カボメティクス錠 20 mg
カボメティクス錠 60 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 RCC の病態及び治療 2
1.5.2.1 RCC の疫学及び病態 2
1.5.2.2 RCC に対する治療の現状及び課題 2
1.5.2.3 本剤の開発意義 3
1.5.3 開発の経緯 5
1.5.3.1 品質 5
1.5.3.2 非臨床試験 5
1.5.3.2.1 薬理試験 5
1.5.3.2.2 薬物動態試験 6
1.5.3.2.3 毒性試験 7
1.5.3.3 臨床試験 9
1.5.3.3.1 臨床試験 9
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量 14
1.5.5 治験相談等の経緯 14
1.5.6 本剤の特徴及び有用性 14
1.5.7 申請製剤、申請効能以外での開発状況 15
1.5.8 参考文献 16

表

表 1.5.3-1 開発の経緯 12
表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量 14

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

XL184（一般名：カボザンチニブリンゴ酸塩、以下、本剤）は、腫瘍の増殖、生存、血管新生､浸潤及び転移において特に重要な役割を担っている受容体型チロシンキナーゼ(RTK)である肝細胞増殖因子（HGF）受容体（MET）、血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）及び AXL を同時に阻害する新規作用機序の薬剤である。

本剤は、米国 Exelixis 社が創製し、種々のがんに対する治療薬として開発されている。本剤の錠剤（製品名：Cabometyx™）は、腎細胞癌（RCC）の治療薬として米国、欧州連合（EU）及び韓国等で、また、肝細胞癌の治療薬として米国及び EU で承認されている。本剤のカプセル剤（製品名：Cometriq™）は、甲状腺髄様癌の治療薬として米国及び EU で承認されている。

2017 年 1 月に武田薬品工業株式会社は Exelixis 社とライセンス契約を締結し、本剤の日本における開発を行うこととなった。

1.5.2 RCC の病態及び治療

1.5.2.1 RCC の疫学及び病態

腎がんの全症例の約 90%が RCC である[1]。日本における腎がん・尿路がん（膀胱がんを除く）の罹患数は、2013 年 24,865 人、2014 年 25,322 人と増加傾向にある。死亡数も、2013 年 8,594 人、2014 年 8,793 人、2015 年 9,153 人、2016 年 9,350 人、2017 年 9,470 人と増加傾向にある。2018 年の罹患数は 31,600 人（がん全体の 3.1%）、死亡数は 10,000 人（がん全体の 2.6%）と推定されている。また、腎がん・尿路がんの罹患数は、女性より男性で多く、60 歳以上が多い[2]。

RCC は多様な組織型を包含しており、淡明細胞型 RCC（約 65%～75%）が最も多く、1 型及び 2 型乳頭状 RCC（約 15%～20%）がこれに続き、これら以外にも嫌色素性 RCC（約 5%～7%）、集合管癌、腎髄質癌、転座型腎癌等のまれな亜型が含まれる[3]。RCC の組織型、ステージ分類の定義及び診断方法について、国内外（日本と欧米）で大きな差異はない。

組織型はそれぞれ異なる遺伝子異常と関連しており、臨床経過も異なる。淡明細胞型 RCC は近位尿細管上皮由来の腫瘍であり、腫瘍抑制蛋白である von Hippel-Lindau（VHL）の機能低下を特徴とする。

1.5.2.2 RCC に対する治療の現状及び課題

RCC 患者に対する治療方針は国内外で大差なく[4],[5],[6],[7]、転移の有無にかかわらず外科切除が検討され､転移を有する RCC については外科切除後の集学的治療が推奨されている。

限局期に対する標準治療は腎部分切除術又は根治的腎摘除術である。限局期であっても根治切除術施行後に 20%～30%程度の患者が再発する[5]。進行例でも performance status が良好な場合は、腫瘍関連症状を軽減するために腎摘除術が施行されることがある[8]。

RCC の腫瘍増大による症状として、血尿、側腹部痛、不明熱、触知可能な腫瘤がみられる。ときに区域性虚血又は腎茎圧迫のため高血圧がもたらされる。進行 RCC 患者では、転移による合併症がみられる。これらには、気道狭窄、静脈血栓塞栓症、骨痛、骨関連事象（SRE）等があり、腫瘍随伴症候群（高血圧、高カルシウム血症、内分泌系、肝胆道系及び筋神経系

の障害等）が生活の質に影響を及ぼす[9],[10]。また、脳転移をきたすこともあり、その場合は神経症状が出現し、生存期間が短縮する[11]。

分子標的薬の登場以前、RCC の集学的治療はサイトカイン療法に限られていたが、有効性が期待できるのは一部の患者に限られていた。

近年、分子標的薬等が承認され、日本では、2008 年に RCC に対して承認されたソラフェニブ及びスニチニブ以降、エベロリムス、テムシロリムス、パゾパニブ、アキシチニブ、ニボルマブ、イピリムマブ・ニボルマブ併用療法が承認され、欧米とほぼ同様の治療が施行されている。日本の診療ガイドライン[4]では、淡明細胞型腎細胞癌の一次分子標的治療について、Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC）予後リスク分類の favorable、intermediate リスクに対してはスニチニブ、パゾパニブが、poor リスクについてはテムシロリムスとスニチニブが推奨されている。分子標的薬既治療後の二次治療以降については、アキシチニブ、アキシチニブが使用しにくい状況ではソラフェニブが推奨され、チロシンキナーゼ阻害薬抵抗性患者に対してはエベロリムスが推奨されている。また、血管新生阻害薬による治療後の二次治療以降については、ニボルマブも推奨されている。

複数の治療選択肢が存在するにもかかわらず、ほぼすべての進行 RCC 患者が最終的には原疾患で死亡に至っている。RCC 患者の予後に関する課題の一つに、既存の治療法に対する耐性がある。未治療の RCC 患者の約 25%は VEGF シグナル伝達経路阻害薬に対する自然耐性を有しており、VEGF 標的療法によってベネフィットが得られず[12]、一次治療の有効性は限定的である。また、自然耐性のない患者についても、その大半が分子標的療法施行後に耐性を獲得し、中央値で 5～11 ヵ月後には病勢進行がみられる。また、二次治療以降についても、VEGF シグナル伝達経路阻害薬により耐性を獲得することが非臨床試験で示されており、実際に、VEGF シグナル伝達経路阻害薬による前治療歴を有する RCC 患者における、免疫チェックポイント阻害剤も含めた分子標的薬による二次治療の PFS 中央値は比較的短い。

RCC の好発転移臓器は、肺（進行 RCC 患者の約 45%～50%）、次いで骨及び肝臓（約 30%及び約 20%）である。骨への転移では、疼痛や病的骨折による QOL 低下が問題となる。RCC に対して既承認の分子標的薬による治療を受けた 2027 例の患者を対象としたレトロスペクティブ研究において、骨や肝臓への転移を有する患者の予後が不良であり、骨や肝臓への転移のない、肺転移を有する患者より予後が短いことが報告されている。International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium（IMDC）リスク分類別の転移部位に関する部分集団解析によると、いずれのリスク分類群においても骨又は肝臓に転移を有する部分集団で統計学的有意に OS が短いことが示された[13]。最近承認された、一次治療としてのイピリムマブ・ニボルマブ併用療法及び二次治療以降のニボルマブ単剤療法では、それぞれ骨転移又は肝臓転移を有する部分集団においても OS の延長を示したものの、有効な薬剤は限られている。

以上より、耐性機序を克服することができる、骨や肝臓への転移を有する患者に対して有効な新規の薬剤が必要とされる。

1.5.2.3 本剤の開発意義

本剤は、腫瘍の増殖、生存、血管新生、浸潤及び転移に関与する VEGFR2、MET 及び AXL を同時に阻害することによって抗腫瘍効果をもたらす新規作用機序の薬剤である。本剤はさ

らに、VEGFR1、VEGFR3、RET、ROS1、MER、KIT、TRKB、TYRO3、FLT-3、TIE-2、RON等、その他の複数のRTKに対しても阻害作用を有している。

薬力学試験で得られたデータから、本剤はin vivo及び／又はin vitroでMET、VEGFR及びAXLを阻害することが示された。また、in vitroで複数の細胞モデルにおいて、標的とするRTKの活性を強力に阻害し、細胞内での主要標的のリン酸化阻害に関するIC_{50}値（活性を50%阻害する濃度）は<3～372 nmol/Lであった。本剤の経口投与により、ヌードマウスで増殖させたヒト肺腫瘍異種移植片におけるMETリン酸化阻害、マウス肝臓におけるMETリン酸化阻害及びマウス肺組織におけるVEGFR2リン酸化阻害がみられた。受容体リン酸化阻害の持続時間は比較的長く、MET及びVEGFR2阻害はXL184の単回投与10時間後も持続していた。本剤の投与は、異種移植腫瘍においても強力な血管新生阻害作用をもたらし、投与開始後24時間以内に表面血管の崩壊がみられた。これらの作用に基づいて、様々な腫瘍モデルにおいて、腫瘍増殖の抑制や腫瘍縮小効果が認められている。

RCC患者において、予後不良との関連があり、患者のQOL低下にも繋がる骨や肝臓への転移が問題となっている。本剤では、多様な非臨床骨転移モデルにおいても抗腫瘍活性がみられた。マウス多発性骨髄腫モデルにおいて、腫瘍－骨界面の溶骨性病変領域と破骨細胞数を減少させ、造骨性及び／又は溶骨性の特徴を示す多数の前立腺癌異種移植モデルにおいて、抗腫瘍効果と骨保護効果も示した。また、本剤は、前立腺癌異種移植モデルにおいて、骨スキャン放射性トレーサーの造骨性病変への集積も大幅に低下させた。肝臓転移抑制効果についても、膵神経内分泌腫瘍自然発生トランスジェニックマウスモデルにおいて、本剤は肝転移を抑制し、VEGF阻害剤よりも生存期間を延長した。AXL及びMETは腫瘍の浸潤及び転移に関与することが知られており、VEGF阻害剤と比較した本剤の優れた肝臓転移抑制効果は、MET及びAXLを同時に阻害することによってもたらされると推察される。

腫瘍の生存・増殖・浸潤及び遠隔転移に重要な特定のシグナル伝達経路を阻害すると、腫瘍の恒常性維持のために阻害されていないシグナル伝達経路の活性化が誘導され、耐性を獲得することが知られている。マウスモデルを用いた本剤の抗腫瘍効果の評価では、RCCの一次治療に頻用されるVEGFシグナル伝達経路阻害剤であるスニチニブの投与により一旦腫瘍縮小効果が得られた後、腫瘍が増大傾向を示したが、この時期に本剤を投与することにより再び抗腫瘍効果が認められた。これは、本剤がVEGFシグナルのみならず、MET及びAXLという主要な受容体下流のシグナルも同時に阻害する作用を有していることによってもたらされたと考えられる。また、このことは、RCC領域において最も多く用いられている一次治療薬剤に対する耐性を有するRCCにおいても本剤が有効であることを示唆している。

以上より、RCCの腫瘍細胞及びその環境において重要な機能を担うVEGFR、MET及びAXLを同時に阻害する新規作用機序を有する本剤は、VEGFシグナル伝達経路のみを標的として阻害する薬剤と比較して上回る治療効果が得られると考えられる。また、前述のとおり、これらを同時に阻害することによって示されたと考えられる非臨床試験データから、既存の治療薬では十分な有効性が期待できない骨転移や肝臓転移を有する患者や、既存治療薬に対する耐性例において特に高い有効性が期待できると考えられ、本剤はRCCに対する新たな治療戦略として極めて有望である。

1.5.3 開発の経緯

本剤の、品質、非臨床試験及び臨床試験に係る開発の経緯を表 1.5.3-1 に示した。

1.5.3.1 品質

（1）規格及び試験方法

20 mg 錠及び 60 mg 錠の規格及び試験方法は、実測値、物理的化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付　医薬審発第 568 号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて」(平成 9 年 6 月 23 日付　薬審第 539 号､平成 15 年 6 月 24 日付　医薬審発第 0624001 号　一部改定､平成 18 年 7 月 3 日付　薬食審査発第 0703004 号　一部改定）に基づき設定した。なお、設定した試験方法については、分析法バリデーションを実施し、採用した試験方法が妥当であることを確認した。また、試験方法は特に規定しない場合は日局の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

（2）安定性試験

20 mg 錠及び 60 mg 錠の安定性試験を「安定性試験ガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号）に基づき実施した。

全ての含量の製剤（20 mg 錠及び 60 mg 錠）は、長期保存試験（25°C/60%RH・最長 36 ヵ月）及び加速試験（40°C/75%RH・6 ヵ月）において、性状、含量、個々の類縁物質、総類縁物質及び溶出性について、明確な経時変化は認められなかった。

安定性試験の結果より、本品が実保存条件での長期安定性試験（25°C/60%RH）において 36 ヵ月まで、全ての試験項目で判定基準内であることが示された。20 mg 錠及び 60 mg 錠について保存条件を「室温」で、有効期間を「36 ヵ月」とする。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理試験

XL184 は、主に VEGFR2、MET 及び AXL を標的とする新規作用機序を有する阻害剤である。これらの RTK は腫瘍血管新生、腫瘍細胞の増殖及び浸潤に関与しており、これらを同時に阻害することが腫瘍抑制に非常に効果的であることが期待されている。その他に認められている XL184 の標的には、RET、ROS1、TYRO3、MER、VEGFR1、VEGFR3、KIT 及び FLT-3 がある。XL184 の作用機序は他の RTK を標的とする薬剤と同様に、ATP 結合部位などのキナーゼドメインの領域に可逆的に結合し、それによって触媒活性を阻害する。XL184 は細胞アッセイにおいて良好な力価を示し、標的リン酸化の阻害の IC_{50} 値は 3 nM 未満～85 nM の範囲である。in vitro での腫瘍細胞増殖阻害の IC_{50} 値は 3 nM～30,000 nM 超の範囲であるが、XL184 の標的によるシグナル伝達に依存することが知られている腫瘍細胞株は、増殖 IC_{50} 値が 1～200 nM の範囲である。HGF に誘発される遊走や浸潤の阻害、VEGF に誘発される内皮細胞管形成を測定するアッセイにおいても同等の XL184 の力価が認められた。

XL184 の投与は最高用量において in vivo で MET 及び VEGFR2 のリン酸化を 96%～98%阻害した。受容体リン酸化の阻害は比較的長く、MET 及び VEGFR2 の阻害は XL184 の単回投与後 8～10 時間持続した。

XL184 は複数の腫瘍モデルにおいて強い抗腫瘍活性を示し、最高用量において固形腫瘍の大幅な退縮が認められた。腫瘍増殖の阻害は腫瘍壊死の増加、並びに腫瘍血管新生及び細胞増殖の抑制と良好に相関した。

MET の阻害が抗血管新生療法によるある種の補償機序の作用を打ち消す可能性があるかどうかを評価するため、肺転移マウスモデル及び多段階腫瘍発現の RIP-Tag2 マウスモデルにおいて、XL184 の効果を VEGF 経路阻害剤と比較した。乳癌細胞の尾静脈移植後に XL184 を投与した結果、肺腫瘍量に対照動物と比べて有意差はみられなかった。しかし、スニチニブ（汎 VEGFR 阻害剤）の投与では肺腫瘍量が有意に高かった（腫瘍表面積の 3.1 倍増加）。RIP-Tag2 マウスの XL184 投与により、抗 VEGF 中和抗体の投与と比べて腫瘍径及び転移数が減少し、腫瘍の浸潤が抑制された。同様に XL184 投与動物では生存率も有意に増加した。このように、MET 及び VEGF シグナル伝達経路の両方を阻害することによって、いずれかの経路を個別に標的化するよりも臨床的ベネフィットが有意に大きくなる可能性がある。

