた独立効果判定委員会による評価
注3）ECOGパフォーマンスステータス及び前治療による層別ログランク検定におけるp値（片側）。p値（片側）が0.023未満であれば統計学的に有意差ありとした。
注4）ECOGパフォーマンスステータス及び前治療による層別ログランク検定におけるp値（片側）



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

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

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（B9991003試験）

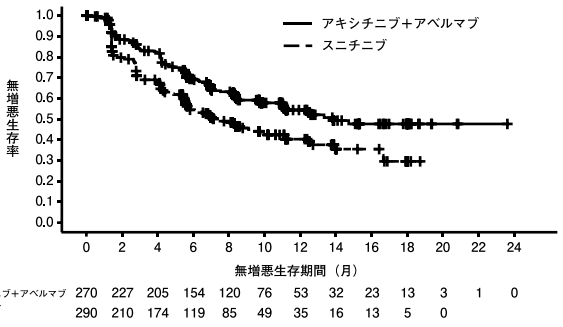
化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（淡明細胞癌）患者886例（日本人患者67例を含む）を対象として、アキシチニブ(開始用量として1回5mgを1日2回経口投与)とアベルマブ(10mg/kgを2週間間隔で静脈内投与)の併用投与とスニチニブ（50mg1日1回を4週間経口投与し、2週間休薬）の有効性及び安全性を比較することを目的とした、無作為化、非盲検、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目はPD-L1陽性※患者における無増悪生存期間及び全生存期間であり、副次評価項目としてPD-L1の発現を問わない全患者における無増悪生存期間及び全生存期間を評価した。事前に計画した中間解析（2018年6月20日データカットオフ）において、アキシチニブとアベルマブの併用投与はPD-L1陽性患者における無増悪生存期間及びPD-L1の発現を問わない全患者における無増悪生存期間のいずれについてもスニチニブに対して統計学的に有意な延長を示した[16)]。

※：腫瘍組織における免疫細胞のPD-L1発現率1%以上

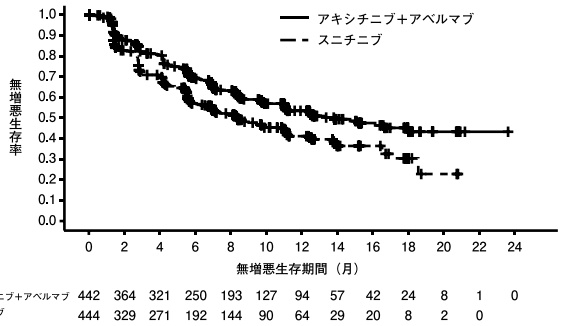
有効性の結果

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[注1)]	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[注2)] (95%信頼区間)	0.61 (0.47, 0.79)		0.69 (0.56, 0.84)	
	p値[注3)]	<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[注2)] (95%信頼区間)	0.82 (0.53, 1.28)		0.78 (0.55, 1.08)	
	p値[注3)]	0.1911		0.0679	

NE：推定不能
注1）独立効果判定に基づく
注2）ECOGパフォーマンスステータス（0、1）及び地域（米国、カナダ/西ヨーロッパ、その他の地域）による層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
注3）ECOGパフォーマンスステータス（0、1）及び地域（米国、カナダ/西ヨーロッパ、その他の地域）による層別ログランク検定におけるp値（片側）



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

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。

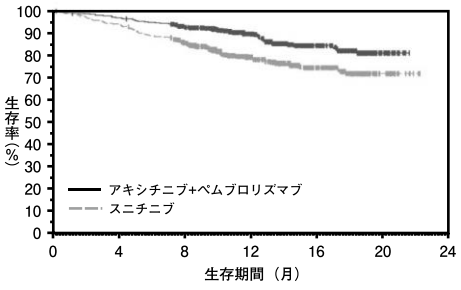
17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426試験）

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（淡明細胞癌）患者861例（日本人患者94例を含む）を対象として、アキシチニブ（開始用量として1回5mgを1日2回経口投与）とペムブロリズマブ（200mgを3週間間隔で静脈内投与）の併用投与の有効性及び安全性を、スニチニブ（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

