5.9 創合併症

本剤の投与による創合併症が報告されている*［副作用（6.1）参照］*。手術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*［用法・用量（2.1）参照］*。手術後は、適切な創傷治癒の臨床判断に基づいて本剤の投与を再開すること。離開又は治療を要する創傷治癒合併症を有する患者においては、カボザンチニブを中断すること。

5.10 可逆性後白質脳症症候群

本剤の投与により可逆性後白質脳症症候群（特徴的な MRI 所見で診断される皮質下血管原性浮腫の症候群）が発現する可能性がある。痙攣発作、頭痛、視覚障害、錯乱、又は精神機能の変化がみられる患者においては、可逆性後白質脳症症候群の評価を実施すること。可逆性後白質脳症症候群を発現した患者においては、本剤を中断すること*［用法・用量（2.4）参照］*。

5.11 胚・胎児毒性

動物試験からのデータ及び作用機序に基づき、本剤を妊婦に投与した場合は、胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠した動物の器官形成期にカボザンチニブを投与したところ、推奨用量で臨床上起こるより低い曝露量で胚死亡が発現し、ラットにおいて骨格変異、及びウサギにおいて内蔵変異及び奇形の発現頻度が高かった。

妊婦に対し、胎児への潜在的危険性について説明すること。妊娠の可能性がある女性に対し、本剤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*［特殊な患者集団への投与（8.1、8.3）、臨床薬理（12.1）参照］*。

6 副作用

以下の臨床的に重大な副作用については本添付文書の他の項目に記載する。

- 出血*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 穿孔及び瘻孔*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 血栓性事象*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*
- 高血圧及び高血圧クリーゼ*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*
- 下痢*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*
- 手掌・足底発赤知覚不全*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*
- 蛋白尿*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*
- 顎骨壊死*［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*
- 創合併症*［警告及び使用上の注意（5.9）参照］*
- 可逆性後白質脳症症候群*［警告及び使用上の注意（5.10）参照］*

6.1 臨床試験

警告及び使用上の注意の項に記載されているデータには、腎細胞がん患者 409 例を対象とした無作為化実薬対照試験（CABOSUN、METEOR）及び肝細胞がん患者 467 例を対象とした無作為化プラセボ対照試験（CELESTIAL）における単剤療法としての本

参照 ID：4375294

剤への曝露が反映されている。

臨床試験は通常、様々な背景を有するため、副作用の発現頻度を他の臨床試験と比較することはできず、また、実際の医療現場での発現頻度を反映するものではない。

腎細胞がん

METEOR

本剤の安全性を、無作為化オープンラベル試験である METEOR で評価した。試験では、進行性腎細胞がん患者 331 例に本剤 60 mg を 1 日 1 回、322 例にエベロリムス 10 mg を 1 日 1 回、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで投与した。両群で病勢進行があった患者は、治験責任医師の裁量で投与を継続することができた*［臨床成績（14.1）参照］*。投与期間の中央値は、本剤投与患者で 7.6 ヵ月（範囲 0.3～20.5）、エベロリムス投与患者で 4.4 ヵ月（範囲 0.21～18.9）であった。

本剤投与患者の 25%以上で発現した副作用は、頻度の高い順に、下痢、疲労、悪心、食欲減退、手掌・足底発赤知覚不全、高血圧、嘔吐、体重減少、及び便秘であった。患者の 5%以上で発現したグレード 3～4 の副作用及び臨床検査異常は、高血圧、下痢、疲労、手掌・足底発赤知覚不全、低ナトリウム血症、低リン酸血症、低マグネシウム血症、リンパ球減少症、貧血、低カリウム血症、及び GGT 増加であった。

本剤投与患者の 60%、及びエベロリムス投与患者の 24%が投与量を減量した。患者の 20%の最低用量が本剤 20 mg、1 日 1 回であった。本剤投与患者において減量に至った副作用で最も頻度の高かったものは、下痢、手掌・足底発赤知覚不全、疲労、及び高血圧であった。本剤投与患者の 70%、エベロリムス投与患者の 59%が副作用により投与中断に至った。本剤投与患者の 10%、エベロリムス投与患者の 10%が副作用により投与中止に至った。本剤投与患者において本剤の永久的中止に至った副作用で最も頻度が高かったものは、食欲減退（2%）、疲労（1%）であった。

表 1. METEOR において本剤投与患者の 10%以上で発現した副作用

副作用	CABOMETYX（計 331 例）[1]		エベロリムス（計 322 例）	
	全グレード[2]	グレード 3～4	全グレード[2]	グレード 3～4
	頻度（%）			
胃腸				
下痢	74	11	28	2
悪心	50	4	28	<1
嘔吐	32	2	14	<1
口内炎	22	2	24	2
便秘	25	<1	19	<1
腹痛[3]	23	4	13	2
消化不良	12	<1	5	0

参照 ID：4375294

副作用	CABOMETYX（計 331 例）[1]		エベロリムス（計 322 例）	
	全グレード[2]	グレード 3～4	全グレード[2]	グレード 3～4
	頻度（%）			
一般				
疲労	56	9	47	7
粘膜の炎症	19	<1	23	3
無力症	19	4	16	2
代謝および栄養				
食欲減退	46	3	34	<1
皮膚および皮下組織				
手掌・足底発赤知覚不全	42	8	6	<1
発疹[4]	23	<1	43	<1
皮膚乾燥	11	0	10	0
血管				
高血圧[5]	39	16	8	3
臨床検査				
体重減少	31	2	12	0
神経系				
味覚障害	24	0	9	0
頭痛	11	<1	12	<1
浮動性めまい	11	0	7	0
内分泌				
甲状腺機能低下症	21	0	<1	<1
呼吸器、胸郭および縦隔				
発声障害	20	<1	4	0
呼吸困難	19	3	29	4
咳嗽	18	<1	33	<1
血液およびリンパ系				
貧血	17	5	38	16
筋骨格系および結合組織				
四肢痛	14	1	8	<1
筋痙縮	13	0	5	0
関節痛	11	<1	14	1
腎および尿路				
蛋白尿	12	2	9	<1

[1] エベロリムスに無作為化された被験者 1 例がカボザンチニブを投与された。
[2] 米国国立がん研究所（NCI）副作用判定基準（CTCAE）第 4 版
[3] 腹痛、上腹部痛、下腹部痛の用語を含む
[4] 発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、性器発疹、間欠性下肢皮疹、陰嚢及び陰茎の発疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、接触皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎の用語を含む
[5] 高血圧、血圧上昇、高血圧クリーゼ、血圧変動の用語を含む

参照 ID：4375294

本剤投与患者の 10%未満で報告されたその他の臨床的に重要な副作用（全グレード）は、創合併症（2%）、痙攣（1%未満）、膵炎（1%未満）、顎骨壊死（1%未満）、胆汁うっ滞性肝炎（1%未満）であった。

表 2. METEOR において本剤投与患者の 25%以上で発現した臨床検査異常

検査異常	CABOMETYX（計 331 例）		エベロリムス（計 322 例）	
	全グレード	グレード 3～4	全グレード	グレード 3～4
	頻度（%）			
化学検査				
AST 増加	74	3	40	<1
ALT 増加	68	3	32	<1
クレアチニン増加	58	<1	71	0
トリグリセリド増加	53	4	73	13
低リン酸血症	48	8	36	5
高血糖	37	2	59	8
低アルブミン血症	36	2	28	<1
ALP 増加	35	2	29	1
低マグネシウム血症	31	7	4	<1
低ナトリウム血症	30	8	26	6
GGT 増加	27	5	43	9
血液学的検査				
白血球減少症	35	<1	31	<1
好中球減少症	31	2	17	<1
貧血[1]	31	4	71	17
リンパ球減少症	25	7	39	12
血小板減少症	25	<1	27	<1

ALP、アルカリホスファターゼ；ALT、アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；GGT、γグルタミルトランスフェラーゼ。
NCI CTCAE v4.0
[1] 検査異常に基づく

CABOSUN

本剤の安全性を、進行性腎細胞がん患者における無作為化オープンラベル試験である CABOSUN で評価した。試験では、患者 78 例に本剤 60 mg を 1 日 1 回、72 例にスニチニブ 50 mg を 1 日 1 回（4 週間投与後、2 週間休薬）、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで投与した*［臨床成績（14.1）参照］*。投与期間の中央値は、本剤投与患者で 6.5 ヵ月（範囲 0.2～28.7）、スニチニブ投与患者で 3.1 ヵ月（範囲 0.2～25.5）であった。

投与から 30 日以内に、本剤投与患者 4 例、スニチニブ投与患者 6 例が死亡した。本剤投与患者 4 例のうち、2 例は消化管の穿孔のため死亡、1 例は急性腎不全を発現、1 例は臨床状態低下のため死亡した。グレード 3～4 の副作用全ては安全性の評価対象となる集団全体から収集された。本剤投与患者で最も高頻度に発現したグレード 3～4 の副

参照 ID：4375294

作用（5%以上）は、高血圧、下痢、低ナトリウム血症、低リン酸血症、手掌・足底発赤知覚不全、疲労、ALT 増加、食欲減退、口内炎、疼痛、低血圧、及び失神であった。

平均 1 日投与量の中央値は本剤で 50.3 mg、スニチニブで 44.7 mg（スニチニブの投与予定がない日を除く）であった。本剤投与患者の 46%、及びスニチニブ投与患者の 35%が投与量を減量した。本剤投与患者の 73%、及びスニチニブ投与患者の 71%が投与を中断した。患者の内訳に基づくと、本剤投与患者の 21%、及びスニチニブ投与患者の 22%が副作用により投与を中止した。

表 3. CABOSUN において本剤投与患者の 1%以上で発現したグレード 3～4 の副作用

副作用	CABOMETYX（計 78 例）	スニチニブ（計 72 例）
	グレード 3～4[1]	グレード 3～4[1]
	頻度（%）	
グレード 3～4 の副作用を発現した患者	68	65
胃腸		
下痢	10	11
口内炎	5	6
悪心	3	4
嘔吐	1	3
便秘	1	0
一般		
疲労	6	17
疼痛	5	0
代謝および栄養		
低ナトリウム血症[2]	9	8
低リン酸血症[2]	9	7
食欲減退	5	1
脱水	4	1
低カルシウム血症[2]	3	0
低マグネシウム血症[2]	3	0
高カリウム血症[2]	1	3
皮膚および皮下組織		
手掌・足底発赤知覚不全	8	4
皮膚潰瘍	3	0
血管		
高血圧[3]	28	21
低血圧	5	1
血管障害	1	1
臨床検査		
ALT 増加[2]	5	0
体重減少	4	0
AST 増加[2]	3	3
血中クレアチニン増加[2]	3	3
リンパ球減少症[2]	1	6

参照 ID：4375294

副作用	CABOMETYX（計 78 例）	スニチニブ（計 72 例）
	グレード 3～4[1]	グレード 3～4[1]
	頻度（%）	
血小板減少症[2]	1	11
神経系		
失神	5	0
呼吸器、胸郭および縦隔		
呼吸困難	1	6
発声障害	1	0
血液およびリンパ系		
貧血	1	3
精神		
うつ病	4	0
錯乱状態	1	1
感染症		
肺感染	4	0
筋骨格系および結合組織		
背部痛	4	0
骨痛	3	1
四肢痛	3	0
関節痛	1	0
腎および尿路		
急性腎不全	4	1
蛋白尿	3	1

ALT、アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
[1] NCI CTCAE v4.0
[2] 臨床検査異常は副作用として報告されており、臨床検査値の変化に基づくものではない。
[3] 高血圧の用語を含む

肝細胞がん

本剤の安全性を、進行性肝細胞がん患者における無作為化二重盲検プラセボ対照試験である CABOMETYX で評価した。同試験では、患者 704 例を本剤 60 mg の 1 日 1 回経口投与（467 例）又はプラセボ（237 例）に無作為に割り付け、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで投与した*［臨床成績（14.2）参照］*。投与期間の中央値は、本剤投与患者で 3.8 ヵ月（範囲 0.1～37.3）、プラセボ投与患者で 2.0 ヵ月（範囲 0.0～27.2）であった。本剤を投与された集団は、男性 81%、白人 56%、年齢中央値は 64 歳であった。

本剤投与患者の 25%以上で発現した副作用は、頻度の高い順に、下痢、食欲減退、手掌・足底発赤知覚不全、悪心、高血圧、及び嘔吐であった。患者の 5%以上で発現したグレード 3～4 の副作用は、手掌・足底発赤知覚不全、高血圧、疲労、下痢、無力症、及び食欲減退であった。本剤投与患者において、死に至った副作用は 6 件あった（肝不全、肝腎症候群、食道気管支瘻、門脈血栓症、肺塞栓症、上部消化管出血）。

参照 ID：4375294

平均 1 日投与量の中央値は、本剤で 35.8 mg であった。本剤投与患者の 62%で投与量を減量し、33%が 1 日投与量 20 mg までの減量を要した。本剤の減量に至った副作用又は検査異常で最も頻度の高かったものは、手掌・足底発赤知覚不全、下痢、疲労、高血圧、及び AST 増加であった。本剤投与患者の 84%が副作用により投与中断に至った。患者の 16%が副作用により本剤投与の永久的中止に至った。本剤投与の永久的中止に至った副作用で最も頻度が高かったものは、、手掌･足底発赤知覚不全（2%）、疲労（2%）、食欲減退（1%）、下痢（1%）、及び悪心（1%）であった。

表 4. CELESTIAL において本剤投与患者の 5%以上で発現した副作用 [1]

副作用	CABOMETYX（計 467 例）		プラセボ（計 237 例）	
	全グレード [2]	グレード 3～4	全グレード [2]	グレード 3～4
	頻度（%）			
胃腸				
下痢	54	10	19	2
悪心	31	2	18	2
嘔吐	26	<1	12	3
口内炎	13	2	2	0
消化不良	10	0	3	0
一般				
疲労	45	10	30	4
無力症	22	7	8	2
粘膜の炎症	14	2	2	<1
代謝および栄養				
食欲減退	48	6	18	<1
皮膚および皮下組織				
手掌・足底発赤知覚不全	46	17	5	0
発疹 [3]	21	2	9	<1
血管				
高血圧 [4]	30	16	6	2
臨床検査				
体重減少	17	1	6	0
神経系				
味覚障害	12	0	2	0
内分泌				
甲状腺機能低下症	8	<1	<1	0
呼吸器、胸郭および縦隔				
発声障害	19	1	2	0
呼吸困難	12	3	10	<1
筋骨格系および結合組織				
四肢痛	9	<1	4	1
筋痙縮	8	<1	2	0

参照 ID：4375294

副作用	CABOMETYX（計 467 例）		プラセボ（計 237 例）	
	全グレード[2]	グレード 3～4	全グレード[2]	グレード 3～4
[1] 群間差 5%以上（全てのグレード）又は 2%以上（グレード 3～4）の用語を含む [2] NCI CTCAE v4.0 [3] 発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎、おむつ皮膚炎、剥脱性皮膚炎、感染性皮膚炎の用語を含む [4] 高血圧、拡張期血圧上昇、血圧上昇の用語を含む				

表 5.　CELESTIAL において本剤投与患者の 5%以上で発現した臨床検査異常[1]

検査異常	CABOMETYX（計 467 例）		プラセボ（計 237 例）	
	全グレード	グレード 3～4	全グレード	グレード 3～4
	頻度（%）			
化学検査				
LDH 増加	84	9	29	2
ALT 増加	73	12	37	6
AST 増加	73	24	46	19
低アルブミン血症	51	1	32	1
ALP 増加	43	8	38	6
低リン酸血症	25	9	8	4
低カリウム血症	23	6	6	1
低マグネシウム血症	22	3	3	0
アミラーゼ増加	16	2	9	2
低カルシウム血症	8	2	0	0
血液学的検査				
血小板減少	54	10	16	1
好中球減少症	43	7	8	1
ヘモグロビン増加	8	0	1	0
[1] 群間差 5%以上（全てのグレード）又は 2%以上（グレード 3～4）の検査以上を含む ALP、アルカリホスファターゼ；ALT、アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；LDH、血中乳酸脱水素酵素				

