

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本癌治療学会、日本神経内分泌腫瘍研究会、日本膵臓学会、日本臨床腫瘍学会 (50音順)) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；パンキャンジャパン) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	カボザンチニブリンゴ酸塩
	販売名	カボメティクス錠 20mg / カボメティクス錠 60mg
	会社名	武田薬品工業株式会社
	国内関連学会	—
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	治癒切除不能な神経内分泌腫瘍
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	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。
	備考	(特記事項等) <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、)	<u>約 13,00 人</u> <推定方法> 本邦における膵及び消化管神経内分泌腫瘍（以下、「NET」）の有病割合は人口 10 万人あたりそれぞれ 2.69 人及び 6.42 人(合計 9.11 人)と報告されている（治療を受けた患者数に基づく報告 ¹⁾ 。全国癌登録に基づく報告 ²⁾ において、全臓器の NET 患者のうち膵又	

<p>推定方法についても記載する。）</p>	<p>は消化管原発の NET の割合は約 86%であったことを踏まえると、NET 全体の有病割合は人口 10 万人あたり 10.6 人 (9.11 人÷0.86) と算出される。総務省統計局によると日本の人口推計は 1 億 2,340 万人 (2025 年 4 月時点) とされているため、本邦における NET 患者数は 1 万 3,080 人 (12,340 万×10.6÷10 万) と概算される。二次治療としての薬物療法の対象となる患者について、遠隔転移を伴う又は病期 4 の NET 患者の割合が全 NET 患者の 6.0~20.0%¹⁻³⁾、本邦において初回治療として薬物療法が実施された NET 患者は全 NET 患者の 2.9%²⁾と報告されていることを参考に、再発、一次治療後の全身状態の悪化等も考慮し、全 NET 患者における二次治療としての薬物療法の適応となる患者の割合を 10%と仮定した場合、本治療の対象となる患者は約 1,300 人 (13,080×0.1) と算出される。</p>											
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>効能・効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ○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 <p>用法・用量</p> <table border="1" data-bbox="376 1010 1375 2022"> <thead> <tr> <th data-bbox="376 1010 711 1055">販売名</th> <th data-bbox="718 1010 1043 1055">効能・効果</th> <th data-bbox="1050 1010 1375 1055">用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="376 1064 711 1753">カボメティクス錠 20mg</td> <td data-bbox="718 1064 1043 1753">根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</td> <td data-bbox="1050 1064 1375 1753">通常、成人にはカボランチニブとして 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、成人にはカボザランチニブとして 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。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="718 1762 1043 2022">がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌</td> <td data-bbox="1050 1762 1375 2022">通常、成人にはカボザランチニブとして 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。</td> </tr> </tbody> </table>			販売名	効能・効果	用法・用量	カボメティクス錠 20mg	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	通常、成人にはカボランチニブとして 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、成人にはカボザランチニブとして 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、成人にはカボザランチニブとして 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。
販売名	効能・効果	用法・用量										
カボメティクス錠 20mg	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	通常、成人にはカボランチニブとして 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、成人にはカボザランチニブとして 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、成人にはカボザランチニブとして 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。
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>がん薬物療法後に増悪した切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する膵及び膵外を原発とする高又は中分化型 NET 患者を対象にカボザンチニブとプラセボの有効性及び安全性等を比較した海外第Ⅲ相試験におけるプラセボ群の全生存期間（以下、「OS」）の中央値は、膵 NET コホートで 31.1 カ月、膵外 NET コホートで 19.7 カ月であったこと⁴⁾。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>以下の点から、カボザンチニブは欧米等において NET に対する標準的治療に位置づけられていると考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 米国において NET に対して承認されていること • 欧米の診療ガイドラインにおいて NET に対する治療として推奨されていること <p>また、以下の点から、医療環境の違い等を踏まえてもカボザンチニブの国内における有用性が期待できると考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> • NET の治療体系について、既承認薬及びガイドラインにおける推奨治療に明確な国内外差は認められていないこと • NET に対する既承認薬について、カボザンチニブと類似する作用機序を有するスニチニブを含めて、有効性及び安全性の明確な国内外差は認められていないこと • カボザンチニブの有効性及び安全性について、国内既承認の効能・ 		

	効果である腎細胞及び肝細胞癌において、明確な国内外差は認められていないこと
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州	
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕	
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)
米国 6)	販売名 (企業名) CABOMETRYX (Exelixis, Inc.)	
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • 進行腎細胞癌患者 • 進行腎細胞癌に対する一次治療としてのニボルマブとの併用投与 • ソラフェニブによる治療歴のある肝細胞癌患者 • VEGFR 標的治療後に増悪かつ放射線ヨード治療に不応又は不適格の局所進行又は遠隔転移を伴う分化型甲状腺癌患者 (成人又は 12 歳以上の小児) • <u>前治療歴のある切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する高分化型膵神経内分泌腫瘍患者 (成人又は 12 歳以上の小児)</u> • <u>前治療歴のある切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する高分化型膵外神経内分泌腫瘍 (成人又は 12 歳以上の小児)</u>
	用法・用量	CABOMETRYX 錠を cabozantinib カプセルの代わりに用いないこと <u>空腹時 (食事の少なくとも 1 時間前かつ 2 時間後) に服用すること</u> 歯科手術を含む予定手術の少なくとも 3 週間前に休薬すること

