2.5.4.3 部分集団における結果の比較

2.5.4.3.1 XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

XL184-308 試験の PFS、OS 及び ORR の部分集団解析結果の詳細を 2.7.3.3.3.1（1）、2.7.3.3.3.2（1）及び 2.7.3.3.3.3（1）項に示した。

PITT population における IRC 判定による PFS について、あらかじめ規定した部分集団による解析では、ほとんどの部分集団で、エベロリムス群と比較して本剤群で良好な結果（ハザード比：1 未満）が示され、全体集団の結果と一致した。この結果は、MSKCC 予後リスク分類（低、中及び高リスク）、臓器転移の数・部位、MET 発現の有無、前治療の数・種類・期間及び地域（北米、EU、及びアジア太平洋）に関係なく認められた。

女性の部分集団では投与群間に差はみられなかった（ハザード比：1.03、102 例）が、より大きい集団である ITT population を対象とした解析では、本剤群で PFS の延長が認められた（ハザード比：0.72、163 例）ことから、PITT population の結果は結果のばらつきによるものと考えられた。

リスク分類別では、低、中及び高リスクの患者のハザード比（95%CI）はそれぞれ 0.54（0.37～0.79）、0.56（0.37～0.84）及び 0.84（0.46～1.53）であり、MSKCC 予後リスク分類のカテゴリに関係なく本剤の有効性が示された。予後不良の一因である骨転移及び肝臓転移を有する患者のハザード比（95%CI）はそれぞれ 0.50（0.27～0.92）及び 0.53（0.34～0.83）であり、良好な結果が得られた。

前治療については、最も多くの被験者が投与を受けた VEGFR-TKI はスニチニブであり、次いでパゾパニブであったことから、PITT population を対象にスニチニブ投与歴のみを有する部分集団の事後解析を行った。その結果、PFS のハザード比（95%CI）は 0.41（0.28～0.61）であり、本剤群で PFS の良好な結果が示された。本解析で示された本剤群の結果（PFS の中央値 9.13 ヵ月）は、スニチニブ投与歴のみを有する患者を対象に実施した他の二次治療薬の臨床試験結果（アキシチニブ及びソラフェニブ）の約 2 倍であり、一次治療薬として承認を得ている他の VEGFR-TKI の試験結果と同程度であった[6]。同様に、パゾパニブ投与歴のみを有する部分集団の事後解析を行った結果、ハザード比（95%CI）は 0.81（0.50～1.31）であった。PD-1 又は PD-L1/L2 阻害剤による前治療歴については、当該被験者数が少なく結果の解釈に限界があるものの、ハザード比（95%CI）は 0.36（0.10～1.22）であった。

PITT population の解析と同じ手法を用いて、ITT population を対象に部分集団解析を行った結果、ハザード比は PITT population の結果と同様かそれよりも低い値であった。

ITT population における OS についても、すべての部分集団でエベロリムス群と比較して本剤群で良好な結果が示された（ハザード比：1 未満）。

2.5.4.3.2 A031203 試験（海外第 2 相試験）

A031203 試験の PFS、OS 及び ORR の部分集団解析結果の詳細を 2.7.3.3.3.1（2）、2.7.3.3.3.2（2）及び 2.7.3.3.3.3（2）項に示した。

IRC 判定による PFS について、各投与群 20 例以上のすべての部分集団で、スニチニブ群と比較して本剤群で良好な結果（ハザード比：1 未満）が示された。割付因子である IMDC リスク分類に基づくカテゴリで、中リスク及び高リスクの被験者のハザード比（95%CI）はそれぞれ 0.52（0.32～0.82）及び 0.31（0.11～0.92）で、リスク分類のカテゴリに関係なく本

剤の有効性が示された。予後不良の一因である骨転移を有する被験者でも良好な結果が得られた〔ハザード比（95%CI）：0.51（0.26～0.99）〕。被験者数の少ない部分集団でも 95%CI の下限が 1 を上回ることはなく、全体集団の結果と一致し、部分集団に関係なく一貫した結果が得られた。

OS 及び ORR でも同様に部分集団に関係なく一貫した結果が得られた。

2.5.4.3.3 Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）

Cabozantinib-2001 試験の ORR の部分集団解析結果の詳細を 2.7.3.3.3.3（3）項に示した。他の評価項目の部分集団解析は行わなかった。

IRC 判定による ORR について、あらかじめ規定した部分集団による解析では、被験者数が少なく結果の解釈に限界があるものの、ほとんどの部分集団で客観的奏効が認められた。10 例以上の部分集団での ORR は 11.1%～36.4%の範囲であり、リスク分類（低、中及び高リスク）、前治療の数・種類・期間に関係なく、本剤の良好な有効性が示された。また、転移臓器については、骨転移を有する患者（8 例）では客観的奏効は認められなかったが、肺転移を有する患者で良好な有効性が示され、肝臓転移を有する患者では客観的奏効が 9 例中 2 例に認められた。

これらの部分集団解析の結果は、概ね全体集団の結果と一致し、部分集団に関係なく一貫した結果が得られたと考える。

2.5.4.4 特別な患者集団における有効性

高齢者について、XL184-308 試験で本剤群の被験者（ITT population）のうち、65 歳以上は 41%、75 歳以上は 8%であった（表 2.7.3.3-4 参照）。同様に、A031203 試験ではそれぞれ 43%、9%（表 2.7.3.3-5 参照）、Cabozantinib-2001 試験でそれぞれ 45.7%、8.6%（表 2.7.3.3-6 参照）であった。年齢（65 歳未満、65 歳以上）による有効性の部分集団解析の結果（2.7.3.3.3 項参照）、PFS、ORR 及び OS について、高齢被験者と若年被験者の間で本剤の有効性の違いは認められなかった。

なお、RCC に対して、小児患者（18 歳未満）を含むその他の特別な患者集団における本剤の有効性は検討されていない。

2.5.4.5 有効性のまとめ

全身治療歴のある進行 RCC 患者を対象とした XL184-308 試験では、IRC 判定による PFS、OS 及び ORR いずれにおいても、欧米で二次治療以降の進行 RCC の治療薬として広く使われているエベロリムスと比較して本剤で統計学的に有意な差が認められた。全身治療歴のない進行 RCC 患者を対象とした A031203 試験では、IRC 判定及び FDA による打ち切りの定義を用いたレトロスペクティブな解析で、欧米で一次治療の進行 RCC の治療薬として広く使われている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。さらに、スニチニブと比較して本剤で OS の延長及び高い ORR が認められた。

いずれの試験でも、部分集団の検討では全体集団と一貫した本剤の有効性が示された。XL184-308 試験では、全リスク分類の患者で本剤の有効性が示されており、中又は高リスク分類の RCC 患者での本剤の有効性と低リスク分類の RCC 患者での本剤の有効性に大きな違

いはなかった。A031203 試験では、低リスク分類の RCC 患者が登録されなかったが、中・高リスク分類の患者で有効性が示された。XL184-308 試験で示されたスニチニブ治療歴を有する患者層における本剤の有効性を踏まえると、中・高リスク分類の RCC 患者においてスニチニブを対照薬として有効性が示された本剤は、低リスク分類の RCC 患者においてもスニチニブと同等以上の有効性を有すると推察される。

全身治療歴のある日本人進行 RCC 患者を対象とした Cabozantinib-2001 試験では、XL184-308 試験と同等の高い ORR が認められた。また、被験者が少ないため解釈に限界があるものの、リスク分類別及びその他の部分集団で、概ね全体集団と一貫した本剤の有効性が示されたと考える。

以上、標準的治療薬を対照として実施した XL184-308 試験及び A031203 試験の成績から、治療ライン及びリスク分類によらず、進行 RCC 患者に対する本剤の有効性が示された。さらに、Cabozantinib-2001 試験では、全身治療歴のある日本人進行 RCC 患者において、XL184-308 試験の本剤群と類似した有効性の結果が得られたことから、XL184-308 試験成績を日本人患者に外挿することは可能と考えられる。したがって、日本人患者においても XL184-308 試験と同様の有効性が示されると考える。

2.5.4.6 参考文献

[1] Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S et al. Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2004;22:454-63.

[2] Signorovitch JE, Vogelzang NJ, Pal SK, Lin PL, George DJ, Wong MK et al. Comparative effectiveness of second-line targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: synthesis of findings from two multi-practice chart reviews in the United States. Curr Med Res Opin. 2014;30(11):2343-53.

[3] Delea TE, Khuu A, Heng DY, Haas T, Soulières D. Association between treatment effects on disease progression end points and overall survival in clinical studies of patients with metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2012;107(7):1059-68.

[4] Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol. 2017;35(6):591-7.

[5] Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009;27(34):5794-9.

[6] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013;369(8):722-31.

2.5.5 安全性の概括評価

RCC 患者に対する本剤の臨床的安全性評価では､海外の RCC 患者を対象とした XL184-308 試験（海外第 3 相試験）及び A031203 試験（海外第 2 相試験）、日本人 RCC 患者を対象とした Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）、並びに日本人固形がん患者を対象とした XL184-014 試験（国内第 1 相試験）の 4 試験を評価資料とし、これらの試験結果に基づき評価した。評価資料の一覧を表 2.5.5-1 に示す。

参考として、評価資料の XL184-308 試験及び RCC 患者以外も対象として実施した海外単剤投与試験 10 試験の計 11 試験（表 2.7.4.1-2 参照）の結果を併合解析し、臨床的安全性評価に含めた。XL184-008 試験（薬物相互作用試験）の RCC 患者の補足的な安全性情報及び XL184-301 試験（MTC 患者対象試験）での QT/QTc 評価の結果も臨床的安全性評価に含めた。これらの結果は 2.7.4 項に示した。また、臨床薬理試験 11 試験（表 2.7.1.2-1、表 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-2 参照）の安全性の評価結果は、2.7.6 項の各試験の成績の項に示した。

本安全性の概括評価では、評価資料 4 試験の結果を中心に記載する。

評価資料の 4 試験で、1 回以上本剤の投与を受けた被験者は 487 例であった。日本人 RCC 患者に対する本剤の安全性は、上記評価資料の 4 試験のうち、国内で実施した 2 試験（Cabozantinib-2001 試験及び XL184-014 試験）の結果から検討した。当該 2 試験のうち、本剤の投与を受けた日本人被験者は 78 例（RCC 患者 35 例、固形がん患者 43 例）であった。

表 2.5.5-1　安全性評価に用いた 4 試験の概要

試験番号	XL184-308	A031203	Cabozantinib-2001	XL184-014
試験の相	第 3 相	第 2 相	第 2 相	第 1 相
実施地域	海外 （米国他全 25 ヵ国）	海外 （米国）	日本	日本
対象	RCC 患者	RCC 患者	RCC 患者	固形がん患者
試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照（エベロリムス）	ランダム化、非盲検、実薬対照（スニチニブ）	非盲検、単群	非盲検、用量漸増、反復投与
用法・用量	本剤（錠剤）60 mg 又はエベロリムス（錠剤）10 mg、1 日 1 回経口投与（連日投与）	本剤（錠剤）60 mg、1 日 1 回経口投与（連日投与） スニチニブ（カプセル剤）50 mg、1 日 1 回経口投与（6 週間サイクルで 4 週間投与後 2 週間休薬）	本剤（錠剤）60 mg、1 日 1 回経口投与（連日投与）	用量漸増期： 本剤〔カプセル剤（40、60、80 mg）又は錠剤（40、60 mg）〕、1 日 1 回経口投与 NSCLC 拡大評価期： 本剤（錠剤）60 mg、1 日 1 回経口投与
安全性解析対象例数	本剤群：331 例 対照群：322 例	本剤群：78 例 対照群：72 例	35 例	用量漸増期：23 例 NSCLC 拡大評価期：20 例 [a]

NSCLC：非小細胞肺癌、RCC：腎細胞癌、RP2D：第 2 相試験での推奨用量
a 本試験では、用量漸増期の被験者（23 例）及び錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者（26 例）〔用量漸増期の錠剤 60 mg コホートの被験者（6 例）及び NSCLC 拡大コホートの被験者（20 例）の合計〕の 2 つの集団別に安全性データを解析した。

2.5.5.1 安全性の評価方法

治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団（Safety population）とし、安全性の解析を行った。