7　薬物相互作用

7.1　他の薬剤の本剤に対する影響

強力な CYP3A4 阻害剤

カボザンチニブのカプセル製剤を強力な CYP3A4 阻害剤と併用したところカボザンチニブの曝露量が増加したため、これによって曝露関連の副作用のリスクが上昇する可

参照 ID：4375294

能性がある*［臨床薬理（12.3）参照］*。本剤と強力なCYP3A4阻害剤の併用は避けること。強力なCYP3A4阻害剤との併用が避けられない場合は、本剤を減量すること*［用法・用量（2.5）参照］*。グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースもカボザンチニブの曝露量を増加させる可能性があるため避けること。

強力なCYP3A誘導剤

カボザンチニブのカプセル製剤を強力なCYP3A4誘導剤と併用したところカボザンチニブの曝露量が減少したため、これによって有効性が低下する可能性がある*［臨床薬理（12.3）参照］*。本剤と強力なCYP3A4誘導剤の併用は避けること。強力なCYP3A4誘導剤との併用が避けられない場合は、本剤を増量すること*［用法・用量（2.6）参照］*。セント・ジョーンズ・ワートもカボザンチニブの曝露量を減少させる可能性があるため避けること。

8　特殊な患者集団への投与

8.1　妊娠

リスクの概要

動物試験からの所見及び作用機序に基づき*［臨床薬理（12.1）参照］*、本剤を妊婦に投与した場合は、胎児に害を及ぼす可能性がある。薬剤に関連するリスクを示す妊婦におけるデータはない。動物での発生生殖毒性試験で、妊娠したラット及びウサギの器官形成期にカボザンチニブを投与したところ、推奨用量で臨床上起こるより低い曝露量で胚・胎仔の死亡及び形態異常が発現した*（データ参照）*。妊婦に対し、胎児への潜在的危険性について説明すること。

米国での一般集団で臨床的に確認された妊娠における主な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは、それぞれ2～4%及び15～20%である。

データ

動物データ

妊娠ラットの胚・胎仔発生試験において、器官形成期を通じてカボザンチニブを1日0.03 mg/kgで経口投与したところ（ヒトの推奨用量での濃度曲線下面積［AUC］の約0.12倍）、対照群と比較して胚・胎仔の死亡が増加した。0.01 mg/kg/day（ヒトの推奨用量でのAUCの約0.04倍）での所見では、骨化遅延、骨格変異が見られた。

妊娠ウサギにおいて、器官形成期を通じてカボザンチニブを3 mg/kgで経口投与したところ（ヒトの推奨用量でのAUCの約1.1倍）、内臓の奇形及び変異（脾臓縮小、肺葉欠損を含む）が発現した。

出産前後のラットの試験において、カボザンチニブを妊娠10日目から出産20日後まで経口投与した。0.3 mg/kg/day（最大臨床推奨用量の約0.05倍）までの投与量で、カボザンチニブによる母体毒性、雌のラットの妊娠、分娩、又は授乳への影響はなく、また、子孫の生存、成長、又は出産後の発達にも影響はなかった。

参照ID：4375294

8.2 授乳婦への投与

リスクの概要

カボザンチニブ又はその代謝物の乳汁への移行、乳児への影響、乳汁産生に関する情報はない。乳児において重篤な副作用が発現する可能性があるので、本剤投与中及び最終投与から 4 ヵ月間は授乳しないよう女性を指導すること。

8.3 生殖可能な男女

妊娠検査

本剤の投与を開始する前に、妊娠の可能性がある女性の妊娠の有無を確認すること*［特殊な患者集団への投与（8.1）参照］*。

避妊法

本剤を妊婦に投与した場合は、胎児に害を及ぼす可能性がある*［特殊な患者集団への投与（8.1）参照］*。

女性

本剤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、妊娠の可能性がある女性を指導すること。

不妊

女性及び男性

動物での所見に基づき、本剤は生殖可能な男女の受胎能を低下させることがある*［毒性（13.1）参照］*。

8.4 小児への投与

小児に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。

幼若動物の毒性データ

幼若ラットにカボザンチニブ 1 又は 2 mg/kg/day を、出産後 12 日目（ヒトでの 2 年未満に相当）から 35 日目又は 70 日目まで投与した。1 mg/kg/day（体表面積に基づく臨床用量 60 mg/day の約 0.16 倍）以上の用量で死亡が発現した。出産後 22 日目に、両方の用量で活動低下が認められた。観察対象項目は全般的に成体動物と同様で、両方の用量で発現した事象であり、腎臓（腎症、糸球体腎炎）、生殖器官、消化管（ブルンネル腺の嚢胞拡張及び過形成、十二指腸の炎症、結腸及び盲腸の上皮過形成）、骨髄（細胞減少、リンパ球枯渇）、及び肝臓であった。歯の異常と白色化、さらに骨への影響（骨塩量及び密度の減少、骨端軟骨肥大、皮質骨減少を含む）も全ての用量で発現した。2 mg/kg（体表面積に基づく臨床用量 60 mg の約 0.32 倍）の用量では死亡が多かったため、回復は評価されなかった。低用量では、骨パラメーターへの影響は部分的に回復したが、腎臓及び精巣上体／精巣への影響は投与中止後も持続した。

参照 ID：4375294

8.5 高齢者への投与

CABOSUN 及び METEOR において、本剤投与患者 409 例中 41%が 65 歳以上、8%が 75 歳以上であった。CELESTIAL において、本剤投与患者 467 例中 49%が 65 歳以上、15%が 75 歳以上であった。

安全性又は有効性に関して、これらの患者と若年患者の間で全体的な差異は認められなかった。

8.6 肝障害患者への投与

中等度の肝障害患者（Child-Pugh B）においてカボザンチニブの曝露量増加が認められた。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。重度の肝障害患者（Child-Pugh C）においては、本剤の試験が実施されていないため、本剤の使用は避けること*［用法・用量（2.7）、臨床薬理（12.3）参照］*。

8.7 腎障害患者への投与

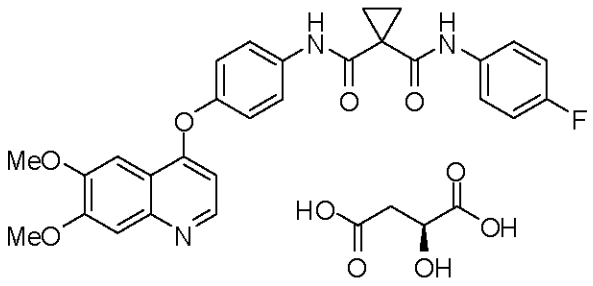
軽度又は中等度の腎障害患者において用量調節は推奨されていない。重度の腎障害患者における本剤投与の経験はない*［臨床薬理（12.3）参照］*。

10 過量投与

カボザンチニブの別の剤形の投与後に過量投与が 1 例報告された。患者は偶発的に、カボザンチニブの意図された用量の 2 倍を 9 日間にわたって服用した。患者はグレード 3 の記憶障害、グレード 3 の精神状態変化、グレード 3 の認知障害、グレード 2 の体重減少、及びグレード 1 の BUN 増加を発現した。回復の程度は記録されなかった。

11 組成・性状

本剤はカボザンチニブの(*S*)-リンゴ酸塩であり、キナーゼ阻害剤である。カボザンチニブ(*S*)-リンゴ酸塩の化学的組成は、*N*-(4-(6,7-dimethoxyquinolin-4-yloxy)phenyl)-*N'*-(4fluorophenyl) cyclopropane-1,1-dicarboxamide, (2*S*)-hydroxybutanedioate である。分子式は $C_{28}H_{24}FN_3O_5 \cdot C_4H_6O_5$、分子量はリンゴ酸塩として 635.6 Daltons である。カボザンチニブ(*S*)-リンゴ酸塩の化学的構造は以下の通りである。



参照 ID：4375294

カボザンチニブ(*S*)-リンゴ酸塩は白色～灰白色の固形剤であり、水性媒体にほとんど溶けない。

経口用錠剤である本剤（カボザンチニブ）はカボザンチニブ 20 mg、40 mg、60 mg（それぞれカボザンチニブ(*S*)-リンゴ酸 25 mg、51 mg、76 mg に相当）を含有するフィルムコート錠として供給される。本剤は不活性成分として、微結晶性セルロース、無水乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、及びステアリン酸マグネシウムも含有する。

フィルムコートにはヒプロメロース、二酸化チタン、トリアセチン、及び黄酸化鉄が含まれる。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

In vitro の生物化学及び／又は細胞分析で、カボザンチニブが MET、VEGFR-1、-2、-3、AXL、RET、ROSI、TYRO3、MER、KIT、TRKB、FLT-3、及び TIE-2 のチロシンキナーゼ活性を阻害することが示されている。これらの受容体チロシンキナーゼは正常な細胞機能と、がん原性、転移、腫瘍血管新生、薬剤耐性、及び腫瘍微小環境などの病理過程の両方に関わっている。

12.2 薬力学

カボザンチニブの曝露－応答、又は－安全性関係は不明である。

心臓電気生理学

カボザンチニブが QT 間隔に及ぼす影響を、甲状腺髄様がん患者にカボザンチニブのカプセル製剤を投与する無作為化二重盲検プラセボ対照試験で評価した。開始から 4 週目に QTcF 増加の平均値の上昇（10-15 ms）が認められた。濃度と QTc との関係は明確に確立されていない。心電図波形の変化又は新たな調律は認められなかった。本試験で 500 ms を超える QTcF が確認された患者はなく、METEOR、CABOSUN、又は CELESTIAL における患者にもいなかった。

12.3 薬物動態

カボザンチニブのカプセル製剤を 19 日間投与する反復投与試験において、単回投与と比較して、カボザンチニブ蓄積の平均値が 4～5 倍（AUC に基づく）となった。15 日間で定常状態に達した。

吸収

カボザンチニブの平均最高濃度（T_{max}）の範囲は投与後 3～4 時間であった。140 mg の単回投与後、本剤の C_{max} は、カボザンチニブのカプセル製剤と比較して 19%増加した。本剤とカボザンチニブのカプセル製剤との間で、AUC の差は 10%未満であった*［用法・用量（2.1）参照］*。

参照 ID：4375294

食物の影響

カボザンチニブのカプセル製剤を単回で経口投与した健康な被験者において、高脂肪食の摂取後は、空腹状態と比較して、カボザンチニブの C_{max} と AUC がそれぞれ 41%、57%増加した。

分布

カボザンチニブの分布容積（V_z/F）は約 319 L である。カボザンチニブはヒトの血漿中において蛋白結合性が高い（99.7%以上）。

排出

予測される消失半減期は約 99 時間であり、定常状態でのクリアランス（CL/F）は 2.2 L/hr と推定される。

代謝

カボザンチニブは in vitro で CYP3A4 の基質である。

排泄

健康な被験者に放射性同位体で標識された ^{14}C-カボザンチニブを単回投与したところ、投与された総放射能の約 81%が 48 日間の回収期間中に回収された。約 54%が糞便中、27%が尿中より回収された。未変化のカボザンチニブは糞便中の総放射能の 43%を占めており、72 時間の回収時間中の尿中には検出されなかった。

特殊な患者集団

カボザンチニブの薬物動態において、患者特性である年齢（32～86 歳）、性別、人種（白人及び非白人）、又は軽度から中等度の腎障害（MDRD 式（modification of diet in renal disease equation）で推定される eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上）による、臨床的に意味のある差異はなかった。MDRD 式で推定される eGFR が 29 mL/min/1.73 m^2 未満又は透析を要する患者におけるカボザンチニブの薬物動態は不明である。

肝障害患者

健康被験者及びがん患者を対象としたカボザンチニブの統合母集団薬物動態解析に基づき、肝機能が正常な被験者（総ビリルビン及び AST が基準範囲上限以下）と軽度の肝障害を有する被験者（総ビリルビンが基準範囲上限以下かつ AST が基準範囲上限超、又は総ビリルビンが基準範囲上限の 1～1.5 倍超かつあらゆる AST 値）の間で、カボザンチニブの平均曝露量に臨床的に重大な差はみられなかった。薬物動態に特化した試験では、中等度の肝障害（Child-Pugh B）を有する患者において、カボザンチニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}INF}$）は 63%増加した。重度の肝障害患者に関する試験は実施されていない*［用法・用量（2.7）、特殊な患者集団への投与（8.6）参照］*。

参照 ID：4375294

薬物相互作用試験

臨床成績

CYP3A4 阻害剤：

強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール（1 日 400 mg を 27 日間）をカボザンチニブのカプセル製剤と共に健康な被験者に投与したところ、単回投与したカボザンチニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}INF}$）が 38%増加した。

CYP3A4 誘導剤：

強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン（1 日 600 mg を 31 日間）をカボザンチニブのカプセル製剤と共に健康な被験者に投与したところ、単回投与したカボザンチニブの曝露量（$AUC_{0\text{-}INF}$）が 77%減少した。

CYP2C8 基質：

定常状態の濃度でロシグリタゾン（CYP2C8 基質）をカボザンチニブのカプセル製剤と併用投与したところ、単回投与したロシグリタゾンの曝露量（C_{max} 及び AUC）に対する臨床的に重大な影響は認められなかった。

胃酸抑制剤：

健康被験者にプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾール（1 日 40 mg を 6 日間）を単回投与のカボザンチニブのカプセル製剤 100 mg と併用投与したところ、カボザンチニブの曝露量（AUC）に対する臨床的に重大な影響は認められなかった。

In vitro 試験

CYP 酵素：

CYP3A4 の阻害により、酸化代謝物の生成が 80%を超えて減少した。CYP2C9 の阻害によるカボザンチニブ代謝物の生成への影響はわずかであった（20%未満の減少）。CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP2E1 の阻害によるカボザンチニブ代謝物の生成への影響はなかった。

カボザンチニブは in vitro において CYP2C8 の阻害剤であるが、この潜在的相互作用に関する臨床試験で、CYP2C8 基質の曝露量に対し、併用による臨床的に意味のある影響はないことが結論づけられた。この知見を鑑み、in vitro でカボザンチニブの影響を受ける経路の基質で、その他のより感受性の低い基質（CYP2C9、CYP2C19、及び CYP3A4）は臨床試験で評価されなかったが、その理由は、曝露量による臨床的に意味のある影響は、否定できないものの可能性は低いからである。カボザンチニブは in vitro で CYP1A2 及び CYP2D6 のアイソザイムを阻害しない。

カボザンチニブは CYP1A1 mRNA の誘導剤であるが、この知見の臨床的意味は不明である。カボザンチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、又は CYP3A4 を誘導しない。

輸送体：

カボザンチニブは P 糖蛋白輸送活性の阻害剤であるが、基質ではなく、カボザンチニブにより、併用した P 糖蛋白基質の濃度が上昇する可能性がある。この知見の臨床的意味は不明である。

カボザンチニブは in vitro で MRP2 の基質であり、MRP2 阻害剤によりカボザンチニブの濃度が上昇する可能性がある。この知見の臨床的意味は不明である。

参照 ID：4375294

13 毒性

13.1 がん原性、変異原性、妊孕性低下

カボザンチニブの潜在的がん原性は 2 種の動物（rasH2 トランスジェニックマウス、Sprague-Dawley ラット）で評価されている。2 年間のラットがん原性試験において、雄ラットにカボザンチニブ 1 mg/kg（ヒトの推奨用量である 60 mg での AUC における曝露量の約 5 倍）を 1 日 1 回経口投与したところ、悪性／複合型悪性褐色細胞腫と良性の褐色細胞腫の併発、又は良性の褐色細胞腫単独の発現頻度が統計的に有意に高かった。rasH2 トランスジェニックマウスでの 26 週間のがん原性試験において、ヒトで意図されている治療での曝露量よりやや高い曝露量で、カボザンチニブにがん原性はなかった。

細菌復帰突然変異試験（Ames）において、カボザンチニブに in vitro で変異原性はなく、ヒトのリンパ球を用いた in vitro 細胞遺伝学試験、又はマウスの in vivo 小核試験の両方において染色体異常誘発作用はなかった。