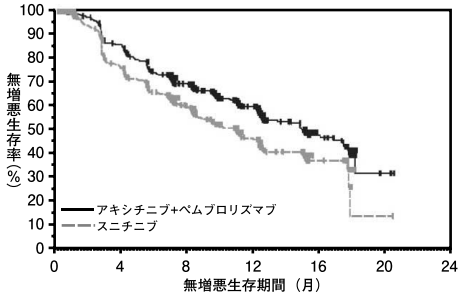
有効性評価項目		アキシチニブ+ペムブロリズマブ（432例）	スニチニブ（429例）
全生存期間[注1]	中央値（月）（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
	ハザード比[注2]（95%信頼区間）	0.53（0.38, 0.74）	
	p値[注3]	0.00005	
無増悪生存期間[注1,4]	中央値（月）（95%信頼区間）	15.1（12.6, 17.7）	11.0（8.7, 12.5）
	ハザード比[注2]（95%信頼区間）	0.69（0.56, 0.84）	
	p値[注3]	0.00012	

NE：推定不能
注1）中間解析時のデータ：2018年8月24日カットオフ
注2）層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
注3）層別ログランク検定におけるp値（片側）
注4）RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定



at risk 数							
アキシチニブ+ペムブロリズマブ	432	417	378	256	136	18	0
スニチニブ	429	401	341	211	110	20	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線



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

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 血管内皮増殖因子受容体（VEGFR-1、VEGFR-2及びVEGFR-3）のリン酸化を阻害し、その下流のシグナル伝達を阻害した[17,18]。

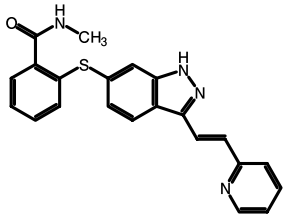
18.1.2 ヒト腫瘍細胞株を移植したマウスにおいて、本薬投与時に腫瘍の血管内皮細胞数の減少及び総血流量の減少が認められた。また、膵島細胞腫瘍が自然発生するRIP-Tag2トランスジェニックマウスにおいて、本薬投与時に腫瘍中の血管新生の抑制が認められた[17,18]。

18.2 抗腫瘍効果

ヒト腎細胞癌由来SN12C細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[17]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アキシチニブ（Axitinib）
化学名：*N*-Methyl-2-({3-[(1*E*)-2-(pyridin-2-yl)ethen-1-yl]-1*H*-indazol-6-yl}sulfanyl)benzamide
分子式：$C_{22}H_{18}N_4OS$
分子量：386.47
性状：アキシチニブは白色～淡黄色の粉末である。*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0.1mol/L塩酸に溶けにくく、水にほとんど溶けない。
化学構造式：



分配係数（logD）：3.5（pH6.5、1-オクタノール/水）

22. 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］

23. 主要文献

1) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.6.6.6） ［L20120329001］
2) 社内資料：ケトコナゾールとの相互作用試験（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.7.2.2.2.3.1） ［L20120329011］
3) 社内資料：リファンピシンとの相互作用試験（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.7.2.2.2.3.2） ［L20120329012］
4) NDBを用いた調査結果の概要（VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価）：https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf
5) 社内資料：反復投与毒性試験（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.6.6.3、2.6.6.9） ［L20120329002］
6) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（単回投与）（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.7.6（A4061044)） ［L20120329003］
7) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（反復投与）（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.7.2.2.2.5.3、2.7.6（A4061022)） ［L20120329004］
8) 社内資料：海外静脈内投与試験（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.7.1.2.2.1、2.7.6（A4061007)） ［L20120329005］
9) 社内資料：海外最終製剤食事の影響試験（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.7.1.2.1.2、2.7.6（A4061053)） ［L20120329006］

10) 社内資料：*in vitro*蛋白結合率、血球移行率（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.6.4.4） [L20120329007]
11) 社内資料：*in vitro*における代謝に関わる分子種の同定（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.7.2.3.4.3、2.6.4.5） [L20120329008]
12) 社内資料：代謝物の薬理作用（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.6.2.2） [L20120329010]
13) 社内資料：放射性標識体投与試験（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.7.2.2.2.1.1、2.7.6（A4061003)） [L20120329009]
14) 社内資料：肝機能低下者試験（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.7.2.3.4.5.5） [L20120329013]
15) 社内資料：第Ⅲ相国際共同試験（腎細胞癌）（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.7.6（A4061032)） [L20120329014]
16) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（B9991003試験）（バベンチオ点滴静注200mg：2019年12月20日承認、CTD2.7.3.3、2.7.6.1）
17) 社内資料：薬効薬理試験（承認年月日：2012年6月29日、CTD2.6.2.2） [L20120329016]
18) Mancuso MR, Davis R, et al.：J Clin Invest.2006；116(10)：2610-2621 [L20111109024]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標