

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号	試験の相 デザイン	対象	治験薬の用法・用量 ^a	安全性解析対象例数 ^b	試験期間 ^c	実施医療機関 実施国（地域）	評価／参考 添付資料番号 報告書の種類
海外の RCC 患者を対象とした試験							
XL184-308	第 3 相 ランダム化 非盲検 実薬対照	VEGFR-TKI による 治療後に増悪した、 転移を有する進行 RCC 患者	・本剤（錠剤）60 mg 又はエベロ リムス（錠剤）10 mg を 1 日 1 回経口投与（連日投与）	本剤群：331 例 エベロリムス群：322 例	2013 年 8 月 8 日 ～2016 年 10 月 2 日	173 施設 （海外 25 カ 国）	評価 5.3.5.1-1 CSR
A031203	第 2 相 ランダム化 非盲検 実薬対照	全身治療歴のない、 局所進行性又は転移 を有する RCC 患者	・本剤（錠剤）60 mg を 1 日 1 回 経口投与（連日投与） ・スニチニブ（カプセル剤）50 mg を 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）	本剤群：78 例 スニチニブ群：72 例	2013 年 7 月 日～2017 年 1 月 13 日	77 施設 （米国）	評価 5.3.5.1-2 CSR
日本人 RCC 患者を対象とした試験							
Cabozantinib-2001	第 2 相 非盲検 単群	VEGFR-TKI による 治療後に増悪した、 日本人進行 RCC 患 者	・本剤（錠剤）60 mg を 1 日 1 回 経口投与（連日投与）	35 例	2017 年 12 月 13 日～2018 年 10 月 23 日	19 施設 （日本）	評価 5.3.5.2-1 CSR
日本人固形がん患者を対象とした試験							
XL184-014	第 1 相 非盲検 用量漸増 反復投与	標準治療に対して無 効又は標準治療法が ない日本人の進行性 又は転移を有する固 形がん患者	<u>用量漸増期</u> ・本剤〔カプセル剤（40、60、 80 mg）又は錠剤（40、60 mg）〕 を 1 日 1 回経口投与（連日投与） <u>NSCLC 拡大評価期</u> ・本剤（錠剤）60 mg を 1 日 1 回 経口投与（連日投与）	用量漸増期の被験者： 23 例 錠剤の RP2D（60 mg） を投与した被験者： 26 例	2011 年 3 月 28 日～2015 年 3 月 日	2 施設 （日本）	評価 5.3.5.4-1 CSR

CSR：総括報告書、NSCLC：非小細胞肺癌、OS：全生存期間、RCC：腎細胞癌、RP2D：第 2 相試験での推奨用量、VEGFR-TKI：血管内皮細胞増殖因子受容体型チロシンキナーゼ阻害剤

a 治験実施計画書で使用された含量の表記に関係なく、表内ではすべてのカボザンチニブ含有量を遊離塩基重量で表記した。

b XL184-014 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。

c 最初の被験者の登録日から OS の追加解析のデータカットオフ日まで（XL184-308 試験）、最初の被験者の登録日から OS の解析のデータカットオフ日まで（A031203 試験）、最初の被験者の同意取得日～CSR のデータカットオフ日（Cabozantinib-2001 試験）、最初の被験者のスクリーニング開始日から最後の被験者の最終評価日まで（XL184-014 試験）。

表 2.7.4.1-2 海外単剤投与試験併合解析に用いた試験の概要

試験番号 試験実施国（地域）	試験デザイン	対象	治験薬の用法・用量 ^a	安全性データセット (有害事象及び重篤な有害事象)	
				N ^b	データカットオフ日
第 1 相試験					
XL184-001 米国	非ランダム化非盲検 用量漸増ヒト初回投 与試験	MTC 患者の部分集団 を含む進行性の悪性腫 瘍患者	<u>間欠投与スケジュール</u> ・本剤（ボトル入り散剤）0.064～1.02 mg/kg（コホート 1～5）を単回投与した後 3 日間休薬。続いて、1 日 1 回 5 日間投与した後、9 日間休薬 ・本剤（ボトル入り散剤）2.05～9.22 mg/kg（コホート 6 ～9）を 1 日 1 回 5 日間投与した後、9 日間休薬 <u>連日投与スケジュール</u> ・本剤（ボトル入り散剤）140 mg（コホート 10）又は 212 mg（コホート 11）を 1 日 1 回投与 ・本剤（カプセル剤）140 mg（コホート 12 及び 99）又 は 200 mg（コホート 13）を 1 日 1 回投与	85 例	20 年 月 日
XL184-008 米国	非盲検 2 剤投与単一 シーケンス薬物相互 作用試験	RCC、DTC	・本剤（カプセル剤）140 mg を 1 日 1 回投与 ・ロシグリタゾン（錠剤）4 mg を Day 1 に 1 回、Day 22 に 1 回の計 2 回	40 例	20 年 月 日
第 2 相試験					
XL184-201 米国	非ランダム化非盲検 試験	GB	・A 群：本剤（カプセル剤）140 mg を 1 日 1 回投与 ・B 群及び C 群：本剤（カプセル剤）100 mg を 1 日 1 回投与	222 例	20 年 月 日
XL184-203 米国、他 4 カ国	RDT 試験	CRPC、卵巣癌、 NSCLC、HCC、黒色腫、 MBC、胃癌／GEJ 癌、 SCLC、膵癌	・本剤（カプセル剤）100 mg を 1 日 1 回投与（又はラン ダム化期にプラセボを 1 日 1 回投与）	526 例	20 年 月 日
	卵巣癌及び CRPC の 非ランダム化拡大試 験	CRPC、卵巣癌	・本剤（カプセル剤）100 又は 40 mg を 1 日 1 回投与	205 例	20 年 月 日

表 2.7.4.1-2 海外単剤投与試験併合解析に用いた試験の概要（続き）

試験番号 試験実施国（地域）	試験デザイン	対象	治験薬の用法・用量 ^a	安全性データセット (有害事象及び重篤な有害事象)	
				N ^b	データカットオフ日
XL184-205 米国、カナダ	ランダム化非盲検複 数レジメン試験	GB	<u>ランダム割付比 1 : 1 : 1 : 1</u> ・本剤（カプセル剤）20 mg を 1 日 1 回連日投与 ・本剤（カプセル剤）60 mg を 1 日 1 回連日投与 ・本剤（カプセル剤）100 mg を 1 日 1 回 2 週間投与後、 本剤（カプセル剤）40 mg を 1 日 1 回連日投与 ・本剤（カプセル剤）100 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬	19 例	20 年 月 日
第 3 相試験					
XL184-301 米国、EU、他 8 カ国	ランダム化プラセボ 対照二重盲検 比較試験	MTC	<u>ランダム割付比 2 : 1</u> ・本剤群：本剤（カプセル剤）140 mg を 1 日 1 回投与 ・プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回投与	本剤群：214 例、 プラセボ群：109 例	20 年 月 日 ^c
XL184-306 米国、他 3 カ国	ランダム化二重盲検 本剤 vs ミトキサント ロン+prednisone 比較 試験 [COMET-2]	CRPC	<u>ランダム割付比 1 : 1</u> ・A 群：本剤（錠剤）60 mg を 1 日 1 回投与及びミトキ サントロンプラセボ点滴を 3 週ごとに投与（最大 10 回）+経口 prednisone プラセボを 1 日 2 回投与 ・B 群：ミトキサントロン点滴（12 mg/m ² ）を 3 週ごと に投与（最大 10 回）+経口 prednisone（5 mg）を 1 日 2 回投与及び本剤プラセボを 1 日 1 回投与	A 群：60 例、 B 群：57 例	20 年 月 日
XL184-307 米国、EU、他 2 カ国	ランダム化二重盲検 本剤 vs prednisone 比 較試験 [COMET-1]	CRPC	<u>ランダム割付比 2 : 1</u> ・本剤群：本剤（錠剤）60 mg を 1 日 1 回投与+経口 prednisone プラセボを 1 日 2 回投与 ・prednisone 群：経口 prednisone（5 mg）を 1 日 2 回投与 +本剤プラセボを 1 日 1 回投与	本剤群：681 例、 prednisone 群：342 例	20 年 月 日
XL184-309 米国、EU、他 8 カ国	ランダム化二重盲検 プラセボ対照比較試 験 [CELESTIAL]	HCC	<u>ランダム割付比 2 : 1</u> ・本剤群：本剤（錠剤）60 mg を 1 日 1 回投与 ・プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回投与	本剤群：509 例、 プラセボ群：261 例	20 年 月 日

表 2.7.4.1-2 海外単剤投与試験併合解析に用いた試験の概要（続き）

試験番号 試験実施国（地域）	試験デザイン	対象	治験薬の用法・用量 ^a	安全性データセット （有害事象及び重篤な有害事象）	
				N ^b	データカットオフ日
XL184-401 オーストラリア、他 8 カ 国	ランダム化二重盲検 試験	MTC	<u>ランダム割付比 1 : 1</u> ・本剤（カプセル剤）140 mg 及びプラセボ（錠剤）を 1 日 1 回投与 ・本剤（錠剤）60 mg 及びプラセボ（カプセル剤）を 1 日 1 回投与	125 例	20 年 月 日 ^d

CRPC：去勢抵抗性前立腺癌、DTC：分化型甲状腺癌、EU：欧州連合、GB：神経膠芽細胞腫、GEJ：食道胃接合部、HCC：肝細胞癌、MBC：転移を有する乳癌、MTC：甲状腺髄様癌、NSCLC：非小細胞肺癌、RCC：腎細胞癌、RDT：ランダム化治療中止、SCLC：小細胞肺癌