GLP 適用の安全性薬理試験において、ラットの神経行動又は呼吸器系機能、若しくはテレメトリー試験のイヌの心血管系又は心電図パラメータ（補正 QT 間隔）に対し、臨床的有効血漿中濃度と比べて 9 倍（ラット）及び 4 倍（イヌ）高い曝露量で有意な毒性影響はみられなかった。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

ラットにおいて XL184 の単回経口投与後の血漿中曝露量（AUC 値）は、0.1～15 mg/kg の用量範囲で概ね用量に比例して増加した。イヌにおいて、XL184 の血漿中曝露量は低用量（0.2～5.0 mg/kg）では用量比を下回って増加し、高用量（10～100 mg/kg）では用量比を上回って増加した。XL184 の 1 日 1 回反復経口投与後の血漿中蓄積量は、ラットにおいて中程度（投与 178 日後に 4.3 倍以下）であったが、イヌでは蓄積がみられなかった（投与 180 日後に 2 倍未満）。XL184（1 又は 5 mg/kg）を単回経口投与した時の曝露量は、ラットの方がイヌよりも 7～9 倍高かった。雌ラットの曝露量は、雄ラットよりもやや高かった（2 倍未満）。

イヌにおいて、XL184 のカプセル剤の相対的 BA は懸濁剤とほぼ同程度であった。イヌにおいて胃 pH の調整は XL184 の血漿中曝露量に影響を及ぼさなかった。イヌにおいて、[redacted] 及び [redacted] 結晶型の含有量の違う製剤の影響を検討した結果、全身曝露量に顕著な差はみられなかった。

In vitro での XL184 の血漿蛋白結合率は、マウス、ラット及びヒト血漿において高かった（99.7%超）。[^{14}C]XL184 を単回経口投与した雄有色ラットにおいて、投与 2 時間後に C_{max} に達した組織の中で高い放射能濃度が認められたのは、肝臓、副腎、白色及び褐色脂肪細胞並びに胃であった。対照的に、眼球血管膜組織はより遅い時点（投与 24 時間後）に最高放射能濃度を示した。中枢神経組織は最高放射能濃度が全ての組織の中で最も低いことが示された。

In vitro でのマウス、ラット及びヒト肝ミクロソーム中（4 時間のインキュベーション後の XL184 の総代謝率はそれぞれ約 12%、5%及び 24%）並びにマウス及びラットに投与後（マ

ウス及びラット血漿中の親化合物曝露量に比べた代謝物総曝露量はそれぞれ 34%及び 10%であった）の XL184 の代謝量は低かった。

ヒト血漿中に存在する主な代謝物（EXEL-5162、EXEL-1646、EXEL-5366 及び EXEL-1644）について評価した時、マウス、ラット及びイヌにおける親化合物 XL184 の AUC は総薬物関連 AUC のそれぞれ 91%超、88%超及び 93%超であった。

XL184 は in vitro で CYP3A4 の基質となると考えられた（ヒト肝ミクロソームにおいて CYP3A4 に対する中和抗体により XL184 の代謝が阻害される）。

XL184 は in vitro で CYP 阻害作用を示した（CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 関連酵素活性の Ki 値はそれぞれ 4.6、10.4 及び 28.8 μmol/L）。主代謝物である EXEL-1644 も in vitro で CYP2C8 を最も強く阻害した。

XL184 による CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2B6 の mRNA 及び酵素活性の誘導はほとんど認められなかった。CYP3A4 の mRNA 及び特異的酵素活性は、XL184 への曝露後わずかに増加した（陽性対照であるリファンピシンの 40%未満）。別の試験では、XL184（10～30 μmol/L）による mRNA 量の増加が CYP1A1 で最高 20 倍（陽性対照である β-NF の約 67%～100%）及び CYP3A4 で最高 7 及び 55 倍（陽性対照であるリファンピシンの約 90%及び 8%）認められた。

XL184 は MRP2 の基質である可能性があるが、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BCRP、BSEP 又は P-gp の基質ではないことが示された。

[^{14}C]XL184 を投与した雌雄ラットにおける薬剤由来放射能は、主に糞中に排泄された（雄 85.64%、雌 82.05%）。尿排泄率は、雄で 9.06%及び雌で 11.81%であった。

1.5.3.2.3 毒性試験

XL184 に関連する毒性の標的組織は、消化管、骨髄、リンパ系組織、生殖器組織、内分泌組織、腎臓、皮膚及び肝臓／胆嚢であった。XL184 投与に関連した毒性所見は、（1）概して用量依存的であり、（2）しばしば関連標的組織の病理組織学的所見を伴う一般状態及び／又は臨床病理学的パラメータの変化であり、（3）概して投与中止で回復し、（4）しばしばげっ歯類及び非げっ歯類動物種の両方にみられた。

XL184 の非臨床安全性試験において心血管機能又は組織に対する毒性変化は主要所見ではなかった。

マウス、ラット及びイヌを用いた非臨床安全性試験において、XL184 の 50 mg/kg を 4 週間又は 15 mg/kg を 26 週間、rasH2 野生型マウスに 1 日 1 回投与した時、腺胃に中等度～重度かつ可逆的と考えられる上皮過形成性変化がみられた。XL184 の全身毒性／致死用量を単回（300 mg/kg 以上）、又は反復（15 mg/kg/day で 14 日間）経口投与したラットにおいて、腺胃（粘膜主細胞及び壁細胞の変性及び壊死）、十二指腸、空腸及び回腸（腸絨毛細胞の空胞化、粘膜固有層の単細胞壊死及び／又は回腸パイエル板リンパ球壊死及び／又は枯渇）に広範な消化管組織障害がみられた。XL184 の 100～1000 mg/kg/day を 5～7 日間投与したイヌにおいて、消化管の病理組織学的検査で毒性変化が認められ（消化管全体のパイエル板におけるリンパ球枯渇／壊死を特徴とする腸症）、これらは重大な全身毒性（嘔吐、自発運動低下、食欲不振、重度脱水、体重減少及び安楽殺を要する瀕死状態）と関連すると考えられた。消化管の病理組織学的変化は投与中止で回復し、低用量群ではみられなかった。

マウス、ラット及びイヌにおいて、骨髄（枯渇及び細胞減少）及びリンパ系器官（胸腺、脾臓、及び消化管のリンパ球枯渇／壊死）で認められた病理組織学的変化は、用量依存的及び概して可逆的だった。これらに伴う血液学的パラメータの変化〔絶対網状赤血球数、血小板数、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット、並びに白血球数（主にリンパ球及び好中球）の有意な低下〕に関連する造血及び免疫系での毒性が高頻度に認められた。ラット及びイヌを用いた 6 ヵ月間慢性毒性試験において、投与に関連する造血及び免疫系での毒性所見は、全身毒性用量の 20 mg/kg/day を投与した数例のイヌにおいて中等度の胸腺リンパ球枯渇及び網状赤血球数減少が認められるのみだった。

XL184 投与に伴う内分泌組織毒性は、主に副腎にみられ、ラット（15 mg/kg/day の 14 日間投与）では病理組織学的に皮質及び髄質の壊死、並びに皮質血管拡張を特徴とした。

XL184 の 5 mg/kg/day 以上を 14 日間投与したラットにおいて腎臓で認められた毒性所見は、腎臓重量の軽微な増加、尿検査パラメータの変化（尿量の軽微な減少、尿比重の極微な増加）及び病理組織学的変化（雌雄における極微～中等度の糸球体基底膜の肥厚及び尿細管変性）で、これらは用量依存的で可逆的な影響であった。XL184 を長期投与したラット（1 mg/kg/day で 180 日間）において、投与に関連する唯一の病理組織学的所見は腎組織にみられた。雌雄において慢性進行性腎症（CPN）の重症度及び／又は発現率の軽微な増加がみられたが、これは投与中止によって回復した。

ラット及びイヌにおける尿生殖器系毒性は、雄（例：両側精巣の精子形成減少）及び雌（例：卵巣の黄体欠如）のイヌにおける生殖組織の用量依存的かつ概して可逆的な病理組織学的所見、それに伴う精巣及び卵巣重量の変化及び雌ラットの受胎能低下を特徴とした。

発生毒性試験において、器官形成期の妊娠ラットに XL184 を投与すると、胚毒性及び胎児毒性がみられた。器官形成期の妊娠ウサギへの XL184 投与により、胎児の内臓異常（脾臓サイズの縮小、肺中葉の矮小化及び欠損）がみられたが、評価を行った最高用量において、胚・胎児生存率及び成長に対する影響、若しくは胎児の外表又は骨格の変異又は異常はみられなかった。

ラット及びイヌで実施した非臨床安全性試験で認められた肝毒性は、概して全身毒性に起因した非特異的な変化と考えられた。肝毒性所見は、用量依存的で、概ね可逆的な肝血清生化学的パラメータの変化（例：ALT、AST、GGT、ALP、コレステロール及び／又は総ビリルビンの増加）及び／又は病理組織学的変化（例：肝細胞の肥大及び空胞化、胆管の腫脹）を特徴とした。

XL184 を長期的に投与したイヌ（20 mg/kg/day で最長 6 ヵ月間）にのみ皮膚毒性がみられた。皮膚毒性は、軽度～重度の色素脱失であり、ヒトにおける白斑皮膚に類似すると記載された皮膚（灰色）及び被毛（白色）の変色は、鼻孔、口唇及び眼瞼辺縁にまで伸展した。これらの皮膚反応は、XL184 が in vitro で光毒性作用を示さなかったことから、薬剤に関連する直接的な影響と考えられる。

ラット及びイヌを用いた XL184 の主要な 2 週間反復投与毒性試験、並びに幼若ラット毒性試験において、骨に影響を及ぼす筋骨格系毒性がみられた。ラット（5 mg/kg/day の 14 日間投与後の大腿骨骨端軟骨の肥厚）及びイヌ（100 mg/kg/day 以上で 5 日間投与後に遠位骨幹端の一次海綿骨の萎縮に伴う成長の停止）における骨病変、並びにラットにおける歯の外観の変化（2.5 mg/kg/day 以上で最長 70 日間投与後に歯が極度に白い、欠失、極度に長い、不正

咬合、切断又は上方に湾曲）は、メカニズム的に VEGF シグナル伝達の阻害に関連すると考えられる。

ラット及びイヌを用いた単回又は反復投与毒性試験において、神経系組織は非特異的な変化のみを示した。イヌにおける病理組織学的変化（脳及び脊髄に単核細胞の血管周囲浸潤を伴うグリオーシスの 1 例、眼の角膜炎）は全身毒性用量のみでみられた。ラット（5～15 mg/kg/day で 14 日間）における下垂体の所見（好塩基細胞の肥大及び空胞化）は、下垂体－副腎内分泌バランスの乱れを反映する、毒性でない二次的変化と考えられた。XL184 の 300 mg/kg をラットに単回経口投与した神経行動安全性薬理試験において、毒性変化はみられなかった。

XL184 の非臨床安全性試験において、肺組織病変は稀な所見であり、非特異的で（例、肺胞中隔及び内腔における好中球及びマクロファージの蓄積）、全身毒性用量でのみ発現した二次的変化であると考えられた。

XL184 は S. typhimurium/E. coli を用いた主要な復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた主要な in vitro 染色体異常試験、主要な in vivo マウス骨髄小核試験、及び予備（非 GLP 適用）マウスリンフォーマアッセイにおいて、陰性と示された。主代謝物である EXEL-1644、EXEL-1646 及び EXEL-5162 も、細菌を用いた in vitro 遺伝毒性試験において陰性であった。

1.5.3.3 臨床試験

1.5.3.3.1 臨床試験

本申請では、海外で実施した二次治療以降の RCC 患者を対象に実施した第 3 相試験（XL-184-308 試験）及び一次治療の RCC 患者を対象とした第 2 相試験（A031203 試験）、国内で実施した固形がん患者を対象とした第 1 相試験（XL184-014 試験）及び二次治療以降の RCC 患者を対象とした第 2 相試験（Cabozantinib-2001 試験）の計 4 試験を評価資料とした。

本剤の RCC 患者に対する有効性及び安全性を検討した臨床試験の概要を以下に示す。

（1）海外第 3 相試験（XL184-308 試験）

二次治療以降の RCC に対する検証試験として、VEGF シグナル伝達経路阻害薬による治療後に増悪した転移を有する進行 RCC 患者を対象とした海外第 3 相試験（XL184-308 試験）を実施した。本試験では、ランダム化非盲検実薬対照のデザインで、本剤（錠剤、60 mg 1 日 1 回投与）とエベロリムス（10 mg 1 日 1 回投与）を比較した。主要評価項目は独立画像評価委員会（IRC）判定による PFS、副次評価項目は OS 及び IRC 判定による ORR とした。

PFS の主解析（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）の結果、エベロリムス群と比較して本剤群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。また、OS の最終解析（データカットオフ日：2015 年 12 月 31 日）では、エベロリムス群と比較して本剤群で統計学的に有意な OS の延長が認められた。ORR においても有意な差がみられた。また、部分集団解析では、前治療の種類・数、臓器転移の部位や数に関係なく概ね良好な結果が得られ、骨転移を有する被験者群において生命予後のリスクを減らすことが示唆された。安全性に関しては、本剤で認められた有害事象は支持療法及び用量調整によって管理可能な範囲であり、有害事象全体の発現割合はエベロリムス群と同程度であった。これらの結果に基づき、RCC の二次治療以降の治療薬として米国では 2016 年 4 月に、EU では 2016 年 9 月に承認された。

（2）海外第 2 相試験（A031203 試験）

一次治療の RCC に対しては、全身療法の治療歴のない局所進行性又は転移を有する RCC 患者を対象とした第 2 相試験（A031203 試験）が実施された。本試験では、ランダム化非盲検実薬対照のデザインで、本剤（錠剤、60 mg 1 日 1 回投与）とスニチニブ（50 mg 1 日 1 回投与、4 週間投与後 2 週間休薬の 6 週間サイクル）を比較した。本試験は、米国国立がん研究所（NCI）がん治療評価プログラム（CTEP）主導で Alliance for Clinical Trials in Oncology（Alliance）によって実施され、良好な結果が得られたことから、Exelixis 社は米国食品医薬品局（FDA）との医薬品申請前相談を踏まえて、IRC による盲検下での放射線画像判定をレトロスペクティブに実施し、PFS 及び ORR の再解析を行い、本試験を承認申請用試験とした。主要評価項目は PFS、副次評価項目は OS 及び ORR とした。PFS 及び ORR について、Alliance による解析では医師判定に基づく結果を、Exelixis 社による解析では主に IRC 判定に基づく結果を用いた。また、PFS の解析では、Alliance が規定した打ち切りの定義（Alliance による打ち切りの定義）を用いた解析に加え、治験実施計画書規定外の全身抗がん治療及び腫瘍未評価（欠測）を打ち切り項目に追加した FDA が推奨する打ち切りの定義（FDA による打ち切りの定義）を用いた解析も行った。

主要評価項目である PFS について、FDA による打ち切りの定義を用いた、IRC 判定による PFS 解析（データカットオフ日：2016 年 9 月 15 日）の結果、スニチニブと比較して本剤で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。副次評価項目である ORR についてもスニチニブより統計学的有意に高い抗腫瘍効果が示され、OS についてもスニチニブより良好な傾向が示された。安全性に関しては、本剤の有害事象の発現割合はスニチニブと同程度で、認められた有害事象は、本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。これらの A031203 試験の成績に基づき、RCC の一次治療における治療薬として米国では 2017 年 12 月に、EU では 2018 年 5 月に承認された。