非臨床での所見に基づき、カボザンチニブの投与により男女の妊孕性に障害が及ぶことがある。受胎能試験において、カボザンチニブ 1、2.5、及び 5 mg/kg/day を雌雄のラットに投与したところ、2.5 mg/kg/day 以上の用量（ヒトの推奨用量での AUC の約 13 倍）で雄の精子数及び生殖器官重量の減少が見られて、受胎能の障害が示唆された。雌では、1 mg/kg/day 以上の用量（ヒトの推奨用量での AUC の約 5 倍）で、生存胚数の減少、さらに着床前後の死亡率の増加が見られて受胎能の低下が示唆された。

雌雄のイヌにヒトの推奨用量で想定される血漿中曝露量（AUC）の 0.5 倍を雄に、0.1 倍未満を雌に約 6 ヵ月間反復投与した一般毒性試験において生殖器系組織への影響を観察したところ、観察結果は妊孕性に特化した試験で認められた影響を根拠づけるものであり、精液過少症、黄体欠如が認められた。さらに、5 mg/kg/day（ヒトの推奨用量での AUC の約 9 倍）を 14 日間投与された雌ラットで卵巣壊死が発現した。

14 臨床成績

14.1 腎細胞がん

抗血管新生療法による前治療歴

少なくとも 1 回の抗血管新生療法による前治療歴のある進行性腎細胞がん患者において本剤とエベロリムスを比較する、無作為化（1 対 1）オープンラベル多施設共同試験である METEOR（NCT01865747）において、本剤の有効性を評価した。患者の要件はカルノフスキパフォーマンススコア 70%以上とした。VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤による前治療歴の回数と MSKCC リスク分類（Memorial Sloan Kettering Cancer Center Risk Group）で患者を層別化した。

患者を本剤 60 mg、1 日 1 回の経口投与（計 330 例）又はエベロリムス 10 mg、1 日 1 回の経口投与（計 328 例）に無作為に割り付けた。患者の大部分が男性（75%）で、年齢の中央値は 62 歳であった。69%の患者が 1 回の抗血管新生療法による前治療歴があった。MSKCC リスク分類の患者分布は 46%が低リスク（favorable、リスクファクターなし）、42%が中リスク（intermediate、1 項目のリスクファクターあり）、13%が高リ

参照 ID：4375294

スク（poor、2 又は 3 項目のリスクファクターあり）であった。患者の 54%で 3 種以上の臓器に遠隔転移を伴う疾患があった（肺 63%、リンパ節 62%、肝臓 29%、骨 22%）。

主な有効性評価項目は無増悪生存期間であり、盲検下独立画像評価委員会が先に無作為された被験者 375 例を評価した。その他の有効性評価項目は、Intent-to-treat（ITT）集団での客観的奏効率及び全生存期間であった。腫瘍評価は最初の 12 ヵ月間は 8 週毎、その後は 12 週毎に実施した。患者は、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで投与を受けた。両群で病勢進行があった患者については、治験責任医師の裁量で投与を継続することができた。

エベロリムスと比較して、本剤で無増悪生存期間、全生存期間、及び客観的奏効率について統計的に有意な改善が示唆された。有効性に関する結果を表 7 及び表 8、図 1 及び図 2 に示す。

表 7： METEOR における有効性に関する結果（先に無作為化された 375 例）

評価項目	CABOMETYX	エベロリムス
	N = 187	N = 188
無増悪生存期間の中央値（95% CI）、月	7.4 (5.6, 9.1)	3.8 (3.7, 5.4)
ハザード比（95% CI）、p 値 [1]	0.58 (0.45, 0.74), p<0.0001	

[1] VEGFR 標的チロシンキナーゼ阻害剤による前治療歴（1 回か 2 回以上）、及び前治療歴のある腎細胞がん患者に関する MSKCC 予後判定基準（0、1、2、又は 3 のいずれか）を層別因子（IVRS データによる）とする層別ログランク検定

参照 ID：4375294

図 1： METEOR における無増悪生存期間のカプライン・マイヤー曲線（先に無作為化された 375 例）

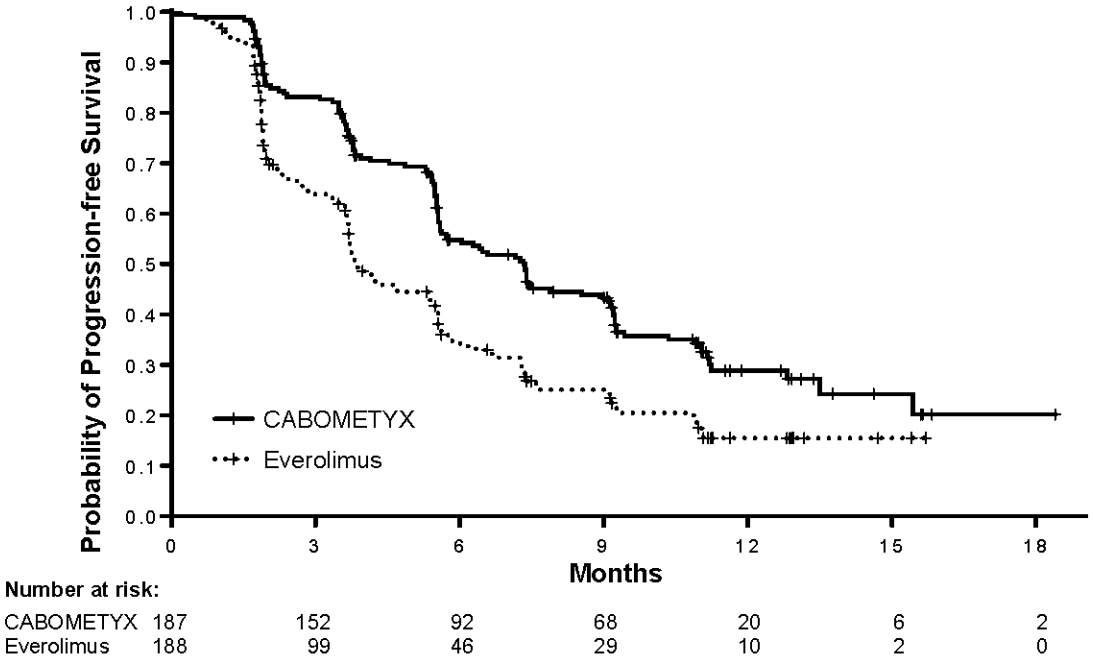


表 8： METEOR における有効性に関する結果（ITT）

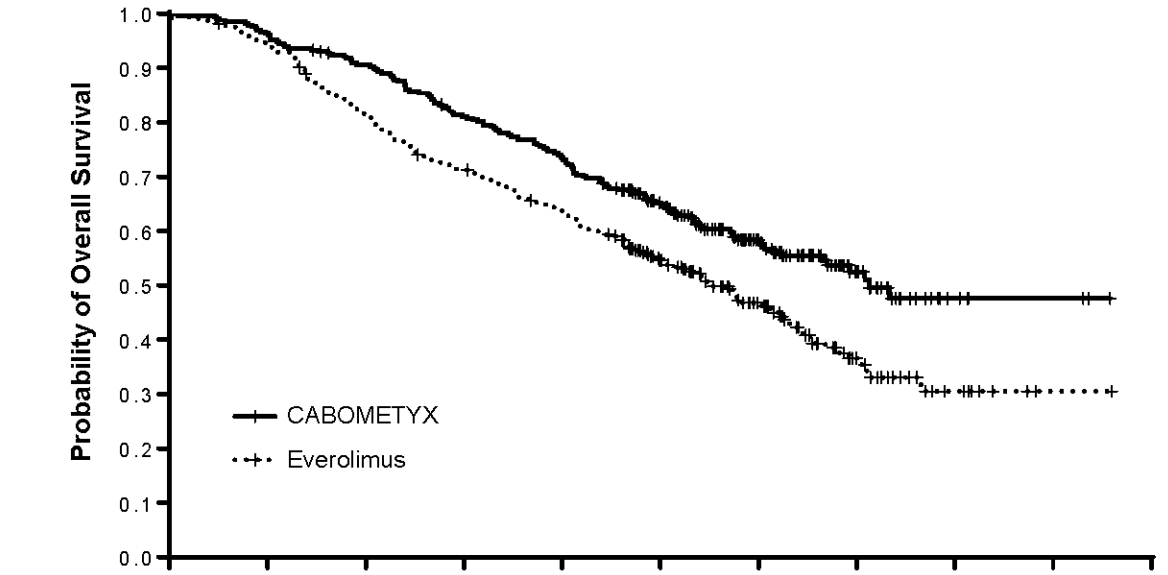
評価項目	CABOMETYX	エベロリムス
	N = 330	N = 328
全生存期間の中央値（95% CI）、月	21.4 (18.7, NE)	16.5 (14.7, 18.8)
ハザード比（95% CI）、p 値 [1]	0.66 (0.53, 0.83), p=0.0003	
確認された客観的奏効率（部分奏効のみ）（95% CI）	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)
p 値 [2]	p<0.0001	

[1] VEGFR 標的チロシンキナーゼ阻害剤による前治療歴（1 回か 2 回以上）、及び前治療歴のある腎細胞がん患者に関する MSKCC 予後判定基準（0、1、2、又は 3 のいずれか）を層別因子（IVRS データによる）とする層別ログランク検定

[2] カイ二乗検定

参照 ID：4375294

図 2：　METEOR における全生存期間のカプライン・マイヤー曲線（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

一次治療

未治療の進行性腎細胞がん患者において本剤とスニチニブを比較する、無作為化（1 対 1）オープンラベル多施設共同試験である CABOSUN（NCT01835158）において、本剤の有効性を評価した。患者を本剤 60 mg の 1 日 1 回経口投与（計 79 名）、又はスニチニブ 50 mg の 1 日 1 回経口投与（計 78 名、4 週間投与後に 2 週間休薬）に無作為化し、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで投与した。全ての患者において、IMDC（International Metastatic RCC Database Consortium）リスク分類のカテゴリーで定義される中リスク（intermediate）又は高リスク（poor）を要件とした。患者を IMDC リスク分類と骨転移の発症（あり／なし）で層別化した。

患者の大多数が男性（78%）で、年齢の中央値は 63 歳であった。IMDC リスク分類による患者分布は 81%が中リスク（intermediate、1～2 項目のリスクファクターあり）、19%が高リスク（poor、3 項目以上のリスクファクターあり）であった。患者の 36%に骨転移があった。患者の 46%が ECOG 0、41%が ECOG 1、13%が ECOG 2 であった。

主な有効性評価項目は無増悪生存期間であり、盲検下独立画像評価委員会が回顧的に評価した。

盲検下独立画像評価委員会による評価通り、スニチニブと比較して、本剤で無増悪生存期間について統計的に有意な改善が示唆された。有効性に関する結果を表 9、図 3、及び図 4 に示す。

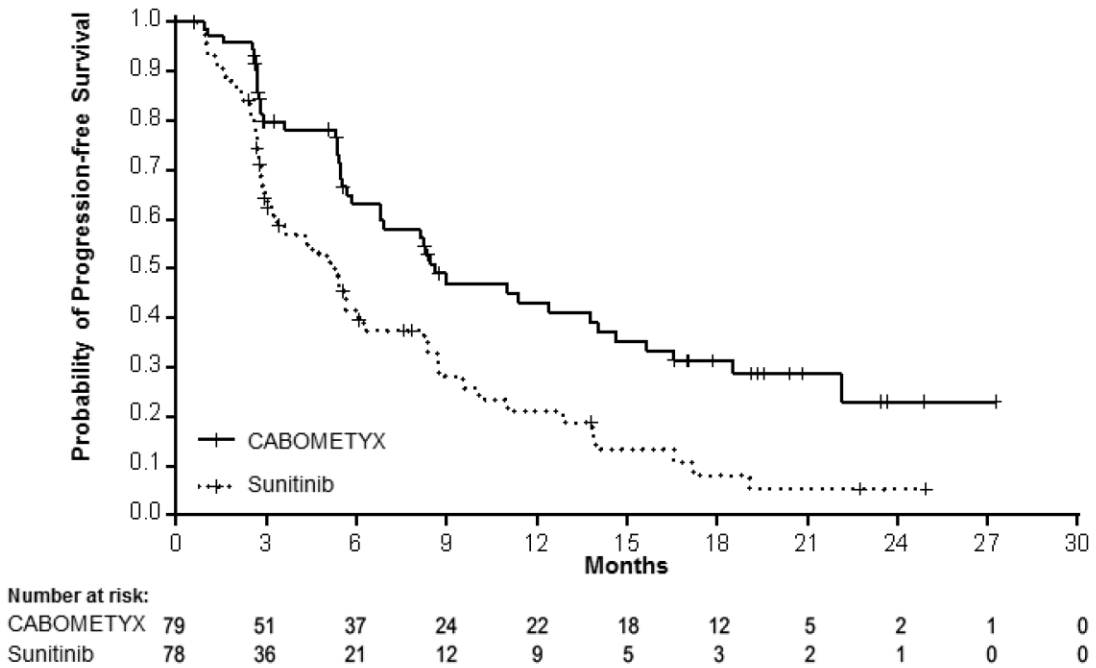
参照 ID：4375294

表 9： CABOSUN における有効性に関する結果

評価項目	CABOMETYX	スニチニブ
	N = 79	N = 78
無増悪生存期間 [1]		
事象、人数（%）	43 (54)	49 (63)
無増悪生存期間の中央値（95% CI）、月 [1]	8.6 (6.8, 14.0)	5.3 (3.0, 8.2)
ハザード比 [2]（95% CI）、p 値 [3]	0.48 (0.31, 0.74), p=0.0008	
全生存期間		
事象、人数（%）	43 (54)	47 (60)
ハザード比 [2,4]（95% CI）	0.80 (0.53, 1.21)	
確認された客観的奏効率（部分奏効のみ）（95% CI） [1,4]	20% (12.0, 30.8)	9% (3.7, 17.6)

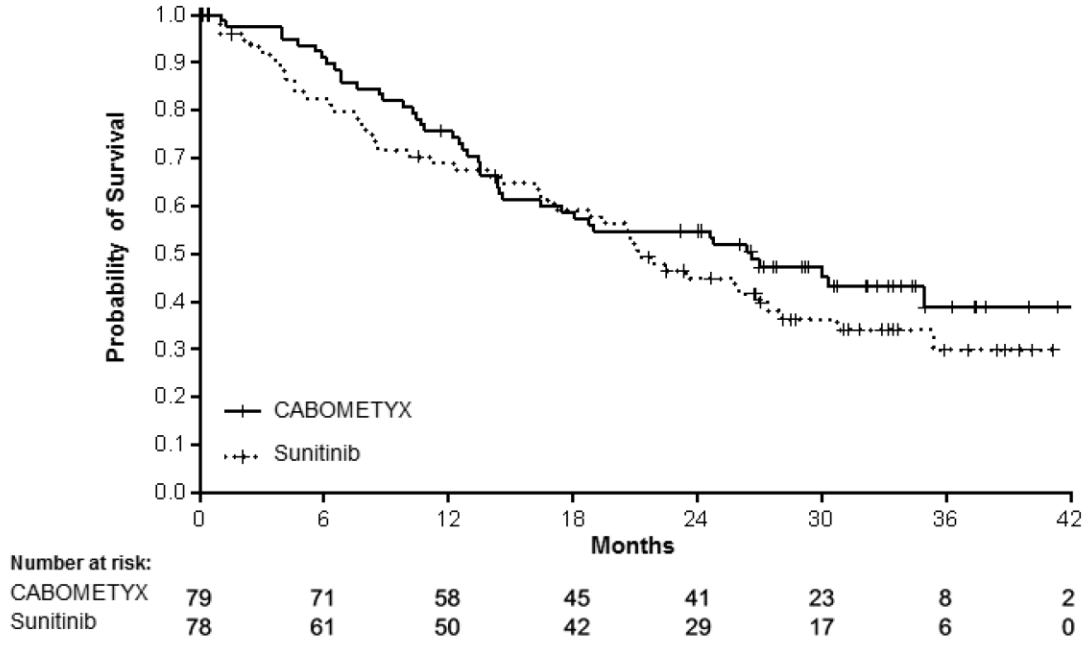
[1] 盲検下独立画像評価委員会による回顧的評価
[2] IMDC リスク分類と骨転移有無を層別因子とし、共変数として投与薬を用いた層別コックス比例ハザードモデルで推定
[3] IMDC リスク分類と骨転移有無を層別因子とした両側層別ログランク検定
[4] 全生存期間、客観的奏効率について多重性調整は行わなかった