			<p>推奨用量：</p> <p><u>60 mg を 1 日 1 回経口投与</u></p> <p>ニボルマブ 240 mg 2 週間間隔投与又は 480 mg 4 週間間隔投与との併用において 40 mg を 1 日 1 回経口投与</p> <p>体重 40 kg 未満かつ 12 歳以上の小児患者においては 40 mg を 1 日 1 回経口投与</p>
		備考	
英国 14)	販売名（企業名）	Cabozantinib Ipsen（Ipsen Pharma）	
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • 中～高リスクの進行腎細胞癌成人患者に対する一次治療としての単独投与 • VEGF 標的療法後の進行腎細胞癌成人患者に対する単独投与 • 進行腎細胞癌成人患者に対する一次治療としてのニボルマブとの併用投与 • ソラフェニブ治療後の肝細胞癌成人患者に対する単独投与 • 放射性ヨード治療に対して不応又は不適応、かつ前治療後に増悪した局所進行又は遠隔転移を有する分化型甲状腺癌成人患者に対する単独投与 • <u>ソマトスタチンアナログ以外の 1 つ以上の前治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有する高分化型膵外又は膵神経内分泌腫瘍成人患者</u> 	
	用法・用量	<p><u>60 mg 1 日 1 回投与</u></p> <p>小児</p> <p>ポピュレーション薬物動態解析に基づくシミュレーションの結果、12 歳以上の小児患者において、体重 40 kg 未満の場合に 40 mg 1 日 1 回投与、体重 40kg 以上の場合に 60 mg 1 日 1 回投与した際の血中曝露量は、成人に 60 mg 1 日 1 回投与した場合の血中曝露量と同程度であった。</p>	
	備考		
独国 15)	販売名（企業名）	CABOMETYX（Ipsen Pharma GmbH）	
	効能・効果	英国と同一	
	用法・用量	英国と同一	

		備考	
	仏国 15)	販売名（企業名）	CABOMETYX（Ipsen Pharma）
		効能・効果	英国と同一
		用法・用量	英国と同一
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし（要望内容について）
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州 16)	販売名（企業名）	CABOMETYX（Ipsen Pty Ltd）
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> • 中～高リスクの進行腎細胞癌成人患者に対する一次治療としての単独投与 • VEGF 標的療法後の進行腎細胞癌成人患者に対する単独投与 • 進行腎細胞癌患者に対する一次治療としてのニボルマブとの併用投与 • ソラフェニブ治療後の肝細胞癌成人患者に対する単独投与 • 放射性ヨード治療に対して不応又は不適応、かつ VEGFR 標的治療後に増悪した局所進行又は遠隔転移を有する分化型甲状腺癌成人及び 12 歳以上の小児患者に対する単独投与 • <u>ソマトスタチンアナログ以外の 1 つ以上の前治療後に増悪した切除不能又は遠隔転移を有する高分化型膵外又は膵神経内分泌腫瘍成人患者</u>
		用法・用量	<u>60 mg 1 日 1 回投与</u>
		備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況
（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
米国	ガイドライン名	
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
	用法・用量	

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン	

		ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

pubmed を用いて検索式（「cabozantinib」 and 「neuroendocrine tumor」 and、ARTICLE TYPE 「clinical trial」）を用いて検索し（2025年5月6日時点）、17の文献が検出された。このうち、16の文献（主な除外理由、甲状腺癌10、褐色細胞腫1、悪性黒色腫2、メルケル細胞癌1、薬物動態1、他の薬剤1）を除く1つの文献（第Ⅲ相試験の報告）に加えて、当該文献において参照されていた文献のうち NET に対するカボザンチニブの臨床試験に関する1つの文献を加えて合計2つの文献を対象とした。

<海外における臨床試験等>

1) Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2025; 392: 633-65⁴⁾, Alliance A021602: Phase III, double-blinded study of cabozantinib versus placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on

prior therapy (CABINET). Ann Oncol 2023; 34 (suppl_2): S1254-35 (LBA53)⁵⁾

がん薬物療法後に増悪した切除不能な局所進行又は遠隔転移病変を有する膵及び膵外を原発とする Grade 1~3 の NET 患者（目標被験者数、膵 NET コホート 185 人、膵外 NET コホート：210 人）を対象に、カボザンチニブとプラセボ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比較非盲検試験（第Ⅲ相、CABINET 試験）が米国の 436 施設で実施された（NCT03375320）。