XL184-308 試験については、表 2.7.4.1-1 を参照

a 治験実施計画書で使用された含量の表記に関係なく、表内ではすべてのカボザンチニブ含有量を遊離塩基重量で表記した。

b 併合解析では、本剤の投与を受けた被験者のみを対象とした。

c 維持投与期への移行が完了した日付を示した。

d XL184-401 試験の安全性データのデータカットオフ日は 20 年 月 日である。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

評価資料である4試験〔海外のRCC患者を対象とした試験（XL184-308試験及びA031203試験）、日本人RCC患者を対象とした試験（Cabozantinib-2001試験）、日本人固形がん患者を対象とした試験（XL184-014試験）〕で用いた安全性の評価方法を以下に示した。

（1）有害事象

有害事象とは治験薬が投与された被験者に生じるあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、必ずしも治験薬投与又は治験参加との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり有害事象とは、医薬品（治験薬を含む）が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、又は意図しない徴候（臨床的に問題となる臨床検査値の異常を含む）、症状若しくは病気のことであり、当該医薬品（治験薬を含む）との因果関係の有無は問わない。

有害事象には、新たに発現した事象及び既存の医学的状態の悪化が含まれる。

XL184-308試験では、同意取得から投与中止決定後30日までの期間に発現した有害事象を収集した。Cabozantinib-2001試験では同意取得から最終投与後30日まで又は後続の全身抗がん治療開始時のいずれか早い時点までの期間に発現した有害事象を収集した。XL184-014試験では同意取得から投与中止決定後30日までの期間に発現した有害事象を収集した。ただし、いずれの試験でも治験薬（又は試験手順）との因果関係が否定できない重篤な有害事象については、投与中止決定又は最終投与から30日を超えて発現した事象についても収集した。また、XL184-308試験及びCabozantinib-2001試験では、試験期間中のすべての死亡及び死因について収集した。有害事象の評価は、主に治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）として、治験薬の初回投与から投与中止決定後30日まで又は最終投与後30日までに発現した有害事象を評価した。

A031203試験は米国国立がん研究所（NCI）がん治療評価プログラム（CTEP）主導の臨床試験であることから、上記の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。予測される有害事象として、11の有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、下痢、心電図QT延長、疲労、高血圧、肺炎、好中球数減少、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び血小板数減少）を定義し、ベースライン時及び治験薬の投与サイクル（6週間）ごとに発現の有無及び重症度を収集した。安全性の解析では、これらの有害事象を「治験実施計画書に規定した有害事象〔solicited adverse events（AEs）〕」として、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。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については、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を必須とした。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以降に発現したunsolicited AEsをTEAEと定義し、主に初回投与から投与中止決定後30日までに発現したTEAEを評価した。

有害事象は、医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）第17.0版（XL184-308試験、A031203試験、XL184-014試験）及び第21.0版（Cabozantinib-2001試験）を用いて読み替えた。また、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）を用いて有害

事象の重症度を評価した。また、治験責任医師又は治験分担医師が有害事象と治験薬との関連性を判定した。本 2.7.4 項では、特に記載のない限り、TEAE を有害事象として示した。

(2) Event to Monitor (ETM)

XL184-308 試験、A031203 試験、Cabozantinib-2001 試験及び海外単剤投与試験（併合解析データ）では、以下を Event to Monitor（以下、ETM）として定義し、評価した。いずれも MedDRA 標準検索式（SMQ）、MedDRA 基本語（PT）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。各 ETM に含めた MedDRA PT を表 2.7.4.8-8 に示した。

Event to Monitor (ETM)	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

(3) 臨床検査

XL184-308 試験、Cabozantinib-2001 試験及び XL184-014 試験では、以下を含む臨床検査項目を評価した。臨床検査は主に中央測定機関で測定したが、臨床上必要な場合（有害事象の管理など）は、各実施医療機関で測定した。臨床検査値は、CTCAE 第 3.0 版（XL184-014 試験）、第 4.0 版（XL184-308 試験）及び第 4.03 版（Cabozantinib-2001 試験）を用いて評価し、臨床的に問題となる臨床検査値異常は有害事象として報告した。

臨床検査項目	各測定項目
生化学検査	アルブミン、カルシウム、クレアチニン、グルコース、マグネシウム、リン、カリウム、ナトリウム、リパーゼ、アミラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、総ビリルビン
血液学的検査	白血球数及び分画（好中球数、リンパ球数）、ヘモグロビン、血小板数、ヘマトクリット
尿検査	尿蛋白／クレアチニン比（UPCR）
甲状腺機能検査	甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離サイロキシン（FT4）

その他の測定項目は、各試験の総括報告書に示した。

また、尿蛋白／クレアチニン比（UPCR）の評価には以下の基準を用いた。

UPCR	Grade 1 : 0.15～1.0 mg/mg 以下（17.0～113.1 mg/mmol 以下） Grade 2 : 1.0 超～3.5 mg/mg 以下（113.1 超～395.9 mg/mmol 以下） Grade 3 : 3.5 mg/mg 超（395.9 mg/mmol 超）
------	--

UPCR＝尿蛋白／クレアチニン比

いずれの試験でもスクリーニング時の UPCR が 1 mg/mg 以下の被験者を登録対象とした。

A031203 試験では、臨床検査を定期的実施したが、その結果は臨床データベースに記録しなかった。臨床的に問題となる所見及び solicited AEs に関連する臨床検査値異常は、有害事象として報告した。

(4) バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

XL184-308 試験、Cabozantinib-2001 試験及び XL184-014 試験では、バイタルサイン〔血圧、脈拍数、呼吸数（XL184-308 試験及び Cabozantinib-2001 試験のみ）、体温〕、体重及び心電図を測定し、評価した。心電図検査は標準的な 12 誘導心電図検査を実施し、QT 間隔の評価では主な QT 補正式として Fridericia 法を用いた。臨床的に問題となる心電図異常が認められた場合は〔Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）>500 msec、ベースラインからの変化量 >60 msec など〕、追加で 2 回の測定を実施し 3 回の平均値で評価した。バイタルサイン、体重及び心電図に関連する臨床的に問題となる異常を有害事象として報告した。

A031203 試験では、バイタルサイン（血圧及び脈拍）を含む身体所見及び心電図の評価を定期的に行っていたが、その結果は臨床データベースに記録しなかった。臨床的に問題となる所見及び solicited AEs に関連するバイタルサイン、身体所見及び心電図の異常は、有害事象として報告した。

2.7.4.1.1.3 安全性の解析

海外の RCC 患者を対象とした試験（XL184-308 試験及び A031203 試験）、日本人 RCC 患者を対象とした試験（Cabozantinib-2001 試験）及び日本人固形がん患者を対象とした試験（XL184-014 試験）ではいずれも、治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析の対象とし、解析を行った。各試験の安全性解析対象例の内訳は表 2.7.4.1-1 に示した。

XL184-308 試験では、無増悪生存期間（PFS）の主解析時（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）、全生存期間（OS）の最終解析時（データカットオフ日：2015 年 12 月 31 日）及び OS の追加解析時（データカットオフ日：2016 年 10 月 2 日）の計 3 回、安全性の解析を実施した。本 2.7.4 項では、特に記載のない限り、安全性の最終解析として、OS の追加解析時の結果を示した。

A031203 試験では、2016 年 9 月 15 日（データカットオフ日）までに収集したデータを対象に安全性の解析を実施した。

Cabozantinib-2001 試験では、2018 年 10 月 23 日（データカットオフ日）までに収集したデータを対象に安全性の解析を実施した。

XL184-014 試験は、用量制限毒性（DLT）を評価した用量漸増期並びに最大耐量（MTD）及び第 2 相試験での推奨用量（RP2D）決定後の拡大評価期から構成された。安全性の解析では、用量漸増期の被験者及び錠剤の RP2D を投与した被験者の 2 つの集団別に結果を示した。

また、有害事象の部分集団解析として、XL184-308 試験及び A031203 試験において、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。

海外単剤投与試験の併合解析では、海外単剤投与試験 11 試験で本剤を投与したがん患者 3,017 例の安全性データを併合解析した。併合解析に用いた各試験の対象、本剤の用量、安全性解析対象例数及びデータカットオフ日を表 2.7.4.1-2 に示した。臨床的安全性評価では、人口統計学的特性、有害事象、副作用、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び ETM の解析結果を示した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 海外の RCC 患者を対象とした試験

(1) XL184-308 試験

ランダム化された 658 例のうち、本剤の投与を受けた 331 例及びエベロリムスの投与を受けた 322 例を安全性解析対象集団（Safety population）とした。

安全性の最終解析時（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。治験薬投与中止の主な理由は、進行 (PD) 及び臨床的増悪であった。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%（XL184-308 試験 Integrated Summary of Safety Table 1.1 参照）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（表 2.7.4.1-3 参照）。

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（表 2.7.4.8-1 及び表 2.7.4.8-2 参照）。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（表 2.7.4.8-3 参照）。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（表 2.7.4.1-4 参照）。

表 2.7.4.1-3 治験薬の曝露状況（XL184-308 試験：Safety population）

	Cabozantinib N=331	Everolimus N=322
Duration of exposure (weeks) ^a		
Mean (SD)	48.86 (35.749)	29.74 (28.106)
Median (range)	36.29 (1.1 - 160.6)	19.07 (0.9 - 139.9)
Average daily dose (mg/day) ^b		
Mean (SD)	43.25 (13.001)	8.32 (1.917)
Median (range)	42.84 (13.2 - 69.3)	9.07 (2.4 - 12.4)
Dose intensity (%) ^c		
Mean (SD)	72.08 (21.669)	82.81 (19.112)
Median (range)	71.40 (22.0 - 115.5)	89.82 (23.9 - 100.1)

Abbreviation: SD=standard deviation.

a Duration of exposure=(date of decision to discontinue study treatment – date of first dose + 1)/7.

b Sum of doses received (mg)/duration of exposure (days).

c Cabozantinib arm: dose intensity=100*(average daily dose [mg/day]/assigned dose level [mg/day]). Everolimus arm: dose intensity=100*(average daily dose [mg/day]/assigned dose level per investigator [mg/day]).