図 3： CABOSUN における無増悪生存期間のカプライン・マイヤー曲線



参照 ID：4375294

図 4： CABOSUN における全生存期間のカプライン・マイヤー曲線



14.2 肝細胞がん

ソラフェニブによる前治療歴があり、Child Pugh 分類 A の肝障害を有する肝細胞がん患者を対象とした無作為化（2 対 1）二重盲検プラセボ対照多施設共同試験である CELESTIAL（NCT01908426）において、本剤の有効性を評価した。患者を本剤 60 mg、1 日 1 回の経口投与又はプラセボ投与に無作為に割り付け、病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで投与した。無作為化は、疾患の原因（B 型肝炎ウイルス［C 型肝炎ウイルスの有無を問わない］、C 型肝炎ウイルス［B 型肝炎ウイルスの有無を問わない］、その他［B 型及び C 型肝炎ウイルスなし］）、地理的地域（アジア、その他の地域）、及び肝外への疾患の拡大及び／又は大血管浸潤の有無（あり、なし）で層別化した。有効性に関する一次転帰の評価は全生存期間であった。転帰の追加評価は、無増悪生存期間及び客観的奏効率（RECIST 1.1 を用いて治験責任医師が評価）であった。腫瘍評価は 8 週毎に実施した。

CELESTIAL では、計 707 例の患者を本剤（470 例）又はプラセボ（237 例）に無作為に割り付けた。年齢中央値は 64 歳（範囲：22～86 歳）、男性 82%、白人 56%、アジア人 34%であった。ベースラインの ECOG パフォーマンスステータスは 0（53%）又は 1（47%）であった。肝細胞がんの原因は、B 型肝炎ウイルス（38%）、C 型肝炎ウイルス（21%）、それ以外が 40%であった。肉眼的血管浸潤又は肝外への腫瘍の広がりは 78%、α-フェトプロテイン（AFP）値 400 mcg/L 以上は 41%で認められた。全ての患者にソラフェニブによる前治療歴があり、27%は過去に 2 種類の全身療法レジメンを受けていた。

有効性に関する結果を表 10、図 5、及び図 6 に要約する。

参照 ID：4375294

表 10： CELESTIAL の有効性に関する結果

評価項目	CABOMETYX	プラセボ
	N = 470	N = 237
全生存期間		
死亡数、(%)	317 (67)	167 (70)
全生存期間の中央値、月 (95% CI)	10.2 (9.1, 12.0)	8.0 (6.8, 9.4)
ハザード比 (95% CI) [1]	0.76 (0.63, 0.92)	
p 値 [2]	p=0.0049[3]	
無増悪生存期間		
事象数、(%)	349 (74)	205 (86)
病勢進行	284 (60)	186 (78)
死亡	65 (14)	19 (8)
無増悪生存期間の中央値、月 (95% CI)	5.2 (4.0, 5.5)	1.9 (1.9, 1.9)
ハザード比 (95% CI) [1]	0.44 (0.36, 0.52)	
p 値 [2]	p< 0.0001	
全奏効率		
確認された客観的奏効率 (部分奏効のみ) (95% CI) [3]	4% (2.3, 6.0)	0.4% (0.0, 2.3)
p 値 [4]	p=0.0086	

CI、信頼区間

[1] コックス比例ハザードモデルを用いて推定

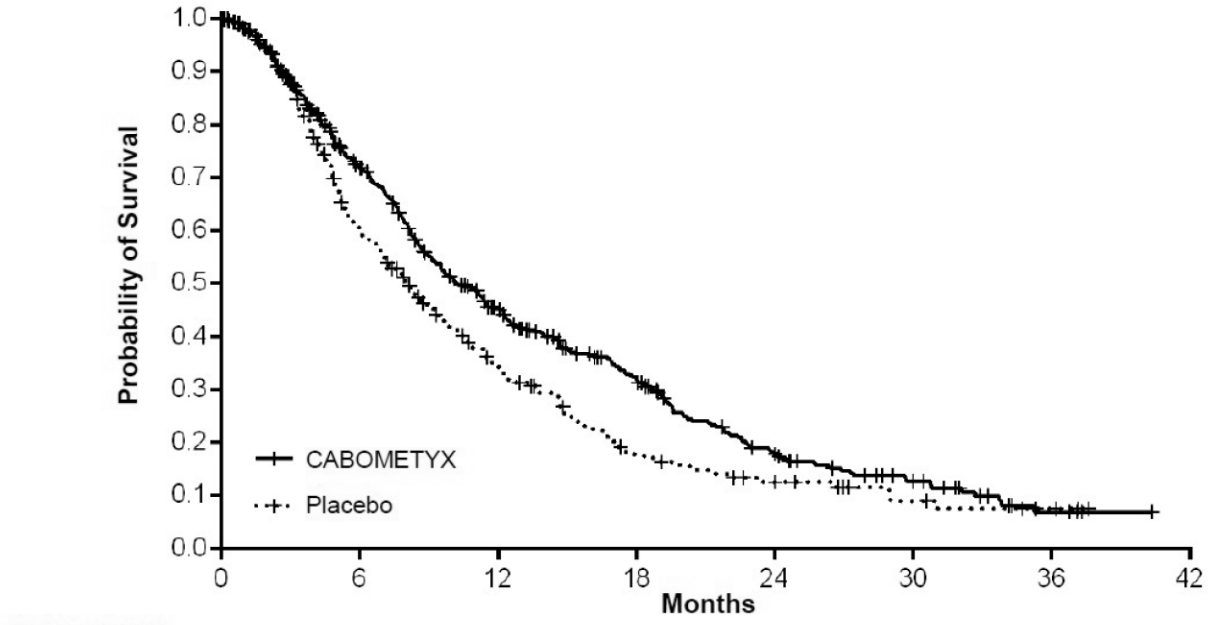
[2] 層別因子として（IVRS データによる）疾患の原因（B 型肝炎ウイルス［C 型肝炎ウイルスの有無を問わない］、C 型肝炎ウイルス［B 型肝炎ウイルスの有無を問わない］、その他）、地理的地域（アジア、その他の地域）、及び肝外への疾患の拡大及び／又は大血管浸潤の有無（あり、なし）で層別化したログランク検定

[3] O'Brien-Flemming 法に基づき、78%の情報（死亡 484 例）に対する有意水準 = 0.021

[4] フィッシャーの正確確率検定

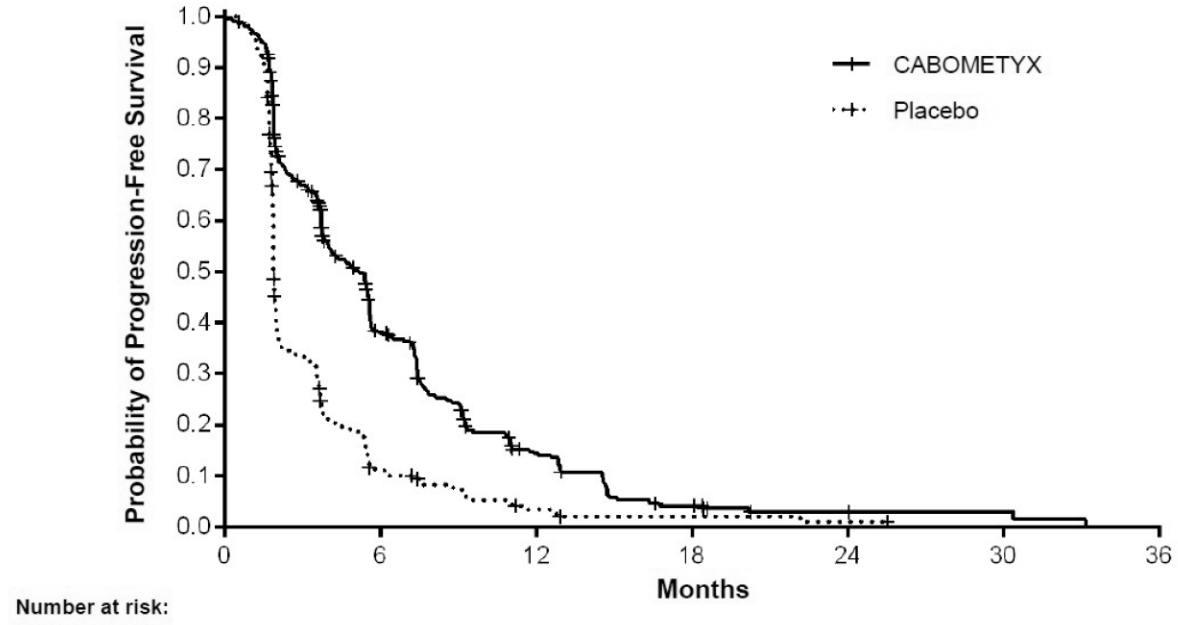
参照 ID：4375294

図 5： CELESTIAL における全生存期間のカプライン・マイヤー曲線



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

図 6： CELESTIAL における無増悪生存期間のカプライン・マイヤー曲線



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

参照 ID：4375294

16　包装／貯蔵・保管方法

本錠剤は以下のように供給される。

60 mg 錠は黄色のフィルムコート錠であり、卵形で割線はなく、錠剤の片面に「XL」、その裏面に「60」と刻印されている。30 錠入りボトルで提供。
NDC 42388-023-26

40 mg 錠は黄色のフィルムコート錠であり、三角形で割線はなく、錠剤の片面に「XL」、その裏面に「40」と刻印されている。30 錠入りボトルで提供。
NDC 42388-025-26

20 mg 錠は黄色のフィルムコート錠であり、丸形で割線はなく、錠剤の片面に「XL」、その裏面に「20」と刻印されている。30 錠入りボトルで提供。
NDC 42388-024-26

本剤は摂氏 20～25 度（華氏 68～77 度）で保管すること。許容される逸脱は摂氏 15～30 度（華氏 59～86 度）である［USP Controlled Room Temperature 参照］。

17　患者への説明

FDA が承認した患者用ラベル（患者用情報）を読むよう患者を指導すること。

- 出血：異常な重度の出血の徴候又は症状が発現した場合は、担当の医療提供者に連絡し直ちに診察を受けるよう患者を指導すること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- 穿孔及び瘻孔：本剤を投与された患者で消化管の穿孔及び瘻孔が報告されているため、本剤投与中に下痢、悪心、嘔吐、及び便秘などの胃腸障害が発現することを患者に説明し、持続性又は重度の腹痛が発現した場合は、直ちに診察を受けるよう患者を指導すること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。
- 血栓性事象：静脈・動脈血栓性事象が報告されている。動脈血栓症の徴候又は症状を報告するよう患者を指導すること。肺塞栓を含む静脈血栓塞栓性事象が報告されている。呼吸困難、胸痛、又は限局性の四肢浮腫が新たに発現した場合は、担当の医療提供者に連絡するよう患者を指導すること*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。
- 高血圧：高血圧の徴候及び症状について患者に説明すること。通常の血圧モニタリングを受け、血圧が上昇、又は高血圧の徴候又は症状が発現した場合は担当の医療提供者に連絡するよう患者を指導すること*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。
- 下痢：固形でない便、ゆるい便、排便回数増加の徴候が初めて発現した時点で、担当の医療提供者に知らせるよう患者を指導すること*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。
- 手掌・足底発赤知覚不全：進行性又は忍容できない発疹が発現した場合は、担当の医療提供者に連絡するよう患者を指導すること*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。

参照 ID：4375294

- 創傷治癒：歯科手術を含め、手術の予定がある場合は、前もって担当の医療提供者に連絡するよう患者を指導すること*［用法・用量（2.1）、警告及び使用上の注意（5.8、5.9）参照］*。
- 可逆性後白質脳症症候群：神経機能に関する事象が新たに発現又は悪化した場合は、直ちに担当の医療提供者に連絡するよう患者を指導すること*［警告及び使用上の注意（5.10）参照］*。
- 薬物相互作用：全ての処方箋薬、一般薬、ビタミン又はハーブ製品について担当の医療提供者に知らせるよう患者を指導すること。グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、及びセント・ジョーンズ・ワートの摂取を避けるよう患者に通知すること*［薬物相互作用（7.1）］*。
- 胚・胎児毒性：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指導すること。本剤投与中に妊娠した場合、又は妊娠が疑われる場合は、担当の医療提供者に連絡するよう女性を指導すること*［警告及び使用上の注意（5.11）、特殊な患者集団への投与（8.1）参照］*。
- 妊娠の可能性がある女性：妊娠の可能性がある女性には、本剤投与中及び本剤の最終投与から 4 ヵ月間は効果的な避妊法を用いるよう指導すること*［特殊な患者集団への投与（8.3）参照］*。
- 授乳婦：本剤投与中及び本剤の最終投与から少なくとも 4 ヵ月間は授乳しないよう指導すること*［特殊な患者集団への投与（8.2）参照］*。
- 投与に関する重要な情報
  - 食事前の少なくとも 1 時間又は食事後の少なくとも 2 時間は本剤を服用しないよう患者を指導すること。

製造業者：Exelixis, Inc. Alameda, CA 94502

参照 ID：4375294

患者用情報
CABOMETYX®（Ka-boe-met-iks）
カボザンチニブ錠剤

CABOMETYX とは何ですか？

CABOMETYX（以下、本剤）は、次の人々に投与される処方箋薬です。

- 進行性腎がん（腎細胞がん）
- ソラフェニブによる前治療歴のある肝がん（肝細胞がん）

小児における本剤の安全性や有効性は不明です。

あなたの医学的状態が以下に当てはまる場合、**本剤服用前に**、担当の医療提供者に全て伝えてください。

- 最近、出血した（咳で血液が出る、血液を嘔吐する、又は黒いタール状の便なども含む）
- 開放創又は回復期の創傷がある
- 血圧が高い
- 歯科手術を含め、手術の予定がある。手術予定の少なくとも 28 日前に本剤の服用を中止してください。
- 妊娠している、又は妊娠する予定がある。本剤は胎児に害を及ぼす可能性があります。
  - あなたに妊娠の可能性がある場合は、本剤開始前に担当の医療提供者があなたの妊娠の有無を確認します。
  - 本剤服用中及び最後の服用から 4 ヵ月間は、妊娠の可能性がある女性は効果的な避妊法を用いてください。
  - 適切な避妊法については担当の医療提供者に相談してください。
  - 妊娠した、又は妊娠したと思われる場合は、すぐに医療提供者に伝えてください。
- 授乳中である、又は授乳の予定がある。本剤が乳汁に移行するか否かは不明です。
  本剤服用中及び最後の服用から 4 ヵ月間は授乳しないでください。

処方箋薬、OTC 薬、ビタミン類、及びハーブサプリメントを含め、**服用している全ての薬剤を担当の医療提供者に伝えてください**。本剤とある一定の薬剤は相互に影響を及ぼし、副作用を引き起こすことがあります。

どのように CABOMETYX を服用すべきですか？

- 担当の医療提供者から指示された通りに本剤を服用してください。
- 本剤を食物とともに服用**しないでください**。食事の少なくとも 1 時間前又は 2 時間後に本剤を服用してください。
- グラス 1 杯（少なくとも 8 オンス）の水で本錠剤をそのまま飲み込んでください。
- 本錠剤を粉砕**しないでください**。
- 服用を忘れ、次の服用が
  - 12 時間以内の場合は、次の分を通常通り服用してください。忘れた分を合わせて服用しないでください。
  - 12 時間以上の場合は、忘れた分を思い出したらすぐに服用してください。次の分を通常通り服用してください。

CABOMETYX を服用中に避けなければならないことは何ですか？

本剤服用中は、グレープフルーツジュースを飲むことや、グレープフルーツ又はグレープフルーツやセント・ジョーンズ・ワートを含むサプリメントを摂取することを**避けてください**。

CABOMETYX の副作用として起こる可能性があるものは何ですか？

本剤は、以下を含む重篤な副作用を引き起こすことがあります。

- **出血。**本剤は、死に至る重度の出血を引き起こすことがあります。本剤服用中に以下を含む出血の徴候があった場合は、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。
  - 咳で血液又は凝固した血液が出る
  - 血液を嘔吐する、又は嘔吐物がコーヒー残渣様である
  - 赤い又は黒い（タール様）便
  - 通常よりも多い経血
  - 異常又は多量の出血