評価資料である 4 試験（XL184-308 試験、Cabozantinib-2001 試験、A031203 試験及び XL184-014 試験）で用いた安全性の主な評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図とした。A031203 試験は NCI-CTEP 主導の臨床試験であることから、一般的な企業主導治験とは異なる方法を用いて有害事象を収集した。予測される 11 の有害事象を「治験実施計画書に規定した有害事象（solicited AEs）」として治験実施計画書で規定した時期に発現の有無及び重症度のデータを収集し、自発的な報告によって収集したその他の有害事象（unsolicited AEs）とは区別して集計した。いずれも Grade 3 以上の有害事象はすべて記録することとしたが、Grade 2 以下の unsolicited AEs は、治験薬との因果関係が否定できないと治験責任医師又は治験分担医師により判断された場合のみ記録した。A031203 試験では、ベースライン以降に新たに評価された solicited AEs 若しくは重症度が悪化した solicited AEs、又は Cycle 1（6 週間）後に発現した unsolicited AEs を TEAE と定義した。臨床検査、バイタルサイン、心電図の測定は定期的に実施したが、その結果を臨床データベースに記録せず、臨床的に問題となる所見及び solicited AEs に関連する異常を有害事象として報告した。

有害事象は、医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）を用いて読み替えた。有害事象の重症度（Grade）は、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3.0 版（XL184-014 試験）、第 4.0 版（XL184-308 試験、A031203 試験）及び第 4.03 版（Cabozantinib-2001 試験）を用いて評価した。

RCC に対して日本で承認されている分子標的薬の主な副作用を表 2.5.5.1-1 に示す。

分子標的薬による副作用は薬剤の種類により異なるが、高頻度でみられるものには、下痢・悪心・食欲不振等の胃腸障害、高血圧、手足症候群・発疹等の皮膚疾患、疲労及び貧血等がある。

表 2.5.5.1-1　日本で承認されている分子標的薬の主な副作用

薬剤名	対象患者	主な副作用
ソラフェニブ	日本人 RCC 患者 131 例	リパーゼ上昇（55.7%）、手足の皮膚反応（55.0%）、脱毛（38.9%）、アミラーゼ上昇（38.2%）、皮疹（37.4%）、下痢（33.6%）、代謝／検査―その他（29.8%）、高血圧（27.5%）
スニチニブ	日本人 RCC 患者 51 例	血小板減少（92.2%）、白血球減少（84.3%）、皮膚変色（80.4%）好中球減少（78.4%）、肝機能異常（AST 増加、ALT 増加、γ-GTP 増加）（70.6%）、LDH 増加（70.6%）、リンパ球数減少（68.6%）、食欲不振（62.7%）、リパーゼ増加（62.7%）、疲労（58.8%）、貧血（54.9%）、手足症候群（52.9%）、発疹（52.9%）、高血圧（51.0%）、口内炎（51.0%）、味覚異常（51.0%）、発熱（51.0%）
アキシチニブ	RCC 患者 356 例（日本人 25 例）	下痢（50.8%）、高血圧（39.3%）、疲労（34.8%）、悪心（28.1%）、食欲減退（27.8%）、発声障害（27.5%）、手足症候群（27.0%）
	日本人 RCC 患者 64 例	高血圧（84.4%）、手足症候群（75.0%）、下痢（64.1%）、蛋白尿（57.8%）、発声障害（53.1%）、疲労（48.4%）、甲状腺機能低下症（48.4%）、食欲減退（35.9%）、血中甲状腺刺激ホルモン増加（31.3%）
パゾパニブ	RCC 患者 844 例（日本人 29 例）	下痢（53.4%）、高血圧（42.8%）、疲労（38.4%）、肝機能障害（35.1%）、悪心（33.9%）、毛髪変色（32.9%）、食欲減退（28.9%）、味覚異常（21.8%）、嘔吐（21.4%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（20.7%）

表 2.5.5.1-1　日本で承認されている分子標的薬の主な副作用（続き）

薬剤名	対象患者	主な副作用
エベロリムス	RCC 患者 274 例（日本人 15 例）	口内炎（口腔内潰瘍等を含む）（43.8%）、発疹（29.6%）、貧血（28.1%）、疲労（24.8%）、下痢（23.7%）、無力症（23.0%）、食欲減退（20.8%）
テムシロリムス	RCC 患者 82 例	発疹（58.5%）、口内炎（57.3%）、高コレステロール血症（42.7%）、高トリグリセリド血症（39.0%）、食欲不振（36.6%）、ALT 増加（32.9%）、高血糖（31.7%）、爪の障害（29.3%）、疲労（29.3%）、貧血（29.3%）、AST 増加（28.0%）、低リン酸血症（28.0%）、そう痒症（28.0%）、ヘモグロビン減少（25.6%）、血小板数減少（25.6%）、体重減少（25.6%）、発熱（25.6%）、下痢（22.0%）、血中トリグリセリド増加（22.0%）、鼻出血（22.0%）、血中クレアチニン増加（20.7%）
ニボルマブ	RCC 患者 406 例（日本人 37 例）	疲労（33.0%）、悪心（14.0%）、そう痒症（14.0%）、下痢（12.3%）、食欲減退（11.8%）、発疹（10.1%）、咳嗽（8.9%）、発熱（8.4%）、貧血（7.9%）、呼吸困難（7.4%）、関節痛（6.7%）、血中クレアチニン増加（6.7%）、皮膚乾燥（6.4%）、甲状腺機能低下症（5.9%）、嘔吐（5.9%）、便秘（5.9%）、頭痛（5.9%）、筋肉痛（5.7%）
	RCC 患者 208 例	無力症（39.9%）、発疹（33.7%）、貧血（32.7%）、悪心（26.0%）、高脂血症（24.5%）、食欲不振（22.6%）、高コレステロール血症（20.7%）

各薬剤の添付文書又はインタビューフォーム（2019 年 1 月 7 日時点）より抜粋。
ソラフェニブ：RCC 患者を対象とした国内第 2 相臨床試験の日本人 131 例で、20%以上の被験者に発現した副作用。
スニチニブ：RCC 患者を対象とした国内臨床試験の日本人 51 例で、50%以上の被験者に発現した副作用。
エベロリムス：RCC 患者を対象とした第 3 相国際共同臨床試験の 274 例（日本人 15 例）で、20%以上の被験者に発現した副作用。
アキシチニブ：RCC 患者を対象とした国際共同第 3 相試験の 356 例（日本人 25 例）で、20%以上の被験者に発現した副作用（上段）、RCC 患者を対象とした国内第 2 相試験の日本人 64 例で、30%以上の被験者に発現した副作用（下段）。
ニボルマブ：根治切除不能又は転移性の RCC に対する国際共同第 3 相試験の 406 例（日本人 37 例）で、5%以上の被験者に発現した副作用。
パゾパニブ：RCC 患者を対象とした国際共同第 3 相試験及び海外第 3 相試験の合計 844 例（日本人 29 例）で、20%以上の被験者に発現した副作用。
テムシロリムス：RCC 患者を対象とした国内を含む国際共同（アジア）第 2 相臨床試験の 82 例で、20%以上の被験者に発現した副作用（上段）、RCC 患者を対象とした海外第 3 相臨床試験の 208 例で 20%以上の被験者に発現した副作用（下段）。

VEGFR-TKI 等の類薬で認められており、重篤な転帰に至る可能性がある事象又は継続的なモニタリングが必要と判断される事象として、以下の Event to Monitor（以下、ETM）を定義し、評価資料のうち RCC 患者を対象とした 3 試験（XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験）及び海外単剤投与試験（併合解析データ）で評価した。定義に際しては、MedDRA 標準検索式（SMQ）、MedDRA 基本語のキーワード検索及び事前に規定した関連基本語の一覧を用いて、各 ETM に含まれる有害事象を特定した（表 2.7.4.8-8 参照）。A031203 試験では、solicited AEs 及び unsolicited AEs を区別せずに集計した。

Event to Monitor	消化管穿孔、瘻孔、膿瘍（すべて）、腹腔内及び骨盤膿瘍、出血性イベント（Grade 3 以上）、動脈血栓性イベント、静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント、創傷治癒合併症、高血圧、骨壊死、手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPES）、蛋白尿、可逆性後白質脳症症候群（RPLS）、下痢、QT 延長、肝毒性[a]、腎不全[a]、甲状腺機能低下症[a]

a Cabozantinib-2001 試験のみ

RCC 患者を対象とした 3 試験について、その他の医学的に問題となる有害事象として、肝障害、腎障害、甲状腺機能低下症及び悪性腫瘍についても評価した。

RCC 患者を対象とした XL184-308 試験及び A031203 試験では、有害事象の部分集団解析として、性別、年齢別、人種別、体重別、Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）別、前治療歴数別（A031203 試験を除く）の解析を実施した。

なお、XL184-308 試験では、PFS の主解析時点（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）、OS の最終解析時点（データカットオフ日：2015 年 12 月 31 日）及び OS の追加解析時点（データカットオフ日：2016 年 10 月 2 日）の 3 回、安全性の解析を実施した。本項では、特に記載のない限り、安全性の最終解析として、OS の追加解析時点の結果を示す。

2.5.5.2 医薬品への曝露状況

安全性評価に用いた 4 試験の治験薬の投与状況の要約を表 2.5.5.2-1 に示す。

表 2.5.5.2-1　安全性評価に用いた 4 試験の投与状況の要約

	XL184-308		A031203		Cabozantinib -2001	XL184-014
	Cabozantinib N=331	Everolimus N=322	Cabozantinib N=78	Sunitinib N=72	Cabozantinib N=35	Cabozantinib N=26[a]
Duration of exposure, Median (range)	36.29 weeks (1.1, 160.6)	19.07 weeks (0.9, 139.9)	6.5 months (0.2, 28.7)	3.1 months (0.2, 25.5)	27.00 weeks (5.1, 43.0)	16.7 weeks (6, 54)
Average daily dose (mg/day), Median (range)	42.84 (13.2, 69.3)	9.07 (2.4, 12.4)	50.3 (19.6, 61.5)	44.7 (1.7, 245.5)	26.02 (13.7, 60.0)	–
Dose intensity (%), Median (range)	71.40 (22.0, 115.5)	89.82 (23.9, 100.1)	83.8 (32.6, 102.6)	89.4 (3.4, 490.9)	43.36 (22.9, 100.0)	53.4 (30, 98)
Subjects who discontinued study treatment due to AE, n (%)	43 (13.0)	35 (10.9)	16 (21)	16 (22)	2 (5.7)	4 (15.4)
Subjects with any dose reduction resulting from AE, n (%)	211 (63.7)	80 (24.8)	36 (46)[d]	25 (35)[d]	30 (85.7)	21 (80.8)
First dose-level reduction[b]	204 (61.6)	78 (24.2)	—	—	30 (85.7)	—
Second dose-level reduction[c]	81 (24.5)	6 (1.9)	—	—	22 (62.9)	—
Median (range) time to first dose reduction (days)	57.0 (10, 607)	62.5 (12, 479)	—	—	30.5 (8, 92)	57.0 (11, 108)
Median (range) time to second dose reduction (days)	102.0 (29, 1101)	88.5 (63, 148)	—	—	57.5 (21, 199)	—
Subjects with any interruption due to AE, n (%)	245 (74)	195 (61)	57 (73)[e]	51 (71)[e]	27 (77.1)	26 (100.0)
Interruption ≥7 days, n (%)	211 (64)	166 (52)	—	—	27 (77.1)	25 (96.2)
Interruption ≥14 days, n (%)	149 (45)	111 (34)	—	—	20 (57.1)	23 (88.5)
Interruption ≥21 days, n (%)	94 (28)	59 (18)	—	—	10 (28.6)	14 (53.8)
Median (range) time (days) to first interruption	42.0 (2, 794)	50.0 (5, 878)	—	—	26.0 (2, 150)	35.5 (20, 350)
Subjects with any dose modification due to AE, n (%)	266 (80)	204 (63)	63 (81)[f]	55 (76)[f]	32 (91.4)	—

Abbreviation: AE=adverse event
– Not analyzed
a All 60-mg Tablet Subjects including all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion
b Cabozantinib 40 mg or Everolimus 5 mg
c Cabozantinib 20 mg or Everolimus 2.5 mg
d Dose reductions resulting from other reasons than AE are included.
e Dose interruptions resulting from other reasons than AE are included.
f Dose modifications resulting from other reasons than AE are included.
Source: 表 2.7.4.1-3～表 2.7.4.1-9、表 2.7.4.8-1～表 2.7.4.8-7、表 2.7.6.13-5、表 2.7.6.14-1、表 2.7.6.15-2、XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 1.1

（1）XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

RCC 患者を対象とした XL184-308 試験では、ランダム化された 658 例のうち、331 例が本剤の投与を受け、322 例がエベロリムスの投与を受けた。

安全性の最終解析時点（データカットオフ日：2016 年 10 月 2 日）で、本剤群の 10.9%及びエベロリムス群の 2.5%が治験薬の投与を継続していた。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は本剤群で 13.0%、エベロリムス群で 10.9%であった。投与期間の中央値は本剤群で 36 週、エベロリムス群で 19 週であった。