Source: XL184-308 試験 総括報告書補遺 2 Table 10

表 2.7.4.1-4 有害事象による治験薬の用量調整（減量又は休薬）
(XL184-308 試験：Safety population)

	Cabozantinib N=331	Everolimus N=322
Subjects with any dose modification due to adverse event, n (%)	266 (80)	204 (63)
Number of dose modifications due to adverse event		
n	266	204
Mean (SD)	2.0 (0.75)	1.4 (0.53)
Median (range)	2.0 (1 - 3)	1.0 (1 - 3)
Median (range) time to first dose modification (days) ^a	41.0 (2 - 532)	49.0 (5 - 878)
Median (range) time to second dose modification (days) ^a	61.0 (10 - 794)	64.0 (12 - 421)

Abbreviation: SD=standard deviation.

a Time to dose modification (reduction or interruption) is the arithmetic median among subjects with a dose modification (or with a second dose modification) from first dose until first (or second) dose modification. For this summary, dosing records are excluded where the dose level is higher than the most recent prior nonzero level.

Source: XL184-308 試験 総括報告書補遺 2 Table 14

(2) A031203 試験

ランダム化された 157 例のうち、本剤の投与を受けた 78 例及びスニチニブの投与を受けた 72 例を Safety population とした。

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（2.7.6.13.2.1 項参照）。投与期間の中央値は、本剤群で 6.5 カ月（範囲：0.2～28.7 カ月）、スニチニブ群で 3.1 カ月（範囲：0.2～25.5 カ月）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（表 2.7.4.1-5 参照）。

本試験では治験薬の用量に関するデータを投与サイクルごとに収集したため、用量調整に関するデータは限定的であった。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、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、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（表 2.7.4.1-6 参照）。

表 2.7.4.1-5 治験薬の曝露状況（A031203 試験：Safety population）

	Cabozantinib N=78	Sunitinib N=72
Duration of exposure (months) ^a		
Mean (SD)	9.4 (7.97)	5.7 (5.44)
Median (range)	6.5 (0.2, 28.7)	3.1 (0.2, 25.5)
Average daily dose (mg/day) ^b		
Mean (SD)	49.4 (11.17)	43.7 (26.78)
Median (range)	50.3 (19.6, 61.5)	44.7 (1.7, 245.5 ^c)
Dose intensity (%) ^{c, d}		
Mean (SD)	82.4 (18.62)	87.4 (53.56)
Median (range)	83.8 (32.6, 102.6)	89.4 (3.4, 490.9 ^c)

Abbreviations: qd=once daily; SD=standard deviation.

a Duration of exposure=(date of decision to discontinue study treatment – date of first dose + 1)/30.4375. For subjects still on study, duration of exposure=(data cut-off date – date of first dose +1)/30.4375.

b Average daily dose=total doses received (mg)/sum of duration of exposure (days) for each cycle.

c Outliers likely arise from idiosyncrasies in data collection in the sunitinib arm, as dose data were collected by cycle; sunitinib was administered qd for 4 weeks followed by a 2-week rest per cycle.

d Percent dose intensity of cabozantinib=100*(average daily dose mg/day)/(60 mg/day) and for sunitinib calculated as 100*(average daily dose mg/day)/(50 mg/day).

Source: A031203 試験 総括報告書 Table 36

表 2.7.4.1-6 治験薬の用量調整（減量又は休薬）（A031203 試験：Safety population）

	Cabozantinib N=78	Sunitinib N=72
Subjects with any dose modification, n (%) ^a	63 (81)	55 (76)
Subjects with any dose reduction, n (%)	36 (46)	25 (35)
Subjects with any dose interruption, n (%)	57 (73)	51 (71)

a Dose modifications include reductions and interruptions.

Source: A031203 試験 総括報告書 Table 37

2.7.4.1.2.2 日本人 RCC 患者を対象とした試験（Cabozantinib-2001 試験）

本剤の投与を受けた 35 例を安全性解析対象集団（Safety analysis set）とした。

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。投与中止の主な理由は PD（5 例）であった。有害事象により本剤の投与を中止した被験者は 2 例であった〔2.7.6.14.2.1（1）項参照〕。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（表 2.7.4.1-7 参照）。

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（表 2.7.4.8-4 参照）。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（表 2.7.4.8-5 参照）。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（表 2.7.4.1-8 参照）。

表 2.7.4.1-7 本剤の曝露状況 (Cabozantinib-2001 試験 : Safety analysis set)

	N=35
Duration of exposure to study drug (weeks)	
Mean (SD)	26.13 (10.347)
Median (range)	27.00 (5.1, 43.0)
Average daily dose (mg)	
Mean (SD)	30.60 (12.023)
Median (range)	26.02 (13.7, 60.0)
Dose intensity (%)	
Mean (SD)	51.00 (20.038)
Median (range)	43.36 (22.9, 100.0)

Abbreviation: SD=standard deviation.

Source: Cabozantinib-2001 試験 総括報告書 Table 12.a

表 2.7.4.1-8 有害事象による本剤の用量調整 (減量又は休薬)
(Cabozantinib-2001 試験 : Safety analysis set)

	N=35
Subjects with any dose modification due to AE, n (%)	32 (91.4)
Number of dose modification due to AE	
n	35
Mean (SD)	2.5 (2.01)
Median (range)	2.0 (0, 10)
Median (range) time to first dose modification due to AE (days)	25.0 (2, 87)
Median (range) time to second dose modification due to AE (days)	47.0 (21, 150)

Abbreviations: AE=adverse event; SD=standard deviation.

Source: Cabozantinib-2001 試験 総括報告書 Table 12.d

2.7.4.1.2.3 日本人固形がん患者を対象とした試験 (XL184-014 試験)

本試験に登録された 43 例のうち、全例が本剤の投与を受けた。43 例すべてを Safety population とした。

(1) 用量漸増期の被験者

用量漸増期全体で 23 例が本剤の投与を受け、DLT 評価期を完了した。有害事象により本剤の投与を中止した被験者の割合は 13.0%であった〔2.7.6.15.2.1 (1) 1) 項参照〕。

投与期間の中央値は 28.4 週 (範囲 : 4~156 週) であった。65%の被験者で、投与期間が 24 週を超えていた。本試験の用量漸増期では、各用量レベル (40、60 及び 80 mg) から 1 段階ずつ減量することとしたが、必要な場合は 2 段階以上の減量を許容した。ただし、最低用量は 20 mg とした。全体の相対用量強度の中央値は 67.3%であった。有害事象により本剤を減量した被験者の割合は 43.5%であり、初回の減量までの期間 (中央値) は、109 日であった。また、有害事象により本剤を休薬した被験者の割合は 82.6%であり、初回の休薬までの期間 (中央値) は 43 日であった (2.7.6.15.2.5 項参照)。

(2) 錠剤の RP2D (60 mg) を投与した被験者

本集団は、非小細胞肺癌 (NSCLC) 拡大コホートで本剤 60 mg の投与を受けた 20 例及び用量漸増期の錠剤 60 mg コホート 6 例の計 26 例であった。

有害事象により本剤の投与を中止した被験者の割合は 15.4%であった〔2.7.6.15.2.1 (1) 2) 項参照〕。投与期間の中央値は 16.7 週 (範囲 : 6~54 週) で、被験者の 57.7%で投与期間が

16 週を超えていた。本集団に含まれる 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。全体の相対用量強度の中央値は 53.4%であった（表 2.7.4.1-9 参照）。

有害事象により本剤を減量した被験者の割合は 80.8%であった。初回の減量までの期間（中央値）は 57.0 日であった（表 2.7.4.8-6 参照）。有害事象により本剤を休薬した被験者の割合は 100.0%であり、初回の休薬までの期間（中央値）は 35.5 日であった（表 2.7.4.8-7 参照）。

表 2.7.4.1-9 本剤の曝露状況

〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕

	Molecularly Defined NSCLC	
	Expansion N=20	All 60-mg Tablet Subjects ^a N=26
Duration of exposure (weeks), n (%)		
≤3	0	0
>3 to ≤8	0	1 (3.8)
>8 to ≤16	9 (45.0)	10 (38.5)
>16 to ≤24	6 (30.0)	6 (23.1)
>24	5 (25.0)	9 (34.6)
Mean (SD)	20.6 (12.40)	21.8 (13.50)
Median (range)	16.3 (8, 51)	16.7 (6, 54)
Time from initial dose to last dose (weeks)		
Mean (SD)	18.9 (12.88)	19.7 (13.66)
Median (range)	13.3 (4, 49)	13.8 (3, 50)
Relative dose intensity (%)		
Mean (SD)	54.8 (16.67)	55.4 (15.43)
Median (range)	52.5 (30, 98)	53.4 (30, 98)

Abbreviations: NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose; SD=standard deviation.