参照 ID：4375294

- **胃又は腸壁の裂傷（穿孔）又は体内の 2 つの部分の異常な通路（瘻孔）。**胃の辺り（腹部）に圧痛又は疼痛がある場合は、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。
- **血液凝固、卒中、心臓発作、及び胸痛。**発現した場合はすぐに緊急救助を呼んでください。
  - 腕又は足の腫脹又は疼痛
  - 息切れ
  - 頭部ふらつき感又は浮動性めまい
  - 通常より多い発汗
  - 顔面、腕、又は足（特に体の片側）のしびれ感又は脱力
  - 突発的な錯乱、発声、又は認知の障害
  - 片眼又は両眼の突発的な視覚障害
  - 突発的な歩行障害
  - 浮動性めまい、平衡感覚、又は協調運動の障害
  - 突発性の重度の頭痛
- **血圧高値（高血圧）。**本剤による高血圧が高頻度に発現しており、時に重度となる可能性があります。本剤開始前及び本剤投与中、担当の医療提供者があなたの血圧を確認します。必要であれば、担当の医療提供者は血圧高値の治療のための薬剤を処方することがあります。
- **下痢。**本剤による下痢が高頻度に発現しており、時に重度となる可能性があります。必要であれば、担当の医療提供者は下痢の治療のための薬剤を処方することがあります。ゆるい水様の排便が頻繁にある場合は、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。
- **手足皮膚反応と呼ばれる皮膚疾患。**手足皮膚反応が高頻度に発現しており、時に重度となる可能性があります。手のひら又は足裏に発疹、発赤、疼痛、腫脹、又は水疱が発現した場合は、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。
- **尿中の蛋白質及び腎障害の可能性。**手、腕、脚、足の浮腫などの症状がみられる場合があります。
- **重度の顎骨障害（骨壊死）。**顎痛、歯痛、又は歯肉痛などの症状がみられる場合があります。本剤開始前及び本剤投与中に、担当の医療提供者があなたの口腔内を確認します。行きつけの歯科医に、本剤を服用していることを伝えてください。本剤投与中は、十分に口腔ケアを行うことが重要です。
- **創傷治癒に関する障害。**手術を受ける必要がある場合は、担当の医療提供者に本剤を服用していることを伝えてください。侵襲的な歯科処置を含む手術の予定日の少なくとも 28 日前に、担当の医療提供者が本剤の投与を中断します。手術後いつ本剤の服用を再開できるかは、担当の医療提供者から伝えられます。
- **可逆性後白質脳症症候群。**本剤服用中、可逆性後白質脳症症候群と呼ばれる状態が発現する可能性があります。頭痛、痙攣発作、錯乱、視覚変化、又は思考障害が発現した場合は、すぐに医療提供者に伝えてください。
- 本剤の投与によって女性及び男性に不妊が生じる可能性があり、子どもができる可能性に影響を及ぼす場合があります。妊孕性に関して懸念がある場合は担当の医療提供者に相談してください。

副作用が発現した場合は、担当の医療提供者が投与量を変更、投与を一時的に中止、又は永久的に中止することがあります。

本剤の副作用として発現する頻度が高いものには以下が含まれます。

- 疲労
- 食欲減退
- 体重減少
- 悪心
- 嘔吐
- 特定の血液検査値の変化

副作用に悩まされている場合又は副作用が持続する場合は、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。発現する可能性のある本剤の副作用はこれらが全てではありません。副作用に関する医学的助言については医師に連絡してください。副作用は FDA（1-800-FDA-1088）に報告することができます。

CABOMETYX の保管はどのようにすべきですか？

- 本剤は室温（華氏 68～77 度／摂氏 20～25 度）で保管してください。

本剤及び全ての薬剤は子供の手の届かないところに保管してください。

本剤の安全かつ効果的な使用に関する一般的な情報。

薬剤は、患者情報リーフレットに記載されている以外の目的で処方されることがあります。本剤の処方対象でない状態のために、本錠を使用しないでください。他人が同じ症状を有していたとしても、本剤を他人に譲渡しないでください。その人に害を及ぼすことがあります。

医療専門家向けに記述された本剤の情報については、担当の医療提供者又は薬剤師にお尋ねください。

参照 ID：4375294

CABOMETYX の成分は何ですか？
有効成分：カボザンチニブ
不活性成分：微結晶性セルロース、無水乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、及びステアリン酸マグネシウム。フィルムコートにはヒプロメロース、二酸化チタン、トリアセチン、及び黄酸化鉄が含まれる。
製造業者：Exelixis, Inc. Alameda, CA 94502
さらなる情報については、www.cabometyx.com を参照するか、1-855-292-3935 に電話してください。

この患者情報は米国食品医薬品局の承認を受けています。発行：2019 年 1 月

参照 ID：4375294

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CABOMETYX 20 mg film-coated tablets
CABOMETYX 40 mg film-coated tablets
CABOMETYX 60 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

CABOMETYX 20 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains cabozantinib (*S*)-malate equivalent to 20 mg cabozantinib.

Excipients with known effect
Each film-coated tablet contains 15.54 mg lactose.

CABOMETYX 40 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains cabozantinib (S)-malate equivalent to 40 mg cabozantinib.

Excipients with known effect
Each film-coated tablet contains 31.07 mg lactose.

CABOMETYX 60 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains cabozantinib (S)-malate equivalent to 60 mg cabozantinib.

Excipients with known effect
Each film-coated tablet contains 46.61 mg lactose

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

CABOMETYX 20 mg film-coated tablets
The tablets are yellow round with no score, and debossed with “XL” on one side and “20” on the other side of the tablet.

CABOMETYX 40 mg film-coated tablets
The tablets are yellow triangle shaped with no score, and debossed with “XL” on one side and “40” on the other side of the tablet.

CABOMETYX 60 mg film-coated tablets
The tablets are yellow oval shaped with no score, and debossed with “XL” on one side and “60” on the other side of the tablet.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Renal Cell Carcinoma (RCC)

CABOMETYX is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC):
- in treatment-naïve adults with intermediate or poor risk (see section 5.1)
- in adults following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy

Hepatocellular Carcinoma (HCC)

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

4.2 Posology and method of administration

Therapy with CABOMETYX should be initiated by a physician experienced in the administration of anticancer medicinal products.

Posology
CABOMETYX (cabozantinib) tablets and COMETRIQ (cabozantinib) capsules are not bioequivalent and should not be used interchangeably (see section 5.2). If a patient must switch from cabozantinib capsules to cabozantinib tablets, the patient should continue at a CABOMETYX dose not to exceed 60 mg or the current COMETRIQ dose (whichever is lower).

For RCC and HCC, the recommended dose of CABOMETYX is 60 mg once daily. Treatment should continue until the patient is no longer clinically benefiting from therapy or until unacceptable toxicity occurs.

Management of suspected adverse drug reactions may require temporary treatment interruption and/or dose reduction of CABOMETYX therapy (see Table 1). When dose reduction is necessary, it is recommended to reduce to 40 mg daily, and then to 20 mg daily. Dose interruptions are recommended for management of CTCAE grade 3 or greater toxicities or intolerable grade 2 toxicities. Dose reductions are recommended for events that, if persistent, could become serious or intolerable.

If a patient misses a dose, the missed dose should not be taken if it is less than 12 hours before the next dose.

Table 1: Recommended CABOMETYX dose modifications for adverse reactions

Adverse reaction and severity	Treatment Modification
Grade 1 and Grade 2 adverse reactions which are tolerable and easily managed	Dose adjustment is usually not required. Add supportive care as indicated.
Grade 2 adverse reactions which are intolerable and cannot be managed with a dose reduction or supportive care	Interrupt treatment until the adverse reaction resolves to Grade ≤1. Add supportive care as indicated. Consider re-initiating at a reduced dose.
Grade 3 adverse reactions (except clinically nonrelevant laboratory abnormalities)	Interrupt treatment until the adverse reaction resolves to Grade ≤1. Add supportive care as indicated. Re-initiate at a reduced dose.
Grade 4 adverse reactions (except clinically nonrelevant laboratory abnormalities)	Interrupt treatment. Institute appropriate medical care. If adverse reaction resolves to Grade ≤1, re-initiate at a reduced dose. If adverse reaction does not resolve, permanently discontinue CABOMETYX.

Note: Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Concomitant medicinal products
Concomitant medicinal products that are strong inhibitors of CYP3A4 should be used with caution, and chronic use of concomitant medicinal products that are strong inducers of CYP3A4 should be avoided (see sections 4.4 and 4.5).

Selection of an alternative concomitant medicinal product with no or minimal potential to induce or inhibit CYP3A4 should be considered.

Special populations

Elderly patients
No specific dose adjustment for the use of cabozantinib in older people (≥ 65 years) is recommended.

Race
No dose adjustment is necessary based on ethnicity (see section 5.2)

Patients with renal impairment
Cabozantinib should be used with caution in patients with mild or moderate renal impairment. Cabozantinib is not recommended for use in patients with severe renal impairment as safety and efficacy have not been established in this population.

Patients with hepatic impairment
In patients with mild hepatic impairment no dose adjustment is required. Since only limited data are available for patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh B), no dosing recommendation can be provided. Close monitoring of overall safety is recommended in these patients (see sections 4.4

and 5.2).There is no clinical experience in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C), so cabozantinib is not recommended for use in these patients (see section 5.2).

Patients with cardiac impairment
There are limited data in patients with cardiac impairment. No specific dosing recommendations can be made.

Paediatric population
The safety and efficacy of cabozantinib in children and adolescents aged <18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration
CABOMETYX is for oral use. The tablets should be swallowed whole and not crushed. Patients should be instructed to not eat anything for at least 2 hours before through 1 hour after taking CABOMETYX.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

As most events occur early in the course of treatment, the physician should evaluate the patient closely during the first eight weeks of treatment to determine if dose modifications are warranted. Events that generally have early onset include hypocalcaemia, hypokalaemia, thrombocytopenia, hypertension,
palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES), proteinuria, and gastrointestinal (GI) events (abdominal pain, mucosal inflammation, constipation, diarrhoea, vomiting).

In renal cell carcinoma following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy, dose reductions and dose interruptions due to an AE occurred in 59.8% and 70%, respectively, of cabozantinib-treated patients in the pivotal clinical trial (METEOR). Two dose reductions were required in 19.3% of patients. The median time to first dose reduction was 55 days, and to first dose interruption was 38 days.

In treatment-naïve renal cell carcinoma, dose reductions and dose interruptions occurred in 46% and 73%, respectively, of cabozantinib-treated patients in the clinical trial (CABOSUN).

In hepatocellular carcinoma following prior systemic therapy, dose reductions and dose interruptions occurred in 62% and 84%, respectively, of cabozantinib-treated patients in the clinical trial (CELESTIAL). Two dose reductions were required in 33% of patients. The median time to first dose reduction was 38 days, and to first dose interruption was 28 days. Closer monitoring is advised in patients with mild or moderate hepatic impairment.

Hepatic effects
Abnormalities of liver function tests (increases in alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST] and bilirubin) have been frequently observed in patients treated with cabozantinib. It is recommended to perform liver function tests (ALT, AST and bilirubin) before initiation of cabozantinib treatment and to monitor closely during treatment. For patients with worsening of liver function tests considered related to cabozantinib treatment (i.e. where no alternative cause is evident), the dose modification advice in Table 1 should be followed (see section 4.2).
Cabozantinib is eliminated mainly via the hepatic route. Closer monitoring of the overall safety is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment (see also sections 4.2 and 5.2). A higher relative proportion of patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) developed

hepatic encephalopathy with cabozantinib treatment. Cabometyx is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) as cabozantinib has not been studied in this population and exposure might be increased in these patients.

Hepatic encephalopathy
In the HCC study (CELESTIAL), hepatic encephalopathy was reported more frequently in the cabozantinib than the placebo arm. Cabozantinib has been associated with diarrhoea, vomiting, decreased appetite and electrolyte abnormalities. In HCC patients with compromised livers, these non-hepatic effects may be precipitating factors for the development of hepatic encephalopathy. Patients should be monitored for signs and symptoms of hepatic encephalopathy.

Perforations and fistulas
Serious gastrointestinal (GI) perforations and fistulas, sometimes fatal, have been observed with cabozantinib. Patients who have inflammatory bowel disease (e.g., Crohn's disease, ulcerative colitis, peritonitis, diverticulitis, or appendicitis), have tumour infiltration in the GI tract, or have complications from prior GI surgery (particularly when associated with delayed or incomplete healing) should be carefully evaluated before initiating cabozantinib therapy and subsequently they should be monitored closely for symptoms of perforations and fistulas including abscesses and sepsis. Persistent or recurring diarrhoea while on treatment may be a risk factor for the development of anal fistula. Cabozantinib should be discontinued in patients who experience a GI perforation or a fistula that cannot be adequately managed.

Gastrointestinal (GI) disorders
Diarrhoea, nausea/vomiting, decreased appetite, and stomatitis/oral pain were some of the most commonly reported GI adverse reactions (see section 4.8). Prompt medical management, including supportive care with antiemetics, antidiarrhoeals, or antacids, should be instituted to prevent dehydration, electrolyte imbalances and weight loss. Dose interruption or reduction, or permanent discontinuation of cabozantinib should be considered in case of persistent or recurrent significant GI adverse reactions (see Table 1).

Thromboembolic events
Events of venous thromboembolism, including pulmonary embolism, and arterial thromboembolism, sometimes fatal, have been observed with cabozantinib. Cabozantinib should be used with caution in patients who are at risk for, or who have a history of, these events. In the HCC study (CELESTIAL), portal vein thrombosis was observed with cabozantinib, including one fatal event. Patients with a history of portal vein invasion appeared to be at higher risk of developing portal vein thrombosis. Cabozantinib should be discontinued in patients who develop an acute myocardial infarction or any other clinically significant thromboembolic complication.

Haemorrhage
Severe haemorrhage, sometimes fatal, has been observed with cabozantinib. Patients who have a history of severe bleeding prior to treatment initiation should be carefully evaluated before initiating cabozantinib therapy. Cabozantinib should not be administered to patients that have or are at risk for severe haemorrhage.
In the HCC study (CELESTIAL), fatal haemorrhagic events were reported at a higher incidence with cabozantinib than placebo. Predisposing risk factors for severe haemorrhage in the advanced HCC population may include tumour invasion of major blood vessels and the presence of underlying liver cirrhosis resulting in oesophageal varices, portal hypertension, and thrombocytopenia. The CELESTIAL study excluded patients with concomitant anticoagulation treatment or antiplatelet agents. Subjects with untreated, or incompletely treated, varices with bleeding or high risk for bleeding were also excluded from this study.

Thrombocytopenia

In the HCC study (CELESTIAL), thrombocytopenia and decreased platelets were reported. Platelet levels should be monitored during cabozantinib treatment and the dose modified according to the severity of the thrombocytopenia (see Table 1).

Wound complications
Wound complications have been observed with cabozantinib. Cabozantinib treatment should be stopped at least 28 days prior to scheduled surgery, including dental surgery, if possible. The decision to resume cabozantinib therapy after surgery should be based on clinical judgment of adequate wound healing. Cabozantinib should be discontinued in patients with wound healing complications requiring medical intervention.

Hypertension
Hypertension has been observed with cabozantinib. Blood pressure should be well-controlled prior to initiating cabozantinib. During treatment with cabozantinib, all patients should be monitored for hypertension and treated as needed with standard anti-hypertensive therapy. In the case of persistent hypertension despite use of anti-hypertensives, the cabozantinib dose should be reduced. Cabozantinib should be discontinued if hypertension is severe and persistent despite anti-hypertensive therapy and dose reduction of cabozantinib. In case of hypertensive crisis, cabozantinib should be discontinued.

Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES) has been observed with cabozantinib. When PPES is severe, interruption of treatment with cabozantinib should be considered. Cabozantinib should be restarted with a lower dose when PPES has been resolved to grade 1.

Proteinuria
Proteinuria has been observed with cabozantinib. Urine protein should be monitored regularly during cabozantinib treatment. Cabozantinib should be discontinued in patients who develop nephrotic syndrome.