（3）国内第 2 相試験（Cabozantinib-2001 試験）

海外の臨床試験を踏まえ、二次治療以降の RCC 患者に対する国内第 2 相試験（Cabozantinib-2001 試験）として、VEGF シグナル伝達経路阻害薬による治療後に増悪した日本人進行 RCC 患者を対象とした非盲検単群試験を実施した。本剤の有効性及び安全性は、主として海外の検証試験である XL184-308 試験で評価し、Cabozantinib-2001 試験では日本人での腫瘍縮小効果及び安全性、XL184-308 試験成績の外挿可能性について検討することとした。国内第 1 相試験において、XL184-308 試験及び A031203 試験で用いられた開始用量である 60 mg を日本人においても開始用量とすることの妥当性が示されたこと、並びに国内と欧米で RCC の診断及び治療方針に明確な差異がないことから、XL184-308 試験と同様の患者層を対象とし、同じ用法・用量（錠剤、60 mg 1 日 1 回投与）とした。主要評価項目は、XL184-308 試験では PFS であったのに対し、本試験では単群の第 2 相試験であることから、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン‐改訂版 version 1.1‐（RECIST 1.1）に基づく IRC 判定による ORR とした。

ORR の主解析（データカットオフ日：2018 年 10 月 23 日）の結果、日本人 RCC 患者に対する有効性が確認され、安全性プロファイルも非日本人と大きな違いはなく、XL184-308 試験成績を日本人患者へ外挿することは可能と考えた。

表 1.5.3-1　開発の経緯

試験項目			実施時期
品質	製造	原薬	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
		製剤	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	管理（又は規格及び試験方法）	原薬	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
		製剤	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	安定性試験	原薬	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
		製剤	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
薬理	効力を裏付ける試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	副次的薬理試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	安全性薬理試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
動態	薬物動態試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
毒性	単回投与毒性試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	反復投与毒性試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	遺伝毒性試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	がん原性試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	生殖発生毒性試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	局所刺激性試験		該当なし
	その他の毒性試験		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 1.5.3-1　開発の経緯（続き）

	実施地域	試験項目（試験番号）	実施時期	2011 H23	2012 H24	2013 H25	2014 H26	2015 H27	2016 H28	2017 H29	2018 H30
臨床	海外	第 2 相試験（A031203 試験）	2013 年 7 月～2017 年 1 月			―	―	―			
		第 3 相試験（XL184-308 試験）	2013 年 8 月～2016 年 10 月			―	―	―	―		
	国内	第 1 相試験（XL184-014 試験）	2011 年 3 月～2015 年 3 月	―	―	―	―	―			
		医薬品[redacted]相談（オーファン以外）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]							
		第 2 相試験（Cabozantinib-2001 試験）	2017 年 12 月～2018 年 10 月（継続中）								―

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床及び臨床試験成績を踏まえ、表 1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.4-1　効能又は効果、用法及び用量

販売名	カボメティクス錠 20 mg、カボメティクス錠 60 mg
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
適応症（効能又は効果）	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
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 60 mg 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。

1.5.5 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談（受付番号第 [redacted] 号）を行い、[redacted]について協議を行い、当該相談における機構の助言を踏まえて [redacted]を実施した。また、20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談（受付番号第 [redacted] 号）を実施し、[redacted]等について助言を得た。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

本剤は、腫瘍の増殖、生存、血管新生、浸潤及び転移において特に重要な役割を担っている VEGFR、MET 及び AXL を同時に阻害する新規作用機序の薬剤である。

申請適応症である「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に対して様々な治療の試みがなされてきたが、患者の大半は治療の過程で病勢進行をきたし、結果的に死亡に至る。国内外ともに、既存の治療選択肢が存在するものの、薬剤耐性の問題、骨転移や肝臓転移を有する患者に対して有効な薬剤が乏しいといった臨床上の課題が存在する。特に、骨転移については予後不良と関連があるだけではなく、疼痛や病的骨折により患者本人及び介護者へ精神的・身体的な負担を与えることもあり、有効性が期待できる治療薬の登場が強く望まれている。

本剤は、米国及び EU 等において、未治療又は VEGFR-TKI による治療歴のある RCC 患者に対する治療薬として既に承認されており、日本においても本剤による治療機会を提供することが求められている。

これまで RCC の治療薬として承認された薬剤には、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、パゾパニブ等の VEGFR 阻害作用を有する薬剤が複数存在する。一方、本剤は VEGFR に加えて MET 及び AXL を阻害する作用も有しており、腫瘍の増殖・生存・血管新生・浸潤・転移に関与する主要なシグナル伝達を同時に阻害する、新規作用機序を有する薬剤である。

本剤は、XL184-308 試験において、二次治療以降の治療薬としてエベロリムスと比較して前治療の数やレジメンに関係なく高い有効性を示し、A031203 試験において、一次治療薬としてスニチニブに対して優位な有効性を示した。したがって、本剤は、進行 RCC 患者を対象とした臨床試験において、未治療又は既治療の別なく、標準的治療薬を対照に有効性を示した初めての薬剤となる。また、いずれのリスク分類においても一貫した有効性が期待でき、

さらに、薬剤耐性を有する患者及び予後不良に関連する骨転移や肝臓転移を有する患者においても有効性が期待できると考える。これらの優れたベネフィットが「単剤レジメン」によって達成できた点についても、安全性の管理の観点から好ましいと考える。

これらのベネフィットは、A031203 試験、XL184-308 試験及び Cabozantinib-2001 試験結果に基づく外挿可能性の検討により、非日本人患者と同様に日本人患者においても示されると考える。リスクについても、用量調整及び支持療法により管理可能である。

以上、本剤は、60 mg 1 日 1 回、経口投与の推奨用法・用量で、日本人患者に対して良好なベネフィット・リスクのプロファイルを示したことから、申請効能・効果である「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」患者の治療において、標準的治療に位置づけられる臨床的に意義のある新規作用機序の抗悪性腫瘍剤であると判断した。また、現状の治療における課題に応える本剤は、新たな治療選択肢として貢献すると考える。

1.5.7 申請製剤、申請効能以外での開発状況

[redacted]、[redacted]を行っている[redacted]。また、[redacted]を行っており、[redacted]、[redacted]を実施中である。

1.5.8 参考文献

[1] Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International Variations and Trends in Renal Cell Carcinoma Incidence and Mortality. Eur Urol. 2015;67(3):519-30.

[2] 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」.
Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html（添付なし）

[3] Inamura, K. Renal cell tumors: Understanding their molecular pathological epidemiology and the 2016 WHO classification. Int J Mol Sci. 2017;18(10).

[4] 日本泌尿器科学会編. 腎癌診療ガイドライン 2017 年版. メディカルレビュー社. 2017.

[5] Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(6):804-34.

[6] European Association of Urology [Internet]. EAU Guidelines Renal Cell Carcinoma 2018.
Available from: https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/（添付なし）

[7] Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. European Society for Medical Oncology. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v58-v68.

[8] Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol. 2004;171(3):1071-6.

[9] Cella D. Beyond traditional outcomes: improving quality of life in patients with renal cell carcinoma. Oncologist. 2011;16 Suppl 2:23-31.

[10] Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. Rev Urol. 2002;4(4):163-70.

[11] Remon J, Lianes P, Martínez S. Brain metastases from renal cell carcinoma. Should we change the current standard? Cancer Treat Rev. 2012;38(4):249-57.

[12] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373(19):1803-13.

[13] Heng DY, Mackenzie MJ, Vaishampayan UN, Bjarnason GA, Knox JJ, Tan MH, et al. Primary anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)-refractory metastatic renal cell carcinoma: clinical characteristics, risk factors, and subsequent therapy. Ann Oncol. 2012;23(6):1549-55.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

表

表 1.6-1　米国／欧州での承認取得状況 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

（1）外国での許可及び使用状況

カボメティクス錠は米国、欧州を含む世界 40 ヶ国以上地域で承認されている。（2019 年 12 月現在）。米国・欧州における承認取得状況を表 1.6-1 に示す。

米国／欧州の添付文書の原文及び和訳の概要並びに企業中核データシート／企業中核安全性情報を次頁以降に添付した。

表 1.6-1　米国／欧州での承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	剤形	効能・効果	用法・用量
米国	CABOMETYX®	2016/4/25	フィルムコート錠： カボザンチニブ 20 mg：1 錠中、カボザンチニブ 20 mg を（カボザンチニブ(S)-リンゴ酸 25 mg として）含有する。 カボザンチニブ 40mg：1 錠中、カボザンチニブ 40 mg を（カボザンチニブ(S)-リンゴ酸 51 mg として）含有する。 カボザンチニブ 60mg：1 錠中、カボザンチニブ 20 mg を（カボザンチニブ(S)-リンゴ酸 76 mg として）含有する。	血管新生阻害剤による治療歴がある進行性腎細胞がん	推奨用量： 60 mg を 1 日 1 回
		2017/12/19		進行性腎細胞がん	
		2019/1/14		ソラフェニブによる前治療歴のある肝細胞がん	
欧州	CABOMETYX®	2016/9/9	フィルムコート錠 カボザンチニブ 20 mg：フィルムコート錠剤 1 錠はカボザンチニブ 20 mg に相当するカボザンチニブ(S)-リンゴ酸塩を含有する。 カボザンチニブ 40 mg：フィルムコート錠剤 1 錠はカボザンチニブ 40 mg に相当するカボザンチニブ(S)-リンゴ酸塩を含有する。 カボザンチニブ 60 mg：フィルムコート錠剤 1 錠はカボザンチニブ 60 mg に相当するカボザンチニブ(S)-リンゴ酸塩を含有する。	血管内皮増殖因子（VEGF）標的療法での治療歴がある進行性腎細胞がん	推奨用量： 60 mg を 1 日 1 回
		2018/5/16		中リスク又は高リスクの未治療の進行性腎細胞がん	
		2018/11/15		ソラフェニブによる前治療歴のある肝細胞がん	

以上

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use CABOMETYX safely and effectively. See full prescribing information for CABOMETYX.

CABOMETYX® (cabozantinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2012

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Hepatocellular Carcinoma (1.2)	1/2019
Dosage and Administration, Recommended Dosage for HCC (2.3)	1/2019
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9)	1/2019

INDICATIONS AND USAGE

CABOMETYX is a kinase inhibitor indicated for the treatment of

- patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) (1.1)
- patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with sorafenib (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended Dose: 60 mg orally, once daily. (2.2, 2.3)
- Administer at least 1 hour before or at least 2 hours after eating. (2.1)
- Do NOT substitute CABOMETYX tablets with cabozantinib capsules. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

20 mg, 40 mg, and 60 mg tablets. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hemorrhage: Do not administer CABOMETYX if recent history of hemorrhage. (5.1)
- Perforations and Fistulas: Monitor for symptoms. Discontinue CABOMETYX for unmanageable fistula or GI perforation. (5.2)
- Thrombotic Events: Discontinue CABOMETYX for myocardial infarction, cerebral infarction, or other serious thromboembolic events. (5.3)
- Hypertension and Hypertensive Crisis: Monitor blood pressure regularly. Interrupt for hypertension that is not adequately controlled with anti-hypertensive therapy. Discontinue CABOMETYX for hypertensive crisis or severe hypertension that cannot be controlled with anti-hypertensive therapy. (5.4)
- Diarrhea: May be severe. Interrupt CABOMETYX immediately until diarrhea resolves or decreases to Grade 1. Recommend standard antidiarrheal treatments. (5.5)
- Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): Interrupt CABOMETYX treatment until PPE resolves or decreases to Grade 1. (5.6)
- Proteinuria: Monitor urine protein. Discontinue for nephrotic syndrome. (5.7)
- Osteonecrosis of the jaw: Withhold CABOMETYX for at least 28 days prior to invasive dental procedures and for development of ONJ. (5.8)
- Wound complications: Withhold CABOMETYX for dehiscence or complications requiring medical intervention. (5.9)
- Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS): Discontinue CABOMETYX. (5.10)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use effective contraception during treatment and for 4 months after the last dose. (5.11, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common (≥ 25%) adverse reactions are: diarrhea, fatigue, decreased appetite, palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE), nausea, hypertension, and vomiting. (6.1)
To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Exelixis, Inc. at 1-855-500-3935 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

DRUG INTERACTIONS

- Strong CYP3A4 inhibitors: Reduce the CABOMETYX dosage if coadministration cannot be avoided. (2.5, 7.1)
- Strong CYP3A4 inducers: Increase the CABOMETYX dosage if coadministration cannot be avoided. (2.6, 7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Hepatic Impairment: Reduce the CABOMETYX dosage for patients with moderate hepatic impairment. Avoid in patients with severe hepatic impairment. (2.7, 8.6)
- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 1/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Renal Cell Carcinoma
1.2 Hepatocellular Carcinoma
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Dosage Information
2.2 Recommended Dosage for Renal Cell Carcinoma
2.3 Recommended Dosage for Hepatocellular Carcinoma
2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.5 Dosage Modifications for Coadministration with Strong CYP3A4 Inhibitors
2.6 Dosage Modifications for Coadministration with Strong CYP3A4 Inducers
2.7 Dosage Modifications for Patients with Moderate and Severe Hepatic Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hemorrhage
5.2 Perforations and Fistulas
5.3 Thrombotic Events
5.4 Hypertension and Hypertensive Crisis
5.5 Diarrhea
5.6 Palmar-Plantar Erythrodysesthesia
5.7 Proteinuria
5.8 Osteonecrosis of the Jaw
5.9 Wound Complications
5.10 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome
5.11 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trial Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effects of Other Drugs on CABOMETYX
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Renal Cell Carcinoma
14.2 Hepatocellular Carcinoma
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

***Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.**

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Renal Cell Carcinoma

CABOMETYX is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).

1.2 Hepatocellular Carcinoma

CABOMETYX is indicated for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with sorafenib.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosage Information

- Stop treatment with CABOMETYX at least 28 days prior to scheduled surgery, including dental surgery *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.8, 5.9)]*.
- Do not substitute CABOMETYX tablets with cabozantinib capsules.
- Do not administer CABOMETYX with food. Administer at least 1 hour before or at least 2 hours after eating *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- Swallow CABOMETYX tablets whole. Do not crush CABOMETYX tablets.
- Do not take a missed dose within 12 hours of the next dose.
- Modify the dose for certain patients with hepatic impairment and for patients taking drugs known to strongly induce or inhibit CYP450 *[see Dosage and Administration (2.5, 2.6, 2.7)]*.

2.2 Recommended Dosage for Renal Cell Carcinoma

The recommended dosage of CABOMETYX is 60 mg once daily without food until the patient no longer experiences clinical benefit or experiences unacceptable toxicity.

2.3 Recommended Dosage for Hepatocellular Carcinoma

The recommended dosage of CABOMETYX is 60 mg once daily without food until disease progression or unacceptable toxicity.

2.4 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Withhold CABOMETYX for:

- Intolerable Grade 2 adverse reactions
- Grade 3 or 4 adverse reactions
- Osteonecrosis of the jaw

Upon resolution/improvement (i.e., return to baseline or resolution to Grade 1) of an adverse reaction, reduce the dose as follows:

- If previously receiving 60 mg daily dose, resume treatment at 40 mg daily.
- If previously receiving 40 mg daily dose, resume treatment at 20 mg daily.
- If previously receiving 20 mg daily dose, resume at 20 mg if tolerated, otherwise, discontinue CABOMETYX.

Permanently discontinue CABOMETYX for any of the following:

- Severe hemorrhage
- Development of gastrointestinal (GI) perforation or unmanageable fistula
- Serious thromboembolic event (e.g., myocardial infarction, cerebral infarction)
- Hypertensive crisis or severe hypertension despite optimal medical management
- Nephrotic syndrome
- Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome

2.5 Dosage Modifications for Coadministration with Strong CYP3A4 Inhibitors

Reduce the daily CABOMETYX dose by 20 mg (for example, from 60 mg to 40 mg daily or from 40 mg to 20 mg daily). Resume the dose that was used prior to initiating the strong CYP3A4 inhibitor 2 to 3 days after discontinuation of the strong inhibitor *[see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.6 Dosage Modifications for Coadministration with Strong CYP3A4 Inducers

Increase the daily CABOMETYX dose by 20 mg (for example, from 60 mg to 80 mg daily or from 40 mg to 60 mg daily) as tolerated. Resume the dose that was used prior to initiating the strong CYP3A4 inducer 2 to 3 days after discontinuation of the strong inducer. Do not exceed a daily dose of 80 mg *[see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.7 Dosage Modifications for Patients with Moderate and Severe Hepatic Impairment

Reduce the starting dose of CABOMETYX to 40 mg once daily in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B). Avoid CABOMETYX in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) *[see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets:

- 60 mg: yellow film-coated, oval shaped with no score, and debossed with “XL” on one side and “60” on the other side.
- 40 mg: yellow film-coated, triangle shaped with no score, and debossed with “XL” on one side and “40” on the other side.
- 20 mg: yellow film-coated, round with no score, and debossed with “XL” on one side and “20” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hemorrhage

Severe and fatal hemorrhages occurred with CABOMETYX *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The incidence of Grade 3 to 5 hemorrhagic events was 5% in CABOMETYX-treated patients.