本試験では本剤の開始用量を 60 mg とし、2 段階の減量（40 及び 20 mg）を許容した。エベロリムスは 10 mg を開始用量とし、各国で承認された用法・用量に基づいて減量を行った。平均 1 日投与量の中央値は、本剤群で 43 mg、エベロリムス群で 9 mg であり、用量強度の中央値は本剤群で 71%、エベロリムス群で 90%であった。

有害事象により治験薬の用量を減量した被験者の割合は、本剤群で 63.7%、エベロリムス群で 24.8%であり、初回の減量までの期間（中央値）はそれぞれ 57.0 日及び 62.5 日であった。また、有害事象により治験薬の用量を 2 段階減量した被験者の割合は、本剤群で 24.5%、エベロリムス群で 1.9%であり、2 段階減量までの期間（中央値）はそれぞれ 102.0 日及び 88.5 日であった。有害事象により治験薬を休薬した被験者の割合は、本剤群で 74%、エベロリムス群で 61%であり、初回の休薬までの期間（中央値）はそれぞれ 42.0 日及び 50.0 日であった。全体として、有害事象により治験薬の用量調整（減量又は休薬）を行った被験者の割合は、本剤群で 80%、エベロリムス群で 63%であった。

（2）A031203 試験（海外第 2 相試験）

RCC 患者を対象とした A031203 試験では、ランダム化された 157 例のうち、78 例が本剤の投与を受け、72 例がスニチニブの投与を受けた。

データカットオフ時点（2016 年 9 月 15 日）で、本剤群の 13%及びスニチニブ群の 3%が治験薬の投与を継続していた。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は本剤群で 21%、スニチニブ群で 22%であった。投与期間の中央値は、本剤群で 6.5 ヵ月、スニチニブ群で 3.1 ヵ月であり（有害事象による休薬期間及びスニチニブ群で規定された投与サイクルごとの休薬期間を含む）、本剤群ではスニチニブ群の約 2 倍であった。

本試験では本剤の開始用量を 60 mg とし、2 段階までの減量（40 及び 20 mg）を許容した。スニチニブは 50 mg を開始用量とし、2 段階までの減量（37.5 及び 25 mg）を許容した。平均 1 日投与量の中央値は、本剤群で 50.3 mg、スニチニブ群で 44.7 mg であり、用量強度の中央値は、いずれの投与群でも治験実施計画書で規定した最大用量の 80%超であった。有害事象により治験薬の用量を減量した被験者の割合は、本剤群で 46%、スニチニブ群で 35%であった。また、有害事象により治験薬を休薬した被験者の割合は、本剤群で 73%、スニチニブ群で 71%であった。全体として、有害事象により治験薬の用量調整（減量又は休薬）を行った被験者の割合は、本剤群で 81%、スニチニブ群で 76%であった。

（3）Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）

日本人 RCC 患者を対象とした Cabozantinib-2001 試験では、登録された 35 例全例が本剤の投与を受けた。

データカットオフ時点（2018 年 10 月 23 日）で、35 例中 24 例（68.6%）が本剤の投与を継続していた。有害事象により本剤の投与を中止した被験者は 2 例（5.7%）であった。投与期間の中央値は 27 週であった。

本試験では本剤の開始用量を 60 mg とし、2 段階の減量（40 及び 20 mg）を許容した。平均 1 日投与量の中央値は 26 mg であり、用量強度の中央値は 43%であった。

有害事象により本剤の用量を減量した被験者の割合は 85.7%であり、初回の減量までの期間（中央値）は 30.5 日であった。また、有害事象により本剤の用量を 2 段階減量した被験者の割合は 62.9%であり、2 段階減量までの期間（中央値）は 57.5 日であった。有害事象により本剤を休薬した被験者の割合は 77.1%であり、初回の休薬までの期間（中央値）は 26.0 日であった。全体として、有害事象により本剤の用量調整（減量又は休薬）を行った被験者の割合は 91.4%であった。

（4）XL184-014 試験（国内第 1 相試験）

日本人固形がん患者を対象とした XL184-014 試験では、用量漸増期で DLT を評価し、カプセル剤の MTD を 60 mg、錠剤の第 2 相試験での推奨用量（RP2D）を 60 mg に決定した。拡大評価期では、非小細胞肺癌（NSCLC）拡大コホートを設け、錠剤の RP2D（60 mg）を投与した。NSCLC 拡大コホートでは、開始用量 60 mg とし、2 段階までの減量（40 及び 20 mg）を許容した。

本試験で錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者〔用量漸増期の錠剤 60 mg コホートの被験者（6 例）及び NSCLC 拡大コホートの被験者（20 例）の合計〕で、有害事象により本剤の投与を中止した被験者の割合は 15.4%であった。投与期間の中央値は 16.7 週で、用量強度の中央値は 53.4%であった。

錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者のうち、有害事象により本剤を減量した被験者は 80.8%であり、初回の減量までの期間（中央値）は 57.0 日であった。すべての被験者が有害事象により本剤を休薬し、初回の休薬までの期間（中央値）は 35.5 日であった。

2.5.5.3 有害事象

安全性評価に用いた 4 試験の有害事象発現状況の要約を表 2.5.5.3-1 に示す。

表 2.5.5.3-1　安全性評価に用いた 4 試験の有害事象発現状況の要約

	XL184-308		A031203		Cabozantinib-2001	XL184-014
	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)	Cabozantinib N=78 n (%)	Sunitinib N=72 n (%)	Cabozantinib N=35 n (%)	Cabozantinib N=26[a] n (%)
AE	331 (100)	321 (99.7)	75 (96)	71 (99)	35 (100.0)	26 (100.0)
Related AE	322 (97)	293 (91)	74 (95)	70 (97)	34 (97.1)	26 (100.0)
Serious AE	162 (49)	154 (48)	38 (49)	37 (51)	9 (25.7)	10 (38.5)
Serious and related AE	56 (17)	41 (13)	28 (36)	26 (36)	3 (8.6)	5 (19.2)
Worst AE, Grade 3 or 4	236 (71)	196 (61)	53 (68)	47 (65)	24 (68.6)[b]	23 (88.5)
Worst related AE, Grade 3 or 4	203 (61)	135 (42)	47 (60)	45 (63)	22 (62.9)[b]	22 (84.6)
Worst AE, Grade 4	27 (8.2)	28 (8.7)	8 (10)	5 (6.9)	5 (14.3)	–
Worst related AE, Grade 4	13 (3.9)	9 (2.8)	4 (5.1)	3 (4.2)	2 (5.7)	–
Grade 5 AE at any time[c]	33 (10)	30 (9.3)	4 (5.1)	9 (13)	1 (2.9)	1 (3.8)
Related Grade 5 AE at any time	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (2.6)	4 (5.6)	0	1 (3.8)
Death	199 (60)	227 (70)	38 (49)	43 (60)	3 (8.6)	4 (15.4)
Death ≤30 days after last dose of study treatment	21 (6.3)	23 (7.1)	4 (5.1)	8 (11)	1 (2.9)	1 (3.8)
Death >30 days after last dose of study treatment	178 (54)	204 (63)	34 (44)	35 (49)	2 (5.7)	3 (11.5)
AE that led to treatment discontinuation[d]	50 (15)	38 (12)	16 (21)	16 (22)	2 (5.7)	4 (15.4)
AE that led to dose reduction	210 (63)	82 (25)	–	–	30 (85.7)	21 (80.8)
AE that led to dose hold	246 (74)	195 (61)	–	–	27 (77.1)	25 (96.2)

Abbreviation: AE=adverse event.
– Not analyzed
a All 60-mg Tablet Subjects including all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion
b Grade 3 or higher
c Grade 5 AEs were not necessarily reported for subject deaths due to progressive disease.
d AEs of disease progression were excluded in Study XL184-308 and Cabozantinib-2001, and were not excluded in Study A031203.
Source: 表 2.7.4.2-1、表 2.7.4.2-2、表 2.7.4.2-3、表 2.7.4.2-5、表 2.7.4.2-8、表 2.7.4.2-14、表 2.7.4.2-30、表 2.7.4.2-31、表 2.7.4.2-33、表 2.7.4.2-35、表 2.7.4.2-36、表 2.7.4.2-38、表 2.7.4.2-39、表 2.7.4.2-40、表 2.7.4.2-42、A031203 試験　総括報告書 Table 14.1.3.2

2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象

（1）XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

XL184-308 試験での比較的よくみられる有害事象及び副作用の詳細を 2.7.4.2.1.1（1）1）①項及び 2.7.4.2.1.1（2）1）①項に示した。

エベロリムス群の 1 例を除き、すべての被験者〔本剤群 100%（331/331 例）、エベロリムス群 99.7%（321/322 例）〕に有害事象が発現した。

本剤群で発現割合が 20%以上の有害事象は、下痢（75%）、疲労（60%）、悪心（53%）、食欲減退（49%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPES）（44%）、高血圧（37%）、嘔吐及び体重減少（各 35%）、便秘（29%）、味覚異常（24%）、甲状腺機能低下症（23%）、咳嗽、口内炎及び発声障害（各 22%）、背部痛及び呼吸困難（各 21%）、貧血及び粘膜の炎症（各 20%）であった。

エベロリムス群と比較して本剤群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、下痢、疲労、悪心、食欲減退、PPES、高血圧、嘔吐、体重減少、味覚異常、甲状腺機能低下症、発声障害、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及び低マグネシウム血症であった。

Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は、本剤群（71%）の方がエベロリムス群（61%）よりも高かった。Grade 3 又は Grade 4 で発現割合が 5.0%以上であった有害事象は、本剤群では高血圧（15%）、下痢（13%）、疲労（11%）、PPES（8.5%）及び貧血（6.6%）であった。

エベロリムス群と比較して本剤群で発現割合が 5.0%以上高かった Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は、高血圧、下痢及び PPES であった。

（2）A031203 試験（海外第 2 相試験）

A031203 試験での比較的よくみられる有害事象及び副作用の詳細を 2.7.4.2.1.1（1）1）②項及び 2.7.4.2.1.1（2）1）②項に示した。

A031203 試験では、ほぼすべての被験者〔本剤群 96%（75/78 例）、スニチニブ群 99%（71/72 例）〕に有害事象（solicited AEs 及び unsolicited AEs の合計）が発現した。

本剤群で発現割合が 20%以上の有害事象は、下痢（73%）、高血圧（67%）、疲労（64%）、AST 増加（60%）、ALT 増加（55%）、食欲減退（47%）、PPES（42%）、味覚異常（41%）、血小板数減少（38%）、口内炎（37%）、貧血（33%）、悪心及び体重減少（各 32%）、消化不良（27%）、血中クレアチニン増加（24%）、低リン酸血症、甲状腺機能低下症及び嘔吐（各 23%）、浮動性めまい、発声障害及び低マグネシウム血症（各 22%）、高血糖（21%）であった。

スニチニブ群と比較して本剤群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、AST 増加、ALT 増加、高血圧、発声障害、下痢、甲状腺機能低下症、食欲減退、体重減少、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、味覚異常、皮膚乾燥、低マグネシウム血症、消化不良及び塞栓症であった。これらの発現割合の違いは、主に Grade 1 又は Grade 2 の有害事象の発現割合の違いによるものと考えられた。

Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は本剤群で 68%、スニチニブ群で 65%であった。Grade 3 又は Grade 4 で発現割合が 5.0%以上であった有害事象は、本剤群では高血圧（28%）、下痢（10%）、低ナトリウム血症及び低リン酸血症（各 9.0%）、PPES 及び塞栓症（各 7.7%）、疲労（6.4%）、ALT 増加、食欲減退、低血圧、疼痛、口内炎及び失神（各 5.1%）であった。

スニチニブ群と比較して本剤群で発現割合が 5.0%以上高かった Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は、高血圧、塞栓症、ALT 増加、疼痛及び失神であった。

（3）Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）

Cabozantinib-2001 試験での比較的よくみられる有害事象及び副作用の詳細を 2.7.4.2.1.1（1）2）項及び 2.7.4.2.1.1（2）2）項に示した。

本剤の投与を受けたすべての被験者（35 例）に有害事象が発現した。発現割合が 20%以上の有害事象は、PPES（62.9%）、下痢（60.0%）、高血圧、蛋白尿及び口内炎（各 40.0%）、味覚異常及び肝機能異常（各 34.3%）、AST 増加、食欲減退、倦怠感及び体重減少（各 25.7%）、ALT 増加、便秘及び発熱（各 20.0%）であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 68.6%で、3 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（4 例、11.4%）、PPES、下痢、蛋白尿、肝機能異常、食欲減退、疲労及びリパーゼ増加（各 3 例、8.6%）であった。