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome
Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS), also known as Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES), has been observed with cabozantinib. This syndrome should be considered in any patient presenting with multiple symptoms, including seizures, headache, visual disturbances, confusion or altered mental function. Cabozantinib treatment should be discontinued in patients with RPLS.

Prolongation of QT interval
Cabozantinib should be used with caution in patients with a history of QT interval prolongation, patients who are taking antiarrhythmics, or patients with relevant pre-existing cardiac disease, bradycardia, or electrolyte disturbances. When using cabozantinib, periodic monitoring with on-treatment ECGs and electrolytes (serum calcium, potassium, and magnesium) should be considered.

Biochemical laboratory test abnormalities
Cabozantinib has been associated with an increased incidence of electrolyte abnormalities (including hypo- and hyperkalaemia, hypomagnesaemia, hypocalcaemia, hyponatremia). It is recommended to monitor biochemical parameters during cabozantinib treatment and to institute appropriate replacement therapy according to standard clinical practice if required. Cases of hepatic encephalopathy in HCC patients can be attributed to the development of electrolyte disturbances. Dose interruption or reduction, or permanent discontinuation of cabozantinib should be considered in case of persistent or recurrent significant abnormalities (see Table 1).

CYP3A4 inducers and inhibitors
Cabozantinib is a CYP3A4 substrate. Concurrent administration of cabozantinib with the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole resulted in an increase in cabozantinib plasma exposure. Caution is

required when administering cabozantinib with agents that are strong CYP3A4 inhibitors. Concurrent administration of cabozantinib with the strong CYP3A4 inducer rifampicin resulted in a decrease in cabozantinib plasma exposure. Therefore, chronic administration of agents that are strong CYP3A4 inducers with cabozantinib should be avoided (see sections 4.2 and 4.5).

P-glycoprotein substrates
Cabozantinib was an inhibitor (IC_{50} = 7.0 μM), but not a substrate, of P-glycoprotein (P-gp) transport activities in a bi-directional assay system using MDCK-MDR1 cells. Therefore, cabozantinib may have the potential to increase plasma concentrations of co-administered substrates of P-gp. Subjects should be cautioned regarding taking a P-gp substrate (e.g., fexofenadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilate, digoxin, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) while receiving cabozantinib (see section 4.5).

MRP2 inhibitors
Administration of MRP2 inhibitors may result in increases in cabozantinib plasma concentrations. Therefore, concomitant use of MRP2 inhibitors (e.g. cyclosporine, efavirenz, emtricitabine) should be approached with caution (see section 4.5).

Excipient related warnings
Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on cabozantinib

CYP3A4 inhibitors and inducers
Administration of the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole (400 mg daily for 27 days) to healthy volunteers decreased cabozantinib clearance (by 29%) and increased single-dose plasma cabozantinib exposure (AUC) by 38%. Therefore, co-administration of strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, grapefruit juice) with cabozantinib should be approached with caution.

Administration of the strong CYP3A4 inducer rifampicin (600 mg daily for 31 days) to healthy volunteers increased cabozantinib clearance (4.3-fold) and decreased single-dose plasma cabozantinib exposure (AUC) by 77%. Chronic co-administration of strong CYP3A4 inducers (e.g., phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital or herbal preparations containing St. John's Wort *[Hypericum perforatum]*) with cabozantinib should therefore be avoided.

Gastric pH modifying agents
Co-administration of proton pump inhibitor (PPI) esomeprazole (40 mg daily for 6 days) with a single dose of 100 mg cabozantinib to healthy volunteers resulted in no clinically-significant effect on plasma cabozantinib exposure (AUC). No dose adjustment is indicated when gastric pH modifying agents (i.e., PPIs, H2 receptor antagonists, and antacids) are co-administered with cabozantinib.

MRP2 inhibitors
In vitro data demonstrate that cabozantinib is a substrate of MRP2. Therefore, administration of MRP2 inhibitors may result in increases in cabozantinib plasma concentrations.

Bile salt-sequestering agents
Bile salt-sequestering agents such as cholestyramine and cholestagel may interact with cabozantinib and may impact absorption (or reabsorption) resulting in potentially decreased exposure (see section 5.2). The clinical significance of these potential interactions is unknown.

Effect of cabozantinib on other medicinal products
The effect of cabozantinib on the pharmacokinetics of contraceptive steroids has not been investigated. As unchanged contraceptive effect may not be guaranteed, an additional contraceptive method, such as a barrier method, is recommended.
Because of high plasma protein binding levels of cabozantinib (section 5.2) a plasma protein displacement interaction with warfarin may be possible. In case of such combination, INR values should be monitored.

P-glycoprotein substrates
Cabozantinib was an inhibitor (IC_{50} = 7.0 μM), but not a substrate, of P-gp transport activities in a bi-directional assay system using MDCK-MDR1 cells. Therefore, cabozantinib may have the potential to increase plasma concentrations of co-administered substrates of P-gp. Subjects should be cautioned regarding taking a P-gp substrate (e.g., fexofenadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilate, digoxin, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) while receiving cabozantinib.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females
Women of childbearing potential must be advised to avoid pregnancy while on cabozantinib. Female partners of male patients taking cabozantinib must also avoid pregnancy. Effective methods of contraception should be used by male and female patients and their partners during therapy, and for at least 4 months after completing therapy. Because oral contraceptives might possibly not be considered as "effective methods of contraception", they should be used together with another method, such as a barrier method (see section 4.5).

Pregnancy
There are no studies in pregnant women using cabozantinib. Studies in animals have shown embryo-foetal and teratogenic effects (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Cabozantinib should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with cabozantinib.

Breast-feeding
It is not known whether cabozantinib and/or its metabolites are excreted in human milk. Because of the potential harm to the infant, mothers should discontinue breast-feeding during treatment with cabozantinib, and for at least 4 months after completing therapy.

Fertility
There are no data on human fertility. Based on non-clinical safety findings, male and female fertility may be compromised by treatment with cabozantinib (see section 5.3). Both men and women should be advised to seek advice and consider fertility preservation before treatment.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Cabozantinib has minor influence on the ability to drive and use machines. Adverse reactions such as fatigue and weakness have been associated with cabozantinib. Therefore, caution should be recommended when driving or operating machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The most common serious adverse drug reactions in the RCC population (≥1% incidence) are diarrhoea, hypertension, dehydration, hyponatraemia, nausea, decreased appetite, embolism, fatigue, hypomagnesaemia, palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES).

The most frequent adverse reactions of any grade (experienced by at least 25% of patients) in the RCC population included diarrhoea, hypertension, fatigue, AST increased, ALT increased, nausea, decreased appetite, PPES, dysgeusia, platelet count decreased, stomatitis, anaemia, vomiting, weight decreased, dyspepsia, and constipation. Hypertension was observed more frequently in the treatment naïve RCC population (67%) compared to RCC patients following prior VEGF-targeted therapy (37%).

The most common serious adverse drug reactions in the HCC population (≥1% incidence) are hepatic encephalopathy, palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, asthenia and diarrhoea.

The most frequent adverse reactions of any grade (experienced by at least 25% of patients) in the HCC population included diarrhoea, palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, fatigue, decreased appetite hypertension and nausea.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed in Table 2 according to MedDRA System Organ Class and frequency categories. Frequencies are based on all grades and defined as: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2: Adverse drug reactions (ADRs) reported in clinical trials in patients treated with cabozantinib

MedDRA System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Not Known
Infections and infestations		abscess		
Blood and lymphatic disorders	anaemia	thrombocytopenia, neutropenia	lymphopenia	
Endocrine disorders	hypothyroidism			
Metabolism and nutrition disorders	decreased appetite, hypomagnesaemia, hypokalaemia	dehydration, hypoalbuminaemia, hypophosphataemia, hyponatraemia, hypocalcaemia, hyperkalaemia, hyperbilirubinemia hyperglycaemia, hypoglycaemia		
Nervous system disorders	dysgeusia, headache, dizziness	peripheral sensory neuropathy	convulsion	cerebrovascular accident
Ear and labyrinth disorders		tinnitus		
Cardiac disorders				myocardial infarction
Vascular disorders	hypertension, haemorrhage	venous thrombosis arterial thrombosis		
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	dysphonia, dyspnoea, cough	pulmonary embolism		
Gastrointestinal disorders	diarrhoea, nausea, vomiting, stomatitis, constipation, abdominal pain, dyspepsia, upper abdominal pain	gastrointestinal perforation, fistula, gastroesophageal reflux disease, haemorrhoids, oral pain, dry mouth	pancreatitis, glossodynia	

MedDRA System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Not Known
Hepatobiliary disorders		Hepatic encephalopathy	hepatitis cholestatic	
Skin and subcutaneous tissue disorders	palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, rash	pruritus, alopecia, dry skin, dermatitis acneiform, hair colour change		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	pain in extremity	muscle spasms, arthralgia	osteonecrosis of the jaw	
Renal and urinary disorders		proteinuria		
General disorders and administration site conditions	fatigue, mucosal inflammation, asthenia, peripheral oedema			
Investigations	weight decreased, serum ALT increased, AST increased	blood ALP increased, GGT increased, blood creatinine increased, amylase increased, lipase increased, blood cholesterol increased, white blood cell count decreased	blood triglycerides increased	
Injury, poisoning and procedural complications			wound complications	

Description of selected adverse reactions

Data for the following reactions are based on patients who received Cabometyx 60 mg qd po in the pivotal studies in RCC following prior VEGF-targeted therapy and in treatment-naïve RCC and in HCC following prior systemic therapy (section 5.1).

Gastrointestinal (GI) perforation

In the study in RCC following prior VEGF-targeted therapy (METEOR), GI perforations were reported in 0.9% (3/331) of cabozantinib-treated RCC patients. Events were Grade 2 or 3. Median time to onset was 10.0 weeks.

In the treatment-naïve RCC study (CABOSUN), GI perforations were reported in 2.6% (2/78) of cabozantinib-treated patients. Events were Grade 4 and 5.

In the HCC study (CELESTIAL), GI perforations were reported in 0.9% of cabozantinib-treated patients (4/467). All events were Grade 3 or 4. Median time to onset was 5.9 weeks.

Fatal perforations have occurred in the cabozantinib clinical program.

Hepatic encephalopathy
In the HCC study (CELESTIAL), hepatic encephalopathy (hepatic encephalopathy, encephalopathy, hyperammonaemic encephalopathy) was reported in 5.6% of cabozantinib-treated patients (26/467); Grade 3-4 events in 2.8%, and one (0.2%) Grade 5 event. Median time to onset was 5.9 weeks.
No cases of hepatic encephalopathy were reported in the RCC studies (METEOR and CABOSUN).

Diarrhoea
In the study in RCC following prior VEGF-targeted therapy (METEOR), diarrhoea was reported in 74% of cabozantinib-treated RCC patients (245/331); Grade 3-4 events in 11%. . Median time to onset was 4.9 weeks.
In the treatment-naïve RCC study (CABOSUN), diarrhoea was reported in 73% of cabozantinib-treated patients (57/78);Grade 3-4 events in 10%..
In the HCC study (CELESTIAL), diarrhoea was reported in 54% of cabozantinib-treated patients (251/467);Grade 3- 4 events in 9.9%. Median time to onset of all events was 4.1 weeks. Diarrhoea led to dose modifications, interruptions and discontinuations in 84/467 (18%), 69/467 (15%) and 5/467 (1%) of subjects, respectively.

Fistulas
In the study in RCC following prior VEGF-targeted therapy (METEOR), fistulas were reported in 1.2% (4/331) of cabozantinib-treated patients and included anal fistulas in 0.6% (2/331) cabozantinib-treated patients. One event was Grade 3; the remainder were Grade 2. Median time to onset was 30.3 weeks.
In the treatment-naïve RCC study (CABOSUN), no cases of fistulas were reported.
In the HCC study (CELESTIAL), fistulas were reported in 1.5% (7/467) of the HCC patients. Median time to onset was 14 weeks.
Fatal fistulas have occurred in the cabozantinib clinical program

Haemorrhage
In the study in RCC following prior VEGF-targeted therapy (METEOR), the incidence of severe haemorrhagic events (Grade ≥ 3) was 2.1% (7/331) in cabozantinib-treated RCC patients. Median time to onset was 20.9 weeks.
In the treatment-naïve RCC study (CABOSUN), the incidence of severe haemorrhagic events (Grade ≥ 3) was 5.1% (4/78) in cabozantinib-treated RCC patients.
In the HCC study (CELESTIAL), the incidence of severe haemorrhagic events (Grade ≥ 3) was 7.3% in cabozantinib-treated patients (34/467). Median time to onset was 9.1 weeks.
Fatal haemorrhages have occurred in the cabozantinib clinical program.

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS)
No case of RPLS was reported in the METEOR or CABOSUN or CELESTIAL studies, but RPLS has been reported rarely in other clinical studies (in 2/4872 subjects; 0.04%).

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no specific treatment for cabozantinib overdose and possible symptoms of overdose have not been established.

In the event of suspected overdose, cabozantinib should be withheld and supportive care instituted. Metabolic clinical laboratory parameters should be monitored at least weekly or as deemed clinically appropriate to assess any possible changing trends. Adverse reactions associated with overdose are to be treated symptomatically.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agent, protein kinase inhibitor, ATC code: L01XE26.

Mechanism of action
Cabozantinib is a small molecule that inhibits multiple receptor tyrosine kinases (RTKs) implicated in tumour growth and angiogenesis, pathologic bone remodeling, drug resistance, and metastatic progression of cancer. Cabozantinib was evaluated for its inhibitory activity against a variety of kinases and was identified as an inhibitor of MET (hepatocyte growth factor receptor protein) and VEGF (vascular endothelial growth factor) receptors. In addition, cabozantinib inhibits other tyrosine kinases including the GAS6 receptor (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, the stem cell factor receptor (KIT), TRKB, Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), and TIE-2.

Pharmacodynamic effects
Cabozantinib exhibited dose-related tumour growth inhibition, tumour regression, and/or inhibited metastasis in a broad range of preclinical tumour models.

Cardiac electrophysiology
An increase from baseline in corrected QT interval by Fridericia (QTcF) of 10 – 15 ms on Day 29 (but not on Day 1) following initiation of cabozantinib treatment (at a dose of 140 mg qd) was observed in a controlled clinical study in medullary thyroid cancer patients. This effect was not associated with a change in cardiac wave form morphology or new rhythms. No cabozantinib-treated subjects in this study had a confirmed QTcF >500 ms, nor did any cabozantinib-treated subjects in the RCC or HCC studies (at a dose of 60 mg).

Clinical efficacy and safety

Clinical data in renal cell carcinoma following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy
The safety and efficacy of CABOMETYX for the treatment of renal cell carcinoma following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy were evaluated in a randomized, open-label, multicenter Phase 3 study (METEOR). Patients (N=658) with advanced RCC with a clear cell component who had previously received at least 1 prior VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor (VEGFR TKI) were randomized (1:1) to receive CABOMETYX (N=330) or everolimus (N=328). Patients could have received other prior therapies, including cytokines, and antibodies targeting VEGF, the programmed death 1 (PD-1) receptor, or its ligands. Patients with treated brain metastases were allowed. Progression-free survival (PFS) was assessed by a blinded independent radiology review committee, and the primary analysis was conducted among the first 375 subjects randomized. Secondary efficacy endpoints were objective response rate (ORR) and overall survival (OS). Tumor assessments were conducted every 8 weeks for the first 12 months, then every 12 weeks thereafter.