Exposure (weeks)=[(Date of decision to discontinue study treatment - date of first dose of study treatment) + 1]/7.

^a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.

Source: XL184-014 試験 総括報告書 Table 28

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 海外の RCC 患者を対象とした試験

(1) XL184-308 試験

ベースライン時の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-10 に示した。

投与群間で人口統計学的特性に偏りはみられなかった。65 歳以上が 40%、男性が約 75%であった。約 80%が白人であり、大部分の被験者が欧州及び北米地域で登録された（合計で約 85%）。いずれの投与群でも約 95%が、治験薬投与前の ECOG PS が 0 又は 1 であった。

表 2.7.4.1-10 ベースライン時の主な人口統計学的特性及びその他の特性
(XL184-308 試験 : Safety population)

Subject Characteristic	Cabozantinib N=331	Everolimus N=322
Age (years)		
Mean (SD)	61.6 (9.52)	61.3 (10.47)
Median	62.0	62.0
25th, 75th Percentiles	56.0, 68.0	55.0, 68.0
Min, Max	32, 86	31, 84
Age category (years), n (%)		
<65	197 (60)	193 (60)
≥65	134 (40)	129 (40)
65 to <75	107 (32)	93 (29)
75 to <85	26 (7.9)	36 (11)
≥85	1 (0.3)	0
Sex, n (%)		
Male	254 (77)	237 (74)
Female	77 (23)	84 (26)
Missing	0	1 (0.3)
Weight at baseline (kg)		
N	331	321
Mean (SD)	81.17 (17.289)	79.19 (16.981)
Median	79.15	77.50
25th, 75th Percentiles	70.00, 90.90	67.85, 90.00
Min, Max	48.1, 162.2	41.5, 144.8
Weight group at baseline, n (%)		
<60 kg	35 (11)	31 (9.6)
≥60 to ≤80 kg	137 (41)	148 (46)
>80 kg	159 (48)	142 (44)
Missing	0	1 (0.3)
Region, n (%)		
North America	119 (36)	118 (37)
Europe	167 (50)	151 (47)
Rest of World	45 (14)	53 (16)
Race, n (%)		
Asian	21 (6.3)	25 (7.8)
Black/African-American	6 (1.8)	3 (0.9)
White	270 (82)	258 (80)
Other ^a	34 (10)	35 (11)
Missing	0	1 (0.3)
ECOG Baseline Status ^b , n (%)		
0	165 (50)	152 (47)
1	151 (46)	148 (46)
2	6 (1.8)	9 (2.8)
Missing	9 (2.7)	13 (4.0)

Abbreviations: ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; SD=standard deviation.

^a Other races include American-Indian, Alaska Native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, not reported, and Other (including subjects who marked more than one race category).^b ECOG performance status based on pre-dose on Week 1 Day 1 data. Note that the entry criterion was Karnofsky performance status of ≥70% (equivalent to ECOG performance status of 0-1) prior to randomization.

Source: XL184-308 SCS Table 1.2

前治療歴（全身抗がん治療歴及び放射線療法歴）を表 2.7.4.1-11 に示した。

本剤群とエベロリムス群で前治療歴は同様であった。本試験では 1 ライン以上の血管内皮細胞増殖因子受容体型チロシンキナーゼ阻害剤（VEGFR-TKI）による治療歴を有する患者を

組み入れた。前治療として投与された VEGFR-TKI のうち最も多かったのはスニチニブであり（各投与群の 60%以上）、次いでパゾパニブ、アキシチニブ及びソラフェニブであった。前治療（全身抗がん治療）として投与された VEGFR-TKI 以外の薬剤は、ベバシズマブ、インターロイキン、インターフェロン、ニボルマブ及びアテゾリズマブ／MPDL3280A などであった（XL184-308 試験 総括報告書 Table 18 参照）。

表 2.7.4.1-11 前治療歴（全身抗がん治療歴及び放射線療法歴）
（XL184-308 試験：Safety population）

	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)
Prior systemic anticancer therapy	330 ^a (>99)	321 ^b (>99)
Prior radiation therapy	110 (33)	105 (33)
Number of prior systemic anticancer agents		
1	205 (62)	179 (56)
2	80 (24)	92 (29)
≥3	45 (14)	50 (16)

Abbreviations: CRF=case report form; CSR=clinical study report.

Further details of prior anticancer therapy are provided in XL184-308 CSR, Section 11.2.3.

a In addition, Subject [REDACTED] in the cabozantinib arm received prior treatment with interleukin and sunitinib, both of which were entered as local treatment on the CRF.

b In addition, Subject [REDACTED] in the everolimus arm received prior treatment with sunitinib, which was entered as local treatment on the CRF.

Source: XL184-308 SCS Table 1.3

(2) A031203 試験

ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-12 に示した。

ベースライン時の人口統計学的特性は、投与群間で概ね同様であった。年齢の中央値は、本剤群で 63.0 歳、スニチニブ群で 64.0 歳であり、いずれの投与群も約 45%が 65 歳以上であった。本剤群の 85%及びスニチニブ群の 72%が男性であった。割付因子に偏りはみられず、International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) リスク分類ではいずれの投与群でも約 80%が中リスク、約 20%が高リスクに分類され、骨転移の有無ではいずれの投与群も約 35%がベースライン時に骨転移を有していた。ECOG PS は、いずれの投与群も大部分の被験者（約 88%）が 0 又は 1 であり、約 12%が 2 であった。

表 2.7.4.1-12 ベースライン時の主な人口統計学的特性及びその他の特性
(A031203 試験 : Safety population)

Subject Characteristic	Cabozantinib N=78	Sunitinib N=72
Age (years)		
Mean (standard deviation)	62.1 (9.40)	63.8 (11.17)
Median (range)	63.0 (40, 82)	64.0 (31, 87)
Age Category (years), n (%)		
<65	44 (56)	38 (53)
≥65	34 (44)	34 (47)
65 to <75	27 (35)	21 (29)
75 to <85	7 (9)	12 (17)
≥85	0	1 (1)
Sex, n (%)		
Male	66 (85)	52 (72)
Female	12 (15)	20 (28)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	0	1 (1)
Not Hispanic or Latino	75 (96)	70 (97)
Not reported	3 (4)	1 (1)
Race, n (%)		
White	69 (88)	69 (96)
Black or African American	3 (4)	2 (3)
Asian	2 (3)	0
Other categories ^a	5 (6)	1 (1)
Randomization Stratification Factors per IWRS, n (%)		
Bone metastases (yes)	28 (36)	24 (33)
Bone metastases (no)	50 (64)	48 (67)
IMDC criteria (intermediate, 1-2 risk factors)	64 (82)	57 (79)
IMDC criteria (poor, ≥3 risk factors)	14 (18)	15 (21)
ECOG performance status ^b , n (%)		
0: (normal activity)	36 (46)	34 (47)
1: (symptoms, but ambulatory)	32 (41)	30 (42)
2: (in bed <50% of time, ambulatory and capable of self-care but not work activities)	10 (13)	8 (11)
Weight, median (range) (kg)	89.45 (48.5, 127.8)	86.76 (12.4, 138.9)

Abbreviations: ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC=International Metastatic RCC Database Consortium; IWRS=interactive web response system; KPS=Karnofsky Performance Status.

a “Other” comprises the American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, Not Reported, Unknown categories. Subject [REDACTED] on the cabozantinib arm recorded multiple races: Asian and Native Hawaiian or Other Pacific Islander.

b An ECOG performance status of 0 or 1 is equivalent to a KPS ≥80%; An ECOG performance status of 2 is equivalent to a KPS 60%-70%, inclusive [1].

Source: A031203 試験 総括報告書 Table 14.1.4.2

本剤群の 18%及びスニチニブ群の 21%に放射線療法の治療歴があり、最も多かった放射線照射部位は骨であった。本試験では、RCC に対する全身抗がん治療歴がない患者を組み入れた。本剤群では、全身抗がん治療歴がある被験者はおらず、スニチニブ群の 1 例が「前治療（特定不能）」を受けていた（A031203 試験 総括報告書 Table 14.1.7.2 参照）。

2.7.4.1.3.2 日本人 RCC 患者を対象とした試験（Cabozantinib-2001 試験）

ベースライン時の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-13 に示した。

年齢の中央値は 63.0 歳で、65 歳以上が 45.7%、男性が 68.6%であった。本剤投与前の ECOG PS は 0（74.3%）又は 1（25.7%）であり、ECOG PS が 2 以上の被験者はいなかった。

表 2.7.4.1-13 ベースライン時の主な人口統計学的特性及びその他の特性
(Cabozantinib-2001 試験 : Safety analysis set)

Subject Characteristic	N=35
Age (years)	
Mean (SD)	62.6 (9.81)
Median	63.0
25th, 75th Percentiles	55.0, 67.0
Min, Max	42, 84
Age Category (years), n (%)	
<65	19 (54.3)
≥65	16 (45.7)
65 to <75	13 (37.1)
75 to <85	3 (8.6)
≥85	0
Sex, n (%)	
Male	24 (68.6)
Female	11 (31.4)
Weight at baseline (kg)	
Mean (SD)	64.61 (15.673)
Median	62.20
25th, 75th Percentiles	53.30, 75.10
Min, Max	38.2, 107.3
Weight group at baseline, n (%)	
<60 kg	15 (42.9)
≥60 to ≤80 kg	14 (40.0)
>80 kg	6 (17.1)
ECOG PS at baseline, n (%)	
0	26 (74.3)
1	9 (25.7)

Abbreviations: ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; PS=performance status; SD=standard deviation.