がん薬物療法歴については、ソマトスタチンアナログ（以下、「SSA」）を除く米国 Food and Drug Administration（以下、「FDA」）によって承認された少なくとも 1 つの薬物療法歴のある患者が対象とされ、当該薬物療法として、原発部位別に以下の基準が設定された。

- 膵 NET：エベロリムス、スニチニブ又はルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu)（以下、「Lu オキシドトレオチド」）
- 消化管 NET：エベロリムス又は Lu オキシドトレオチド
- 肺 NET：エベロリムス

用法・用量は、カボザンチニブ 60 mg 又はプラセボ（いずれも錠剤）を 1 日 1 回空腹時に経口投与し、疾患進行又は許容できない有害事象の出現等まで継続することとされた。また、いずれの群においても試験治療開始前に SSA を 2 カ月以上同一用量で継続されている場合には、当該治療の継続が可能とされた。加えて、試験開始時点ではクロスオーバーは許容されていなかったものの、2020 年 11 月の試験実施計画書の改訂によって、プラセボ群のうち中央判定において疾患進行を認めた患者は、カボザンチニブ投与を行うことが可能とされた。なお、患者登録期間は 2018 年 10 月～2023 年 8 月であった。

主要評価項目は、RECIST v.1.1 に基づく盲検下独立中央判定による無増悪生存期間（以下、「PFS」）とされ、(i) 膵 NET コホート及び (ii) 膵外 NET コホートについて別々に検定を実施することとされた。2 回の中間解析と、最終解析が計画された。解析時点については、1 回目の中間解析は (i) 50 件及び (ii) 55 件、2 回目の中間解析では (i) 99 件及び (ii) 109 件、最終解析は (i) 149 例及び (ii) 165 件の PFS に係るイベントが認められた時点で実施することとされた。また、試験開始時点では中間解析は無益評価を目的としていたものの、試験途中で FDA の指示に基づき、2 回の中間解析それぞれにおいて両側 0.002 の有意水準に基づく有効性の解析を実施することとされた。当該変更に伴い、試験全体の第一種の過誤確率を両側 0.05 に制御するために、最終解析における有意水準は両側 0.046 とされた。

2023 年 5 月に実施された独立データ安全性評価委員会において、(i) 膵 NET コホートの 1 回目の中間解析時点（2022 年 12 月 2 日データカットオフ）及び (ii) 膵外 NET コホートの 2 回目の中間解析時点（2022 年 12 月 13 日データカットオフ）の担当医判定による PFS の結果（(i) ハザード比 [95%信頼区間（以下、「CI」）] 0.25 [0.12, 0.49]、p 値<0.001、(ii) ハザード比 [95%CI]

0.41 [0.27, 0.62]、p 値<0.001) を踏まえ、試験の早期中止が推奨された。その上で、2023年8月24日をデータカットオフとした最終解析の実施、並びに同時点における盲検解除及びクロスオーバーを実施することとされた。

本試験に登録された全被験者（腭 NET コホート 95 人（カボザンチニブ群 64 人、プラセボ群 31 人）、腭外 NET コホート 203 人（カボザンチニブ群 134 人、プラセボ群 69 人））が有効性の評価対象とされ、当該患者のうち治験薬の投与を受けた被験者（腭 NET コホート 94 人（カボザンチニブ群 63 人、プラセボ群 31 人）、腭外 NET コホート 199 人（カボザンチニブ群 132 人、プラセボ群 67 人）が安全性の評価対象とされた。有効性の解析対象における全身治療（SSA を除く）の前治療歴数〔最小値、最大値〕は腭 NET コホート：カボザンチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 3 [1, 9] 及び 2 [1, 7]、腭外 NET コホート：カボザンチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 2 [1.6] 及び 2 [1, 6] であった。

有効性の結果について、最終解析時点における主要評価項目とされた盲検下独立中央判定による PFS の結果は下表のとおりであり、いずれのコホートにおいてもカボザンチニブの優越性が検証された。

PFS（主要評価項目）の最終解析結果（腭 NET コホート）

	カボザンチニブ群	プラセボ群
被験者数	64	31
イベント数	32 (50%)	25 (81%)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.8 [9.2, 18.5]	4.4 [3.0, 5.9]
ハザード比 [95%CI]	0.23 [0.12, 0.42]	
p 値 (両側)	<0.001	

PFS（主要評価項目）の最終解析結果（腭外 NET コホート）

	カボザンチニブ群	プラセボ群
被験者数	134	69
イベント数	71 (53%)	40 (58%)
中央値 [95%CI] (カ月)	8.4 [7.6, 12.7]	3.9 [3.0, 5.7]
ハザード比 [95%CI]	0.38 [0.25, 0.59]	
p 値 (両側)	<0.001	