The baseline demographic and disease characteristics were similar between the CABOMETYX and everolimus arms. The majority of the patients were male (75%), with a median age of 62 years. Seventy-one percent (71%) received only one prior VEGFR TKI; 41% of patients received sunitinib as their only prior VEGFR TKI. According to the Memorial Sloan Kettering Cancer Center criteria for prognostic risk category, 46% were favorable (0 risk factors), 42% were intermediate (1 risk factor), and 13% were poor (2 or 3 risk factors). Fifty-four percent (54%) of patients had 3 or more

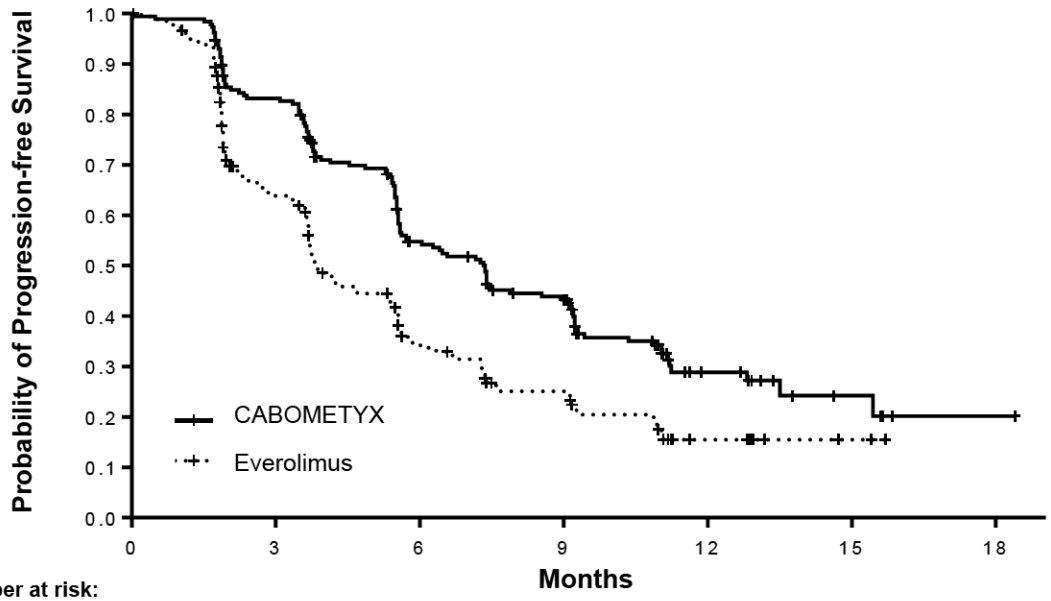
organs with metastatic disease, including lung (63%), lymph nodes (62%), liver (29%), and bone (22%). The median duration of treatment was 7.6 months (range 0.3 – 20.5) for patients receiving CABOMETYX and 4.4 months (range 0.21 – 18.9) for patients receiving everolimus.

A statistically significant improvement in PFS was demonstrated for CABOMETYX compared to everolimus (Figure 1 and Table 3). A planned interim analysis of OS was conducted at the time of the PFS analysis and did not reach the interim boundary for statistical significance (202 events, HR=0.68 [0.51, 0.90], p=0.006). In a subsequent unplanned interim analysis of OS, a statistically significant improvement was demonstrated for patients randomized to CABOMETYX as compared with everolimus (320 events, median of 21.4 months vs. 16.5 months; HR=0.66 [0.53, 0.83], p=0.0003; Figure 2). Comparable results for OS were observed with a follow-up analysis (descriptive) at 430 events.

Exploratory analyses of PFS and OS in the ITT population have also shown consistent results in favour of CABOMETYX compared to everolimus across different subgroups according to age (<65 vs. ≥65, sex, MSKCC risk group (favourable, intermediate, poor), ECOG status (0 vs. 1), time from diagnosis to randomisation (<1 year vs. ≥1 year), tumour MET status (high vs. low vs. unknown), bone metastases (absence vs. presence), visceral metastases (absence vs. presence), visceral and bone metastases (absence vs. presence), number of prior VEGFR-TKIs (1 vs. ≥2), duration of first VEGFR-TKI (≤6 months vs. >6 months).

Objective response rate findings are summarized in Table 4.

Figure 1: Kaplan Meier curve for progression-free survival by independent radiology review committee, in RCC subjects following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy (first 375 subjects randomized) (METEOR)



Number at risk:							
CABOMETYX	187	152	92	68	20	6	2
Everolimus	188	99	46	29	10	2	0

Table 3: Summary of PFS findings by independent radiology review committee in RCC subjects following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy **(METEOR)**

	Primary PFS analysis Population		**Intent-To-Treat Population**	
Endpoint	**CABOMETYX**	**Everolimus**	**CABOMETYX**	**Everolimus**
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Median PFS (95% CI), months	7.4 (5.6, 9.1)	3.8 (3.7, 5.4)	7.4 (6.6, 9.1)	3.9 (3.7, 5.1)
HR (95% CI), p-value[1]	0.58 (0.45, 0.74), p<0.0001		0.51 (0.41, 0.62), p<0.0001	

[1] stratified log-rank test

Figure 2: Kaplan-Meier curve of overall survival in RCC subjects following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy (METEOR)

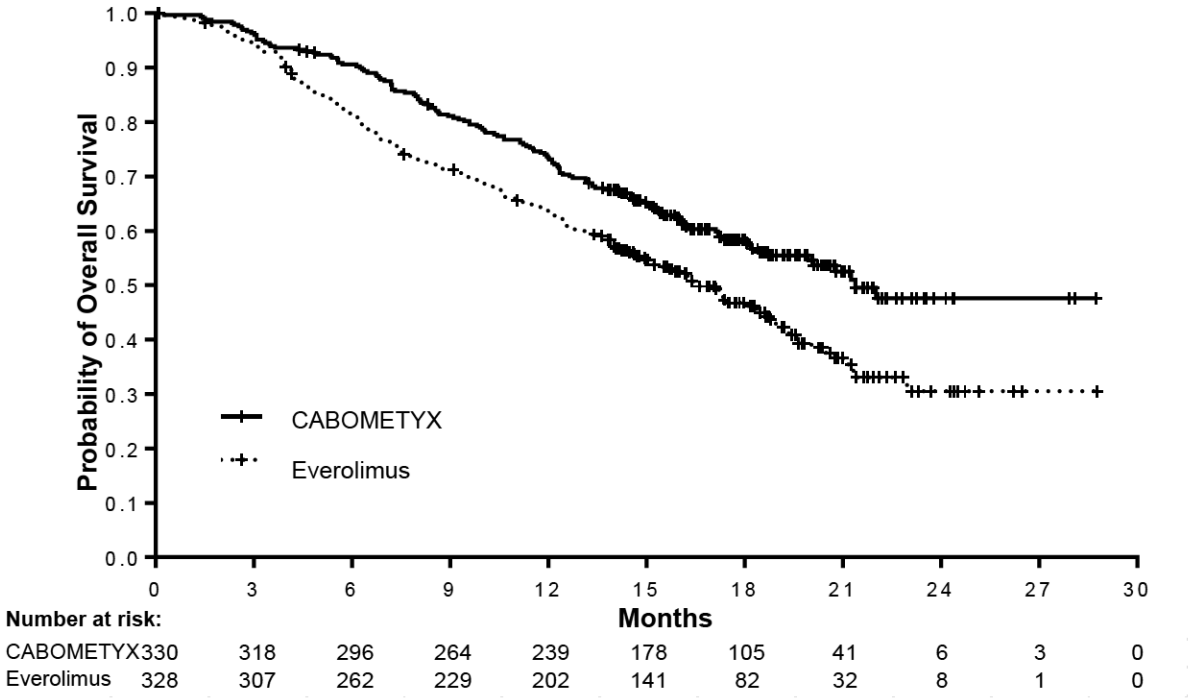


Table 4: Summary of ORR findings per independent radiology committee review (IRC) and investigator review, in RCC subjects following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy

	Primary Analysis ORR Intent-To-Treat Population (IRC)		ORR per Investigator Review Intent-To-Treat Population	
Endpoint	**CABOMETYX**	**Everolimus**	**CABOMETYX**	**Everolimus**
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (partial responses only) (95% CI)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
p-value[1]	p<0.0001		p< 0.0001	
Partial Response	17%	3%	24%	4%
Median time to First Response, months (95% CI)	1.91 (1.6, 11.0)	2.14 (1.9, 9.2)	1.91 (1.3, 9.8)	3.50 (1.8, 5.6)
Stable Disease as Best Response	65%	62%	63%	63%
Progressive Disease as Best Response	12%	27%	9%	27%

[1] chi-squared test

Clinical data in treatment-naïve renal cell carcinoma

The safety and efficacy of CABOMETYX for the treatment of treatment-naïve renal cell carcinoma were evaluated in a randomized, open-label, multicenter study (CABOSUN). Patients (N=157) with previously untreated, locally advanced or metastatic RCC with a clear cell component were randomized (1:1) to receive CABOMETYX (N=79) or sunitinib (N=78). Patients had 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). Approximately 75% of patients had a nephrectomy prior to onset of treatment.
For intermediate risk disease, one or two of the following risk factors were met, while for poor risk, three or more factors were met: time from diagnosis of RCC to systemic treatment < 1 year, Hgb < LLN, Corrected calcium > ULN, KPS < 80%, Neutrophil count > ULN and Platelet count > ULN.

The primary endpoint was PFS. Secondary efficacy endpoints were objective response rate (ORR) and overall survival (OS). Tumor assessments were conducted every 12 weeks.

The baseline demographic and disease characteristics were similar between the CABOMETYX and sunitinib arms. The majority of the patients were male (78%) with a median age of 62 years. Patient distribution by IMDC risk groups was 81% intermediate (1-2 risk factors) and 19% poor (≥3 risk factors). Most patients (87%) had ECOG performance status of 0 or 1; 13% had an ECOG performance status of 2. Thirty-six percent (36%) of patients had bone metastases.

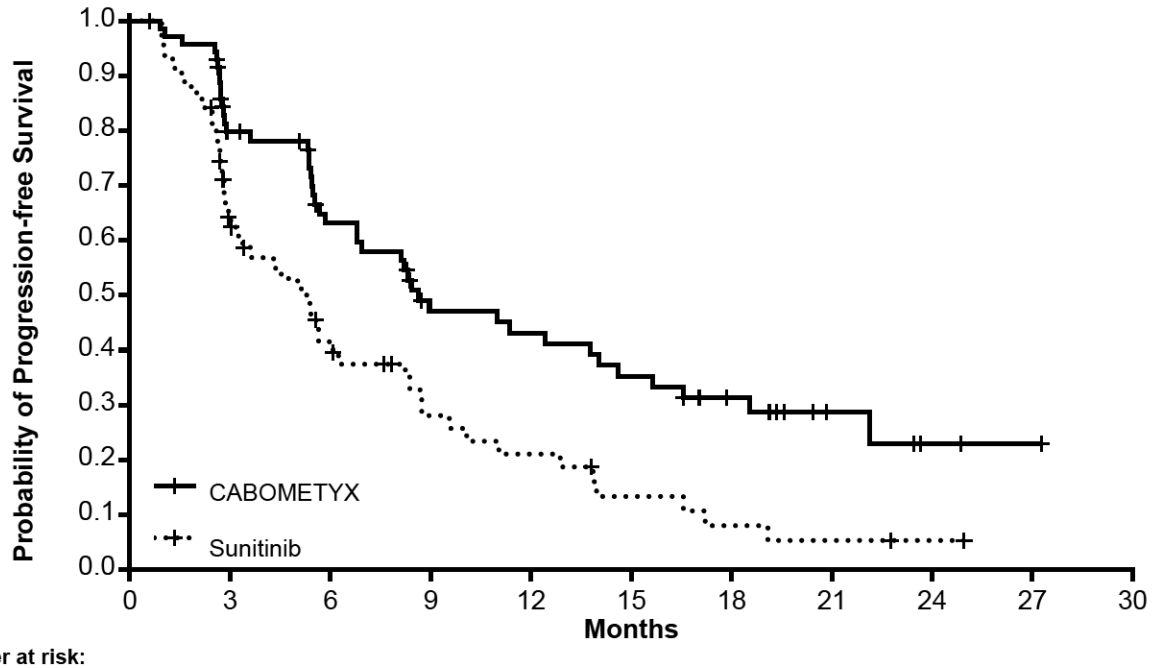
A statistically significant improvement in PFS as retrospectively assessed by a blinded Independent Radiology Committee (IRC) was demonstrated for CABOMETYX compared to sunitinib (Figure 3 and Table 5). The results from the Investigator determined analysis and IRC-determined analysis of PFS were consistent.

Patients with both positive and negative MET status showed a favourable effect with CABOMETYX compared to sunitinib, with greater activity in patients with a positive MET status compared to patients with a negative MET status (HR=0.32 (0.16, 0.63) vs 0.67 (0.37, 1.23)) respectively.

CABOMETYX treatment was associated with a trend for longer survival compared to sunitinib (Table 5). The study was not powered for the OS analysis and the data are immature.

Objective response rate (ORR) findings are summarized in Table 5.

Figure 3: Kaplan Meier curve for progression-free survival by IRC in treatment-naïve RCC subjects



Number at risk:											
CABOMETYX	79	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0
Sunitinib	78	36	21	12	9	5	3	2	1	0	0

Table 5: Efficacy results in treatment-naïve RCC subjects (ITT population, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
Progression-free survival (PFS) by IRC [a]		
Median PFS in months (95% CI)	8.6 (6.2, 14.0)	5.3 (3.0, 8.2)
HR (95% CI); stratified [b,c]	0.48 (0.32, 0.73)	
Two-sided log-rank p-value: stratified [b]	p=0.0005	
Progression-free survival (PFS) by Investigator		
Median PFS in months (95% CI)	8.3 (6.5, 12.4)	5.4 (3.4, 8.2)
HR (95% CI); stratified [b,c]	0.56 (0.37, 0.83)	
Two-sided log-rank p-value: stratified [b]	p=0.0042	
Overall Survival		
Median OS in months (95% CI)	30.3 (14.6, NE)	21.0 (16.3, 27.0)
HR (95% CI); stratified [b,c]	0.74 (0.47, 1.14)	
Objective Response Rate n (%) by IRC		
Complete responses	0	0
Partial responses	16 (20)	7 (9)
ORR (partial responses only)	16 (20)	7 (9)
Stable disease	43 (54)	30 (38)
Progressive Disease	14 (18)	23 (29)
Objective Response Rate n (%) by Investigator		
Complete responses	1 (1)	0
Partial responses	25 (32)	9 (12)
ORR (partial responses only)	26 (33)	9 (12)
Stable disease	34 (43)	29 (37)
Progressive Disease	14 (18)	19 (24)

[a] in accord with EU censoring
[b] Stratification factors per IxRS comprise IMDC risk categories (intermediate risk, poor risk and bone metastasis (yes, no)
[c] Estimated using the Cox proportional hazard model adjusted for stratification factors per IxRS. Hazard ratio < 1 indicates progression-free survival in favor of cabozantinib

Clinical data in Hepatocellular Carcinoma

The safety and efficacy of CABOMETYX were evaluated in a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study (CELESTIAL). Patients (N=707) with HCC not amenable to curative treatment and who had previously received sorafenib for advanced disease were randomized (2:1) to receive CABOMETYX (N=470) or placebo (N=237). Patients could have received one other prior systemic therapy for advanced disease in addition to sorafenib. Randomization was stratified by aetiology of disease (HBV [with or without HCV], HCV [without HBV], or other), geographic region (Asia, other regions) and by presence of extrahepatic spread of disease and/or macrovascular invasions (Yes, No).

The primary efficacy endpoint was overall survival (OS). Secondary efficacy endpoints were progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR), as assessed by the Investigator using Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1. Tumour assessments were conducted every 8 weeks. Subjects continued blinded study treatment after radiological disease progression whilst they experienced clinical benefit or until the need for subsequent systemic or liver-

directed local anticancer therapy. Crossover from placebo to cabozantinib was not allowed during the blinded treatment phase.

The baseline demographic and disease characteristics were similar between the CABOMETYX and placebo arms and are shown below for all 707 randomised patients:

Male: 82%
Median age: 64 years.
Caucasian: 56%, Asian: 34%
ECOG performance status (PS) 0: 53% or ECOG PS 1: 47%.
Child Pugh A: 99%, Child Pugh B: 1 %
Aetiology for HCC included 38% hepatitis B virus (HBV), 21% hepatitis C virus (HCV), 40% other (neither HBV nor HCV).
Presence of macroscopic vascular invasion and/ or extra-hepatic tumour spread:78%,
Alfa-fetoprotein (AFP) levels ≥400 µg/L: 41%.
Loco-regional transarterial embolisation or chemoinfusion procedures: 44%
Radiotherapy prior to cabozantinib treatment: 37%
Median duration of sorafenib treatment: 5.32 months

Seventy-two percent (72%) of patients had received one and 28% had received 2 prior systemic therapy regimens for advanced disease.