Source: Cabozantinib-2001 試験 総括報告書 Table 15.1.2

前治療歴（全身抗がん治療歴及び放射線療法歴）を表 2.7.4.1-14 に示した。

本試験では 1 ライン以上の VEGFR-TKI による治療歴を有する患者を組み入れた。前治療として投与された VEGFR-TKI は、スニチニブ（68.6%）、アキシチニブ（51.4%）及びパゾパニブ（20.0%）であった。また、約 40%に抗 PD-1 抗体薬、抗 PD-L1/L2 抗体薬による前治療歴があり、ニボルマブによる治療が最も多かった（31.4%）（Cabozantinib-2001 試験 総括報告書 Table 11.e 参照）。

表 2.7.4.1-14 前治療歴（全身抗がん治療歴及び放射線療法歴）
（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

Subject Characteristic	N=35 n (%)
Prior radiation therapy	9 (25.7)
Number of prior systemic anticancer agents	
Mean (SD)	2.3 (1.62)
Median	2.0
25th, 75th Percentiles	1.0, 3.0
Min, Max	1, 8

Abbreviation: SD=standard deviation.

Source: Cabozantinib-2001 試験 総括報告書 Table 15.1.6

2.7.4.1.3.3 日本人固形がん患者を対象とした試験（XL184-014 試験）

（1）用量漸増期の被験者

ベースライン時の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-15 に示した。

用量漸増期全体では、男性（69.6%）が多かった。全体の年齢の中央値は 58.0 歳であり、大部分が 65 歳未満（78.3%）であった。ECOG PS は 0（52.2%）又は 1（47.8%）であり、ECOG PS が 2 の被験者はいなかった。

表 2.7.4.1-15 ベースライン時の主な人口統計学的特性及びその他の特性
(XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population)

Demographic variable	Capsules			Tablets		
	FBE Weight			FBE Weight		
	40 mg (50 mg) N=3	60 mg (75 mg) N=6	80 mg (100 mg) N=5	40 mg N=3	60 mg N=6	Total N=23
Sex, n (%)						
Male	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (60.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	16 (69.6)
Female	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (40.0)	0	0	7 (30.4)
Age (years)						
Mean (SD)	60.7 (8.50)	50.0 (11.44)	54.4 (10.57)	65.0 (7.00)	55.3 (9.14)	55.7 (10.22)
Median (range)	64.0 (51-67)	49.5 (32-65)	59.0 (43-64)	65.0 (58-72)	56.5 (41-65)	58.0 (32-72)
<65, n (%)	2 (66.7)	5 (83.3)	5 (100.0)	1 (33.3)	5 (83.3)	18 (78.3)
≥65, n (%)	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (66.7)	1 (16.7)	5 (21.7)
≥65 to <75, n (%)	1 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (66.7)	1 (16.7)	5 (21.7)
≥75 to <85, n (%)	0	0	0	0	0	0
≥85, n (%)	0	0	0	0	0	0
Race, n (%)						
Asian	3 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	23 (100.0)
Weight (kg)						
Mean (SD)	56.4 (8.11)	62.4 (7.66)	71.5 (17.27)	58.0 (3.65)	64.2 (7.47)	63.5 (10.64)
Median (range)	57.6 (48-64)	64.0 (48-70)	65.0 (59-102)	56.8 (55-62)	62.9 (57-75)	62.9 (48-102)
ECOG PS, n (%) ^b						
0 Normal activity	1 (33.3)	5 (83.3)	3 (60.0)	0	3 (50.0)	12 (52.2)
1 Light work	2 (66.7)	1 (16.7)	2 (40.0)	3 (100.0)	3 (50.0)	11 (47.8)
2 Self care	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FBE=freebase equivalent; SD=standard deviation.

a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.

b ECOG PS: 0: Able to carry out all normal activity without restriction, 1: Restricted in physical/strenuous activity but able to do light work, 2: Capable of all self care but unable to carry out any work, 3: Only limited self care, confined to bed/chair >50% of waking hours, 4: Completely disabled. No self care. Totally confined to bed/chair. Inclusion criteria required subjects to have a baseline ECOG PS of 0-2.

Source: XL184-014 試験 総括報告書 Table 15

がん種は NSCLC が 39.1%で最も多く、次いで消化管間質腫瘍（17.4%）、直腸癌（13.0%）であった。NSCLC の組織分類はすべて腺癌であった。すべての被験者に全身抗がん治療歴があり、60.9%が 3 レジメンを超える治療を受けていた。また、52.2%にチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による治療歴があり、26.1%が前治療として放射線療法を受けていた〔2.7.6.15.2.2 (2) 1) 項参照〕。

(2) 錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

ベースライン時の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-16 に示した。

全体の男性と女性の割合は均等であった（各 50.0%）。年齢の中央値は 63.0 歳であり、65 歳以上が 42.3%であった。85 歳以上の被験者はいなかった。ECOG PS は 0（50.0%）又は 1（50.0%）であり、ECOG PS が 2 の被験者はいなかった。

表 2.7.4.1-16 ベースライン時の主な人口統計学的特性及びその他の特性
[XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population]

Demographic variable	Molecularly Defined NSCLC	
	Expansion N=20	All 60-mg Tablet Subjects ^a N=26
Sex, n (%)		
Male	7 (35.0)	13 (50.0)
Female	13 (65.0)	13 (50.0)
Age (years)		
Mean (SD)	64.3 (8.61)	62.2 (9.37)
Median (range)	64.5 (46-77)	63.0 (41-77)
<65, n (%)	10 (50.0)	15 (57.7)
≥65, n (%)	10 (50.0)	11 (42.3)
≥65 to <75, n (%)	7 (35.0)	8 (30.8)
≥75 to <85, n (%)	3 (15.0)	3 (11.5)
≥85, n (%)	0	0
Race, n (%)		
Asian	20 (100.0)	26 (100.0)
Weight (kg)		
Mean (SD)	54.4 (11.09)	56.7 (11.06)
Median (range)	49.9 (40-74)	55.3 (40-75)
ECOG PS, n (%) ^b		
0 Normal activity	10 (50.0)	13 (50.0)
1 Light work	10 (50.0)	13 (50.0)
2 Self care	0	0

Abbreviations: ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose; SD=standard deviation.

a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.

b ECOG PS: 0: Able to carry out all normal activity without restriction, 1: Restricted in physical/strenuous activity but able to do light work, 2: Capable of all self care but unable to carry out any work, 3: Only limited self care, confined to bed/chair >50% of waking hours, 4: Completely disabled. No self care. Totally confined to bed/chair. Inclusion criteria required subjects to have a baseline ECOG PS of 0-2.

Source: XL184-014 試験 総括報告書 Table 16

がん種は、ほとんどが NSCLC（92.3%）であった。その他のがん種は直腸癌及び膵臓癌であった。NSCLC の組織分類はすべて腺癌であった。すべての被験者に全身抗がん治療歴があり、88.5%が 3 レジメンを超える治療を受けており、84.6%に TKI による治療歴があった。また、34.6%が前治療として放射線療法を受けていた〔2.7.6.15.2.2（2）2）項参照〕。

2.7.4.1.3.4 海外単剤投与試験（併合解析データ）

海外単剤投与試験の併合解析に含まれた被験者は、主に白人（78.4%）及び男性（77.8%）で、年齢の中央値は 64.0 歳であった。性別の分布は、単剤投与併合解析に含まれた大規模な試験の多くが、主に男性〔RCC、肝細胞癌（HCC）〕又は男性のみ〔去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）〕の患者集団で構成されるがんを対象とした試験であることが反映されていた。

表 2.7.4.1-17 ベースライン時の人口統計学的特性
(海外単剤投与試験の併合解析データ、Safety population)

Subject Characteristics	N=3017
Total number of subjects exposed, n (%)	3017 (100.0)
Sex, n (%)	
Male	2348 (77.8)
Female	669 (22.2)
Age (years)	
n	3017
Mean (SD)	62.8 (11.54)
Median	64.0
Range	20 - 91
Race, n (%)	
American Indian or Alaska Native	2 (0.1)
Asian	262 (8.7)
Black or African American	87 (2.9)
Multiple	4 (0.1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	5 (0.2)
Not reported	232 (7.7)
Other	59 (2.0)
White	2366 (78.4)

Abbreviation: SD=standard deviation.

Database dates: 001= , 008= , 201= , 203RDT= , 203NRE= , 205= ,
301= , 306= , 307= , 308= , 309= , 401= .