腭外 NET コホートにおける、原発臓器別の PFS の結果は下表のとおりであり、原発部位別の本薬の有効性が明確に異なる傾向は認められなかった。

原発部位別の PFS

原発部位	ハザード比 [95%CI]
消化管	0.47 [0.28, 0.80]
肺・胸腺	0.17 [0.07, 0.42]

その他	0.13 [0.03, 0.54]
原発不明	0.15 [0.03, 0.67]

前治療歴の無別の PFS の結果は下表のとおりであり、いずれのコホートにおいても各前治療歴の有無にかかわらず有効性が期待できる結果であった。

前治療歴の有無別の PFS の結果（腓 NET コホート）

治療歴の有無		PFS ハザード比 [95%CI]
スニチニブ治療歴	あり	0.27 [0.10, 0.71]
	なし	0.20 [0.10, 0.41]
エベロリムス治療歴	あり	0.18 [0.09, 0.36]
	なし	0.52 [0.16, 1.74]
Lu オキシドトレオチド治療歴	あり	0.29 [0.14, 0.60]
	なし	0.15 [0.06, 0.37]

前治療歴の有無別の PFS の結果（腓外 NET コホート）

治療歴の有無		PFS ハザード比 [95%CI]
エベロリムス治療歴	あり	0.38 [0.23, 0.63]
	なし	0.47 [0.24, 0.91]
Lu オキシドトレオチド治療歴	あり	0.53 [0.32, 0.88]
	なし	0.28 [0.15, 0.54]

副次評価項目とされた OS のハザード比 [95%CI] の結果は、腓 NET コホートで 0.95 [0.45, 2.00]、腓外 NET コホートで 0.86 [0.56, 1.31] であった。なお、試験治療を終了した患者における後治療の実施割合は、腓 NET コホートでは、カボザンチニブ群 51% 及びプラセボ群 62% であり、41% はカボザンチニブ投与にクロスオーバーし、腓外 NET コホートでは、カボザンチニブ群 45%、プラセボ群 67% であり、33% はカボザンチニブ投与にクロスオーバーした。

同様に副次評価項目とされた盲検下独立中央判定による奏効率の結果は、腓 NET コホートでは、カボザンチニブ群 19%、プラセボ群 0%、腓外 NET コホートでは、カボザンチニブ群 5%、プラセボ群 0% であった。

安全性について、各コホート別の結果は以下の通りであった。

- 腓 NET コホート：カボザンチニブ群及びプラセボ群において、全グレードの有害事象は 98% 及び 84%、Grade 3 以上の副作用は 65% 及び 23% に認められた。カボザンチニブ群において認められた頻度の高い Grade 3 又は 4 の副作用は高血圧 (22%)、疲労 (11%)、血栓塞栓症 (11%) であった。Grade 5 の有害事象は認められなかった。
- 腓外 NET コホート：カボザンチニブ群及びプラセボ群において、全グレードの有害事象は 98% 及び 82%、Grade 3 以上の副作用は 62% 及び 27%、Grade

5 の有害事象は 7%及び 6%に認められた。カボザンチニブ群において認められた頻度の高い Grade 3 又は 4 の副作用は高血圧 (21%)、疲労 (13%)、下痢 (11%) であり、因果関係の否定できない Grade 5 の有害事象は、原因の特定されない死亡 2 人、胃出血、心停止各 1 人であった。

2) Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors (pNET). J Clin Oncol 2017; 35: Suppl: 228⁷⁾

切除不能又は遠隔転移病変を有する Grade 1 又は 2 の NET 患者 (目標被験者数、膵 NET 及び膵外 NET それぞれ 35 例) を対象にカボザンチニブの有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験 (第 II 相) が米国の 2 施設において実施された (NCT01466036)。

用法・用量はカボザンチニブ 60mg を 1 日 1 回経口投与し、疾患進行又は許容できない有害事象の出現等まで継続することとされた。

主要評価項目は、RECIST v.1.1 に基づく奏効率とされた。

目標被験者数は、閾値奏効率及び期待奏効率をそれぞれ 2%及び 12%、片側有意水準 5%、検出力 80%としたときの必要症例数に基づいて各コホート 35 人と設定され、各コホートにおいて 3 人以上において奏効例を認めた場合に帰無仮説が棄却される設定であった。

本試験の膵 NET コホートに登録された 20 人及び膵外 NET コホートに登録された 41 人が有効性の解析対象とされた (登録期間は 2012 年 7 月~2015 年 11 月)。前治療数の中央値 [最小値、最大値] は膵 NET コホートで 3 [0, 8]、膵外 NET コホートで 1 [0, 6] であった。

有効性について、奏効率 [95%CI] (%) の結果は、膵 NET コホートで 15 [5, 36] (3/20 人)、膵外 NET コホートで 15 [7, 28] (6/41 人) であり、いずれのコホートにおいても奏効率の 95%CI の下限は事前に規定された閾値奏効率を上回った。