本試験と同じ全身抗がん治療歴を有するRCC患者を対象としたXL184-308試験と比較してCabozantinib-2001試験で20%以上発現割合が高かった有害事象は、蛋白尿（Cabozantinib-2001試験40.0%、XL184-308試験15%、以下同順）、肝機能異常（34.3%、0%）及び倦怠感（25.7%、2.4%）であった。蛋白尿は発現割合が高かったものの、多くがGrade 2以下であった〔2.5.5.3.6 9）項参照〕。肝機能異常の発現割合が高かった理由としては、臨床検査値としての異常変動〔2.5.5.4 2）項参照〕では両試験で大きな違いはなかったことから、XL184-308試験では有害事象として報告されていない軽微な又は一過性の検査値異常がCabozantinib-2001試験では肝機能異常として報告されたことによると考えられる。倦怠感は、XL184-308試験で多くみられた疲労（60%）がCabozantinib-2001試験では倦怠感として報告されたことによると考えられる。

以上より、Cabozantinib-2001試験で発現した有害事象は、XL184-308試験と投与期間に違いはあるものの、主な有害事象の発現割合及び重症度に大きな違いはないと考える。

（4）XL184-014試験（国内第1相試験）

XL184-014試験での比較的よくみられる有害事象及び副作用の詳細を2.7.4.2.1.1（1）3）項及び2.7.4.2.1.1（2）3）項に示した。

錠剤のRP2D（60 mg）を投与した被験者で最も多く認められた有害事象は、ALT増加及びAST増加（各92.3%）であり、次いでPPES（84.6%）であった。これらはすべて本剤との因果関係が否定できないと判断された。

Grade 3以上の有害事象の発現割合は88.5%であり、3例以上に発現したGrade 3以上の有害事象は高血圧、好中球減少症、γ‐グルタミルトランスフェラーゼ増加、呼吸困難、低カリウム血症、ALT増加、PPES、低リン酸血症、低ナトリウム血症及びリンパ球減少症であった。

錠剤のRP2D（60 mg）を投与した被験者で発現した有害事象の種類は、RCC患者を対象とした試験と大きな違いはなかったが、発現割合及び重症度が高かった。この理由としては、被験者数が少ないことに加え、被験者背景が異なること、DLT評価のために入院を設定しており有害事象の収集が容易であったこと、軽微な検査値異常が有害事象として報告されたことが影響したと考えられる。

2.5.5.3.2 死亡

（1）XL184-308試験（海外第3相試験）

XL184-308試験での死亡の発現状況の詳細を2.7.4.2.1.2（1）1）項に示した。

安全性の最終解析時点（データカットオフ日：2016年10月2日）までに426例の死亡が報告された〔本剤群で199/331例（60%）及びエベロリムス群で227/322例（70%）〕。治験薬の最終投与後30日以内の死亡は、本剤群で21例（6.3%）、エベロリムス群で23例（7.1%）であり、主な死因は病勢の進行であった。病勢の進行以外の理由による死亡は、本剤群で9例（2.7%）及びエベロリムス群で12例（3.7%）であった。治験薬の最終投与後30日以内のGrade 5の有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象は、本剤群では死亡（1例）、エベロリムス群ではアスペルギルス感染及び誤嚥性肺炎（各1例）であった。

本剤群の 1 例は、6[redacted] 歳の男性で、本剤投与開始 93 日目に Grade 3 の呼吸困難、Grade 1 の咳嗽及び Grade 2 の不安を発現し、翌日死亡した。症状及び詳細な情報が限られていることから本剤との因果関係を否定することは困難であるため、治験責任医師により死亡は本剤と関連ありと判断された。なお、可能性のある死因として肺塞栓症が疑われるとされた。

（2）A031203 試験（海外第 2 相試験）

A031203 試験での死亡の発現状況の詳細を 2.7.4.2.1.2（1）2）項に示した。

データカットオフ時点（2016 年 9 月 15 日）までに 81 例の死亡が報告された〔本剤群 38/78 例（49%）、スニチニブ群 43/72 例（60%）〕。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は、本剤群で 4 例（5%）、スニチニブ群で 8 例（11%）であった。治験薬の最終投与後 30 日以内の Grade 5 の有害事象は、本剤群で 3 例（3.8%）、スニチニブ群で 6 例（8.3%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない Grade 5 の有害事象は、本剤群で 2 例（2.6%）（敗血症、急性腎不全各 1 例）、スニチニブ群で 4 例（5.6%）（敗血症、血管障害、突然死、呼吸不全各 1 例）に発現した。上記以外に、臨床データベースに記録されなかった Grade 5 の有害事象が、本剤群 1 例（死因は病勢の進行、後日 Grade 5 の空腸穿孔に変更）及びスニチニブ群 2 例（死因はそれぞれ完全無気肺及び呼吸不全、事故）に認められた。このうち、本剤群の 1 例は、本剤との因果関係が否定できないと判断された。

本剤群で敗血症により死亡した被験者は、6[redacted] 歳の男性で、Day 430 (Cycle 11 Day 9)に敗血症（Grade 報告なし）等のため入院した。入院中に Grade 4 の結腸穿孔と診断され、大腸菌陽性の膿瘍も認められた。感染源としては腸管の微小穿孔が疑われた。抗生物質による保存的治療後に、退院となったが、退院 2 日後に、低血圧、Grade 4 の ALT 増加、Grade 4 の AST 増加が発現し、本剤の最終投与から 26 日後に敗血症により死亡した。治験責任医師は、敗血症について本剤と関連ありと判断した。

本剤群で急性腎不全により死亡した被験者は、6[redacted] 歳の男性で、スクリーニング時よりクレアチニンの上昇が認められていた。本剤投与開始後より嘔吐、下痢を発現し、Day 5 に Grade 3 のクレアチニン増加、Grade 3 の脱水のため入院となり、同日に本剤の投与を中止した。中止 2 日後に急性腎不全（Grade 報告なし）を発現したが、被験者は透析を拒否した。Day 26（本剤の最終投与から 21 日後）に、急性腎不全により死亡した。治験責任医師はこれらの有害事象について本剤と関連ありと判断した。

本剤群で空腸穿孔により死亡した被験者は、5[redacted] 歳の男性で、膵臓周囲及び後腹膜に転移性病変をスクリーニング時より有していた。Day 23 頃に胃腸障害のため本剤を休薬した。Day 29 に Grade 4 の敗血症及び Grade 4 の空腸穿孔のため入院した。空腸穿孔は空腸腫瘤の隣接腸管への浸潤によるものと考えられた。Grade 4 の急性腎不全及び Grade 4 の呼吸不全が発現し、透析を開始した。本剤の最終投与から 13 日後、病勢の進行及び空腸穿孔（重症度を Grade 5 に変更）により死亡した。治験責任医師は、空腸穿孔について本剤と関連ありと判断した。

（3）Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）

Cabozantinib-2001 試験での死亡の発現状況の詳細を 2.7.4.2.1.2（2）項に示した。

データカットオフ時点（2018 年 10 月 23 日）までに 3 例の死亡が報告され、このうち本剤の最終投与後 30 日以内の死亡は 1 例であった。この被験者は 4[redacted] 歳の男性で、死因は病勢の

進行で、Grade 5 の有害事象〔腎細胞癌（PT）〕として報告され、本剤との因果関係は否定された。本剤の最終投与後 30 日の翌日以降に死亡した 2 例の死因はいずれも病勢の進行であった。

（4）XL184-014 試験（国内第 1 相試験）

XL184-014 での死亡の発現状況の詳細を 2.7.4.2.1.2.（3）項に示した。

用量漸増期では、死亡した被験者はいなかった。NSCLC 拡大コホートでは 1 例が本剤の最終投与後 30 日以内に死亡した。主な死因は呼吸不全であった。本被験者は 7[redacted] 歳の女性で、右肺全摘除、高血圧及び高脂血症の病歴を有していた。本剤の投与により誘発された高血圧による心負荷の可能性が考えられたことから、治験責任医師は本剤と死亡との因果関係は否定できないと判断したものの、呼吸不全の他の原因として、原疾患の悪化又は虚血性疾患などの可能性を挙げている。

2.5.5.3.3 その他の重篤な有害事象

（1）XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

XL184-308 試験での重篤な有害事象の発現状況の詳細を 2.7.4.2.1.3（1）1）項に示した。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で 49%、エベロリムス群で 48%であり、両投与群で同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で 17%、エベロリムス群で 13%であった。発現割合が 1.0%以上の治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤群では下痢（1.8%）、肺塞栓症（1.5%）、疲労及び低ナトリウム血症（各 1.2%）であり、エベロリムス群では、貧血及び肺臓炎（各 2.5%）、脱水及び呼吸困難（各 1.2%）であった。

（2）A031203 試験（海外第 2 相試験）

A031203 試験での重篤な有害事象の発現状況の詳細を 2.7.4.2.1.3（1）2）項に示した。

重篤な有害事象の発現割合は本剤群で 49%、スニチニブ群で 51%であり、両投与群で同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合はいずれの投与群でも 36%であった。発現割合が 5.0%以上の治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤群では高血圧（9.0%）、下痢、PPES 及び塞栓症（各 5.1%）であり、スニチニブ群では、下痢及び疲労（各 5.6%）であった。

（3）Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）

Cabozantinib-2001 試験での重篤な有害事象の発現状況の詳細を 2.7.4.2.1.3(2)項に示した。

重篤な有害事象の発現割合は 25.7%（9 例）であった。本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合は 8.6%（3 例）で、胆嚢炎、肺炎及び膵酵素増加が各 1 例に発現した。

（4）XL184-014 試験（国内第 1 相試験）

XL184-014 試験での重篤な有害事象の発現状況の詳細を 2.7.4.2.1.3（3）項に示した。

用量漸増期では、重篤な有害事象の発現割合は 26.1%（6 例）で、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、4 例（17.4%）に 7 件（腸閉塞、吐血、貧血、メレナ、尿蛋白、静脈塞栓症、胆管結石）発現した。

錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者では、重篤な有害事象の発現割合は 38.5%（10 例）で、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 5 例（19.2%）に 13 件〔尿蛋白、静脈塞栓症、胆管結石、肺感染、下痢、低血圧、食欲減退、呼吸困難、高血圧、活動状態低下（2 件）、呼吸不全、肺炎〕発現した。

2.5.5.3.4 投与中止に至った有害事象

各試験での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況の詳細を 2.7.4.2.1.4（1）項に示した。

XL184-308 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象（病勢の進行に関連する有害事象を除く）の発現割合は本剤群で 15%、エベロリムス群で 12%であり、両投与群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、本剤群で 1.0%以上に発現したのは食欲減退及び下痢（各 2.1%）、疲労（1.8%）、無力症及び蛋白尿（各 1.2%）であった。

A031203 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象（病勢の進行に関連する有害事象を含む）の発現割合は本剤群で 21%、スニチニブ群で 22%であり、両投与群で同程度であった。

Cabozantinib-2001 試験では、本剤の投与中止に至った有害事象（病勢の進行に関連する有害事象を除く）の発現割合は 5.7%と低く、本剤の投与中止に至った有害事象は胃瘻及び蛋白尿（各 1 例）であった。

XL184-014 試験では、錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 15.4%であった。本剤の投与中止に至った有害事象は、食欲減退、静脈塞栓症、高血圧、蛋白尿及び口内炎（各 1 例）であった。

2.5.5.3.5 用量調整（減量・休薬）に至った有害事象

2.5.5.3.5.1 減量に至った有害事象

各試験での減量に至った有害事象の発現状況の詳細を 2.7.4.2.1.4（2）項に示した。

XL184-308 試験では、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は本剤群で 63%、エベロリムス群で 25%であった。本剤群で発現割合が 10%以上の治験薬の減量に至った有害事象は、下痢（本剤群 18%、エベロリムス群 0.9%、以下同順）、PPES（12%、0.6%）及び疲労（11%、3.4%）であり、全体で比較的よくみられた有害事象と一致した。

A031203 試験では、有害事象に対する治験薬の処置に関する情報は収集されなかった。

Cabozantinib-2001 試験では、本剤の減量に至った有害事象の発現割合は 85.7%で、発現割合が 10%以上の本剤の減量に至った有害事象は、PPES（25.7%）、蛋白尿（22.9%）、下痢（20.0%）、肝機能異常（17.1%）、AST 増加（14.3%）及び高血圧（11.4%）であった。

XL184-014 試験では、錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者で本剤の減量に至った有害事象の発現割合は 80.8%であった。発現割合が 10%以上の本剤の減量に至った有害事象は、PPES（26.9%）及び ALT 増加（15.4%）であった。