Source: 海外単剤投与試験（併合解析データ）Table DEMOG_sa

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

本項では、海外の RCC 患者を対象とした試験（XL184-308 試験及び A031203 試験）、日本人 RCC 患者を対象とした試験（Cabozantinib-2001 試験）、日本人固形がん患者を対象とした試験（XL184-014 試験）及び海外単剤投与試験（併合解析データ）で得られた有害事象の評価結果を示した。

XL184-308 試験で認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示した。

エベロリムス群の 1 例を除き、すべての被験者に有害事象が発現した。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は本剤群で 71%、エベロリムス群で 61%であったが、Grade 4 及び Grade 5 の有害事象の発現割合はいずれも両投与群で同程度であった。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。治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した Grade 5 の有害事象の発現割合は、本剤群で 6.3%（21 例）、エベロリムス群で 7.1%（23 例）であり、両投与群で同程度であった。

表 2.7.4.2-1 有害事象の要約 (XL184-308 試験 : Safety population)

	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)
AE	331 (100)	321 (99.7)
Related AE	322 (97)	293 (91)
Serious AE	162 (49)	154 (48)
Serious and related AE at any time	56 (17)	41 (13)
Worst AE, Grade 3 or 4	236 (71)	196 (61)
Worst related AE, Grade 3 or 4	203 (61)	135 (42)
Worst AE, Grade 4	27 (8.2)	28 (8.7)
Worst related AE, Grade 4	13 (3.9)	9 (2.8)
Grade 5 AE at any time ^a	33 (10)	30 (9.3)
Grade 5 AE ≤30 days after last dose of study treatment	21 (6.3)	23 (7.1)
Grade 5 AE >30 days after last dose of study treatment	12 (3.6)	7 (2.2)
Related Grade 5 AE at any time	1 (0.3)	2 (0.6)
Deaths	199 (60)	227 (70)
Death ≤30 days after last dose of study treatment	21 (6.3)	23 (7.1)
Death >30 days after last dose of study treatment	178 (54)	204 (63)

Abbreviation: AE=adverse event.

Subjects are counted only once in each category but may be counted in multiple categories.

Includes only events within the AE observation period defined as the time from first dose date until the earlier of 30 days after the date of decision to discontinue study treatment, date of death, date of consent withdrawal, or the data cutoff date except where indicated 'at any time.'

^a Grade 5 AEs were not necessarily reported for subject deaths due to progressive disease.

Source: XL184-308 試験 総括報告書補遺 2 Table 14.3.1.3 (AE summary data)、Table 14.3.2.5 (death summary data)、Integrated Summary of Safety Table 2.1.1

A031203 試験で認められた有害事象の要約 (solicited AEs 及び unsolicited AEs の合計) を表 2.7.4.2-2 に示した。なお、結果の解釈には、スニチニブ群と比較して本剤群で曝露期間が長かったことを考慮する必要がある。

有害事象の発現割合は本剤群で 96%、スニチニブ群で 99%であり、両投与群で同程度であった。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%であり、両投与群で同程度であった。Grade 4 の有害事象の発現割合は本剤群で 10%、スニチニブ群で 6.9%であった。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。治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した Grade 5 の有害事象の発現割合は本剤群で 3.8% (3 例)、スニチニブ群で 8.3% (6 例) であった。また、これら 9 例のほかに、本剤群の 1 例及びスニチニブ群の 2 例に治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡が報告されたが、臨床データベース上では Grade 5 の有害事象として記録されなかった。

表 2.7.4.2-2 有害事象の要約 (A031203 試験 : Safety population)

	Cabozantinib N=78 n (%)	Sunitinib N=72 n (%)
AE	75 (96)	71 (99)
Related AE	74 (95)	70 (97)
Worst AE, Grade 3/4	53 (68)	47 (65)
Worst related AE, Grade 3/4	47 (60)	45 (63)
Worst AE, Grade 4	8 (10) ^a	5 (6.9)
Worst related AE, Grade 4	4 (5.1) ^a	3 (4.2)
Grade 5 AE at any time	4 (5.1)	9 (13)
Grade 5 AE ≤30 days after last dose of study treatment ^b	3 (3.8)	6 (8.3)
Grade 5 AE >30 days after last dose of study treatment	1 (1.3)	3 (4.2)
Related Grade 5 AE at any time	2 (2.6)	4 (5.6)
Related Grade 5 AE ≤30 days after last dose of study treatment	2 (2.6)	4 (5.6)
Related Grade 5 AE >30 days after last dose of study treatment	0	0
SAE ^c	38 (49)	37 (51)
Related SAE ^c	28 (36)	26 (36)
Deaths	38 (49)	43 (60)
Death ≤30 days after last dose of study treatment ^b	4 (5.1)	8 (11)
Death >30 days after last dose of study treatment	34 (44)	35 (49)

Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event.

A small fraction of the total AEs reported could not be coded in MedDRA at the time of the data cutoff, and limited information is available on the nature of these events. Only ten of the events were Grade 3, and none had a severity of Grade 4 or 5. Since the majority events were low grade, it is unlikely that these events would significantly impact the overall safety evaluation from the study.

Subjects are counted only once in each category but may be counted in multiple categories.

Incidence of solicited and unsolicited AEs or SAEs. Unsolicited Grade 1 and 2 events not related to study treatment were not collected. For incidence of specific solicited or unsolicited preferred terms see Table 40 (AEs) or Table 46 (SAEs) in A031203 CSR.

a Cabozantinib subject [REDACTED] experienced a related Grade 4 AE of jejunal perforation and subsequently died <30 days after receiving the last dose of study treatment; the initially reported cause of death for this subject was tumor (ie, progressive disease). However, follow-up reporting included in the safety narrative but not the clinical database indicates that the Investigator later re-assessed the cause of death as jejunal perforation (Grade 5 AE related to study treatment). This subject is discussed in greater detail in A031203 CSR, Section 12.3.4.2.7.

b Grade 5 AEs were not reported for 3 subjects (1 cabozantinib, 2 sunitinib) who died <30 days after the last dose of study treatment (see A031203 CSR, Section 12.3.2.1).

c Grade 1 or 2 SAEs that did not entail hospitalization ≥24 h were not recorded in the clinical database.

Source: A031203 試験 総括報告書 Table 39

Cabozantinib-2001 試験で認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示した。

本剤の投与を受けたすべての被験者に有害事象が発現した。Grade 3、Grade 4 及び Grade 5 の有害事象は、それぞれ 18 例 (51.4%)、5 例 (14.3%) 及び 1 例 (2.9%) に発現した。本剤の最終投与後 30 日以内の死亡は 1 例 (2.9%) であった。重篤な有害事象は 9 例 (25.7%) に発現した。

表 2.7.4.2-3 有害事象の要約 (Cabozantinib-2001 試験 : Safety analysis set)

	N=35 n (%)
AE	35 (100.0)
Related AE	34 (97.1)
Serious AE	9 (25.7)
Serious and related AE	3 (8.6)
Worst AE, Grade 3	18 (51.4)
Worst related AE, Grade 3	20 (57.1)
Worst AE, Grade 4	5 (14.3)
Worst related AE, Grade 4	2 (5.7)
Grade 5 AE	1 (2.9)
Related Grade 5 AE	0
Deaths	3 (8.6)
Death ≤30 days after last dose of study treatment	1 (2.9)
Death >30 days after last dose of study treatment	2 (5.7)

Abbreviation: AE=adverse event.

Source: Cabozantinib-2001 試験 総括報告書 Table 15.3.1.1、Table 15.3.1.2.7、Table 15.3.1.4.1

XL184-014 試験で認められた有害事象の要約を表 2.7.4.2-4 (用量漸増期の被験者) 及び表 2.7.4.2-5 [錠剤の RP2D (60 mg) を投与した被験者] に示した。

用量漸増期の被験者では、すべての被験者に有害事象及び本剤との因果関係が否定できない有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は全体で 26.1%であった。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は全体で 69.6%であった。Grade 5 の有害事象が発現した被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-4 有害事象の要約 (XL184-014 試験 : 用量漸増期の被験者、Safety population)

Description	Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight) ^a			Tablets FBE Weight		
	40 mg (50 mg) N=3	60 mg (75 mg) N=6	80 mg (100 mg) N=5	40 mg N=3	60 mg N=6	Total N=23
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Adverse events	3 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	23 (100.0)
Related adverse events	3 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	23 (100.0)
Serious adverse events	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (20.0)	0	3 (50.0)	6 (26.1)
Related serious adverse events	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0	2 (33.3)	4 (17.4)
Grade 3 or 4 events	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (60.0)	2 (66.7)	5 (83.3)	16 (69.6)
Related Grade 3 or 4 events	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (60.0)	2 (66.7)	4 (66.7)	15 (65.2)
Grade 5 events	0	0	0	0	0	0
Related Grade 5 events	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; FBE=freebase equivalent.

a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.

Source: XL184-014 試験 総括報告書 Table 33

錠剤の RP2D (60 mg) を投与した被験者では、すべての被験者に有害事象及び本剤との因果関係が否定できない有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は、全体で 38.5%であった。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は全体で 88.5%であった。NSCLC 拡大コホートの 1 例 [1/26 例 (3.8%)] に Grade 5 の有害事象が発現した。

表 2.7.4.2-5 有害事象の要約

〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕

Description	Molecularly Defined NSCLC Expansion N=20 n (%)	All 60-mg Tablet Subjects ^a N=26 n (%)
Adverse events	20 (100.0)	26 (100.0)
Related adverse events	20 (100.0)	26 (100.0)
Serious adverse events	7 (35.0)	10 (38.5)
Related serious adverse events	3 (15.0)	5 (19.2)
Grade 3 or 4 events	18 (90.0)	23 (88.5)
Related Grade 3 or 4 events	18 (90.0)	22 (84.6)
Grade 5 events	1 (5.0)	1 (3.8)
Related Grade 5 events	1 (5.0)	1 (3.8)

Abbreviations: AE=adverse event; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose.

^a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.