Discontinue CABOMETYX for Grade 3 or 4 hemorrhage *[see Dosage and Administration (2.4)]*. Do not administer CABOMETYX to patients who have a recent history of hemorrhage, including hemoptysis, hematemesis, or melena.

5.2 Perforations and Fistulas

Fistulas, including fatal cases, occurred in 1% of CABOMETYX-treated patients *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Gastrointestinal (GI) perforations, including fatal cases, occurred in 1% of CABOMETYX-treated patients.

Monitor patients for signs and symptoms of fistulas and perforations, including abscess and sepsis. Discontinue CABOMETYX in patients who experience a fistula which cannot be appropriately managed or a GI perforation *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.3 Thrombotic Events

CABOMETYX increased the risk of thrombotic events *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Venous thromboembolism occurred in 7% (including 4% pulmonary embolism) and arterial thromboembolism occurred in 2% of CABOMETYX-treated patients. Fatal thrombotic events occurred in CABOMETYX-treated patients.

Discontinue CABOMETYX in patients who develop an acute myocardial infarction or serious arterial or venous thromboembolic events that require medical intervention *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.4 Hypertension and Hypertensive Crisis

CABOMETYX can cause hypertension, including hypertensive crisis *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Hypertension was reported in 36% (17% Grade 3 and <1% Grade 4) of CABOMETYX-treated patients.

Do not initiate CABOMETYX in patients with uncontrolled hypertension. Monitor blood pressure regularly during CABOMETYX treatment. Withhold CABOMETYX for hypertension that is not adequately controlled with medical management; when controlled, resume CABOMETYX at a reduced dose *[see Dosage and Administration (2.4)]*. Discontinue CABOMETYX for severe hypertension that cannot be controlled with anti-hypertensive therapy or for hypertensive crisis.

5.5 Diarrhea

Diarrhea occurred in 63% of patients treated with CABOMETYX. Grade 3 diarrhea occurred in 11% of patients treated with CABOMETYX *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Withhold CABOMETYX until improvement to Grade 1 and resume CABOMETYX at a reduced dose for intolerable Grade 2 diarrhea, Grade 3 diarrhea that cannot be managed with standard antidiarrheal treatments, or Grade 4 diarrhea *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.6 Palmar-Plantar Erythrodysesthesia

Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) occurred in 44% of patients treated with CABOMETYX *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Grade 3 PPE occurred in 13% of patients treated with CABOMETYX.

Withhold CABOMETYX until improvement to Grade 1 and resume CABOMETYX at a reduced dose for intolerable Grade 2 PPE or Grade 3 PPE *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.7 Proteinuria

Proteinuria was observed in 7% of patients receiving CABOMETYX *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Monitor urine protein regularly during CABOMETYX treatment. Discontinue CABOMETYX in patients who develop nephrotic syndrome *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.8 Osteonecrosis of the Jaw

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) occurred in <1% of patients treated with CABOMETYX *[see Adverse Reactions (6.1)]*. ONJ can manifest as jaw pain, osteomyelitis, osteitis, bone erosion, tooth or periodontal infection, toothache, gingival ulceration or erosion, persistent jaw pain or slow healing of the mouth or jaw after dental surgery. Perform an oral examination prior to initiation of CABOMETYX and periodically during CABOMETYX. Advise patients regarding good oral hygiene practices. Withhold CABOMETYX for at least 28 days prior to scheduled dental surgery or invasive dental procedures, if possible. Withhold CABOMETYX for development of ONJ until complete resolution *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

5.9 Wound Complications

Wound complications have been reported with CABOMETYX *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Stop CABOMETYX at least 28 days prior to scheduled surgery *[see Dosage and Administration (2.1)]*. Resume CABOMETYX after surgery based on clinical judgment of adequate wound healing. Withhold CABOMETYX in patients with dehiscence or wound healing complications requiring medical intervention.

5.10 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS), a syndrome of subcortical vasogenic edema diagnosed by characteristic finding on MRI, can occur with CABOMETYX. Perform an evaluation for RPLS in any patient presenting with seizures, headache, visual disturbances, confusion or altered mental function. Discontinue CABOMETYX in patients who develop RPLS *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.11 Embryo-Fetal Toxicity

Based on data from animal studies and its mechanism of action, CABOMETYX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Cabozantinib administration to pregnant animals during organogenesis resulted in embryolethality at exposures below those occurring clinically at the recommended dose, and in increased incidences of skeletal variations in rats and visceral variations and malformations in rabbits.

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with CABOMETYX and for 4 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3), Clinical Pharmacology (12.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Perforations and Fistulas *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Thrombotic Events *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Hypertension and Hypertensive Crisis *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Diarrhea *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Palmar-plantar Erythrodysesthesia *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Proteinuria *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Osteonecrosis of the Jaw *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Wound Complications *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.10)]*

6.1 Clinical Trial Experience

The data described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS section below reflect exposure to CABOMETYX as a single agent in 409 patients with RCC enrolled in randomized, active-

controlled trials (CABOSUN, METEOR) and 467 patients with HCC enrolled in a randomized, placebo-controlled trial (CELESTIAL).

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Renal Cell Carcinoma

METEOR

The safety of CABOMETYX was evaluated in METEOR, a randomized, open-label trial in which 331 patients with advanced renal cell carcinoma received CABOMETYX 60 mg once daily and 322 patients received everolimus 10 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity. Patients on both arms who had disease progression could continue treatment at the discretion of the investigator *[see Clinical Studies (14.1)]*. The median duration of treatment was 7.6 months (range 0.3 – 20.5) for patients receiving CABOMETYX and 4.4 months (range 0.21 – 18.9) for patients receiving everolimus.

Adverse reactions which occurred in ≥ 25% of CABOMETYX-treated patients, in order of decreasing frequency, were: diarrhea, fatigue, nausea, decreased appetite, palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE), hypertension, vomiting, weight decreased, and constipation. Grade 3-4 adverse reactions and laboratory abnormalities which occurred in ≥ 5% of patients were hypertension, diarrhea, fatigue, PPE, hyponatremia, hypophosphatemia, hypomagnesemia, lymphopenia, anemia, hypokalemia, and increased GGT.

The dose was reduced in 60% of patients receiving CABOMETYX and in 24% of patients receiving everolimus. Twenty percent (20%) of patients received CABOMETYX 20 mg once daily as their lowest dose. The most frequent adverse reactions leading to dose reduction in patients treated with CABOMETYX were: diarrhea, PPE, fatigue, and hypertension. Adverse reactions leading to dose interruption occurred in 70% patients receiving CABOMETYX and in 59% patients receiving everolimus. Adverse reactions led to study treatment discontinuation in 10% of patients receiving CABOMETYX and in 10% of patients receiving everolimus. The most frequent adverse reactions leading to permanent discontinuation in patients treated with CABOMETYX were decreased appetite (2%) and fatigue (1%).

Table 1. Adverse Reactions Occurring in ≥ 10% Patients Who Received CABOMETYX in METEOR

Adverse Reaction	CABOMETYX (n=331) [1]		Everolimus (n=322)	
	All Grades[2]	Grade 3-4	All Grades[2]	Grade 3-4
	Percentage (%) of Patients			
Gastrointestinal				
Diarrhea	74	11	28	2
Nausea	50	4	28	<1
Vomiting	32	2	14	<1
Stomatitis	22	2	24	2
Constipation	25	<1	19	<1
Abdominal pain [3]	23	4	13	2
Dyspepsia	12	<1	5	0

Adverse Reaction	CABOMETYX (n=331) [1]		Everolimus (n=322)	
	All Grades[2]	Grade 3-4	All Grades[2]	Grade 3-4
	Percentage (%) of Patients			
General				
Fatigue	56	9	47	7
Mucosal inflammation	19	<1	23	3
Asthenia	19	4	16	2
Metabolism and Nutrition				
Decreased appetite	46	3	34	<1
Skin and Subcutaneous Tissue				
Palmar-plantar erythrodysesthesia	42	8	6	<1
Rash [4]	23	<1	43	<1
Dry skin	11	0	10	0
Vascular				
Hypertension [5]	39	16	8	3
Investigations				
Weight decreased	31	2	12	0
Nervous System				
Dysgeusia	24	0	9	0
Headache	11	<1	12	<1
Dizziness	11	0	7	0
Endocrine				
Hypothyroidism	21	0	<1	<1
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal				
Dysphonia	20	<1	4	0
Dyspnea	19	3	29	4
Cough	18	<1	33	<1
Blood and Lymphatic				
Anemia	17	5	38	16
Musculoskeletal and Connective Tissue				
Pain in extremity	14	1	8	<1
Muscle spasms	13	0	5	0
Arthralgia	11	<1	14	1
Renal and Urinary				
Proteinuria	12	2	9	<1

[1] One subject randomized to everolimus received cabozantinib.

[2] National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0

[3] Includes the following terms: abdominal pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower

[4] Includes the following terms: rash, rash erythematous, rash follicular, rash macular, rash papular, rash pustular, rash vesicular, genital rash, intermittent leg rash, rash on scrotum and penis, rash maculo-papular, rash pruritic, contact dermatitis, dermatitis acneiform

[5] Includes the following terms hypertension, blood pressure increased, hypertensive crisis, blood pressure fluctuation

Other clinically important adverse reactions (all grades) that were reported in <10% of patients treated with CABOMETYX included: wound complications (2%), convulsion (<1%), pancreatitis (<1%), osteonecrosis of the jaw (<1%), and hepatitis cholestatic (<1%).

Table 2. Laboratory Abnormalities Occurring in ≥ 25% Patients Who Received CABOMETYX in METEOR

Laboratory Abnormality	CABOMETYX (n=331)		Everolimus (n=322)	
	All Grades	Grade 3-4	All Grades	Grade 3-4
	Percentage (%) of Patients			
Chemistry				
Increased AST	74	3	40	<1
Increased ALT	68	3	32	<1
Increased creatinine	58	<1	71	0
Increased triglycerides	53	4	73	13
Hypophosphatemia	48	8	36	5
Hyperglycemia	37	2	59	8
Hypoalbuminemia	36	2	28	<1
Increased ALP	35	2	29	1
Hypomagnesemia	31	7	4	<1
Hyponatremia	30	8	26	6
Increased GGT	27	5	43	9
Hematology				
Leukopenia	35	<1	31	<1
Neutropenia	31	2	17	<1
Anemia[1]	31	4	71	17
Lymphopenia	25	7	39	12
Thrombocytopenia	25	<1	27	<1

ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma glutamyl transferase.
NCI CTCAE, Version 4.0
[1] Based on laboratory abnormalities

CABOSUN

The safety of CABOMETYX was evaluated in CABOSUN, a randomized, open-label trial in patients with advanced renal cell carcinoma, in which 78 patients received CABOMETYX 60 mg once daily and 72 patients received sunitinib 50 mg once daily (4 weeks on treatment followed by 2 weeks off), until disease progression or unacceptable toxicity *[see Clinical Studies (14.1)]*. The median duration of treatment was 6.5 months (range 0.2 – 28.7) for patients receiving CABOMETYX and 3.1 months (range 0.2 – 25.5) for patients receiving sunitinib.

Within 30 days of treatment, there were 4 deaths in patients treated with CABOMETYX and 6 deaths in patients treated with sunitinib. Of the 4 patients treated with CABOMETYX, 2 patients died due to gastrointestinal perforation, 1 patient had acute renal failure, and 1 patient died due to clinical deterioration. All Grade 3-4 adverse reactions were collected in the entire safety population. The most frequent Grade 3-4 adverse reactions (≥5%) in patients treated with

CABOMETYX were hypertension, diarrhea, hyponatremia, hypophosphatemia, PPE, fatigue, increased ALT, decreased appetite, stomatitis, pain, hypotension, and syncope.

The median average daily dose was 50.3 mg for CABOMETYX and 44.7 mg for sunitinib (excluding scheduled sunitinib non-dosing days). The dose was reduced in 46% of patients receiving CABOMETYX and in 35% of patients receiving sunitinib. The dose was held in 73% of patients receiving CABOMETYX and in 71% of patients receiving sunitinib. Based on patient disposition, 21% of patients receiving CABOMETYX and 22% of patients receiving sunitinib discontinued due to an adverse reaction.

Table 3. Grade 3-4 Adverse Reactions Occurring in ≥ 1% Patients Who Received CABOMETYX in CABOSUN

Adverse Reaction	CABOMETYX (n = 78)	Sunitinib (n = 72)
	Grade 3-4[1]	Grade 3-4[1]
	Percentage (%) of Patients	
Patients with any Grade 3-4 Adverse Reaction	68	65
Gastrointestinal		
Diarrhea	10	11
Stomatitis	5	6
Nausea	3	4
Vomiting	1	3
Constipation	1	0
General		
Fatigue	6	17
Pain	5	0
Metabolism and Nutrition		
Hyponatremia[2]	9	8
Hypophosphatemia[2]	9	7
Decreased appetite	5	1
Dehydration	4	1
Hypocalcemia[2]	3	0
Hypomagnesemia[2]	3	0
Hyperkalemia[2]	1	3
Skin and Subcutaneous Tissue		
Palmar-plantar erythrodysesthesia	8	4
Skin ulcer	3	0
Vascular		
Hypertension[3]	28	21
Hypotension	5	1
Angiopathy	1	1
Investigations		
Increased ALT[2]	5	0
Weight decreased	4	0
Increased AST [2]	3	3
Increased blood creatinine [2]	3	3
Lymphopenia [2]	1	6

Adverse Reaction	CABOMETYX (n = 78)	Sunitinib (n = 72)
	Grade 3-4[1]	Grade 3-4[1]
	Percentage (%) of Patients	
Thrombocytopenia [2]	1	11
Nervous System		
Syncope	5	0
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal		
Dyspnea	1	6
Dysphonia	1	0
Blood and Lymphatic		
Anemia	1	3
Psychiatric		
Depression	4	0
Confusional state	1	1
Infections		
Lung infection	4	0
Musculoskeletal and Connective Tissue		
Back pain	4	0
Bone pain	3	1
Pain in extremity	3	0
Arthralgia	1	0
Renal and Urinary		
Renal failure acute	4	1
Proteinuria	3	1

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase
[1] NCI CTCAE Version 4.0
[2] Laboratory abnormalities are reported as adverse reactions and not based on shifts in laboratory values
[3] Includes the following term: hypertension

Hepatocellular Carcinoma

The safety of CABOMETYX was evaluated in CELESTIAL, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in which 704 patients with advanced hepatocellular carcinoma were randomized to receive CABOMETYX 60 mg orally once daily (n=467) or placebo (n=237) until disease progression or unacceptable toxicity *[see Clinical Studies (14.2)]*. The median duration of treatment was 3.8 months (range 0.1 – 37.3) for patients receiving CABOMETYX and 2.0 months (range 0.0 – 27.2) for patients receiving placebo. The population exposed to CABOMETYX was 81% male, 56% White, and had a median age of 64 years.