2.5.5.3.5.2 休薬に至った有害事象

各試験での休薬に至った有害事象の発現状況の詳細を 2.7.4.2.1.4（3）項に示した。

XL184-308 試験では、治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は本剤群で 74%、エベロリムス群で 61%であった。本剤群で発現割合が 10%以上の治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢（本剤群 24%、エベロリムス群 2.5%、以下同順）、PPES（14%、1.6%）及び疲労（13%、5.9%）であり、全体で比較的よくみられた有害事象と一致した。

A031203 試験では、有害事象に対する治験薬の処置に関する情報は収集されなかった。

Cabozantinib-2001 試験では、本剤の休薬に至った有害事象の発現割合は 77.1%で、発現割合が 10%以上の本剤の休薬に至った有害事象は、蛋白尿（20.0%）、下痢、肝機能異常、PPES（各 17.1%）及び AST 増加（11.4%）であった。

XL184-014 試験では、錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者で本剤の休薬に至った有害事象の発現割合は 96.2%であった。発現割合が 10%以上の本剤の休薬に至った有害事象は、PPES（30.8%）、食欲減退（23.1%）、ALT 増加（15.4%）、悪心及び蛋白尿（各 11.5%）であった。

2.5.5.3.6 Events To Monitor

本項では、ETM に分類される有害事象（2.5.5.1 項参照）について、RCC 患者を対象とした試験（XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験）で評価した結果を示した。これらの試験における各 ETM の発現状況の要約を表 2.5.5.3-2 に、各 ETM の評価結果の詳細を 2.7.4.2.1.5 項に示した。なお、ETM のうち、Cabozantinib-2001 試験のみで評価した肝毒性、腎不全及び甲状腺機能低下症については、2.5.5.3.7 項の評価に含めた。

表 2.5.5.3-2　RCC 患者を対象とした 3 試験の各 ETM の発現状況の要約

		XL184-308				A031203				Cabozantinib-2001	
		Cabozantinib N=331		Everolimus N=322		Cabozantinib N=78		Sunitinib N=72		Cabozantinib N=35	
		Grade		Grade		Grade		Grade		Grade	
ETM		Any n (%)	≥3 n (%)	Any n (%)	≥3 n (%)	Any n (%)	≥3 n (%)	Any n (%)	≥3 n (%)	Any n (%)	≥3 n (%)
GI perforation	消化管穿孔	3 (0.9)	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.6)	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0	0	0
Fistula	瘻孔	5 (1.5)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0
Abscess—all	膿瘍（すべて）	11 (3.3)	5 (1.5)	7 (2.2)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Intra-abdominal and pelvic abscess	腹腔内及び骨盤膿瘍	4 (1.2)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhage (≥Grade 3)	出血性イベント（Grade 3 以上）	11 (3.3)[a]	11 (3.3)	7 (2.2)[a]	7 (2.2)	4 (5.1)[a]	4 (5.1)	1 (1.4)[a]	1 (1.4)	0	0
Arterial thrombotic events	動脈血栓性イベント	4 (1.2)	3 (0.9)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0	4 (5.6)	1 (1.4)	0	0
Venous and mixed/unspecified thrombotic events	静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント	27 (8.2)	14 (4.2)	9 (2.8)	3 (0.9)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
Wound complications	創傷治癒合併症	11 (3.3)	2 (0.6)	6 (1.9)	1 (0.3)	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Hypertension[b]	高血圧	131 (39.6)	54 (16.3)	28 (8.7)	12 (3.7)	52 (67)	22 (28)	32 (44)	15 (21)	14 (40.0)	4 (11.4)
Osteonecrosis	骨壊死	4 (1.2)	3 (0.9)	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
PPES[b]	PPES	145(43.8)	28 (8.5)	19 (5.9)	3 (0.9)	33 (42)	6 (7.7)	24 (33)	3 (4.2)	22 (62.9)	3 (8.6)
Proteinuria	蛋白尿	51 (15.4)	10 (3.0)	32 (9.9)	3 (0.9)	5 (6.4)	2 (2.6)	10 (14)	1 (1.4)	14 (40.0)	3 (8.6)
RPLS	RPLS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea[b]	下痢	249 (75.2)	44 (13.3)	95 (29.5)	8 (2.5)	57 (73)	8 (10)	39 (54)	8 (11)	21 (60.0)	3 (8.6)
QT prolongation[b, c]	QT 延長	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (3.8)	0	5 (6.9)	2 (2.8)	0	0
Hepatotoxicity[d]	肝毒性	—	—	—	—	—	—	—	—	2 (5.7)	0
Renal failure[d]	腎不全	—	—	—	—	—	—	—	—	0	0
Hypothyroidism[d]	甲状腺機能低下症	—	—	—	—	—	—	—	—	5 (14.3)	0

Abbreviations: ECG=electrocardiogram; ETM=event to monitor; GI=gastrointestinal; PPES=palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome; QT=time interval in ECG reading; RPLS=reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. — Not analyzed

At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.

a For the Haemorrhage ETM, this cell summarizes the incidence of events of ≥Grade 3 severity.

b These ETMs for Study A031203 included solicited events.

c For Study A031203, there was no protocol-specified requirement to verify postbaseline QT prolongation with repeat ECG assessments or to confirm ECG results by independent central review. All AEs of QT prolongation in the cabozantinib arm were Grade 1 severity.

d Analysed for only Study Cabozantinib-2001

Source: 表 2.7.4.2-43、表 2.7.4.2-44、表 2.7.4.2-45

1）消化管穿孔・瘻孔

「消化管穿孔」に分類される有害事象は、XL184-308 試験の本剤群での発現割合は 0.9%であり、Grade 3 以上の有害事象として、Grade 3 の消化管穿孔及び小腸穿孔が各 1 例に発現した。A031203 試験の本剤群での発現割合は 2.6%であり、Grade 3 以上の有害事象として、Grade 4 の空腸穿孔及び大腸穿孔が各 1 例に発現した。いずれも治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断された。なお、空腸穿孔は、後日、治験責任医師により Grade 5 の有害事象に変更された。Cabozantinib-2001 試験では発現しなかった。

「瘻孔」に分類される有害事象は、XL184-308 試験の本剤群での発現割合は 1.5%であり、Grade 3 以上の有害事象として、Grade 3 の痔瘻が 2 例に発現した。Cabozantinib-2001 試験では 1 例に Grade 2 の胃瘻が発現した。A031203 試験では発現しなかった。

本剤投与時の「消化管穿孔」及び「瘻孔」に分類される有害事象の発現割合は、他の VEGFR 標的薬で報告されている発現割合[1]と同程度であった。これらの薬剤では消化管穿孔及び瘻孔に関する注意喚起がなされていることから、本剤でも同様に添付文書で注意喚起する。

2）膿瘍（すべて）

「膿瘍（すべて）」に分類される有害事象の集計では、病態生理学的に消化管穿孔及び瘻孔と関連がある「腹腔内及び骨盤膿瘍」に分類される有害事象も含めた。「膿瘍（すべて）」に分類される有害事象の XL184-308 試験の本剤群での発現割合は 3.3%であり、このうち、「腹腔内及び骨盤膿瘍」に分類される有害事象の発現割合は、1.2%であった。Grade 4 以上の有害事象は発現しなかった。A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験では発現しなかった。

一般に、腹腔内／骨盤膿瘍の発現は、消化管穿孔及び瘻孔に関連があるとされている。XL184-308 試験で腹腔内／骨盤膿瘍が発現した 4 例中 3 例でも、瘻孔又は消化管穿孔が発現していた。

3）出血性イベント（Grade 3 以上）

XL184-308 試験では、「出血性イベント（Grade 3 以上）」に分類される有害事象の本剤群での発現割合は 3.3%であり、複数例に発現した有害事象は血尿のみであった。Grade 4 の有害事象は 2 例〔出血性貧血及び出血性関節症（1 例）、硬膜外血腫（1 例）〕に、Grade 5 の有害事象は 2 例〔処置後出血、硬膜外血腫（各 1 例）〕に発現したが、いずれの有害事象も本剤との因果関係は否定された。A031203 試験では、本剤群での発現割合は 5.1%で、Grade 3 の有害事象が 3 例〔胃出血、血尿、血栓性血小板減少性紫斑病（各 1 例）〕に、Grade 4 の有害事象が 1 例（頭蓋内出血）に発現した。胃出血及び頭蓋内出血は、重篤な有害事象と判断された。また、血栓性血小板減少性紫斑病は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。Cabozantinib-2001 試験では発現しなかった。

出血性イベントは他の VEGFR 標的薬の副作用であることが知られており、本剤投与時の発現割合は、これらの薬剤の使用時に報告されている発現割合[2]と同程度であったことから、本剤でも同様に添付文書で注意喚起する。

4）血栓塞栓性イベント

XL184-308 試験では、「動脈血栓性イベント」に分類される有害事象の本剤群での発現割合は 1.2%であった。Grade 3 の有害事象が 3 例（0.9%）〔頚動脈閉塞、頚動脈血栓症及び冠動脈閉塞（各 1 例）〕に発現し、いずれも重篤な有害事象と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。Grade 4 以上の有害事象は発現しなかった。A031203 試験では、本剤群では報告されなかった（臨床データベース）が、Exelixis 社のグローバル安全性データベースより、本剤群の 1 例に動脈血栓性イベントに関連する有害事象〔脳卒中、腋窩動脈血栓症、左内頸動脈血栓症（いずれも Grade は不明）〕が発現していたことが判明した。
Cabozantinib-2001 試験では発現しなかった。

「静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント」に分類される有害事象については、XL184-308 試験の本剤群での発現割合は 8.2%であり、Grade 3 以上の有害事象は 4.2%に発現し、複数例に発現した有害事象は肺塞栓症（10 例）のみであった。Grade 4 の有害事象として肺塞栓症が 1 例に認められたが、本剤との因果関係は否定された。A031203 試験では、本剤群での発現割合は 1.3%であった。Cabozantinib-2001 試験では発現しなかった。

血栓塞栓性イベントは他の VEGFR 標的薬の副作用であることが知られており、本剤投与時の発現割合は、これらの薬剤の使用時に報告されている発現割合[3][4]と同程度であったことから、本剤でも同様に添付文書で注意喚起する。

5）創傷治癒合併症

XL184-308 試験では、「創傷治癒合併症」に分類される有害事象の本剤群での発現割合は 3.3%であり、これらの有害事象は主に術後に発現したものであり、ほとんどが Grade 2 以下であった。A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験では発現しなかった。

本剤の臨床試験及び他の VEGFR 標的薬の多くの臨床試験では、治験開始前に大手術を受け、創傷が治癒していない患者を除外しており、VEGFR 標的薬では一般的に創傷治癒合併症に関する注意喚起がなされている。本剤でも同様に添付文書で注意喚起する。

6）高血圧

XL184-308 試験では、「高血圧」に分類される有害事象の本剤群での発現割合は 39.6%であり、エベロリムス群（8.7%）より高かった。A031203 試験の本剤群での発現割合は 67%で、スニチニブ群（44%）より高かった。Cabozantinib-2001 試験での発現割合は 40.0%であった。本剤投与での Grade 3 以上の有害事象は、XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験でそれぞれ 16.3%、28%及び 11.4%に発現したが、Grade 4 以上の有害事象は発現しなかった。XL184-308 試験で Grade 3 の高血圧クリーゼが 2 例に発現したが、報告されたいずれのデータも高血圧クリーゼの診断基準には合致しなかった。いずれの試験でも、本剤投与で悪性高血圧、高血圧切迫症又は高血圧緊急症が確認された被験者はいなかった。

他の VEGFR-TKI と同様に、本剤投与では「高血圧」が高頻度で認められたことから、添付文書で注意喚起する。ただし、投与中止に至った高血圧の発現割合は低かったことから、定期的なモニタリング、用量調整（減量・休薬）及び支持療法により管理可能と考える。

7）骨壊死

XL184-308 試験では、「骨壊死」に分類される有害事象の本剤群での発現割合は 1.2%であり、発現した有害事象はいずれも顎骨壊死（Grade 3：3 例、Grade 2：1 例）であった。Grade 3 の顎骨壊死を発現した 1 例は、ベースライン時に前治療に起因する Grade 2 の顎骨壊死を合併症として有していた。また、本被験者では試験期間中にデノスマブが併用されていたことから、デノスマブによる顎骨壊死の悪化の可能性も挙げられた。残りの 2 例では本剤との因果関係は否定され、このうち 1 例はベースライン時に顎骨壊死の病歴を有していた。また 2 例とも試験期間中に併用薬としてゾレドロン酸水和物の投与を受けていた。A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験では発現しなかった。