安全性について、発現頻度が高かった主な全 Grade の副作用は疲労 (67%)、AST 増加 (59%)、下痢 (54%)、同様に Grade 3 以上の副作用は高血圧 (13%)、低リン血症 (11%)、下痢 (10%) であった。

<日本における臨床試験等* >

該当試験なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 該当文献なし

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等 >

1) “Well-differentiated high-grade (G3) gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors”, “Systemic therapy for metastatic well-differentiated low-grade (G1) and intermediate-grade (G2) gastrointestinal neuroendocrine tumors”, “Systemic therapy of metastatic well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors”, “Lung neuroendocrine (carcinoid) tumors: Treatment and prognosis”, “Neuroendocrine neoplasms of unknown primary site” In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>. Accessed April 30, 2025.

高分化型膵 NET

- SSA 後の患者に対して、カボザンチニブは選択肢である

Grade 1 又は 2 の高分化型消化管 NET

- 切除不能かつ疾患に伴う症状を有する又は高腫瘍量の NET のうちソマトスタチン受容体（以下、「SSTR」）陰性の患者の初回治療として、カボザンチニブを治療選択肢として提案する。
- SSA 及びペプチド受容体放射線治療（以下、「PRRT」）後の患者に対してはカボザンチニブが選択肢である。

Grade 3 の高分化型膵消化管 NET

- SSA 及び PRRT 後の患者のうち疾患進行が緩徐な場合にはカボザンチニブが選択肢である。
- 細胞傷害性抗悪性腫瘍剤による治療後の患者のうち疾患進行が緩徐な場合にはカボザンチニブが選択肢である。

肺 NET

- エベロリムス、PRRT 等の治療後の後方ラインの患者に対して、カボザンチニブは選択肢と考える。

原発不明の NET

- 高分化型の NET については、高分化型の膵外 NET と同様の治療を行うことを推奨する

※いずれも根拠論文は文献 4)

<日本における教科書等>

- 1) 該当する記載なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2025 (National Comprehensive Cancer Network : NCCN) (米国) ⁸⁾

Grade 1 又は 2 の高分化型膵 NET

- エベロリムス、Lu オキシドトレオチド又はスニチニブによる治療歴のある患者に対してカボザンチニブは推奨される（カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する）

Grade 1 又は 2 の高分化型消化管 NET

- エベロリムス又はLu オキシドトレオチドによる治療歴のある患者に対してカボザンチニブは推奨される（カテゴリー1）

Grade 1 又は 2 の高分化型肺・胸腺 NET

- エベロリムスによる治療歴のある患者に対してカボザンチニブは推奨される（カテゴリー1）

Grade 3 の高分化型 NET

- 切除不能な局所進行又は遠隔転移を有し、良好な生物学的特徴（Ki-67 < 55%、緩徐な増大速度、PET 検査において SSTR 陽性等）を有し、さらに臨床的に問題となる腫瘍量又は疾患進行を認める患者に対してカボザンチニブは推奨される（カテゴリー2A：低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する）

※いずれも根拠論文は文献 4)

2) Neuroendocrine neoplasms of head and neck, genitourinary and gynaecological systems, unknown primaries, parathyroid carcinomas and intrathyroid thymic neoplasms: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (European Society for Medical Oncology : ESMO) (2024 年版) (欧州) ⁹⁾

原発不明並びに泌尿器、生殖器又は頭頸部原発の NET

- 血管新生阻害作用を有するマルチキナーゼ阻害剤（本文中にカボザンチニブの臨床試験結果等が引用されている。）は、前治療歴のない SSTR 陰性の Grade1 又は 2 の NET 又は SSA 後に増悪した Grade 1 又は 2 の NET に対する治療選択肢となり得る（IV、B：限定的な有効性についての強い又は中等度のエビデンスに基づいて一般的に推奨される）
- 血管新生阻害作用を有するマルチキナーゼ阻害剤は、前治療歴のない Grade 2（Ki-67 > 10%）又は 3 の患者に対して推奨される（IV、B）

※根拠論文は文献 5)

※上記以外の臓器を原発とする NET に関する ESMO ガイドラインは、最新版が 2020 年以前に発行されている。

3) European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours (European Neuroendocrine Tumor Society : ENETS) (欧州) ¹⁰⁾

高分化型小腸 NET

- 標準的治療後に増悪した患者に対して新規 TKI（カボザンチニブが好ましい）が利用可能であれば治療選択肢として考慮される（RECOMMENDATION B-2b：中程度の推奨度、質の低い無作為化比較試験を含む個別のコホート試験に基づく）

※根拠論文は文献 5)

※上記以外の臓器を原発とする NET に関する ENETS ガイドラインは、最新版が 2023 年以前に発行されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当する記載なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) Phase 1 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Expansion Cohorts in Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2019; 20:e317-28.¹¹⁾