Adverse reactions occurring in ≥ 25% of CABOMETYX-treated patients, in order of decreasing frequency were: diarrhea, decreased appetite, PPE, fatigue, nausea, hypertension, and vomiting. Grade 3-4 adverse reactions which occurred in ≥ 5% of patients were PPE, hypertension, fatigue, diarrhea, asthenia, and decreased appetite. There were 6 adverse reactions leading to death in patients receiving CABOMETYX (hepatic failure, hepatorenal syndrome, esophagobronchial fistula, portal vein thrombosis, pulmonary embolism, upper gastrointestinal hemorrhage).

The median average daily dose was 35.8 mg for CABOMETYX. The dose was reduced in 62% of patients receiving CABOMETYX; 33% of patients required a reduction to 20 mg daily. The most frequent adverse reactions or laboratory abnormalities leading to dose reduction of CABOMETYX were: PPE, diarrhea, fatigue, hypertension, and increased AST. Adverse reactions leading to dose interruption occurred in 84% patients receiving CABOMETYX. Adverse reactions leading to permanent discontinuation of CABOMETYX occurred in 16% of patients. The most frequent adverse reactions leading to permanent discontinuation of CABOMETYX were PPE (2%), fatigue (2%), decreased appetite (1%), diarrhea (1%), and nausea (1%).

Table 4. Adverse Reactions Occurring in ≥ 5% of CABOMETYX-Treated Patients in CELESTIAL[1]

Adverse Reaction	CABOMETYX (n = 467)		Placebo (n = 237)	
	All Grades[2]	Grade 3-4	All Grades[2]	Grade 3-4
	Percentage (%) of Patients			
Gastrointestinal				
Diarrhea	54	10	19	2
Nausea	31	2	18	2
Vomiting	26	<1	12	3
Stomatitis	13	2	2	0
Dyspepsia	10	0	3	0
General				
Fatigue	45	10	30	4
Asthenia	22	7	8	2
Mucosal inflammation	14	2	2	<1
Metabolism and Nutrition				
Decreased appetite	48	6	18	<1
Skin and Subcutaneous Tissue				
Palmar-plantar erythrodysesthesia	46	17	5	0
Rash[3]	21	2	9	<1
Vascular				
Hypertension[4]	30	16	6	2
Investigations				
Weight decreased	17	1	6	0
Nervous System				
Dysgeusia	12	0	2	0
Endocrine				
Hypothyroidism	8	<1	<1	0
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal				
Dysphonia	19	1	2	0
Dyspnea	12	3	10	<1
Musculoskeletal and Connective Tissue				
Pain in extremity	9	<1	4	1
Muscle spasms	8	<1	2	0

Adverse Reaction	CABOMETYX (n = 467)		Placebo (n = 237)	
	All Grades[2]	Grade 3-4	All Grades[2]	Grade 3-4
[1] Includes terms with a between-arm difference of ≥ 5% (all grades) or ≥ 2% (Grade 3-4)				
[2] NCI CTCAE Version 4.0				
[3] Includes the following terms: rash, rash erythematous, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, rash vesicular, dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis contact, dermatitis diaper, dermatitis exfoliative, dermatitis infected				
[4] Includes the following terms: hypertension, blood pressure diastolic increased, blood pressure increased				

Table 5. Laboratory Abnormalities Occurring in ≥ 5% of CABOMETYX-Treated Patients in CELESTIAL[1]

Laboratory Abnormality	CABOMETYX N=467		Placebo N=237	
	All Grades	Grade 3-4	All Grades	Grade 3-4
	Percentage of Patients			
Chemistry				
Increased LDH	84	9	29	2
Increased ALT	73	12	37	6
Increased AST	73	24	46	19
Hypoalbuminemia	51	1	32	1
Increased ALP	43	8	38	6
Hypophosphatemia	25	9	8	4
Hypokalemia	23	6	6	1
Hypomagnesemia	22	3	3	0
Increased amylase	16	2	9	2
Hypocalcemia	8	2	0	0
Hematology				
Decreased platelets	54	10	16	1
Neutropenia	43	7	8	1
Increased hemoglobin	8	0	1	0
[1] Includes laboratory abnormalities with a between-arm difference of ≥ 5% (all grades) or ≥ 2% (Grade 3-4)				
ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; LDH, blood lactate dehydrogenase				

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on CABOMETYX

Strong CYP3A4 Inhibitors

Coadministration of a cabozantinib capsule formulation with a strong CYP3A4 inhibitor increased the exposure of cabozantinib, which may increase the risk of exposure-related adverse reactions *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid coadministration of CABOMETYX with strong CYP3A4 inhibitors. Reduce the dosage of CABOMETYX if coadministration with strong

CYP3A4 inhibitors cannot be avoided [*see Dosage and Administration (2.5)]*. Avoid grapefruit or grapefruit juice which may also increase exposure of cabozantinib.

Strong CYP3A Inducers

Coadministration of a cabozantinib capsule formulation with a strong CYP3A4 inducer decreased the exposure of cabozantinib, which may reduce efficacy *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid coadministration of CABOMETYX with strong CYP3A4 inducers. Increase the dosage of CABOMETYX if coadministration with strong CYP3A4 inducers cannot be avoided *[see Dosage and Administration (2.6)]*. Avoid St. John's Wort which may also decrease exposure of cabozantinib.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, CABOMETYX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal developmental and reproductive toxicology studies administration of cabozantinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis resulted in embryofetal lethality and structural anomalies at exposures that were below those occurring clinically at the recommended dose *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study in pregnant rats, daily oral administration of cabozantinib throughout organogenesis caused increased embryo-fetal lethality compared to controls at a dose of 0.03 mg/kg (approximately 0.12-fold of human area under the curve [AUC] at the recommended dose). Findings included delayed ossification and skeletal variations at a dose of 0.01 mg/kg/day (approximately 0.04-fold of human AUC at the recommended dose).

In pregnant rabbits, daily oral administration of cabozantinib throughout organogenesis resulted in findings of visceral malformations and variations including reduced spleen size and missing lung lobe at 3 mg/kg (approximately 1.1-fold of the human AUC at the recommended dose).

In a pre- and postnatal study in rats, cabozantinib was administered orally from gestation day 10 through postnatal day 20. Cabozantinib did not produce adverse maternal toxicity or affect pregnancy, parturition or lactation of female rats, and did not affect the survival, growth or postnatal development of the offspring at doses up to 0.3 mg/kg/day (0.05-fold of the maximum recommended clinical dose).

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of cabozantinib or its metabolites in human milk, or their effects on the breastfed child or milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with CABOMETYX and for 4 months after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating CABOMETYX *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

CABOMETYX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with CABOMETYX and for 4 months after the final dose.

Infertility

Females and Males

Based on findings in animals, CABOMETYX may impair fertility in females and males of reproductive potential *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of CABOMETYX in pediatric patients have not been established.

Juvenile Animal Toxicity Data

Juvenile rats were administered cabozantinib at doses of 1 or 2 mg/kg/day from Postnatal Day 12 (comparable to less than 2 years in humans) through Postnatal Day 35 or 70. Mortalities occurred at doses ≥1 mg/kg/day (approximately 0.16 times the clinical dose of 60 mg/day based on body surface area). Hypoactivity was observed at both doses tested on Postnatal Day 22. Targets were generally similar to those seen in adult animals, occurred at both doses, and included the kidney (nephropathy, glomerulonephritis), reproductive organs, gastrointestinal tract (cystic dilatation and hyperplasia in Brunner's gland and inflammation of duodenum; and epithelial hyperplasia of colon and cecum), bone marrow (hypocellularity and lymphoid depletion), and liver. Tooth abnormalities and whitening as well as effects on bones including reduced bone mineral content and density, physeal hypertrophy, and decreased cortical bone also occurred at all dose levels. Recovery was not assessed at a dose of 2 mg/kg (approximately 0.32 times the clinical dose of 60 mg based on body surface area) due to high levels of mortality. At the low dose level, effects on bone parameters were partially resolved but effects on the kidney and epididymis/testis persisted after treatment ceased.

8.5 Geriatric Use

In CABOSUN and METEOR, 41% of 409 patients treated with CABOMETYX were age 65 years and older, and 8% were 75 years and older. In CELESTIAL, 49% of 467 patients treated with CABOMETYX were age 65 years and older, and 15% were 75 years and older.

No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

8.6 Hepatic Impairment

Increased exposure to cabozantinib has been observed in patients with moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment. Reduce the CABOMETYX dose in patients with moderate hepatic impairment. Avoid CABOMETYX in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C), since it has not been studied in this population *[see Dosage and Administration (2.7), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Renal Impairment

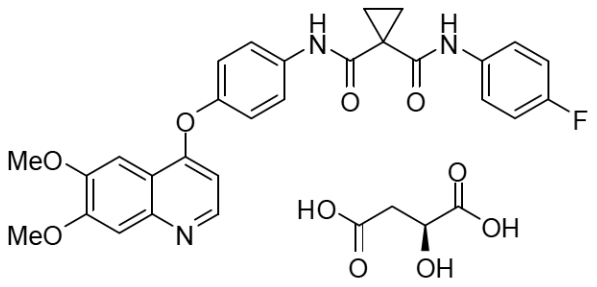
No dosage adjustment is recommended in patients with mild or moderate renal impairment. There is no experience with CABOMETYX in patients with severe renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

One case of overdosage was reported following administration of another formulation of cabozantinib; a patient inadvertently took twice the intended dose for 9 days. The patient suffered Grade 3 memory impairment, Grade 3 mental status changes, Grade 3 cognitive disturbance, Grade 2 weight loss, and Grade 1 increase in BUN. The extent of recovery was not documented.

11 DESCRIPTION

CABOMETYX is the (*S*)-malate salt of cabozantinib, a kinase inhibitor. Cabozantinib (*S*)-malate is described chemically as *N*-(4-(6,7-dimethoxyquinolin-4-yloxy)phenyl)-*N'*-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxamide, (2*S*)-hydroxybutanedioate. The molecular formula is $C_{28}H_{24}FN_3O_5 \cdot C_4H_6O_5$ and the molecular weight is 635.6 Daltons as malate salt. The chemical structure of cabozantinib (*S*)-malate salt is:



Cabozantinib (*S*)-malate salt is a white to off-white solid that is practically insoluble in aqueous media.

CABOMETYX (cabozantinib) tablets for oral use are supplied as film-coated tablets containing 20 mg, 40 mg, or 60 mg of cabozantinib, which is equivalent to 25 mg, 51 mg, or 76 mg of cabozantinib (*S*)-malate, respectively. CABOMETYX also contains the following inactive ingredients: microcrystalline cellulose, lactose anhydrous, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, and magnesium stearate.

The film coating contains hypromellose, titanium dioxide, triacetin, and iron oxide yellow.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

In vitro biochemical and/or cellular assays have shown that cabozantinib inhibits the tyrosine kinase activity of MET, VEGFR-1, -2 and -3, AXL, RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT-3, and TIE-2. These receptor tyrosine kinases are involved in both normal cellular function and pathologic processes such as oncogenesis, metastasis, tumor angiogenesis, drug resistance, and maintenance of the tumor microenvironment.

12.2 Pharmacodynamics

The exposure-response or –safety relationship for cabozantinib is unknown.

Cardiac Electrophysiology

The effect of cabozantinib on QTc interval was evaluated in a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial in patients with medullary thyroid cancer administered a cabozantinib capsule formulation. A mean increase in QTcF of 10 - 15 ms was observed at 4 weeks after initiation. A concentration-QTc relationship could not be definitively established. Changes in cardiac wave form morphology or new rhythms were not observed. No patients in this study had a confirmed QTcF > 500 ms nor did any patients in METEOR, CABOSUN, or CELESTIAL.

12.3 Pharmacokinetics

Repeat daily dosing of a cabozantinib capsule formulation for 19 days resulted in 4- to 5-fold mean cabozantinib accumulation (based on AUC) compared to a single dose administration; steady state was achieved by Day 15.

Absorption

Median time to peak cabozantinib concentrations (T_{max}) ranged from 3 to 4 hours post-dose. A 19% increase in the C_{max} of CABOMETYX compared to a cabozantinib capsule formulation was observed following a single 140 mg dose. A less than 10% difference in the AUC was observed between CABOMETYX and a cabozantinib capsule formulation *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Food Effect

Cabozantinib C_{max} and AUC increased by 41% and 57%, respectively, following a high-fat meal relative to fasted conditions in healthy subjects administered a single oral dose of a cabozantinib capsule formulation.

Distribution

The oral volume of distribution (V_Z/F) of cabozantinib is approximately 319 L. Cabozantinib is highly protein bound in human plasma (≥ 99.7%).

Elimination

The predicted terminal half-life is approximately 99 hours and the clearance (CL/F) at steady-state is estimated to be 2.2 L/hr.

Metabolism

Cabozantinib is a substrate of CYP3A4 in vitro.

Excretion

Approximately 81% of the total administered radioactivity was recovered within a 48-day collection period following a single dose of radiolabeled ^{14}C-cabozantinib in healthy subjects. Approximately 54% was recovered in feces and 27% in urine. Unchanged cabozantinib accounted for 43% of the total radioactivity in feces and was not detectable in urine following a 72-hour collection.

Specific Populations

The following patient characteristics did not result in a clinically relevant difference in the pharmacokinetics of cabozantinib: age (32-86 years), sex, race (Whites and non-Whites), or mild to moderate renal impairment (eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m^2 as estimated by MDRD (modification of diet in renal disease equation)). The pharmacokinetics of cabozantinib is unknown in patients with eGFR < 29 mL/min/1.73m^2 as estimated by MDRD equation or requiring dialysis.

Patients with Hepatic Impairment

Based on a population pharmacokinetic analysis of cabozantinib in healthy subjects and patients with cancer, no clinically significant differences in the mean cabozantinib exposure were observed between subjects with normal liver function (total bilirubin and AST ≤ ULN) and those with mild hepatic impairment (total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or total bilirubin > 1 to 1.5x ULN and any AST value). In a dedicated pharmacokinetic study, cabozantinib exposure ($AUC_{0\text{-}INF}$) increased by 63% in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B). Patients with severe hepatic impairment have not been studied *[see Dosage and Administration (2.7), Use in Specific Populations (8.6)]*.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

CYP3A4 Inhibitors:

Administration of a strong CYP3A4 inhibitor, ketoconazole (400 mg daily for 27 days), with a cabozantinib capsule formulation to healthy subjects increased single-dose cabozantinib exposure ($AUC_{0\text{-}INF}$) by 38%.

CYP3A4 Inducers:

Administration of a strong CYP3A4 inducer, rifampin (600 mg daily for 31 days), with a cabozantinib capsule formulation to healthy subjects decreased single-dose cabozantinib exposure ($AUC_{0\text{-}INF}$) by 77%.

CYP2C8 Substrates:

No clinically-significant effect on single-dose rosiglitazone (a CYP2C8 substrate) exposure (C_{max} and AUC) was observed when co-administered with a cabozantinib capsule formulation at steady-state concentrations.

Gastric Acid Reducing Agents:

No clinically-significant effect on cabozantinib exposure (AUC) was observed following co-administration of the proton pump inhibitor (PPI) esomeprazole (40 mg daily for 6 days) with a single 100 mg dose of a cabozantinib capsule formulation to healthy subjects.

In vitro Studies

CYP Enzymes:

Inhibition of CYP3A4 reduced the formation of the oxidative metabolite by > 80%. Inhibition of CYP2C9 had a minimal effect on cabozantinib metabolite formation (i.e., a <20% reduction). Inhibition of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 and CYP2E1 had no effect on cabozantinib metabolite formation.

Although cabozantinib is an inhibitor of CYP2C8 in vitro, a clinical study of this potential interaction concluded that concurrent use did not result in a clinically relevant effect on CYP2C8 substrate exposure. Given this finding, other less sensitive substrates of pathways affected by cabozantinib in vitro (i.e., CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4) were not evaluated in a clinical study, because, although a clinically relevant exposure effect cannot be ruled out, it is unlikely. Cabozantinib does not inhibit CYP1A2 and CYP2D6 isozymes in vitro.