他の血管新生阻害薬において顎骨壊死が報告されており、本剤でもデノスマブの投与や既往歴の危険因子を有していた被験者ではあるが、顎骨壊死が発現していることから、添付文書で注意喚起する。

8）PPES

XL184-308 試験では、PPES の本剤群での発現割合は 43.8%で、エベロリムス群（5.9%）よりも高かった。A031203 試験の本剤群での発現割合は 42%で、スニチニブ群（33%）より高かった。Cabozantinib-2001 試験での発現割合は 62.9%であった。本剤投与での Grade 3 の PPES の発現割合は、XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験でそれぞれ 8.5%、7.7%及び 8.6%であった。

他の VEGFR-TKI と同様に、本剤投与では PPES が高頻度で認められたことから、添付文書で注意喚起する。ただし、投与中止に至った PPES の発現割合は低かったことから、定期的なモニタリング、用量調整（減量・休薬）及び支持療法により管理可能と考える。

9）蛋白尿

XL184-308 試験では、「蛋白尿」に分類される有害事象の本剤群での発現割合は 15.4%で、エベロリムス群（9.9%）より高かった。A031203 試験の本剤群での発現割合は 6.4%で、スニチニブ群（14%）より低かった。Cabozantinib-2001 試験での発現割合は 40.0%であった。いずれの試験でも発現した有害事象は蛋白尿のみで、多くが Grade 2 以下であった。
Cabozantinib-2001 試験では、蛋白尿の発現割合が XL184-308 試験及び A031203 試験よりも高かったが、1 例を除き蛋白尿を発現した被験者はいずれも用量調整により本剤の投与は継続可能であった。投与中止となった 1 例に発現した蛋白尿は重篤な事象ではなく、ネフローゼ症候群も発現しなかった。

VEGFR-TKI の副作用として腎機能への影響が知られており、本剤投与でも蛋白尿が発現している。腎機能障害に関する有害事象については、定期的な検査によりモニタリングすることで管理可能と考えられることから、添付文書で注意喚起する。なお、XL184-308 試験及び Cabozantinib-2001 試験では VEGFR-TKI の治療歴のある RCC 患者を対象としていることから、全身抗がん治療歴のない RCC 患者を対象とした A031203 試験と比べて蛋白尿の発現割合が高かったと考えられる。

10）RPLS

RPLS は、RCC 患者を対象とした XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験では発現しなかった。しかしながら、本剤の他の癌種を対象とした試験で発現（0.5%未満）しており、他の VEGF シグナル伝達経路阻害薬の重要な有害事象として知られていることから、本剤でも添付文書で注意喚起する。

11）下痢

XL184-308 試験では、「下痢」に分類される有害事象の本剤群での発現割合は 75.2%であり、エベロリムス群（29.5%）より高かった。A031203 試験の本剤群での発現割合は 73%で、スニチニブ群（54%）より高かった。Cabozantinib-2001 試験での発現割合は 60.0%であった。本剤投与での Grade 3 以上の有害事象は、XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験でそれぞれ 13.3%、10%及び 8.6%に発現したが、Grade 4 以上の有害事象は発現しなかった。XL184-308 試験では本剤群の 2.1%が重篤な有害事象と判断された。

他の VEGFR-TKI と同様に、本剤投与では下痢が高頻度で認められたことから、添付文書で注意喚起する。ただし、投与中止に至った下痢の発現割合は低かったことから、定期的なモニタリング、用量調整（減量・休薬）及び支持療法により管理可能と考える。

12）QT 延長

XL184-308 試験では、「QT 延長」に分類される有害事象の本剤群での発現割合は 0.6%で、エベロリムス群（0.3%）と同程度でいずれも低かった。本剤群で発現した有害事象は心電図 QT 延長のみであり、Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。A031203 試験の本剤群での発現割合は 3.8%で、スニチニブ群（6.9%）よりも低かった。発現した有害事象はいずれも Grade 1 の心電図 QT 延長（3 例）であった。Cabozantinib-2001 試験では発現しなかった。

いずれの試験でもトルサード ド ポアントは報告されず、本剤で QT 延長が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

以上の ETM の結果を踏まえ、高血圧、下痢、PPES、消化管穿孔・瘻孔、出血性イベント、血栓塞栓性イベント（血栓塞栓症）、創傷治癒合併症、顎骨壊死、蛋白尿及び RPLS については、VEGFR-TKI 等の類薬で認められ、重篤な転帰に至る可能性がある有害事象又は継続的なモニタリングが必要と判断される有害事象と考え、本剤の添付文書で注意喚起する。

本剤投与に伴うこれらの臨床的に重要な有害事象の管理については、2.5.6.3.2 項で考察する。

2.5.5.3.7 その他の医学的に問題となる有害事象

1）肝障害

VEGFR-TKI では共通して、肝酵素（トランスアミナーゼ及びビリルビン）の上昇が発現割合の高い有害事象として報告されており、ときに致死的な薬物性肝障害もみられる。

XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験で発現した肝障害に関する有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.5（13）1）項に示した。

XL184-308 試験では、肝障害に関連する有害事象の本剤群での発現割合は 1.5%と低く、Grade 3 以上の有害事象は、Grade 3 の腹水及び Grade 4 の胆汁うっ滞性肝炎（各 1 例）であった。有害事象として報告された肝機能検査値異常で発現割合が 10%以上であった検査値異常は、本剤群で AST 増加（18.4%）及び ALT 増加（16.9%）であり、エベロリムス群では認められなかった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合はいずれの投与群でも低かった。

A031203 試験では、肝障害に関連する有害事象として、本剤群で胆嚢痛が 1 例に発現し、胆嚢痛は重篤な有害事象と判断されたが本剤との因果関係は否定された。また、本剤群で solicited AEs として報告された AST 増加、ALT 増加及び血中ビリルビン増加の発現割合はそれぞれ 60%、55%及び 14%で、いずれもスニチニブ群（それぞれ 31%、28%及び 6.9%）より高かった。unsolicited AEs では、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加の発現割合が 13%で、スニチニブ群（13%）と同程度であった。

Cabozantinib-2001 試験では、ETM の「肝毒性」に分類される有害事象は、2 例（5.7%）に発現した肝胆道系疾患のみであった。いずれの事象も Grade 1 であった。有害事象として報告された肝機能検査値異常で発現割合が 10%以上であった検査値異常は、AST 増加（25.7%）及び ALT 増加（20.0%）で、Grade 3 以上の検査値異常は各 1 例に認められた AST 増加及び ALT 増加のみであった。

以上より、肝障害に関する有害事象については、定期的な検査によりモニタリングすることで管理可能と考えられ、添付文書で注意喚起する。

2）腎障害

腎障害については、mTOR 阻害剤投与時に、頻度はそれほど高くないが、ときに致命的となる症例が報告されている。また、他の VEGFR 標的薬でも重症度（Grade）は低いものの腎障害が報告されている[5]。

XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験で発現した腎障害に関する有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.5（13）2）項に示した。

XL184-308 試験では、腎障害に関連する有害事象の本剤群での発現割合は 1.2%で、エベロリムス群（4.7%）よりも低かった。本剤群では、Grade 3 の有害事象は腎不全及び急性腎前性腎不全が各 1 例に発現したが、Grade 4 以上の有害事象は発現しなかった。腎不全は重篤な有害事象と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。

A031203 試験では、腎障害に関連する有害事象として、本剤群で発現した急性腎不全及び慢性腎不全の発現割合はそれぞれ 6.4%及び 2.6%であった。Grade 3 以上の急性腎不全は 4 例に発現し、さらに別の 1 例にコード化されていない Grade 3 の急性腎不全が発現した。本剤群で発現した Grade 3 以上の急性腎不全はいずれも重篤な有害事象で、このうち 2 例に発現した有害事象（Grade 3 及び Grade 5）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。急性腎不全の発現に影響を及ぼした可能性のある要因で最も多かったのは脱水であった。Grade 3 以上の慢性腎不全は 1 例に発現した。本事象は Grade 3 で、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断された。Grade 4 以上の有害事象は発現しなかった。

Cabozantinib-2001 試験では、ETM の「腎不全」に分類される有害事象は発現せず、有害事象として血中クレアチニン増加が報告されたのは 1 例（Grade 2）のみであった。

以上より、蛋白尿の項（2.5.5.3.6 項参照）で記載したとおり、腎機能障害に関する有害事象については、定期的な検査によりモニタリングすることで管理可能と考えられ、添付文書で注意喚起する。

3）甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症は、他の VEGFR-TKI でも比較的よくみられる有害事象である。

XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験で発現した甲状腺機能低下症に関する有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.5（13）3）項に示した。

XL184-308 試験では、甲状腺機能低下症の本剤群での発現割合は 23.0%であり、エベロリムス群（0.9%）よりも高かったが、本剤群では Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。

A031203 試験では、甲状腺機能低下症の本剤群の発現割合（23%）は、スニチニブ群（5.6%）よりも高かったが、本剤群では Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。

Cabozantinib-2001 試験では、甲状腺機能低下症の発現割合は 14.3%で、いずれも Grade 2 以下であり、Grade 3 以上の有害事象は発現しなかった。

本剤で認められた甲状腺機能低下は、他の VEGFR-TKI と同様であった[6]が、その作用機序は明らかにされていない。甲状腺機能低下症は、本剤投与で Grade 3 以上の有害事象は発現しなかったが、高頻度に発現していることから、添付文書で注意喚起する。

4）悪性腫瘍

本剤の非臨床のがん原性試験で、副腎髄質において良性褐色細胞腫の単独又は悪性褐色細胞腫との複合発現の発現頻度の上昇が認められた（2.6.6.5 項参照）。

XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験で発現した悪性腫瘍に関する有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.5（13）4）項に示した。

「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）」に該当する有害事象の発現割合は、XL184-308 試験では本剤群（13%）とエベロリムス群（11%）は同程度であった。複数例に発現した有害事象は、本剤群では腎細胞癌、骨転移、脊椎転移、中枢神経系転移、遠隔転移を伴う腎細胞癌、腎癌、皮膚乳頭腫及び腫瘍疼痛であった。A031203 試験では、本剤群及びスニチニブ群いずれの投与群でも各 1 例に腫瘍疼痛（治験薬との因果関係が否定された有害事象）が発現した。Cabozantinib-2001 試験では、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）」に該当する有害事象の発現割合は 17.1%で、発現した有害事象は、癌疼痛（5 例）、腎細胞癌（2 例）、腫瘍疼痛（1 例）であった。このうち、Grade 3 以上の有害事象は腎細胞癌（2 例）であった。

いずれの試験でも、原疾患である腎細胞癌に関連する事象（様々な臓器への転移を含む）が多かった。

2.5.5.4 臨床検査値異常

XL184-308 試験、Cabozantinib-2001 試験及び XL184-014 試験の臨床検査値の評価結果の詳細を 2.7.4.3 項に示した。主に 2.7.4.1.1.2（3）項に示す臨床検査項目を評価した。XL184-308 試験については、PFS の主解析時（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）の結果を示した。

1）血液学的検査及び血液生化学検査

XL184-308 試験では、20%以上の被験者で認められた血液学的検査値異常及び血液生化学検査値異常の項目は、本剤群とエベロリムス群でほぼ同じで、本剤群の大部分の検査値異常は Grade 1 又は Grade 2 であった。本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液学的検査値異常（発現割合が 10%以上）は、リンパ球数減少、白血球数減少及び好中球数減少で、血液生化学検査値異常（発現割合が 10%以上）は、リン酸塩減少、マグネシウム減少及びアルブミン減少であった。

Cabozantinib-2001 試験で認められた血液学的検査値異常及び血液生化学検査値異常は、大部分が Grade 1 又は Grade 2 であった。本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液学的検査値異常（発現割合が 10%以上）は、リンパ球数減少で、血液生化学検査値異常（発現割合が 10%以上）は、リン酸塩減少、リパーゼ増加及びアミラーゼ増加であった。

XL184-014 試験では、錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者で、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液学的検査値異常（発現割合が 20%以上）は、好中球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少及び血小板数減少であった。また、血液生化学検査値異常（発現割合が 10%以上）は、リン減少、リパーゼ増加、カルシウム減少、グルコース増加、カリウム減少及びナトリウム減少であった。

他の VEGFR-TKI で膵炎及び膵酵素（リパーゼ及びアミラーゼ）増加の有害事象が報告されており、本剤でも認められている。Cabozantinib-2001 試験では 1 例に本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として膵酵素増加が報告されている。膵炎が発現した場合には重大な転帰に至る可能性があることから、膵炎、アミラーゼ増加又はリパーゼ増加について添付文書で注意喚起する。