日本人の進行固形癌患者を対象としてカボザンチニブの安全性、薬物動態等を検討することを目的とした非盲検非対称試験が国内 2 施設で実施された（NCT01553656）

用法・用量は、カボザンチニブ（カプセル剤）40、60 若しくは 80mg、又はカボザンチニブ（錠剤）40 又は 60mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。

本試験に登録された 43 人（用量漸増コホート 23 人、非小細胞肺癌（以下、「NSCLC」）拡大コホート 20 人）全員がカボザンチニブの投与をうけ、安全性の評価対象とされた。また、用量漸増コホートに登録された 23 人が用量制限毒性（以下、「DLT」）の評価対象とされ、DLT 評価期間はカボザンチニブ初回投与から 29 日間とされた。

用量漸増コホートに登録された 23 人のがん種の内訳は、NSCLC 9 人、消化管間質腫瘍（以下、「GIST」）4 人、直腸癌、膵癌各 3 人、NET（カルチノイド）、胸腺癌、甲状腺髄様癌、平滑筋肉腫及び十二指腸癌各 1 人であった。

安全性について、DLT はカプセル剤 40 mg 群で 0/3 人、60 mg 群で 1/6 人（Grade 3 の高血圧）、80 mg 群で 1/5 人（Grade 3 の高血圧）、錠剤 40mg 群で 0/3 人、60mg 群で 1/6 人（Grade 2 のタンパク尿及び Grade 3 の静脈血栓症）に認められ、カプセル剤について 60 mg 1 日 1 回投与が最大耐量（MTD）とされ、錠剤について 60 mg 1 日 1 回投与がⅡ相試験以降の推奨用量とされた。

NET に対する有効性について、用量漸増パートに登録された NET 患者 1 人（カボザンチニブの初回申請資料と文献を見比べる限り錠剤 40mg 投与）において腫瘍縮小傾向を認めた。

※国内の文献及び学会発表について検索を実施したものの、上記 1 人の NET

患者に対する投与を除いて、NET 患者に対するカボザンチニブの国内使用実態は認められていない。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

海外第Ⅲ相試験試験 (CABINET 試験) の対照群の適切性について、CABINET 試験では SSA を除く FDA によって承認された少なくとも 1 つの薬物療法歴のある患者が対象とされており、膣 NET であれば、エベロリムス、スニチニブ及び Lu オキシドトレオチドのうち投与歴のない治療、消化管 NET であればエベロリムス及び Lu オキシドトレオチドのうち投与歴のない治療の選択肢があったことから、当該治療を対照群に設定することも選択肢であったと考えるものの、以下の点を踏まえると、プラセボを対照群に設定したことは妥当であったと考える。

- 膣 NET について、エベロリムス、スニチニブ又は Lu オキシドトレオチドによる治療歴のある患者を対象として、検証的試験において臨床的有用性を示した既存治療はなかったこと
- 消化管 NET について、エベロリムス又は Lu オキシドトレオチドの治療歴のある患者を対象として、検証的試験において臨床的有用性を示した既存治療はなかったこと
- 肺 NET について、エベロリムスによる治療歴のある患者を対象として、検証的試験において臨床的有用性を示した既存治療はなかったこと
- 上記以外の臓器を原発とする NET に対する既存治療はなかったこと

CABINET 試験の有効性の結果について、「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項で示したように、膣 NET コホート及び膣外 NET コホートのいずれについてもプラセボ群に対してカボザンチニブ群の PFS の統計学的に有意な延長を認めており、また、得られた PFS の効果の大きさには臨床的意義があると考えられる。また、OS の結果についても、少なくとも短縮する傾向は認められていない。

CABINET 試験の安全性の結果について、既承認の効能・効果で認められる安全性プロファイルと同様であり、NET 患者においてもカボザンチニブは忍容可能と考える。

効能・効果について、「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」の項で示したように、CABINET 試験の膣 NET コホートの結果に加えて、膣外 NET コホートの原発部位別の結果から、原発部位にかかわらずカボザンチニブの有効性が期待できると考える。

対象患者の切除適応について、CABINET 試験の対象患者は切除不能な NET 患者であることから、切除不能な患者が対象となることを明確にすることが適

切と考える。なお、NET においては遠隔転移を伴う場合に腫瘍減量切除が実施されることもあることから、結腸・直腸癌等を対象とする抗がん剤の効能・効果を参考に、治癒切除不能という表現が適切と考える。

前治療歴について、CABINET 試験は前治療歴のある患者が対象とされていたことから、原則として、カボザンチニブはがん薬物療法によって増悪した患者に対して推奨されると考えるものの、「(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況」及び「(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」の項で示したように、NET の治療は、SSTR の状況等の患者ごとの状態を踏まえて治療が選択され、一部、薬物療法の前治療歴のない患者に対してもカボザンチニブが推奨されていることを考慮する必要があると考える。以上より、効能・効果において前治療を明確にする必要性は乏しく、添付文書の臨床成績の項において CABINET 試験の対象となった患者の前治療歴について情報提供し、効能・効果に関連する注意の項において当該前治療歴について注意喚起することが適切と考える。