Cabozantinib is an inducer of CYP1A1 mRNA; however, the clinical relevance of this finding is unknown. Cabozantinib does not induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 or CYP3A4.

Transporters:

Cabozantinib is an inhibitor, but not a substrate, of P-gp transport activities and has the potential to increase concentrations of co-administered substrates of P-gp. The clinical relevance of this finding is unknown.

Cabozantinib is a substrate of MRP2 in vitro and MRP2 inhibitors have the potential to increase concentrations of cabozantinib. The clinical relevance of this finding is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The carcinogenic potential of cabozantinib has been evaluated in two species: rasH2 transgenic mice and Sprague-Dawley rats. In the 2-year rat carcinogenicity study, once daily oral administration of cabozantinib resulted in a statistically significant increase in the incidence of malignant/complex malignant pheochromocytoma in combination with benign pheochromocytoma or in benign pheochromocytoma alone in male rats at a dose of 1 mg/kg (approximately 5 times the human exposure by AUC at the recommended 60 mg dose). Cabozantinib was not carcinogenic in a 26-week carcinogenicity study in rasH2 transgenic mice at a slightly higher exposure than the intended human therapeutic exposure.

Cabozantinib was not mutagenic in vitro in the bacterial reverse mutation (Ames) assay and was not clastogenic in both the in vitro cytogenetic assay using human lymphocytes or in the *in vivo* mouse micronucleus assay.

Based on nonclinical findings, male and female fertility may be impaired by treatment with CABOMETYX. In a fertility study in which cabozantinib was administered to male and female rats at doses of 1, 2.5, and 5 mg/kg/day, male fertility was significantly compromised at doses equal to or greater than 2.5 mg/kg/day (approximately 13-fold of human AUC at the recommended dose), with a decrease in sperm counts and reproductive organ weights. In females, fertility was significantly reduced at doses equal to or greater than 1 mg/kg/day (5-fold of human AUC at the recommended dose) with a significant decrease in the number of live embryos and a significant increase in pre- and post-implantation losses.

Observations of effects on reproductive tract tissues in general toxicology studies were supportive of effects noted in the dedicated fertility study and included hypospermia and absence of corpora lutea in male and female dogs in a 6-month repeat dose study at plasma exposures (AUC) approximately 0.5-fold (males) and <0.1-fold (females) of those expected in humans at the recommended dose. In addition, female rats administered 5 mg/kg/day for 14 days (approximately 9-fold of human AUC at the recommended dose) exhibited ovarian necrosis.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Renal Cell Carcinoma

Previously Treated with Anti-angiogenic Therapy

The efficacy of CABOMETYX was evaluated in METEOR (NCT01865747), a randomized (1:1), open-label, multicenter trial of CABOMETYX versus everolimus conducted in patients with advanced RCC who had received at least 1 prior anti-angiogenic therapy. Patients had to have a Karnofsky Performance Score (KPS) ≥ 70%. Patients were stratified by the number of prior VEGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) Risk Group.

Patients were randomized to receive CABOMETYX (N=330) 60 mg orally once daily or everolimus (N=328) 10 mg orally once daily. The majority of the patients were male (75%), with a median age of 62 years. Sixty-nine percent (69%) received only one prior anti-angiogenic

therapy. Patient distribution by MSKCC risk groups was 46% favorable (0 risk factors), 42% intermediate (1 risk factor), and 13% poor (2 or 3 risk factors). Fifty-four percent (54%) of patients had 3 or more organs with metastatic disease, including lung (63%), lymph nodes (62%), liver (29%), and bone (22%).

The main efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) assessed by a blinded independent radiology review committee among the first 375 subjects randomized. Other efficacy endpoints were objective response rate (ORR) and overall survival (OS) in the Intent-to-Treat (ITT) population. Tumor assessments were conducted every 8 weeks for the first 12 months, then every 12 weeks thereafter. Patients received treatment until disease progression or experiencing unacceptable toxicity. Patients on both arms who had disease progression could continue treatment at the discretion of the investigator.

Statistically significant improvements in PFS, OS, and ORR were demonstrated for CABOMETYX compared to everolimus. Efficacy results are presented in Tables 7 and 8 and Figures 1 and 2.

Table 7: Efficacy Results in METEOR (First 375 Randomized)

Endpoint	**CABOMETYX**	**Everolimus**
	N = 187	N = 188
Median PFS (95% CI), months	7.4 (5.6, 9.1)	3.8 (3.7, 5.4)
HR (95% CI), p-value[1]	0.58 (0.45, 0.74), p<0.0001	

[1] stratified log-rank test with prior VEGFR-targeting TKI therapy (1 vs 2 or more) and MSKCC prognostic criteria for previously treated patients with RCC (0 vs 1 vs 2 or 3) as stratification factors (per IVRS data)

Figure 1: Kaplan-Meier Curves of Progression-Free Survival in METEOR (First 375 Randomized)

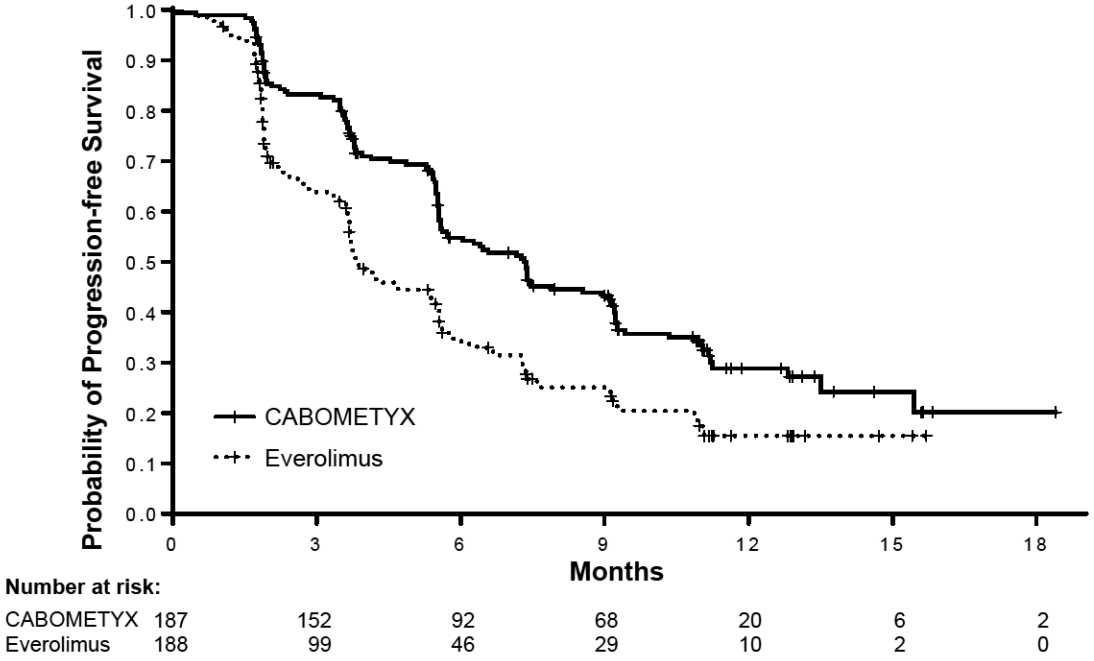


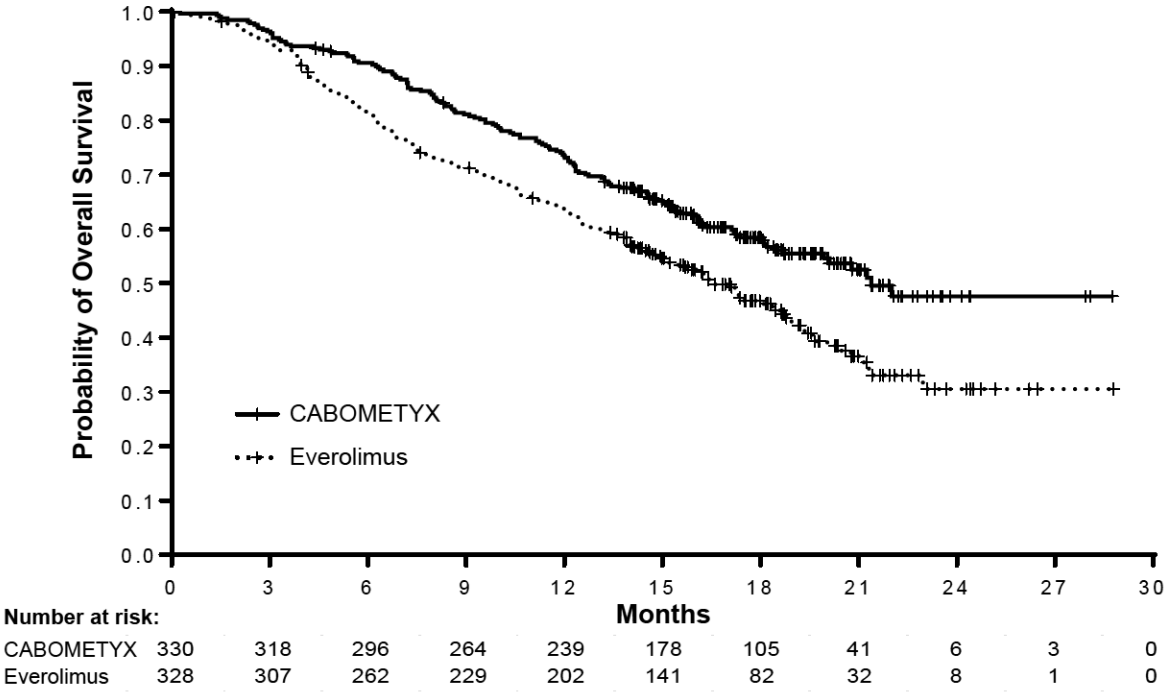
Table 8: Efficacy Results in METEOR (ITT)

Endpoint	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328
Median OS (95% CI), months	21.4 (18.7, NE)	16.5 (14.7, 18.8)
HR (95% CI), p-value[1]	0.66 (0.53, 0.83), p=0.0003	
Confirmed ORR (partial responses only) (95% CI)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)
p-value[2]	p<0.0001	

[1] stratified log-rank test with prior VEGFR-targeting TKI therapy (1 vs 2 or more) and MSKCC prognostic criteria for previously treated patients with RCC (0 vs 1 vs 2 or 3) as stratification factors (per IVRS data)

[2] chi-squared test

Figure 2: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in METEOR (ITT)



Number at risk:											
CABOMETYX	330	318	296	264	239	178	105	41	6	3	0
Everolimus	328	307	262	229	202	141	82	32	8	1	0

First-line Treatment

The efficacy of CABOMETYX was evaluated in CABOSUN (NCT01835158), a randomized (1:1), open-label, multicenter trial of CABOMETYX versus sunitinib conducted in patients with advanced RCC who had not received prior therapy. Patients were randomized to receive CABOMETYX (N=79) 60 mg orally once daily or sunitinib (N=78) 50 mg orally once daily (4 weeks on treatment followed by 2 weeks off) until disease progression or unacceptable toxicity. All patients were required to have intermediate or poor risk disease as defined by the International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risk group categories. Patients were stratified by IMDC risk group and presence of bone metastases (yes/no).

The majority of patients were male (78%), with a median age of 63 years. Patient distribution by IMDC risk groups was 81% intermediate (1-2 risk factors) and 19% poor (≥3 risk factors). Thirty-six percent (36%) patients had bone metastases. Forty-six percent (46%) of patients were ECOG 0, 41% ECOG 1, and 13% ECOG 2.

The major efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) by a retrospective blinded independent radiology review committee (BIRC).

A statistically significant improvement in PFS, as assessed by a blinded independent radiology review committee, was demonstrated for CABOMETYX compared to sunitinib. Efficacy results are presented in Table 9, Figure 3, and Figure 4.

Table 9: Efficacy Results in CABOSUN

Endpoint	CABOMETYX	Sunitinib
	N = 79	N = 78
Progression-Free Survival[1]		
Events, n(%)	43 (54)	49 (63)
Median PFS (95% CI), months[1]	8.6 (6.8, 14.0)	5.3 (3.0, 8.2)
Hazard Ratio[2] (95% CI), p-value[3]	0.48 (0.31, 0.74), p=0.0008	
Overall Survival		
Events, n(%)	43 (54)	47 (60)
Hazard Ratio[2,4] (95% CI)	0.80 (0.53, 1.21)	
Confirmed ORR, partial responses only (95% CI)[1,4]	20% (12.0, 30.8)	9% (3.7, 17.6)

[1] as assessed by a retrospective blinded independent radiology review committee (BIRC)
[2] estimated from stratified Cox proportional hazards model with stratification factors IMDC risk group and presence of bone metastases and treatment as covariate
[3] two-sided stratified log-rank test with stratification factors IMDC risk group and presence of bone metastases
[4] no multiplicity adjustments were made for overall survival or ORR

Figure 3: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival in CABOSUN

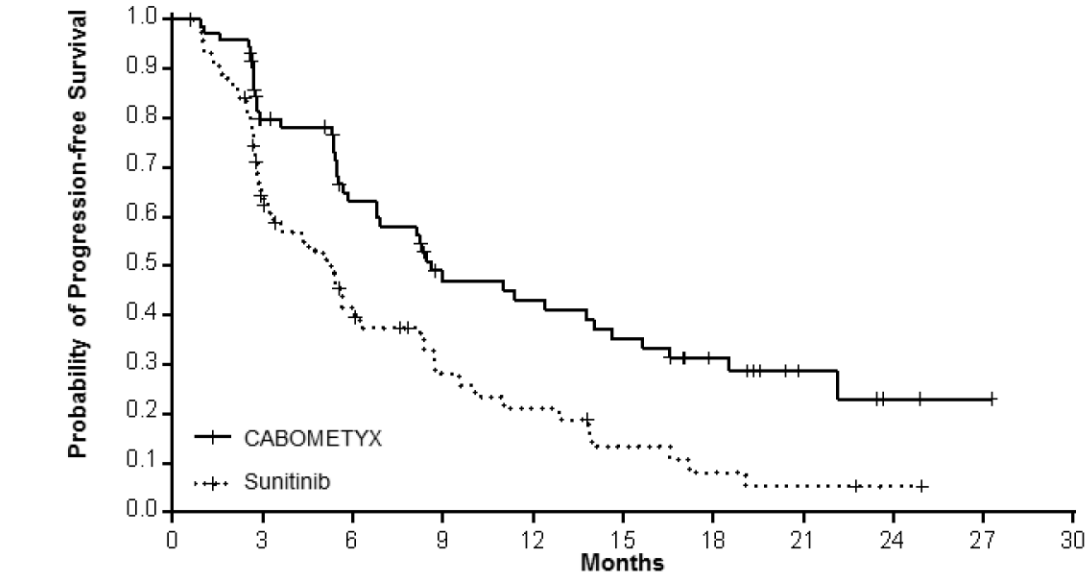
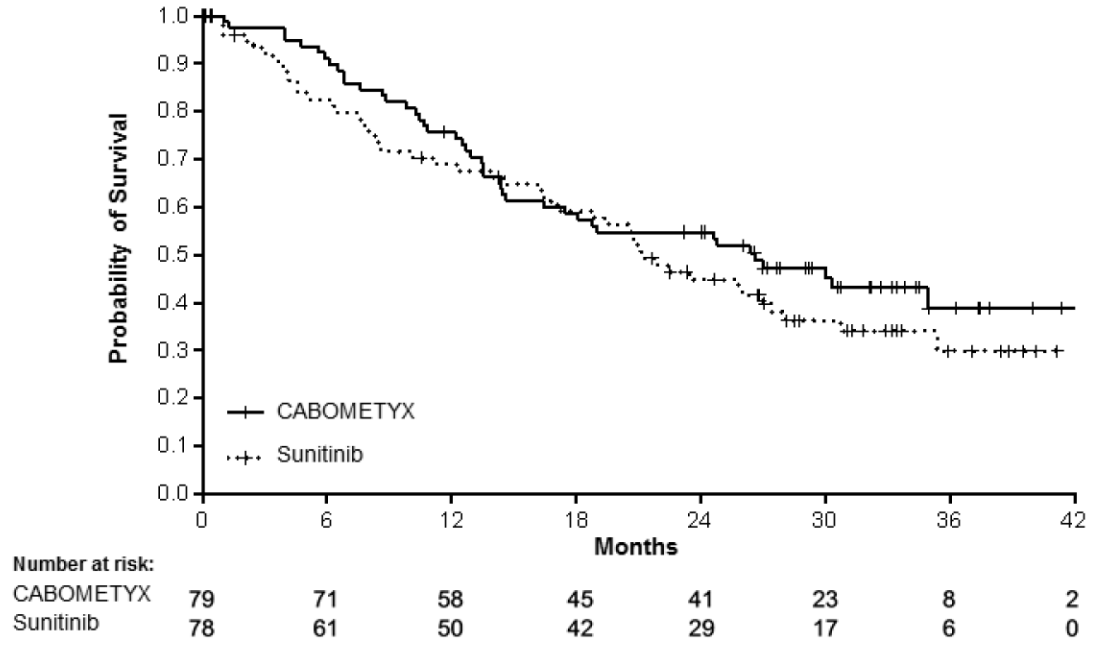


Figure 4: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in CABOSUN



14.2 Hepatocellular Carcinoma

The efficacy of CABOMETYX was evaluated in CELESTIAL (NCT01908426), a randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled, multicenter trial in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who had previously received sorafenib and had Child Pugh Class A liver impairment. Patients were randomized to receive CABOMETYX 60 mg orally once daily or placebo until disease progression or unacceptable toxicity. Randomization was stratified by etiology of disease (hepatitis B virus [HBV] with or without hepatitis C virus [HCV] vs. HCV [without HBV] vs. other [without HBV and HCV]), geographic region (Asia vs. other regions), and presence of extrahepatic spread of disease and/or macrovascular invasion (yes vs. no). The primary efficacy outcome measure was overall survival (OS). Additional outcome measures were progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR), as assessed by investigators per RECIST 1.1. Tumor assessments were conducted every 8 weeks.