2）肝機能検査

XL184-308 試験で、肝機能検査値異常として、本剤群で AST 増加、ALT 増加、ALP 増加及びビリルビン増加が認められた被験者の割合（それぞれ 74%、68%、35%及び 11%）は、いずれもエベロリムス群（それぞれ 40%、32%、29%、1.6%）より高かったが、いずれの検査値異常もほとんどが Grade 2 以下であった。これらの検査値異常で、本剤群で CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した被験者の割合は 10%未満であった。薬物性肝障害のスクリーニング基準に合致した被験者は本剤群で 2 例に、エベロリムス群で 1 例に認められた。本剤群の 2 例は、いずれの被験者も治験薬投与以外の要因（肝毒性を生じる可能性のある薬剤の併用及び胆道閉塞を伴う膵臓疾患の悪化等）を有していた。Hy’s Law の基準に合致した被験者はいなかった。

Cabozantinib-2001 試験で、肝機能検査値異常として、本剤投与後に AST 増加、ALT 増加、ALP 増加及び総ビリルビン増加が認められた被験者の割合（それぞれ 77.1%、68.6%、57.1%及び 14.3%）は、いずれも XL184-308 試験の本剤群と同様であった。本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した肝機能検査値異常（発現割合が 10%以上）は、ALT 増加及び AST 増加であった。薬物性肝障害のスクリーニングで、Hy’s Law の基準に合致した被験者はいなかった。また、基準値上限の 3 倍を超える ALT 又は AST かつ

基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビンに加え、基準値上限の 2 倍以上の ALP が認められた被験者もいなかった。

XL184-014 試験の錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者（26 例）では、本剤投与後に AST 増加、ALT 増加、ALP 増加及びビリルビン増加が認められた被験者の割合（それぞれ 92.3%、96.2%、46.2%及び 23.1%）は、いずれも XL184-308 試験の本剤群よりも高かった。Grade 3 以上の異常が認められた被験者は、ALT 増加 3 例及び AST 増加 1 例であった。これらの検査で、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した被験者の割合も、XL184-308 試験より全般的に高かった。薬物性肝障害のスクリーニングで、Hy's Law の基準に合致した被験者はいなかった。1 例に基準値上限の 3 倍を超える ALT 又は AST かつ基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビンに加え、基準値上限の 2 倍以上の ALP が認められた。本被験者はベースライン時に肝臓への転移を有しており、肝臓機能検査結果の評価日に RECIST version 1.0 に基づき PD と判定されて投与中止となった被験者であったため、肝機能検査値異常は病勢の進行が原因であり、本剤による薬物性肝障害ではないと判断した。

3）腎機能検査

XL184-308 試験では、腎機能検査値異常として、本剤群で血清クレアチニン増加が認められた被験者の割合は 58%であり、エベロリムス群（71%）より低く、ほとんどが Grade 2 以下であった。本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した被験者は3.6%であった。薬剤性腎障害のスクリーニング基準に 1 つでも該当した被験者は少なく、これらの被験者の腎機能低下の要因としては、下痢又は食欲不振による脱水及び造影剤によるネフロン毒性の可能性が考えられ、本剤投与によるものではないと結論付けた。

Cabozantinib-2001 試験では、本剤投与後にクレアチニン増加が認められた被験者の割合は、94.3%であったが、Grade 3 又は Grade 4 のクレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）したクレアチニン増加は 1 例のみであった。規定した血清クレアチニン増加の基準（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満、クレアチニンクリアランスがベースライン時の 0.5 倍以下、又は血清クレアチニンが基準値上限の 3 倍以上及びベースライン時の 2 倍以上）に 1 つでも該当した被験者は、4 例（11.4%）であった。

XL184-014 試験では、錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者で、Grade 3 以上の血清クレアチニン増加は認められなかった。

4）甲状腺機能検査

XL184-308 試験では、甲状腺刺激ホルモン（TSH）及び遊離サイロキシン（FT4）のベースライン値が正常であった被験者のうち、ベースライン後の TSH が高値、FT4 が正常値（無症候性の甲状腺機能低下症）を示した被験者の割合は、本剤群で 64%で、エベロリムス群（8%）よりも高かった。また、ベースライン後の TSH が高値、FT4 が低値（臨床的甲状腺機能低下症の疑い）を示した被験者の割合は、本剤群で 8%、エベロリムス群で 0.5%であった。エベロリムス群ではベースライン後の FT4 が欠測であった被験者が多かったが、その理由として、治験実施計画書でスクリーニング後は TSH が正常範囲外であった場合にのみ FT4 を測定することが規定されていたためと考えられる。

Cabozantinib-2001 試験では、35 例中 28 例（80.0%）で本剤投与後の TSH が高値を示したが、うち 27 例（77.1%）では本剤投与後の FT4 が正常値であった。

XL184-014 試験の RP2D（60 mg）を投与した被験者では、ベースライン後の TSH が基準範囲を超えた被験者の割合は 96.2%であった。

2.5.5.5 心電図

XL184-308 試験、Cabozantinib-2001 試験、XL184-014 試験及び MTC 患者を対象とした XL184-301 試験の心電図検査結果の詳細を 2.7.4.4.3 項に示した。

XL184-308 試験では、本剤群で医師判定により 3 例（0.9%）で Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）の平均値が 500 msec を超えたが、中央判定機関によるレビューで QTcF の平均値が 500 msec を超えた被験者はいなかった。

Cabozantinib-2001 試験では、本剤投与後に QTcF が 500 msec を超えた被験者及びベースラインからの QTcF の変化量が 60 msec を超えた被験者はいずれもいなかった。

XL184-014 試験の錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者では、2 例に心電図異常が発現したが、いずれも Grade 1 であり、問題となる心電図異常は認められなかった。

MTC 患者を対象とした XL184-301 試験では、本剤 140 mg 又はプラセボを盲検下で投与し、QT 評価を行った。その結果、本剤投与開始後 4 週以内に QTcF がベースラインから 10～15 msec の範囲で延長し、軽度から中等度の QTc 間隔延長が認められる可能性が示唆された。また、本剤群ではわずかに徐脈の傾向がみられたが、心電図波形及び心調律に臨床的に問題となる徴候は認められなかった。本剤群の 3 例に QTcF の異常値が報告されたが、500 msec を超える QTcF が報告された被験者はいなかった。また、本剤群で突然死及び死亡 NOS が各 1 例に報告されたが、1 例（突然死）では QTcF の異常値は認められず、1 例（死亡 NOS）では QTcF の異常値（ベースラインからの変化量：30 超～60 msec）が報告されたものの、QTc に関連する有害事象は報告されておらず、本剤の用量を減量することなく投与を継続した。

2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.6.1 内因性要因

内因性要因が本剤の安全性に及ぼす影響を検討するため、評価試験 4 試験のうち、RCC 患者を対象とした海外試験（XL184-308 試験及び A031203 試験）での有害事象及び ETM の発現状況を、性別、年齢、人種、体重及びベースライン時の ECOG PS の因子別に部分集団解析を実施した。結果の詳細を 2.7.4.5.1 項に示した。

XL184-308 試験では、性別、体重及びベースライン時の ECOG PS の部分集団で顕著な差は認められなかった。年齢別では、貧血の発現割合は 65 歳未満と比較して 75～84 歳で高く（65 歳未満 12%、65～74 歳 22%、75～84 歳 35%）、PPES の発現割合は 65 歳未満と比較して 75～84 歳（65 歳未満 45%、65～74 歳 42%、75～84 歳 23%）で低かったが、75～84 歳の被験者が相対的に少なかったことが影響している可能性があると考えられた。

A031203 試験では、いずれの因子でも対象被験者の少ない部分集団があり、有害事象及び ETM の発現状況の検討には制限があったものの、部分集団間での発現割合は概ね同程度であった。

なお、人種については XL184-308 試験及び A031203 試験のいずれの試験でも大部分の被験者が白人（XL184-308 試験：本剤群 82%、エベロリムス群 80%、A031203 試験：本剤群 88%、スニチニブ群 96%）であり、他の人種の被験者が少なかったため、人種別の安全性について意味のある結論は得られなかったが、利用可能なデータからは、人種間で安全性に違いは認められなかった。

海外で実施した 2 試験において、内因性要因による臨床的に重要な安全性上の問題は認められなかったことから、これらの要因で用量調整の必要性はないと考える。

2.5.5.6.2 外因性要因

外因性要因が本剤の安全性に及ぼす影響を検討するため、XL184-308 試験での有害事象及び ETM の発現状況を、抗がん剤による前治療数別に解析した（2.7.4.5.2.1 項参照）。その結果、XL184-308 試験では、有害事象及び ETM の発現割合に、抗がん剤による前治療数別で顕著な差は認められなかった。したがって、抗がん剤の前治療数の違いによる安全性への影響はないと考えられた。

2.5.5.6.3 肝機能障害患者

肝機能障害を有する被験者を対象に実施した XL184-003 試験〔2.7.4.5.1.6（1）項参照〕では、肝機能の正常な被験者と比較して、軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害を有する被験者でカボザンチニブの C_{max} への影響は認められなかったが、AUC がそれぞれ 81%及び 63%増加した。したがって、軽度及び中等度の肝障害のある患者では本剤の曝露量が増加する可能性があるため、投与に際しては安全性に注意する必要があることから、添付文書で注意喚起する。

重度の肝障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

2.5.5.6.4 腎機能障害患者

腎機能障害を有する被験者を対象に実施した XL184-017 試験〔2.7.4.5.1.6（2）項参照〕では、軽度又は中等度の腎機能障害患者のカボザンチニブの C_{max} 及び AUC は、腎機能の正常な被験者と比較して、臨床的に意味のある差は認められなかった。したがって、安全性に対して、軽度又は中等度腎機能障害による臨床的に重要な影響はないと考えられた。

重度の腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

2.5.5.6.5 薬物相互作用

薬物相互作用に関する臨床薬理試験の要約及び詳細を2.7.2.2.8項及び2.7.4.5.3項に示した。

本剤は、主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。本剤と CYP3A4 の強力な阻害剤との併用によりカボザンチニブの血漿中曝露量が増加する可能性がある。また、本剤と CYP3A4 の強力な誘導剤との併用によりカボザンチニブの血漿中曝露量が減少する可能性がある。

したがって、CYP3A4 の強力な阻害剤及び誘導剤を併用する場合には、リスク増加及び効果減弱に注意する必要があるため、添付文書で注意喚起する。

2.5.5.6.6 妊娠及び授乳時の使用

本申請時点で妊婦及び授乳婦を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。妊娠中及び授乳中の女性に本剤を投与した臨床データはなく、本剤の乳汁中への移行については不明である。

2.5.5.6.7 過量投与

本申請の評価試験のうち、RCC 患者を対象とした試験で過量投与した症例は、XL184-308 試験の 1 例（本剤投与開始後の 5 日間、1 日用量を 180 mg として服用）のみであった。本過量投与例に、過量投与後 30 日以内の本剤との因果関係が否定できない有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.6.8 薬物乱用

本剤と同種の薬物で依存性を引き起こす傾向を示すエビデンスはなく、本剤に対する依存性の発現を示唆する所見は認められていない。

2.5.5.6.9 離脱症状及び反跳現象

本剤の投与中止後の疾患又は臨床バイオマーカーに及ぼす影響を評価するための臨床データは得られていない。

2.5.5.6.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に及ぼす本剤の影響を評価するための試験は実施していない。

2.5.5.7 市販後データ

本剤は、カプセル剤として 2012 年 11 月に米国、2014 年 3 月に欧州（中央審査方式）にて、錠剤として 2016 年 4 月に米国、2016 年 9 月に欧州（中央審査方式）にて販売承認を取得し、2018 年 11 月現在約 40 の国と地域で承認されている。最新の定期的安全性最新報告（PSUR）（調査単位期間 : 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）における製造販売後の出荷数量に基づく推定曝露は、両剤型あわせて 15,763 例であった。

当該調査単位期間中に新たな特定されたリスク及び潜在的なリスクは認められなかった。当該調査単位期間中に得られた情報は、本剤の既知の安全性プロファイルと一致しており、現在のリスク最小化活動は適切で、安全性に関する新たな問題は認められなかった。

2.5.5.8 安全性のまとめ

本剤の安全性は、主に、海外の RCC 患者を対象とした XL184-308 試験及び A031203 試験で検討し、日本人の安全性については、日本人 RCC 患者を対象とした Cabozantinib-2001 試験及び日本人固形がん患者を対象とした XL184-014 試験の結果に基づき検討した。