組織型について、広義の神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine neoplasm: NEN) は、病理学的に高分化な神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor: NET) と低分化な神経内分泌癌 (Neuroendocrine carcinoma: NEC) に分類される。CABINET 試験の対象患者は上記 NET 患者であり、効能・効果を「神経内分泌腫瘍」として本邦既承認のエベロリムス、スニチニブ、Lu オキシドトレオチド等と同様の患者であることから、効能・効果における組織型を神経内分泌腫瘍とすることは適切と考える。

<要望用法・用量について>

海外第Ⅲ相試験で設定された用法・用量は、本邦において既承認の用法・用量と同一であり、CABINET 試験において有効性及び安全性が確認されていることから、NET 患者に対しても当該用法・用量を設定することは適切と考える。なお、「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」の項で示したように、CABINET 試験においては SSA の併用が可能であったことから、当該併用が可能な形での承認が適切であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

CABINET 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとなると考える。

原発部位別に治療選択肢となる患者は切除不能な NET 患者のうち以下のとおり。

Grade 1 又は 2 の高分化型膵 NET

- エベロリムス、Lu オキシドトレオチド又はスニチニブによる治療歴のある患者

Grade 1 又は 2 の高分化型消化管 NET

- エベロリムス又は Lu オキシドトレオチドによる治療歴のある患者

Grade 1 又は 2 の高分化型肺 NET

- エベロリムスによる治療歴のある患者

Grade 1 又は 2 の高分化型 NET (膵、消化管、肺以外)

- 腫瘍に伴う臨床症状を認める又は臨床的に問題となる腫瘍量を認める患者

Grade 3 の高分化型 NET

- 良好な生物学的特徴 (Ki-67 < 55%、緩徐な増大速度、SSTR 陽性等) を有し、さらに腫瘍に伴う臨床症状を認める又は臨床的に問題となる腫瘍量を認める患者

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

仮に、国内試験を実施するとした場合、以下のような試験が想定される。

CABINET 試験における奏効率は、膵外 NET コホートではカボザンチニブ群 5%、プラセボ群 0%、膵 NET コホートではカボザンチニブ群 19%、プラセボ群 0%であった。

膵 NET について主要評価項目を奏効率とした国内 II 相試験を想定し、閾値奏効率 5%、期待奏効率 20%、検出力 80%、有意水準片側 2.5%とした場合に正確法に基づくと 38 人必要となる。なお、有意水準片側 5%とした場合には 33 人必要となる。

患者登録期間について、スニチニブの国内 II 相試験 (4 施設で実施) において膵 NET 患者 12 例 (実現可能性を考慮して被験者数が設定されている) を登録するのに 5 カ月を要しており¹²⁾カボザンチニブの試験を上記 38 人又は 33 人で実施した場合には、登録期間として 16 カ月又は 14 カ月要すると推測される。また、スニチニブの試験開始から承認まで 23 カ月要していることから、登録終了から承認まで 18 カ月経過している。さらに試験立案から試験開始まで 12 カ月要するとした場合、それぞれの被験者数の場合、試験立案から承認まで 46 (12+16+18) 又は 44 (12+14+18) カ月要すると推測される。

膵外 NET については、カボザンチニブの奏効率が上記のように 5%であったが、本邦の既承認の抗悪性腫瘍剤の審査報告書を確認すると、単群の第 II 相試験における主要評価項目としては奏効率が設定され、その閾値は既存の標準治療がない場合にはプラセボの奏効率を考慮し 5%と設定されていることが一般的であった。このため、閾値 5%、期待値 5%では仮説を立てられないため膵外 NET コホートを対象とした国内 II 相試験を一般的な仮説検定に基づいて設計することは困難である。

このため、膵 NET コホートの登録期間中に、可能な範囲で膵外 NET 患者も登録し、奏効率などの有効性を探索的に検討する方法について検討した。原発部位にかかわらない NET を対象として実施されたランレオチドの国内 II 相試験において登録された 28 例のうち膵原発が 12 例、その他が 16 例 (消化管、肺原発、原発不明を含む) であったこと¹³⁾を参考にすると、膵 NET 患者と同程度の患者が登録されると想定される。当該患者数の結果に基づいて、膵外

NET の奏効率、PFS 等の結果の CABINET 試験との異同を評価することが可能となる。

以上が、国内試験を行う場合の想定であるが、試験立案から承認まで 46 又は 44 カ月要することが想定され、致死的な疾患である NET 患者に対して必要性の高いカボザンチニブの承認まで長期間を要することは適切ではないと考える。以下に、カボザンチニブの臨床的必要性、国内試験の必要性について述べる。