In CELESTIAL, a total of 707 patients were randomized, 470 to CABOMETYX and 237 to placebo. The median age was 64 years (range 22 to 86 years), 82% were male, 56% were White and 34% were Asian. Baseline ECOG performance status was 0 (53%) or 1 (47%). The etiology of HCC was attributed to HBV in 38% of patients and HCV in 21%; etiology was attributed to causes other than HBV or HCV in 40%. Macroscopic vascular invasion or extra-hepatic tumor spread was present in 78% of patients and 41% had alpha-fetoprotein (AFP) levels ≥ 400 mcg/L. All patients received prior sorafenib and 27% received two prior systemic therapy regimens.

Efficacy results are summarized in Table 10, Figure 5, and Figure 6.

Table 10: Efficacy Results from CELESTIAL

Endpoint	CABOMETYX	Placebo
	N = 470	N = 237
Overall Survival		
Number of Deaths, (%)	317 (67)	167 (70)
Median OS in Months (95% CI)	10.2 (9.1, 12.0)	8.0 (6.8, 9.4)
Hazard Ratio (95% CI)[1]	0.76 (0.63, 0.92)	
p-value[2]	p=0.0049[3]	
Progression-Free Survival		
Number of Events, (%)	349 (74)	205 (86)
Progressive Disease	284 (60)	186 (78)
Death	65 (14)	19 (8)
Median PFS in Months (95% CI)	5.2 (4.0, 5.5)	1.9 (1.9, 1.9)
Hazard Ratio (95% CI)[1]	0.44 (0.36, 0.52)	
p-value[2]	p< 0.0001	
Overall Response Rate (ORR)		
Confirmed ORR (partial responses only) (95% CI)[3]	4% (2.3, 6.0)	0.4% (0.0, 2.3)
p-value[4]	p=0.0086	

CI, confidence interval

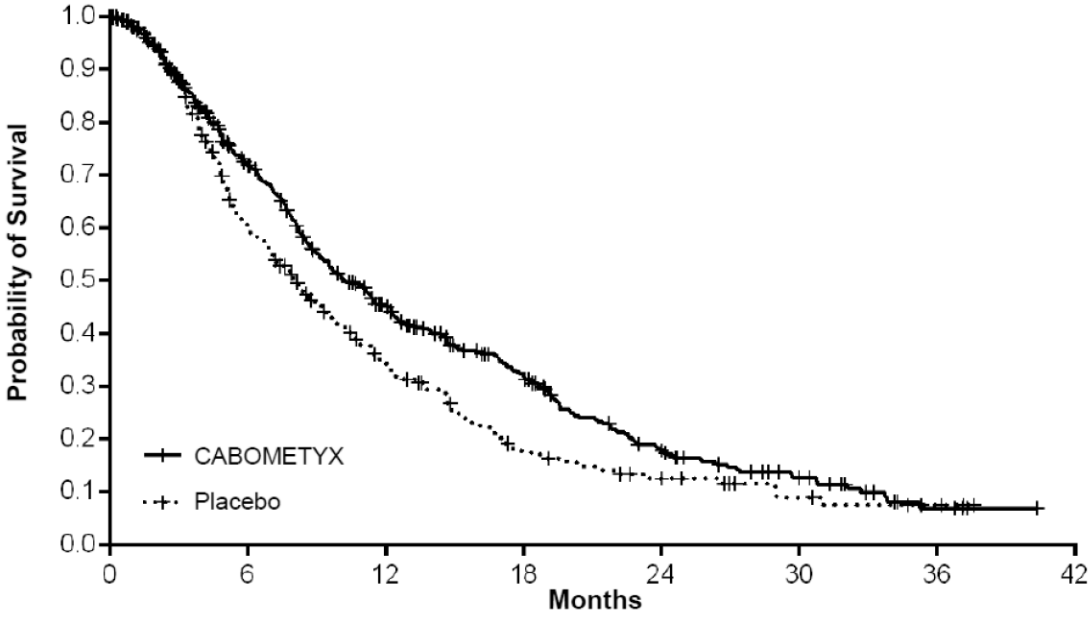
[1] estimated using the Cox proportional-hazard model

[2] log-rank test stratified by etiology of disease (HBV [with or without HCV], HCV [without HBV], or Other), geographic region (Asia, Other Regions), and presence of extrahepatic spread of disease and/or macrovascular invasion (Yes, No) as stratification factors (per IVRS data)

[3] significance level = 0.021 for 78% information (484 deaths) based on O'Brien-Fleming method

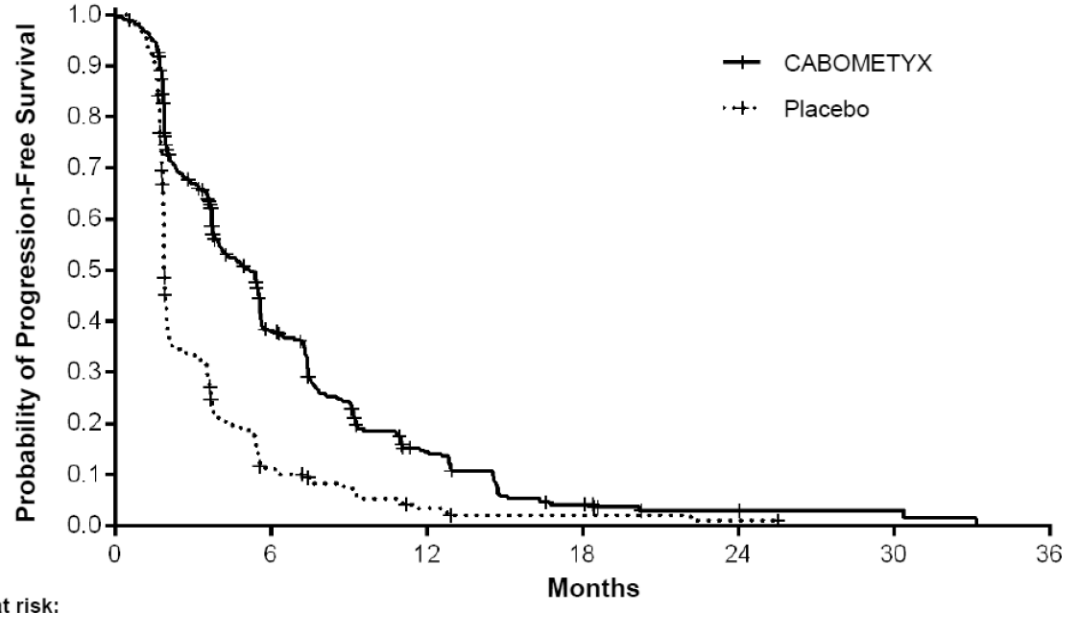
[4] Fisher's exact test

Figure 5: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in CELESTIAL



Number at risk:								
CABOMETYX	470	281	159	93	44	22	4	0
Placebo	237	117	57	25	15	7	3	0

Figure 6: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival in CELESTIAL



Number at risk:							
CABOMETYX	470	131	39	10	3	2	0
Placebo	237	21	5	2	1	0	0

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

CABOMETYX tablets are supplied as follows:

60 mg tablets are yellow film-coated, oval shaped with no score, debossed with "XL" on one side and "60" on the other side of the tablet; available in bottles of 30 tablets:
NDC 42388-023-26

40 mg tablets are yellow film-coated, triangle shaped with no score, debossed with "XL" on one side and "40" on the other side of the tablet; available in bottles of 30 tablets:
NDC 42388-025-26

20 mg tablets are yellow film-coated, round shaped with no score, debossed with "XL" on one side and "20" on the other side of the tablet; available in bottles of 30 tablets:
NDC 42388-024-26

Store CABOMETYX at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions are permitted from 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

- Hemorrhage: Instruct patients to contact their healthcare provider to seek immediate medical attention for signs or symptoms of unusual severe bleeding or hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Perforations and fistulas: Advise patients that gastrointestinal disorders such as diarrhea, nausea, vomiting, and constipation may develop during CABOMETYX treatment and to seek immediate medical attention if they experience persistent or severe abdominal pain because cases of gastrointestinal perforation and fistula have been reported in patients taking CABOMETYX *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Thrombotic events: Venous and arterial thrombotic events have been reported. Advise patients to report signs or symptoms of an arterial thrombosis. Venous thromboembolic events including pulmonary embolus have been reported. Advise patients to contact their health care provider if new onset of dyspnea, chest pain, or localized limb edema occurs *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Hypertension: Inform patients of the signs and symptoms of hypertension. Advise patients to undergo routine blood pressure monitoring and to contact their health care provider if blood pressure is elevated or if they experience signs or symptoms of hypertension *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Diarrhea: Advise patients to notify their healthcare provider at the first signs of poorly formed or loose stool or an increased frequency of bowel movements *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Palmar-plantar erythrodysesthesia: Advise patients to contact their healthcare provider for progressive or intolerable rash *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

- Wound healing: Advise patients to contact their healthcare provider before any planned surgeries, including dental surgery *[see Dosage and Administration (2.1), Warnings and Precautions (5.8, 5.9)]*.
- Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: Advise patients to immediately contact their health care provider for new onset or worsening neurological function *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.
- Drug interactions: Advise patients to inform their healthcare provider of all prescription or nonprescription medications, vitamins or herbal products. Inform patients to avoid grapefruit, grapefruit juice, and St. John's wort *[see Drug Interactions (7.1)]*.
- Embryo-fetal toxicity: Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, during treatment with CABOMETYX *[see Warnings and Precautions (5.11), Use in Specific Populations (8.1)]*.
- Females of reproductive potential: Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with CABOMETYX and for 4 months after the final dose of CABOMETYX *[Use in Specific Populations (8.3)]*.
- Lactation: Advise women not to breastfeed during treatment with CABOMETYX and for 4 months following the last dose *[Use in Specific Populations (8.2)]*.
- Important administration information
    - Instruct patients to take CABOMETYX at least 1 hour before or at least 2 hours after eating.

Manufactured for Exelixis, Inc. Alameda, CA 94502

PATIENT INFORMATION
CABOMETYX® (Ka-boe-met-iks)
cabozantinib
tablets

What is CABOMETYX?

CABOMETYX is a prescription medicine used to treat people with:

- advanced kidney cancer (renal cell carcinoma)
- liver cancer (hepatocellular carcinoma) who have been previously treated with the medicine sorafenib.

It is not known if CABOMETYX is safe and effective in children.

Before you take CABOMETYX, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have a recent history of bleeding, including coughing up or vomiting blood, or black tarry stools.
- have an open or healing wound
- have high blood pressure
- plan to have any surgery, including dental surgery. You should stop treatment with CABOMETYX at least 28 days before any scheduled surgery.
- are pregnant, or plan to become pregnant. CABOMETYX can harm your unborn baby.
  - If you are able to become pregnant, your healthcare provider will check your pregnancy status before you start treatment with CABOMETYX.
  - Females who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment and for 4 months after your final dose of CABOMETYX.
  - Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.
  - If you become pregnant or think you are pregnant, tell your healthcare provider right away.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if CABOMETYX passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 4 months after your final dose of CABOMETYX.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription or over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. CABOMETYX and certain other medicines may affect each other causing side effects.

How should I take CABOMETYX?

- Take CABOMETYX exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- **Do not** take CABOMETYX with food. Take CABOMETYX at least 1 hour before or at least 2 hours after eating.
- Swallow CABOMETYX tablets whole with a full glass (at least 8 ounces) of water.
- **Do not** crush CABOMETYX tablets.
- If you miss a dose and your next dose is in:
  - less than 12 hours, take your next dose at the normal time. Do not make up the missed dose.
  - 12 hours or more, take the missed dose as soon as you remember. Take your next dose at the normal time.

What should I avoid while taking CABOMETYX?

Do not drink grapefruit juice, eat grapefruit or take supplements that contain grapefruit or St. John's wort during treatment with CABOMETYX.

What are the possible side effects of CABOMETYX?
CABOMETYX may cause serious side effects, including:

- **bleeding (hemorrhage).** CABOMETYX can cause severe bleeding that may lead to death. Tell your healthcare provider right away if you get any signs of bleeding during treatment with CABOMETYX, including:
  - coughing up blood or blood clots
  - vomiting blood or if your vomit looks like
  - red or black (looks like tar) stools
  - menstrual bleeding that is heavier than normal

coffee-grounds
- any unusual or heavy bleeding

- **a tear in your stomach or intestinal wall (perforation) or an abnormal connection between 2 parts of your body (fistula).** Tell your healthcare provider right away if you get tenderness or pain in your stomach-area (abdomen).
- **blood clots, stroke, heart attack, and chest pain.** Get emergency help right away if you get:
  - swelling or pain in your arms or legs
  - shortness of breath
  - feel lightheaded or faint
  - sweating more than usual
  - numbness or weakness of your face, arm or leg, especially on one side of your body
  - sudden confusion, trouble speaking or understanding
  - sudden trouble seeing in one or both eyes
  - sudden trouble walking
  - dizziness, loss of balance or coordination
  - a sudden severe headache
- **high blood pressure (hypertension).** Hypertension is common with CABOMETYX and sometimes can be severe. Your healthcare provider will check your blood pressure before starting CABOMETYX and during treatment with CABOMETYX. If needed, your healthcare provider may prescribe medicine to treat your high blood pressure.
- **diarrhea.** Diarrhea is common with CABOMETYX and can be severe. If needed, your healthcare provider may prescribe medicine to treat your diarrhea. Tell your healthcare provider right away, if you have frequent loose, watery bowel movements.
- **a skin problem called hand-foot skin reaction.** Hand-foot skin reactions are common and can be severe. Tell your healthcare provider right away if you have rashes, redness, pain, swelling, or blisters on the palms of your hands or soles of your feet.
- **protein in your urine and possible kidney problems.** Symptoms may include swelling in your hands, arms, legs, or feet.
- **severe jaw bone problems (osteonecrosis).** Symptoms may include jaw pain, toothache, or sores on your gums. Your healthcare provider should examine your mouth before you start and during treatment with CABOMETYX. Tell your dentist that you are taking CABOMETYX. It is important for you to practice good mouth care during treatment with CABOMETYX.
- **wound healing problems.** If you need to have surgery, tell your healthcare provider that you are taking CABOMETYX. Your healthcare provider should stop your treatment with CABOMETYX at least 28 days before any planned surgery, including invasive dental procedures. Your healthcare provider should tell you when you may start taking CABOMETYX again after surgery.
- **Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS).** A condition called reversible posterior leukoencephalopathy syndrome can happen during treatment with CABOMETYX. Tell your healthcare provider right away if you have headaches, seizures, confusion, changes in vision, or problems thinking.
- CABOMETYX may cause fertility problems in females and males, which may affect your ability to have children. Talk to your healthcare provider if you have concerns about fertility.

Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or permanently stop treatment with CABOMETYX if you have certain side effects.

The most common side effects of CABOMETYX include:

- tiredness
- decreased appetite
- weight loss
- nausea
- vomiting
- changes in certain blood tests

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all of the possible side effects of CABOMETYX. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store CABOMETYX?

- Store CABOMETYX at room temperature 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep CABOMETYX and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of CABOMETYX.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use CABOMETYX for a condition for which it was not prescribed. Do not give CABOMETYX to

other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about CABOMETYX that is written for health professionals.

What are the ingredients in CABOMETYX?

Active ingredient: cabozantinib

Inactive ingredients: microcrystalline cellulose, lactose anhydrous, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, and magnesium stearate. The film coating contains hypromellose, titanium dioxide, triacetin, and iron oxide yellow.

Manufactured for Exelixis, Inc. Alameda, CA 94502

For more information, go to www.cabometyx.com or call 1-855-292-3935.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: 01/2019

04/19 CA-1261

添付文書の重要項目
本重要項目は、CABOMETYX（以下、本剤）を安全かつ有効に使用するために必要な情報を全て記載しているわけではない。本剤の完全版添付文書を参照すること。

CABOMETYX®（カボザンチニブ）錠、経口用
初回米国承認取得：2012年

最近の主な改訂

効能・効果、肝細胞がん（1.2）	1/2019
用法・用量、肝細胞がんに対する推奨用量（2.3）	1/2019
警告及び使用上の注意（5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9）	1/2019

効能・効果

本剤は、以下の治療を適応とするキナーゼ阻害剤である
- 進行性腎細胞がん患者（1.1）
- ソラフェニブによる前治療歴のある肝細胞がん患者（1.2）

用法・用量

- 推奨用量：60 mgを経口で1日1回。(2.2, 2.3)
- 食事の少なくとも1時間前又は2時間後に投与する。(2.1)
- 本錠剤をカプセル剤で代用しないこと。(2.1)

剤形・含量

20 mg、40 mg、60 mg錠剤。(3)

禁忌

なし。(4)

警告及び使用上の注意

- 出血：最近出血が発現した場合、本剤を投与しないこと。(5.1)
- 穿孔及び瘻孔：症状を観察すること。管理不能な瘻孔又は消化管の穿孔が発現した場合は、本剤を中止すること。(5.2)
- 血栓性事象：心筋梗塞、脳梗塞、又はその他の重篤な血栓塞栓性事象が発現した場合は、本剤を中止すること。(5.3)
- 高血圧及び高血圧クリーゼ：血圧を定期的に観察すること。降圧剤の投与で十分にコントロールできない高血圧が発現した場合は、本剤を中断すること。降圧剤の投与でコントロールできない高血圧クリーゼ又は重度の高血圧が発現した場合は、本剤を中止すること。(5.4)
- 下痢：重度となることがある。下痢が回復又はグレード1に低減するまで、本剤を直ちに中断すること。標準的な止瀉薬を推奨すること。(5.5)
- 手掌・足底発赤知覚不全：手掌・足底発赤知覚不全が回復又はグレード1に低減するまで、本剤を中断すること。(5.6)
- 蛋白尿：尿中蛋白を観察すること。ネフローゼ症候群の場合は、本剤を中止すること。(5.7)
- 顎骨壊死：侵襲的歯科処置の前少なくとも28日間、及び顎骨壊死が発現した場合は、本剤を中断すること。(5.8)
- 創合併症：離開又は治療を要する合併症が発現した場合は、本剤を中断すること。(5.9)
- 可逆性後白質脳症症候群：本剤を中止すること。(5.10)
- 胚・胎児毒性：胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠の可能性がある女性には胎児への潜在的危険性について説明し、本剤の投与中及び最終投与から4ヵ月間は効果的な避妊法を用いるよう指導すること。(5.11, 8.1, 8.3)

副作用

最も高頻度に報告された（25%以上）副作用は、下痢、疲労、食欲減退、手掌・足底発赤知覚不全、悪心、高血圧、及び嘔吐である。(6.1)
本剤との関連性が疑われる副作用が発現した場合は、Exelixis社（1-855-500-3935）又は米国食品医薬品局（FDA）（1-800-FDA-1088、*www.fda.gov/medwatch*）まで連絡すること。

薬物相互作用

- 強力なCYP3A4阻害剤：併用が避けられない場合は、本剤を減量すること。(2.5, 7.1)
- 強力なCYP3A4誘導剤：併用が避けられない場合は、本剤を増量すること。(2.6, 7.1)

特殊な患者集団への投与

- 肝障害：中等度の肝障害を有する患者に対しては、本剤を減量すること。重度の肝障害を有する患者においては、本剤の使用を避けること。(2.7, 8.6)
- 授乳婦：授乳しないよう指導すること。(8.2)

17項「患者への説明」及びFDAが承認した患者用ラベルを参照のこと。

改訂：2019年1月

完全版添付文書：目次*

1 効能・効果
1.1 腎細胞がん
1.2 肝細胞がん
2 用法・用量
2.1 用量に関する重要な情報
2.2 腎細胞がんに対する推奨用量
2.3 肝細胞がんに対する推奨用量
2.4 副作用発現時の用量調節
2.5 強力なCYP3A4阻害剤を併用する際の用量調節
2.6 強力なCYP3A4誘導剤を併用する際の用量調節
2.7 中等度及び重度の肝障害患者における用量調整
3 剤形・含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 出血
5.2 穿孔及び瘻孔
5.3 血栓性事象
5.4 高血圧及び高血圧クリーゼ
5.5 下痢
5.6 手掌・足底発赤知覚不全
5.7 蛋白尿
5.8 顎骨壊死
5.9 創合併症
5.10 可逆性後白質脳症症候群
5.11 胚・胎児毒性
6 副作用
6.1 臨床試験
7 薬物相互作用
7.1 他の薬剤の本剤に対する影響
8 特殊な患者集団への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳婦への投与
8.3 生殖可能な男女
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 肝障害患者への投与
8.7 腎障害患者への投与
10 過量投与
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 毒性
13.1 がん原性、変異原性、妊孕性低下
14 臨床成績
14.1 腎細胞がん
14.2 肝細胞がん
16 包装／貯蔵・保管方法
17 患者への説明

*** 完全版添付文書で省略された項目又は小項目は記載していない。**

完全版添付文書

1 効能・効果

1.1 腎細胞がん

CABOMETYX（以下、本剤）は、進行性腎細胞がん患者の治療を適応とする。

1.2 肝細胞がん

本剤は、ソラフェニブによる前治療歴のある肝細胞がん患者の治療を適応とする。

2 用法・用量

2.1 用量に関する重要な情報

- 手術（歯科手術を含む）実施予定の少なくとも 28 日前に本剤の投与を中止すること*［警告及び使用上の注意（5.1、5.8、5.9）参照］*。
- 本錠剤をカプセル剤で代用しないこと。
- 本剤を食物とともに服用しないこと。食事の少なくとも 1 時間前又は 2 時間後に投与する*［臨床薬理（12.3）参照］*。
- 本剤の錠剤はそのまま嚥下すること。本錠剤を粉砕しないこと。
- 飲み忘れた用量を、次の投与から 12 時間以内に投与しないこと。
- 肝障害を有する特定の患者及び CYP450 を強力に誘導又は阻害することが知られている薬剤を服用している患者に対しては、用量を調節すること*［用法・用量（2.5、2.6、2.7）参照］*。

2.2 腎細胞がんに対する推奨用量

本剤の推奨される用量として、60 mg を 1 日 1 回、食物なしで服用し、臨床的有用性が認められなくなるまで、又は許容できない毒性が認められるまで継続する。

2.3 肝細胞がんに対する推奨用量

本剤の推奨される用量として、60 mg を 1 日 1 回、食物なしで服用し、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで継続する。

2.4 副作用発現時の用量調節

以下の場合は本剤を中断する。

- 忍容できないグレード 2 の副作用
- グレード 3 又は 4 の副作用
- 顎骨壊死

参照 ID：4375294

副作用が回復／改善（すなわちベースラインまで改善又はグレード 1 まで回復）した際に、以下の通り減量すること。

- 以前の投与量が 1 日 60 mg であった場合は、投与を 1 日 40 mg で再開すること。
- 以前の投与量が 1 日 40 mg であった場合は、投与を 1 日 20 mg で再開すること。
- 以前の投与量が 1 日 20 mg であった場合は、忍容性があれば投与を 1 日 20 mg で再開し、そうでなければ本剤を中止すること。

以下に該当する場合は、本剤を永久的に中止すること。

- 重度の出血
- 消化管の穿孔又は管理不能な瘻孔の発現
- 重篤な血栓塞栓性事象（例：心筋梗塞、脳梗塞）
- 最適な医学的管理を行ったにもかかわらず、高血圧クリーゼ又は重度の高血圧
- ネフローゼ症候群
- 可逆性後白質脳症症候群

2.5 強力な CYP3A4 阻害剤を併用する際の用量調節

本剤の 1 日投与量を 20 mg ずつ減量すること（例えば、1 日 60 mg から 40 mg、又は 1 日 40 mg から 20 mg に減量）。強力な CYP3A4 阻害剤の中止から 2～3 日後に、阻害剤開始前の投与量で再開すること*［薬物相互作用（7.1）、臨床薬理（12.3）参照］*。

2.6 強力な CYP3A4 誘導剤を併用する際の用量調節

忍容性があれば、本剤の 1 日投与量を 20 mg ずつ増量すること（例えば、1 日 60 mg から 80 mg、又は 1 日 40 mg から 60 mg に増量）。強力な CYP3A4 誘導剤の中止から 2～3 日後に、誘導剤開始前の投与量で再開すること。1 日投与量は 80 mg を超えないこと*［薬物相互作用（7.1）、臨床薬理（12.3）参照］*。

2.7 中等度及び重度の肝障害患者における用量調整

中等度の肝障害患者（Child-Pugh B）においては、本剤の開始用量を 40 mg、1 日 1 回に減量すること。重度の肝障害患者（Child-Pugh C）における本剤の使用は避けること*［特殊な患者集団への投与（8.6）、臨床薬理（12.3）参照］*。

参照 ID：4375294

3 剤形・含量

錠剤：

- 60 mg：黄色のフィルムコート錠であり、卵形で割線はなく、片面に「XL」、その裏面に「60」と刻印されている。
- 40 mg：黄色のフィルムコート錠であり、三角形で割線はなく、片面に「XL」、その裏面に「40」と刻印されている。
- 20 mg：黄色のフィルムコート錠であり、丸形で割線はなく、片面に「XL」、その裏面に「20」と刻印されている。

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 出血

本剤投与により重度で致死性の出血が発現している*［副作用（6.1）参照］*。グレード3～5の出血性事象の発現頻度は本剤投与患者の5%であった。

グレード3又は4の出血が認められた場合は、本剤を中止すること*［用法・用量（2.4）参照］*。出血（喀血、吐血、下血を含む）が最近発現した患者には本剤を投与しないこと。

5.2 穿孔及び瘻孔

瘻孔（致死的な症例を含む）は本剤投与患者の1%で発現した*［副作用（6.1）参照］*。消化管の穿孔（致死的な症例を含む）は本剤投与患者の1%で発現した。

患者の瘻孔及び穿孔の徴候及び症状（膿瘍、敗血症を含む）を観察すること。適切に管理できない瘻孔、又は消化管の穿孔を発現した患者においては、本剤を中止すること*［用法・用量（2.4）参照］*。

5.3 血栓性事象

本剤投与により血栓性事象のリスクが上昇した*［副作用（6.1）］*。本剤投与患者の7%で静脈血栓塞栓症（4%の肺塞栓症を含む）、2%で動脈血栓塞栓症が発現した。本剤投与患者で致死性の血栓性事象が発現した。

急性心筋梗塞又は治療を要する重度の動脈又は静脈血栓塞栓性の事象を発現した患者においては、本剤を中止すること*［用法・用量（2.4）参照］*。

参照ID：4375294

5.4　高血圧及び高血圧クリーゼ

本剤により高血圧（高血圧クリーゼを含む）が生じる可能性がある*［副作用（6.1）］*。本剤投与患者の 36%（グレード 3 以上は 17%、グレード 4 は 1%未満）で高血圧が報告された。

コントロール不良の高血圧を有する患者には、本剤の投与を開始しないこと。本剤投与中は、定期的に血圧を観察すること。医学的管理で適切にコントロールできない高血圧が発現した場合は、本剤を中断し、コントロール可能となった際に本剤を減量して再開すること*［用法・用量（2.4）参照］*。降圧剤の投与でコントロールできない重度の高血圧又は高血圧クリーゼが発現した場合は、本剤を中止すること。

5.5　下痢

下痢は本剤投与患者の 63%で発現した。グレード 3 の下痢は本剤投与患者の 11%で発現した*［副作用（6.1）参照］*。

忍容できないグレード 2 の下痢、標準的な止瀉薬で管理できないグレード 3 の下痢、又はグレード 4 の下痢を発現した患者においては、グレード 1 に改善するまで本剤を中断し、減量して再開すること*［用法・用量（2.4）参照］*。

5.6　手掌・足底発赤知覚不全

本剤投与患者の 44%で手掌・足底発赤知覚不全が発現した*［副作用（6.1）参照］*。グレード 3 の手掌・足底発赤知覚不全は本剤投与患者の 13%で発現した。

忍容できないグレード 2 の手掌・足底発赤知覚不全又はグレード 3 の手掌・足底発赤知覚不全を発現した患者においては、グレード 1 に改善するまで本剤を中断し、減量して再開すること*［用法・用量（2.4）参照］*。

5.7　蛋白尿

蛋白尿は本剤投与患者の 7%で認められた*［副作用（6.1）参照］*。本剤投与中は、定期的に尿蛋白を観察すること。ネフローゼ症候群を発現した患者においては、本剤を中止すること*［用法・用量（2.4）参照］*。

5.8　顎骨壊死

顎骨壊死は本剤投与患者の 1%未満で発現した*［副作用（6.1）参照］*。顎骨壊死は、顎痛、骨髄炎、骨炎、骨侵食、歯感染又は歯周感染、歯痛、歯肉潰瘍又は歯肉びらん、歯科手術後の持続的な顎痛又は口腔や顎の治癒の遅れとして現れる。本剤の投与開始前、並びに本剤投与中は定期的に、口内検査を実施すること。また、良好な口腔衛生習慣について患者に助言すること。可能であれば、予定された歯科手術又は侵襲的歯科処置の前少なくとも 28 日間は、本剤を中断すること。顎骨壊死が発現した場合は、回復するまで本剤を中断すること*［用法・用量（2.1）参照］*。

参照 ID：4375294