本剤投与での主な有害事象（発現割合が 20%以上）は、XL184-308 試験での本剤群では、下痢、疲労、悪心、食欲減退、PPES、高血圧、嘔吐、体重減少、便秘、味覚異常、甲状腺機能低下症、咳嗽、口内炎、発声障害、背部痛、呼吸困難、貧血、粘膜の炎症で、エベロリムス群で発現した主な有害事象と同様であった。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は、

エベロリムス群よりも本剤群で高かったが、病勢の進行以外の理由による死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、両投与群で大きな違いはなかった。

A031203 試験での本剤群の主な有害事象も、XL184-308 試験よりも AST 増加、ALT 増加、血小板数減少等の臨床検査値の有害事象が多くみられた以外は同様であり、スニチニブ群で発現した主な有害事象と同様であった。A031203 試験で臨床検査値に関する有害事象が多くみられた理由として、A031203 試験は NCI-CTEP 主導の臨床試験であることから、XL184-308 試験とは異なる方法を用いて有害事象を収集したことが考えられる。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合、病勢の進行以外の理由による死亡、その他の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、両投与群で大きな違いはなかった。

Cabozantinib-2001 試験での本剤の主な有害事象は、XL184-308 試験の本剤群よりも発現割合の高い有害事象も認められたが、XL184-308 試験の発現状況と概ね同様であった。本剤投与との因果関係が否定できない死亡はなく、その他の重篤な有害事象の発現割合も XL184-308 試験と大きな違いはなかった。

XL184-014 試験の本剤の錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者では、対象患者、患者背景及び試験方法の違いもあり、有害事象の発現割合及び重症度が RCC 患者を対象とした試験よりも高かったものの、発現した有害事象の種類は同様であり、これらの試験と本質的な違いはないと考えられた。

有害事象により本剤の投与を中止した被験者の割合は、XL184-308 試験、A031203 試験、Cabozantinib-2001 試験及び XL184-014 試験ではそれぞれ 13.0%、21%、5.7%及び 15.4%であり、投与期間が違うものの Cabozantinib-2001 試験では低かった。本剤の用量を減量した被験者の割合は約 65%～85%、本剤を休薬した被験者の割合は約 75%～95%と、多くの被験者が用量調整を行ったが、有害事象により本剤の投与を中止した被験者は少ないことから、用量調整により多くの有害事象は管理可能と考える。

さらに、VEGFR-TKI 等の類薬との関連が認められており、重篤な転帰に至る可能性がある事象又は継続的なモニタリングが必要と判断される臨床的に重要な有害事象として、消化管穿孔・瘻孔、出血性イベント（Grade 3 以上）、血栓塞栓性イベント（血栓塞栓症）、創傷治癒合併症、高血圧、顎骨壊死、PPES、下痢、蛋白尿を含む腎障害及び肝障害が本剤投与でも認められた。これらの事象については、本剤投与に際して十分な注意喚起が必要である。

以上より、安全性を評価した試験で発現した有害事象は概ね同様であり、治療ラインによって特定の事象の発現頻度が上昇するという傾向は認められず、前治療の有無による本剤の安全性に特記すべき違いはないと考える。日本人患者においても非日本人患者と比べて特に問題となる安全性上の懸念はないと考える。また、本剤の安全性プロファイルは、他の VEGFR-TKI[7][8]と同様であり、本剤で新たに問題となる安全性シグナルは認められなかった。

2.5.5.9 参考文献

[1] Qi WX, Sun YJ, Tang LN, Shen Z, Yao Y. Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2014;89(3):394-403.

[2] Qi WX, Tang LN, Sun YJ, He AN, Lin F, Shen Z, Yao Y. Incidence and risk of hemorrhagic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors: an up-to-date meta-analysis of 27 randomized controlled trials. Ann Oncol. 2013;24(12):2943-52.

[3] Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. J Clin Oncol. 2010;28(13):2280-5.

[4] Qi WX, Min DL, Shen Z, Sun YJ, Lin F, Tang LN, He AN, Yao Y. Risk of venous thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2013;132(12):2967-74.

[5] Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. Acta Oncol. 2009;48(1):9-17.

[6] Torino F, Corsello SM, Longo R, Barnabei A, Gasparini G. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2009;6(4):219-28.

[7] Ravaud A. Treatment-associated adverse event management in the advanced renal cell carcinoma patient treated with targeted therapies. Oncologist. 2011;16 Suppl 2:32-44.

[8] Eisen T, Sternberg CN, Robert C, Mulders P, Pyle L, Zbinden S, Izzedine H, Escudier B. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. J Natl Cancer Inst. 2012;104(2):93-113.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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。RCC の組織型及びステージ分類の定義について、国内外（日本と欧米）で大きな差異はない（2.5.1.3.1 項参照）。

症状は通常後期まで出現せず、症状がみられた時点で腫瘍は既に拡大し転移している可能性がある。腫瘍の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、転移部位及びその範囲に応じた合併症がみられる。転移による症状には、気道狭窄、静脈血栓塞栓症、骨痛、SRE 等があり、さらに、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（QOL）に影響を及ぼす。進行 RCC 患者では疾患の経過中に、骨、肝臓、脳への転移をきたすこともあり、特にこれらへの臓器転移をきたした患者においては予後不良であることが報告されている（2.5.1.3.3 項及び 2.5.1.3.4 項参照）。

2.5.6.1.2 現行の治療

RCC に対する現行の治療選択肢は複数あるものの、以下の問題点が存在する（2.5.1.3.3 項及び 2.5.1.3.4 項参照）。

- 既存の治療薬に対する耐性がみられ、生命予後の改善が不十分である。
- RCC に対する既承認薬は複数存在するものの、これらの薬剤の大半は、PFS の延長効果に基づいて承認されている。これらには、プラセボ又は IFN を対照薬とした検証試験による承認も含まれ、検証試験において標準的治療薬に対して臨床的ベネフィットを示した薬剤は少ない。
- RCC 患者の生命予後はリスク分類によって大きく異なる。検証試験でどのリスク分類において優位な結果が示されたのかを踏まえ、治療レジメンを選択する必要がある。
- QOL 低下及び予後不良に関連する臓器転移を有する RCC 患者に対して有効な薬剤が乏しい。

2.5.6.2 ベネフィット

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。

二次治療以降の全リスク分類の進行 RCC 患者を対象とした XL184-308 試験（海外第 3 相試験）、一次治療の中・高リスク分類の進行 RCC 患者を対象とした A031203 試験（海外第 2 相試験）、日本人の進行 RCC 患者を対象とした Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）に基づき、本剤の臨床的ベネフィットを検討した。

2.5.6.2.1 有効性の結果及びベネフィットの考察

（1）二次治療以降の治療薬としての有効性

XL184-308 試験では、全身治療歴のある進行 RCC 患者において、標準的治療薬と比較して PFS、OS、ORR のすべてにおいて統計学的に有意な改善を示した。進行 RCC の治療薬として承認された薬剤は複数存在するが、PFS、OS、ORR のすべてで有意な改善を示した薬剤は本剤のみである。また、全リスク分類の RCC 患者において、一貫して同等のベネフィットを示した。この検証試験成績に基づき、本剤はこれらの患者に対して臨床的ベネフィットを有し、新規の治療選択肢になり得ると考える。

本剤は、標準的治療薬であるエベロリムスに対して統計学的有意に PFS を延長した。

主要評価項目である IRC 判定による PFS について、エベロリムス群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められた。層別因子で調整したハザード比は 0.59〔95%CI：0.46～0.76、p<0.001（両側層別ログランク検定）〕であり、PD 又は死亡のリスクが 41%減少した。Kaplan-Meier 法により推定された PFS の中央値は本剤群で 7.4 ヵ月、エベロリムス群で 3.8 ヵ月であり、中央値の差は 3.6 ヵ月と推定された。Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存率を推定した結果、6 ヵ月無増悪生存率は本剤群で 55%、エベロリムス群で 34%と推定され、12 ヵ月無増悪生存率は本剤群で 29%、エベロリムス群で 15%と推定された。

また、医師判定による PFS 等の一連の感度分析でも同様の結果を示しており、主解析の結果の頑健性が示されたと考える。

PFS は、臨床試験ではランダム化又は治験薬の初回投与日から PD 又は死亡のいずれか早い方までの期間と定義されることから、実臨床においては「病勢進行のため次治療の選択を考慮するまでの期間」の指標とみなすことができる。悪性疾患領域の治験においては OS が最も重要な有効性の評価項目と捉えられているものの、既承認薬と比較して OS を延長するが PFS が同程度の薬剤の場合は、次治療の開始を検討するまでの期間は既承認薬剤と同等ということを意味する。このことから、統計学的有意に PFS の延長を示す薬剤は実臨床において有用であると考える。

本剤は、標準的治療薬であるエベロリムスに対して統計学的有意に OS を延長した。

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〔最終解析時、ハザード比：0.67、95%CI：0.53～0.83、p=0.0003（両側層別ログランク検定）〕。また、本剤群で、一次治療薬として頻用されたスニチニブ又はパゾパニブの治療歴のみを有する患者集団におけるハザード比はいずれも 0.66 で、エベロリムス群と比較して死亡率が 34%低下した。このことは、治療抵抗性の患者層においても本剤の有効性が期待できることを示唆している。

OS は、生命予後の客観的な評価項目であることから、悪性疾患領域の臨床試験において最も信頼される有効性の評価項目である。一方で、OS は、一般的にクロスオーバーの有無や後続の治療の影響を受けるため、その解釈については慎重な考察が必要である。

本試験では、病勢進行後の投与群間のクロスオーバーは許容していない。また、本剤群では後続の抗腫瘍療法（主に VEGFR-TKI）を受けた患者がエベロリムス群よりも少なかったに

もかかわらず、エベロリムス群と比較して本剤群で有意な OS 延長が認められたことから、本剤群の OS 延長は後治療によってもたらされたものではないことが示唆された。

エベロリムスとアキシチニブはいずれも、VEGFR 標的療法による治療歴のある RCC 患者において OS の延長効果を示していない。一方、ニボルマブは、同様の患者集団において OS の延長効果を示したが、後治療の影響を受けない PFS では延長効果は示していない。これらの結果から、本試験において、本剤投与群が PFS と OS の両方で統計学的に有意な延長を示したことは、本剤の有効性の解析結果の頑健性を示しており、その意義は極めて大きいと考える。

本剤は、標準的治療薬であるエベロリムスに対して統計学的有意に高い ORR を示した。

IRC 判定に基づく ORR で、エベロリムス群と比較して統計学的に有意な改善が認められた〔本剤群 17%、エベロリムス群 3%、$p<0.001$（非層別カイ二乗検定）〕。この結果は、スニチニブによる治療歴のある患者を対象としたアキシチニブの ORR（11%）[1]と比較しても良好であった。

さらに、本剤群では標的病変の腫瘍サイズが縮小した患者の割合も高かった（本剤群 75%、エベロリムス群 48%）。IRC により最良総合効果が PD と判定された患者の割合は本剤群で 12%、エベロリムス群で 27%であり、高い腫瘍縮小効果が得られた。

実臨床において RECIST1.1 が用いられることは一般的ではないが、画像診断に基づく腫瘍縮小効果の評価は広く行われている。本試験では、エベロリムスに対する本剤の ORR の結果が、PFS 及び OS の結果と一貫しており、腫瘍縮小効果が生命予後延長のサロゲートマーカーとなり得ることが示唆された。このことは、実臨床において治療継続の意義を判断する上で重要であると考える。

本剤は、部分集団によらず一貫した有効性を示した。

IRC 判定による PFS の部分集団解析では、ほとんどの部分集団で、エベロリムス群と比較して本剤群で良好な結果（ハザード比 1 未満）が示され、全集団の結果と一致した。

リスク分類別では、低、中及び高リスクに関係なく、全リスク分類の患者において本剤の良好な有効性が示された。臓器転移についても、臓器転移の部位や数に関係なく本剤の有効性は良好であり、骨転移や肝臓転移を有する患者において生命予後のリスクを減らすことが示唆された。

二次治療以降を対象とした臨床試験では、通常、前治療の種類・数による有効性への影響がみられるが、本試験では、概ね前治療の種類・数に関係なく本剤の良好な有効性が示された。前治療として最も多く使用されたスニチニブの治療歴のある患者集団においては、二次治療薬であるアキシチニブ及びソラフェニブ[2]での PFS の約 2 倍の延長効果が示された。この結果は、臨床現場における二次治療薬選択時の根拠として重要であり、本剤が現行の治療で課題となっている耐性の問題を克服する治療薬となり得ると考える。

また、地域（北米、EU、アジア太平洋）に関係なく、本剤の有効性が示された。

OS 及び IRC 判定による ORR の部分集団解析でも同様の結果が得られた。