A statistically significant improvement in OS was demonstrated for CABOMETYX compared to placebo (Table 6 and Figure 4).

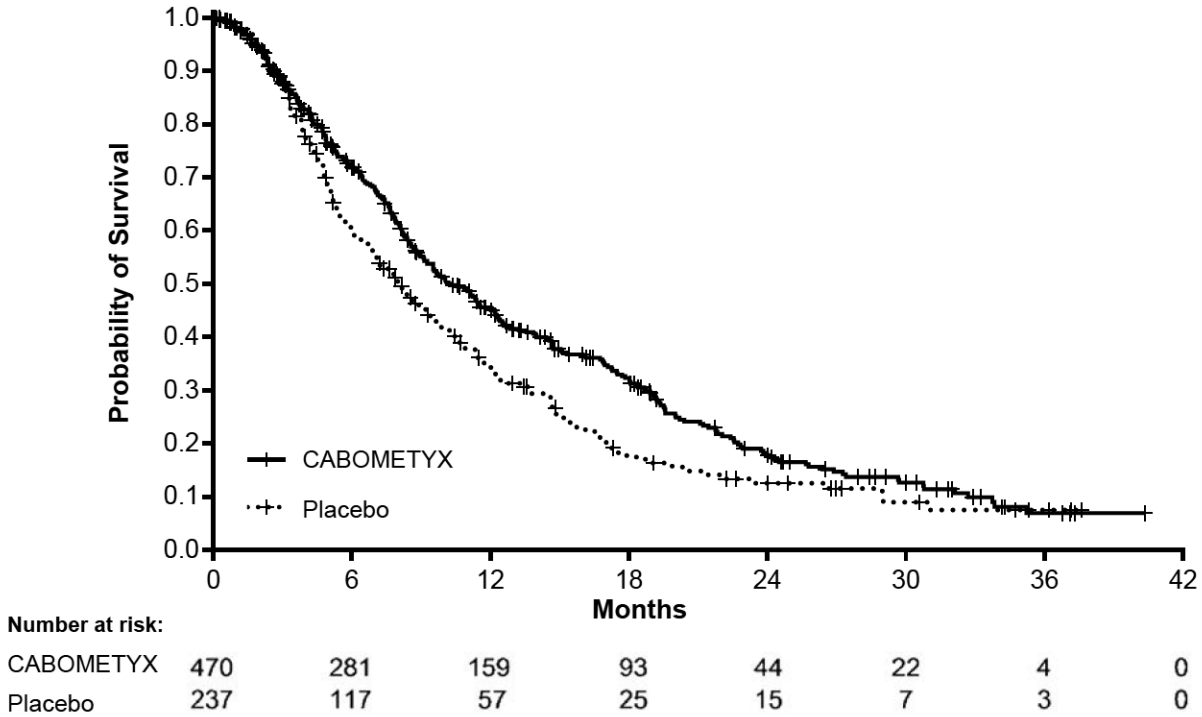
PFS and ORR findings are summarized in Table 6.

Table 6: Efficacy results in HCC (ITT population, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebo (N=237)
Overall Survival		
Median OS (95% CI), months	10.2 (9.1, 12.0)	8.0 (6.8, 9.4)
HR (95% CI)[1,2]	0.76 (0.63, 0.92)	
p-value[1]	p=0.0049	
Progression-free survival (PFS)[3]		
Median PFS in months (95% CI)	5.2 (4.0, 5.5)	1.9 (1.9, 1.9)
HR (95% CI)[1]	0.44 (0.36, 0.52)	
p-value[1]	p<0.0001	
Kaplan-Meier landmark estimates of percent of subjects event-free at 3 months		
% (95% CI)	67.0% (62.2%, 71.3%)	33.3% (27.1%, 39.7%)
Objective Response Rate n (%)[3]		
Complete responses (CR)	0	0
Partial responses (PR)	18 (4)	1 (0.4)
ORR (CR+PR))	18 (4)	1 (0.4)
p-value[1,4]	p=0.0086	
Stable disease	282 (60)	78 (33)
Progressive Disease	98 (21)	131 (55)

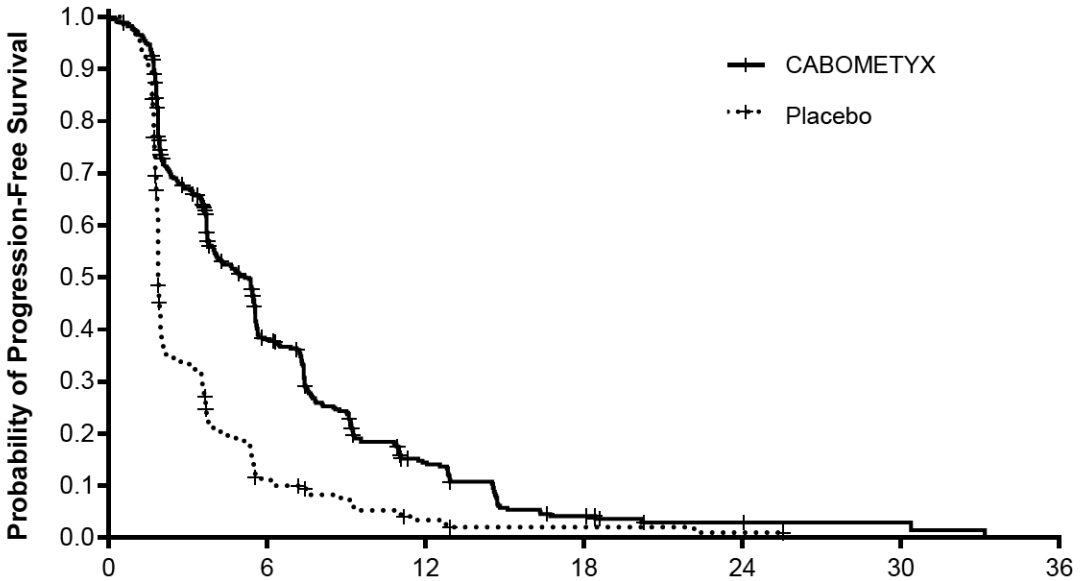
[1] 2-sided stratified log-rank test with etiology of disease (HBV [with or without HCV], HCV [without HBV], or Other), geographic region (Asia, Other Regions), and presence of extrahepatic spread of disease and/or macrovascular invasion (Yes, No) as stratification factors (per IVRS data)
[2] estimated using the Cox proportional-hazard model
[3] as assessed by investigator per RECIST 1.1
[4] stratified Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test

Figure 4: Kaplan-Meier curve of overall survival (CELESTIAL)



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

Figure 5: Kaplan Meier curve for progression-free survival (CELESTIAL)



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

The incidence of systemic non-radiation and local liver-directed systemic non-protocol anticancer therapy (NPACT) was 26% in the cabozantinib arm and 33% in the placebo arm. Subjects receiving

these therapies had to discontinue study treatment. An exploratory OS analysis censoring for the use of NPACT supported the primary analysis: the HR, adjusted for stratification factors (per IxRS), was 0.66 (95% CI: 0.52, 0.84; stratified logrank p-value = 0.0005). The Kaplan- Meier estimates for median duration of OS were 11.1 months in the cabozantinib arm versus 6.9 months in the placebo arm, an estimated 4.2-month difference in the medians.

Non-disease specific quality of life (QoL) was assessed using the EuroQoL EQ-5D-5L. A negative effect of Cabometyx versus placebo on the EQ-5D utility index score was observed during the first weeks of treatment. Only limited QoL data are available after this period.

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with CABOMETYX in all subsets of the paediatric population in treatment of hepatocellular carcinoma, and kidney and renal pelvis carcinoma (excluding nephroblastoma, nephroblastomatosis, clear cell sarcoma, mesoblastic nephroma, renal medullary carcinoma and rhabdoid tumour of the kidney) (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Following oral administration of cabozantinib, peak cabozantinib plasma concentrations are reached at 3 to 4 hours post-dose. Plasma-concentration time profiles show a second absorption peak approximately 24 hours after administration, which suggests that cabozantinib may undergo enterohepatic recirculation.

Repeat daily dosing of cabozantinib at 140 mg for 19 days resulted in an approximately a 4- to 5-fold mean cabozantinib accumulation (based on AUC) compared to a single dose administration; steady state is achieved by approximately Day 15.

A high-fat meal moderately increased C_{max} and AUC values (41% and 57%, respectively) relative to fasted conditions in healthy volunteers administered a single 140 mg oral cabozantinib dose. There is no information on the precise food-effect when taken 1 hour after administration of cabozantinib.

Bioequivalence could not be demonstrated between the cabozantinib capsule and tablet formulations following a single 140 mg dose in healthy subjects. A 19% increase in the C_{max} of the tablet formulation (CABOMETYX) compared to the capsule formulation (COMETRIQ) was observed. A less than 10% difference in the AUC was observed between cabozantinib tablet (CABOMETYX) and capsule (COMETRIQ) formulations.

Distribution
Cabozantinib is highly protein bound *in vitro* in human plasma (≥ 99.7%). Based on the population-pharmacokinetic (PK) model, the volume of distribution of the central compartment (Vc/F) was estimated to be 212 L. Protein binding was not altered in subjects with mild or moderately impaired renal or hepatic function.

Biotransformation
Cabozantinib was metabolized *in vivo*. Four metabolites were present in plasma at exposures (AUC) greater than 10% of parent: XL184-N-oxide, XL184 amide cleavage product, XL184 monohydroxy sulfate, and 6-desmethyl amide cleavage product sulfate. Two non-conjugated metabolites (XL184-N-oxide and XL184 amide cleavage product), which possess <1% of the on-target kinase inhibition potency of parent cabozantinib, each represent <10% of total drug-related plasma exposure.

Cabozantinib is a substrate for CYP3A4 metabolism *in vitro*, as a neutralizing antibody to CYP3A4 inhibited formation of metabolite XL184 N-oxide by >80% in a NADPH-catalyzed human liver microsomal (HLM) incubation; in contrast, neutralizing antibodies to CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 and CYP2E1 had no effect on cabozantinib metabolite formation. A neutralizing antibody to CYP2C9 showed a minimal effect on cabozantinib metabolite formation (ie, a <20% reduction).

Elimination

In a population PK analysis of cabozantinib using data collected from 1883 patients and 140 healthy volunteers following oral administration of a range of doses from 20 to 140 mg, the plasma terminal half-life of cabozantinib is approximately 110 hours. Mean clearance (CL/F) at steady-state was estimated to be 2.48 L/hr . Within a 48-day collection period after a single dose of ^{14}C-cabozantinib in healthy volunteers, approximately 81% of the total administered radioactivity was recovered with 54% in faeces and 27% in urine.

Pharmacokinetics in special patient populations

Renal impairment

In a renal impairment study conducted with a single 60 mg dose of cabozantinib, the ratios of geometric LS mean for plasma cabozantinib, C_{max} and $AUC_{0\text{-}inf}$ were 19% and 30% higher, for subjects with mild renal impairment (90% CI for C_{max} 91.60% to 155.51%; $AUC_{0\text{-}inf}$ 98.79% to 171.26%) and 2% and 6-7% higher (90% CI for C_{max} 78.64% to 133.52%; $AUC_{0\text{-}inf}$ 79.61% to 140.11%), for subjects with moderate renal impairment compared to subjects with normal renal function. Subjects with severe renal impairment have not been studied.

Hepatic impairment

Based on an integrated population pharmacokinetic analysis of cabozantinib in healthy subjects and cancer patients (including HCC), no clinically significant difference in the mean cabozantinib plasma exposure was observed amongst subjects with normal liver function (n=1425) and mild hepatic impairment (n=558). There is limited data in patients with moderate hepatic impairment (n=15) as per NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group) criteria. The pharmacokinetics of cabozantinib was not evaluated in patients with severe hepatic impairment.

Race

A population PK analysis did not identify clinically relevant differences in PK of cabozantinib based on race.

5.3 Preclinical safety data

Adverse reactions not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to clinical use were as follows:

In rat and dog repeat-dose toxicity studies up to 6 months duration, target organs for toxicity were GI tract, bone marrow, lymphoid tissues, kidney, adrenal and reproductive tract tissues. The no observed adverse effect level (NOAEL) for these findings were below human clinical exposure levels at intended therapeutic dose.

Cabozantinib has shown no mutagenic or clastogenic potential in a standard battery of genotoxicity assays. 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, cabozantinib-related neoplastic findings consisted of an increased incidence of benign pheochromocytoma, alone or in combination with malignant pheochromocytoma/complex malignant pheochromocytoma of the adrenal medulla in both sexes at exposures well below the intended exposure in humans. The clinical relevance of the observed neoplastic lesions in rats is uncertain, but likely to be low.

Cabozantinib was not carcinogenic in the rasH2 mouse model at a slightly higher exposure than the intended human therapeutic exposure.

Fertility studies in rats have shown reduced male and female fertility. Further, hypospermatogenesis was observed in male dogs at exposure levels below human clinical exposure levels at intended therapeutic dose.

Embryo-foetal development studies were performed in rats and rabbits. In rats, cabozantinib caused postimplantation loss, foetal oedema, cleft palate/lip, dermal aplasia and kinked or rudimentary tail. In rabbits, cabozantinib produced foetal soft tissue changes (reduced spleen size, small or missing intermediate lung lobe) and increased foetal incidence of total malformations. NOAEL for embryo-foetal toxicity and teratogenic findings were below human clinical exposure levels at intended therapeutic dose.

Juvenile rats (comparable to a >2 year- old paediatric population) administered cabozantinib showed increased WBC parameters, decreased haematopoiesis, pubescent/immature female reproductive system (without delayed vaginal opening), tooth abnormalities, reduced bone mineral content and density, liver pigmentation and lymph node lymphoid hyperplasia. Findings in uterus/ovaries and decreased haematopoiesis appeared to be transient, while effects on bone parameters and liver pigmentation were sustained. Juvenile rats (correlating to a <2- year paediatric population) showed similar treatment-related findings but appeared to be more sensitive to cabozantinib-related toxicity at comparable dose levels.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet content
Microcrystalline cellulose
Anhydrous lactose
Hydroxypropyl cellulose
Croscarmellose sodium
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Film-coating
Hypromellose 2910
Titanium dioxide (E171)
Triacetin
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC/PCTFE blister with push-through aluminum foil backing containing 7 film-coated tablets. Each carton contains 4 blisters with 28 film-coated tablets.

HDPE bottle with a polypropylene child-resistant closure and three silica gel dessicant canisters. Each bottle contains 30 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Cabometyx 20 mg film-coated tablets
EU/1/16/1136/001
EU/1/16/1136/002

Cabometyx 40 mg film-coated tablets
EU/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

Cabometyx 60 mg film-coated tablets
EU/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 09 September 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

別添 I

欧州製品概要

▼本医薬品は追加観察の対象である。これにより新たな安全性情報の迅速な特定を可能にする。医療専門家は、あらゆる副作用の疑いを報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1. 医薬品の名称

CABOMETYX 20 mg フィルムコート錠
CABOMETYX 40 mg フィルムコート錠
CABOMETYX 60 mg フィルムコート錠

2. 組成・性状

CABOMETYX 20 mg フィルムコート錠
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。

添加物及び既知の作用
フィルムコート錠剤 1 錠はラクトース 15.54 mg を含有する。

CABOMETYX 40 mg フィルムコート錠
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。

添加物及び既知の作用
フィルムコート錠剤 1 錠はラクトース 31.07 mg を含有する。

CABOMETYX 60 mg フィルムコート錠
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。

添加物及び既知の作用
フィルムコート錠剤 1 錠はラクトース 46.61 mg を含有する。

全添加剤の一覧については 6.1 項を参照すること。

3. 剤形

フィルムコート錠。

CABOMETYX 20 mg フィルムコート錠
本剤は黄色の丸形で割線はなく、錠剤の片面に「XL」、その裏面に「20」と刻印されている。

CABOMETYX 40 mg フィルムコート錠
本剤は黄色の三角形で割線はなく、錠剤の片面に「XL」、その裏面に「40」と刻印されている。

CABOMETYX 60 mg フィルムコート錠
本剤は黄色の卵形で割線はなく、錠剤の片面に「XL」、その裏面に「60」と刻印されている。