Source: XL184-014 試験 総括報告書 Table 34

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

(1) 比較的良好に見られる有害事象

1) 海外の RCC 患者を対象とした試験

① XL184-308 試験

本剤群又はエベロリムス群のいずれかで発現割合が 10%以上の有害事象を表 2.7.4.2-6 に示した。有害事象全体の発現割合は同程度であったものの、本剤群とエベロリムス群で安全性プロファイルに違いがみられた。

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（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。

エベロリムス群で発現割合が 20%以上の有害事象は、疲労（48%）、貧血（40%）、食欲減退（36%）、咳嗽（35%）、呼吸困難及び下痢（各 30%）、悪心及び発疹（各 29%）、口内炎（25%）、末梢性浮腫（24%）、粘膜の炎症（23%）、便秘（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（本剤群 75%、エベロリムス群 30%、以下同順）、疲労（60%、48%）、悪心（53%、29%）、食欲減退（49%、36%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（44%、5.9%）、高血圧（37%、8.1%）、嘔吐（35%、16%）、体重減少（35%、13%）、味覚異常（24%、9.0%）、甲状腺機能低下症（23%、0.9%）、発声障害（22%、5.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（18%、6.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（17%、6.8%）及び低マグネシウム血症（17%、1.6%）であった。

Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は本剤群で 71%、エベロリムス群で 61%であった。Grade 4 の有害事象の発現割合は本剤群で 8.2%、エベロリムス群で 8.7%であり、両投与群で同程度であった（表 2.7.4.2-1 参照）。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%）、手掌・足底発赤

知覚不全症候群（8.5%）及び貧血（6.6%）であった。エベロリムス群では、貧血（17%）、疲労（7.5%）及び高血糖（5.0%）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（本剤群 15%、エベロリムス群 3.7%、以下同順）、下痢（13%、2.5%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（8.5%、0.9%）であった。

Grade 4 の有害事象の発現割合は両投与群で同程度であったが、認められた有害事象の種類には違いがあった。本剤群で認められた Grade 4 の有害事象は、臨床検査値の異常に関連するものが多かった。本剤群の2例以上に発現した Grade 4 の有害事象は、低マグネシウム血症（本剤群 3.0%、エベロリムス群 0%、以下同順）、全身健康状態低下（1.2%、0.3%）、低カリウム血症（0.6%、0.6%）、低ナトリウム血症（0.6%、0.3%）及びリパーゼ増加（0.6%、0%）であった。エベロリムス群の2例以上に発現した Grade 4 の有害事象は、呼吸困難（0%、0.9%）、高トリグリセリド血症（0%、0.9%）、高カルシウム血症（0.3%、0.9%）、低カリウム血症（0.6%、0.6%）、肺炎（0%、0.6%）、低血圧（0%、0.6%）、脱水（0%、0.6%）及び敗血症（0%、0.6%）であった（XL184-308 試験 総括報告書補遺 2 Table 14.3.1.3.3 参照）。

治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した Grade 5 の有害事象は 2.7.4.2.1.2 (1) 1) 項に示した。

表 2.7.4.2-6 主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）
(XL184-308 試験 : Safety population)

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
		Any n (%)	3/4 n (%)	Any n (%)	3/4 n (%)
Number of subjects with at least one AE		331 (100)	236 (71)	321 (99.7)	196 (61)
Diarrhoea	下痢	249 (75)	44 (13)	95 (30)	8 (2.5)
Fatigue	疲労	198 (60)	36 (11)	155 (48)	24 (7.5)
Nausea	悪心	175 (53)	16 (4.8)	94 (29)	1 (0.3)
Decreased appetite	食欲減退	161 (49)	10 (3.0)	116 (36)	3 (0.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	145 (44)	28 (8.5)	19 (5.9)	3 (0.9)
Hypertension	高血圧	123 (37)	51 (15)	26 (8.1)	12 (3.7)
Vomiting	嘔吐	116 (35)	7 (2.1)	50 (16)	3 (0.9)
Weight decreased	体重減少	115 (35)	10 (3.0)	43 (13)	0
Constipation	便秘	96 (29)	1 (0.3)	66 (20)	1 (0.3)
Dysgeusia	味覚異常	81 (24)	0	29 (9.0)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	76 (23)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
Cough	咳嗽	74 (22)	1 (0.3)	112 (35)	3 (0.9)
Stomatitis	口内炎	73 (22)	8 (2.4)	80 (25)	7 (2.2)
Dysphonia	発声障害	72 (22)	3 (0.9)	17 (5.3)	0
Back pain	背部痛	70 (21)	9 (2.7)	49 (15)	7 (2.2)
Dyspnoea	呼吸困難	70 (21)	11 (3.3)	96 (30)	14 (4.3)
Anaemia	貧血	67 (20)	22 (6.6)	130 (40)	55 (17)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	66 (20)	5 (1.5)	74 (23)	11 (3.4)
Abdominal pain	腹痛	64 (19)	13 (3.9)	36 (11)	5 (1.6)
Asthenia	無力症	64 (19)	15 (4.5)	54 (17)	8 (2.5)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	61 (18)	5 (1.5)	22 (6.8)	2 (0.6)
Rash	発疹	57 (17)	2 (0.6)	94 (29)	2 (0.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	56 (17)	8 (2.4)	22 (6.8)	1 (0.3)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	56 (17)	16 (4.8)	5 (1.6)	0
Pain in extremity	四肢痛	54 (16)	5 (1.5)	33 (10)	1 (0.3)
Proteinuria	蛋白尿	51 (15)	10 (3.0)	32 (9.9)	3 (0.9)
Arthralgia	関節痛	47 (14)	1 (0.3)	51 (16)	4 (1.2)
Muscle spasms	筋痙縮	47 (14)	0	17 (5.3)	0
Dizziness	浮動性めまい	45 (14)	1 (0.3)	21 (6.5)	0
Headache	頭痛	45 (14)	1 (0.3)	43 (13)	1 (0.3)
Dyspepsia	消化不良	44 (13)	1 (0.3)	17 (5.3)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	43 (13)	0	76 (24)	6 (1.9)
Hypokalaemia	低カリウム血症	39 (12)	16 (4.8)	22 (6.8)	6 (1.9)
Pyrexia	発熱	38 (11)	2 (0.6)	59 (18)	2 (0.6)
Dry skin	皮膚乾燥	37 (11)	0	35 (11)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	36 (11)	12 (3.6)	19 (5.9)	8 (2.5)
Flatulence	放屁	34 (10)	0	7 (2.2)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	33 (10)	2 (0.6)	8 (2.5)	0
Insomnia	不眠症	33 (10)	0	34 (11)	1 (0.3)

表 2.7.4.2-6 主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）
（XL184-308 試験：Safety population）（続き）

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
		Any n (%)	3/4 n (%)	Any n (%)	3/4 n (%)
Pruritus	そう痒症	28 (8.5)	0	49 (15)	1 (0.3)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	21 (6.3)	1 (0.3)	43 (13)	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	21 (6.3)	4 (1.2)	42 (13)	10 (3.1)
Hyperglycaemia	高血糖	19 (5.7)	3 (0.9)	62 (19)	16 (5.0)
Epistaxis	鼻出血	15 (4.5)	0	46 (14)	0
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	34 (11)	6 (1.9)

Abbreviations: AE=adverse event, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Denominators for percentages are N, the total number of subjects in each treatment arm.

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

Includes only events within the AE observation period defined as the time from first dose date until the earlier of 30 days after date of decision to discontinue study treatment, date of death, date of consent withdrawal, or the data cutoff date.

From the Exelisis dictionary based on MedDRA version 17.0.

Source: XL184-308 試験 総括報告書補遺 2 Table 15、Integrated Summary of Safety Table 2.1.1

② A031203 試験

Solicited AEs 及び本剤群又はスニチニブ群のいずれかで発現割合が 10%以上の unsolicited AEs を表 2.7.4.2-7 に示した。

本剤群で発現割合が 20%以上の solicited AEs 及び unsolicited AEs は、下痢（73%）、高血圧（67%）、疲労（64%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（60%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（55%）、食欲減退（47%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（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。

スニチニブ群で発現割合が 20%以上の solicited AEs 及び unsolicited AEs は、疲労（68%）、血小板数減少（61%）、下痢（54%）、貧血（46%）、高血圧（44%）、悪心（39%）、好中球数減少及び白血球数減少（各 35%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（33%）、食欲減退（32%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（31%）、味覚異常及び口内炎（各 29%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（28%）、嘔吐、浮動性めまい及び低ナトリウム血症（各 22%）、血中クレアチニン増加（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 solicited AEs 及び unsolicited AEs は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（本剤群 60%、スニチニブ群 31%、以下同順）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（55%、28%）、高血圧（67%、44%）、発声障害（22%、1.4%）、下痢（73%、54%）、甲状腺機能低下症（23%、5.6%）、食欲減退（47%、32%）、体重減少（32%、17%）、脱毛症（18%、2.8%）、ご瘡様皮膚炎（15%、2.8%）、味覚異常（41%、29%）、皮膚乾燥（19%、8.3%）、低マグネシウム血症（22%、11%）、消化不良（27%、17%）及び塞栓症（12%、1.4%）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 solicited AEs 及び unsolicited AEs 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%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び塞栓症（各 7.7%）、疲労（6.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、低血圧、疼痛、口内炎及び失神（各 5.1%）であった。スニチニブ群では、高血圧（21%）、疲労（17%）、下痢及び血小板数減少（各 11%）、低ナトリウム血症（8.3%）、低リン酸血症（6.9%）、口内炎、呼吸困難、リンパ球数減少及び高血糖（各 5.6%）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 solicited AEs 及び unsolicited AEs は、高血圧（本剤群 28%、スニチニブ群 21%、以下同順）、塞栓症（7.7%、0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、疼痛及び失神（各 5.1%、0%）であった。このうち、高血圧、疼痛及び失神はいずれも Grade 3 の事象であり、Grade 4 の事象はなかった。本剤群に認められた Grade 3 又は Grade 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び塞栓症のうち、Grade 4 の事象は、それぞれ 1 例及び 2 例に認められた（A031203 試験 総括報告書 Table 14.3.1.5.6 参照）。本剤群で認められた 4 例（5.1%）の失神の原因は、1 例が慢性硬膜下血腫及び脱水、1 例が起立性低血圧、1 例が降圧剤に関する変更、1 例が発熱及び中枢神経系作用を有する薬剤の使用と考えられた。