臨床的必要性について、以下の点を考慮すると、カボザンチニブの臨床的必要性は高いと考える。

- CABINET 試験の対象患者に対して、検証的試験の結果に基づいて臨床的有用性を示した既存治療はないこと
- 腓 NET に対しては、カボザンチニブと同様に血管内皮増殖因子受容体（以下、「VEGFR」）を含むマルチキナーゼ阻害薬であるスニチニブが利用可能であるものの、「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」で示したように、カボザンチニブはスニチニブによる治療歴のある患者に対しても有効性が期待できること

国内試験の必要性について、以下の点を考慮すると、NET 患者におけるカボザンチニブの有効性・安全性に国内外差が生じると疑う積極的な理由は認められず、国内試験を実施する必要性は乏しいと考える。

- カボザンチニブは、腎細胞癌、肝細胞癌を対象に国内既承認であり、有効性・安全性の明確な国内外差は指摘されていないこと
- 腓 NET については、すでにカボザンチニブと同様に VEGFR 等を対象とするマルチキナーゼ阻害剤であるスニチニブが承認されており、スニチニブについて有効性・安全性の国内外差は指摘されていないこと
- 腓外 NET に対しては、VEGFR 等を対象とするマルチキナーゼ阻害剤薬は本邦未承認であるものの、ソラフェニブ、アキシチニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ、パゾパニブといった多数の VEGFR 等を標的とするマルチキナーゼ阻害剤について、肝細胞癌、腎細胞癌、甲状腺癌、結腸直腸癌、GIST、子宮体癌、悪性軟部腫瘍等の多くの癌腫において、明確な有効性・安全性の国内外差は指摘されていないこと

また、NET は希少疾患であり、「希少疾病等に用いる医薬品について海外においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における日本人データに係る基本的考え方について（令和 6 年 10 月 23 日付け事務連絡）」において「例えば、致死的な疾患や、急速かつ不可逆的な進行性の疾患等では、追加の臨床試験を実施しないことによる不確実性を考慮してもなお追加の臨床試験を实

施することにより承認までに時間を要する場合の患者の不利益が大きいことから、必ずしも患者数によらず臨床試験の実施が困難と判断される場合がある。」とされている状況への適合性について検討した。CABINET 試験におけるプラセボ群の OS の中央値は腓 NET コホートで 31.1 カ月、腓外 NET コホートで 19.7 カ月、PFS の中央値は腓 NET コホートで 4.4 カ月、腓外 NET で 3.9 カ月であり、前治療歴のある NET は「致命的な疾患」であり、同時に、「急速かつ不可逆的な進行性の疾患」に該当する。また、前述のとおり、国内試験を実施する必要性は乏しいことから、「追加の試験を実施しないことによる不確実性」は小さいと考える。加えて、前述のとおり、医療上の必要性が高いことを考慮すると「承認までに時間を要する場合の不利益が大きい」状況である。以上を踏まえると、「臨床試験の実施が困難と判断される」状況であることから、上記事務連絡における「日本人患者を対象とした臨床試験成績がなくとも承認申請を行うことが可能である場合」に該当すると考える。

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

特記事項なし

6. 参考文献一覧

1. Ito T. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* 2015; 50: 58-64.
2. Koizumi T. Epidemiology of neuroendocrine neoplasmas in Japan: based on analysis of hospital-based cancer registry data, 2009 – 2015. *BMC Endocr Disord* 2022; 22: 105.
3. Yao JC. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-72.
4. Chan JA. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2025; 392: 653-65.
5. Chan JA. Alliance A021602: Phase III, double-blinded study of cabozantinib versus placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET). *Ann Oncol* 2023; 34 (suppl_2): S1254-35 (LBA53).
6. 米国添付文書 (CABOMETYX、2025 年 3 月版)
7. Chan JA. Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors (pNET). *J Clin Oncol* 2017; 35:

Suppl: 228.

8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2025
9. Hadoux J. Neuroendocrine neoplasms of head and neck, genitourinary and gynaecological systems, unknown primaries, parathyroid carcinomas and intrathyroid thymic neoplasms: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Open 2024; 9: 103664.
10. Lamarca A. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours. J Neuroendocrinol 2024; 36: e13423.
11. Nokihara H. Phase 1 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Expansion Cohorts in Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2019; 20: e317-28
12. Ito T. Phase II study of sunitinib in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor. Invest New Drugs. 2013; 31: 1265-74.
13. ソマチユリン皮下注 60mg・90mg・120mg、腓・消化管神経内分泌腫瘍の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品に係る医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請資料概要、6.臨床概要 2/3、2.7.4 臨床的安全性 (p142/408)
14. 英国添付文書 (Cabozantinib Ipsen、2026年2月10日アクセス)
15. EMA 添付文書 (CABOMETYX、2026年2月10日アクセス)
16. 豪州添付文書 (CABOMETYX、2026年2月10日アクセス)