治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した Grade 5 の有害事象の発現割合は 2.7.4.2.1.2 (1) 2) 項に示した。

表 2.7.4.2-7 Solicited AEs 及びいずれかの投与群で発現割合が
10%以上の unsolicited AEs (A031203 試験 : Safety population)

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=78		Sunitinib N=72	
		Grade		Grade	
		Any n (%)	3/4 n (%)	Any n (%)	3/4 n (%)
Number of subjects with at least one AE		75 (96)	53 (68)	71 (99)	47 (65)
Solicited AEs					
Number of subjects with at least one solicited AE		75 (96)	38 (49)	68 (94)	41 (57)
Diarrhoea	下痢	57 (73)	8 (10)	39 (54)	8 (11)
Hypertension	高血圧	52 (67)	22 (28)	32 (44)	15 (21)
Fatigue	疲労	50 (64)	5 (6.4)	49 (68)	12 (17)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	47 (60)	2 (2.6)	22 (31)	2 (2.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	43 (55)	4 (5.1)	20 (28)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	33 (42)	6 (7.7)	24 (33)	3 (4.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	30 (38)	1 (1.3)	44 (61)	8 (11)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	12 (15)	0	25 (35)	3 (4.2)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	11 (14)	0	5 (6.9)	1 (1.4)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 Q T 延長	3 (3.8)	0	5 (6.9)	2 (2.8)
Pancreatitis	膵炎	1 (1.3)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Unsolicited AEs Reported in ≥10% of Subjects in Either Treatment Arm					
Number of subjects with at least one unsolicited AE		70 (90)	42 (54)	65 (90)	38 (53)
Decreased appetite	食欲減退	37 (47)	4 (5.1)	23 (32)	1 (1.4)
Dysgeusia	味覚異常	32 (41)	0	21 (29)	0
Stomatitis	口内炎	29 (37)	4 (5.1)	21 (29)	4 (5.6)
Anaemia	貧血	26 (33)	1 (1.3)	33 (46)	2 (2.8)
Nausea	悪心	25 (32)	2 (2.6)	28 (39)	3 (4.2)
Weight decreased	体重減少	25 (32)	3 (3.8)	12 (17)	0
Dyspepsia	消化不良	21 (27)	0	12 (17)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	19 (24)	2 (2.6)	15 (21)	2 (2.8)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	18 (23)	7 (9.0)	12 (17)	5 (6.9)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	18 (23)	0	4 (5.6)	0
Vomiting	嘔吐	18 (23)	1 (1.3)	16 (22)	2 (2.8)
Dizziness	浮動性めまい	17 (22)	1 (1.3)	16 (22)	0
Dysphonia	発声障害	17 (22)	1 (1.3)	1 (1.4)	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	17 (22)	2 (2.6)	8 (11)	0
Hyperglycaemia	高血糖	16 (21)	0	11 (15)	4 (5.6)
Dry mouth	口内乾燥	15 (19)	0	9 (13)	0
Dry skin	皮膚乾燥	15 (19)	0	6 (8.3)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	15 (19)	0	12 (17)	0
Alopecia	脱毛症	14 (18)	0	2 (2.8)	0
Constipation	便秘	14 (18)	1 (1.3)	11 (15)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	14 (18)	2 (2.6)	11 (15)	0
Dyspnoea	呼吸困難	13 (17)	1 (1.3)	14 (19)	4 (5.6)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	12 (15)	0	2 (2.8)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	12 (15)	1 (1.3)	5 (6.9)	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	12 (15)	0	9 (13)	2 (2.8)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	11 (14)	7 (9.0)	16 (22)	6 (8.3)
Abdominal pain	腹痛	10 (13)	0	8 (11)	3 (4.2)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	10 (13)	0	9 (13)	1 (1.4)

表 2.7.4.2-7 Solicited AEs 及びいずれかの投与群で発現割合が
10%以上の unsolicited AEs (A031203 試験 : Safety population) (続き)

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=78		Sunitinib N=72	
		Grade		Grade	
		Any n (%)	3/4 n (%)	Any n (%)	3/4 n (%)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	10 (13)	1 (1.3)	13 (18)	4 (5.6)
Pain	疼痛	10 (13)	4 (5.1)	4 (5.6)	0
Cough	咳嗽	9 (12)	0	5 (6.9)	0
Dehydration	脱水	9 (12)	3 (3.8)	7 (9.7)	1 (1.4)
Embolism ^a	塞栓症	9 (12)	6 (7.7)	1 (1.4)	0
Headache	頭痛	9 (12)	1 (1.3)	12 (17)	1 (1.4)
White blood cell count decreased	白血球数減少	9 (12)	0	25 (35)	2 (2.8)
Arthralgia	関節痛	8 (10)	1 (1.3)	5 (6.9)	0
Back pain	背部痛	8 (10)	3 (3.8)	4 (5.6)	0
Epistaxis	鼻出血	8 (10)	0	3 (4.2)	0
Hypotension	低血圧	8 (10)	4 (5.1)	3 (4.2)	1 (1.4)
Insomnia	不眠症	8 (10)	0	6 (8.3)	0
Oral pain	口腔内痛	8 (10)	0	6 (8.3)	0
Pain in extremity	四肢痛	8 (10)	2 (2.6)	7 (9.7)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	8 (10)	1 (1.3)	4 (5.6)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	7 (9.0)	1 (1.3)	8 (11)	2 (2.8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	6 (7.7)	0	10 (14)	0
Proteinuria	蛋白尿	5 (6.4)	2 (2.6)	10 (14)	1 (1.4)
Muscular weakness	筋力低下	3 (3.8)	0	12 (17)	1 (1.4)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PPES=palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome.

Denominators for percentages are N, the total number of subjects in each treatment arm.

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

A total of 25 subjects (32%) in the cabozantinib arm and 18 subjects (25%) in the sunitinib arm had reported verbatim terms that were uncoded. Four uncoded Grade 3 events were reported for 4 subjects (5.1%) in the cabozantinib arm, and 6 were reported for 5 subjects (6.9%) in the sunitinib arm. There were no Grade 4 or 5 uncoded events. The Grade 3 events had the following verbatim-text descriptions:

- ・cabozantinib arm: pulmonary embolism, acute renal failure, burn, and hypophosphatemia.
- ・sunitinib arm: difficulty swallowing, stomatitis, polycythemia, planned craniotomy surgery, scrotum rash, and herpes zoster.

Note that Grade 1 or 2 unsolicited AEs were only required to be collected if the Investigator considered them to be treatment related.

Note that there is no CTCAE Grade 1 category for pancreatitis or Grade 4 category for fatigue or PPES.

From the Exelixa dictionary based on MedDRA version 17.0.

a Events of embolism from the Exelixa cabozantinib global safety database included pulmonary embolism, deep vein thrombosis, stroke, thrombosis of the axillary artery, or thrombosis of the left internal carotid artery; further information on these AEs is provided in A031203 CSR, Sections 12.3.4.2.4 and 12.3.4.2.5. In addition to the subjects summarized under the PT embolism, two additional cabozantinib subjects with pulmonary embolism were identified. One subject had an uncoded related Grade 3 AE (nonserious) described in verbatim text as 'pulmonary embolism' (subject [REDACTED]). One subject that did not have a venous or mixed thrombotic AE in the clinical database had an event of pulmonary embolism (subject [REDACTED]) in an SAE report (assessed as Grade 3 in the narrative).

Source: A031203 試験 総括報告書 Table 40

2) 日本人 RCC 患者を対象とした試験 (Cabozantinib-2001 試験)

発現割合が 10%以上の有害事象を表 2.7.4.2-8 に示した。

発現割合が 20%以上の有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (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%)、アスパラ

ギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、倦怠感及び体重減少（各 25.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、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%であった。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%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群、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〔2.7.6.14.2.5（3）項参照〕。

表 2.7.4.2-8 主な有害事象（発現割合が 10%以上）
(Cabozantinib-2001 試験 : Safety analysis set)

Preferred Term	基本語	N=35	
		Grade	
		Any n (%)	≥3 n (%)
Number of subjects with at least one AE		35 (100.0)	24 (68.6)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (62.9)	3 (8.6)
Diarrhoea	下痢	21 (60.0)	3 (8.6)
Hypertension	高血圧	14 (40.0)	4 (11.4)
Proteinuria	蛋白尿	14 (40.0)	3 (8.6)
Stomatitis	口内炎	14 (40.0)	0
Dysgeusia	味覚異常	12 (34.3)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	12 (34.3)	3 (8.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (25.7)	1 (2.9)
Decreased appetite	食欲減退	9 (25.7)	3 (8.6)
Malaise	倦怠感	9 (25.7)	0
Weight decreased	体重減少	9 (25.7)	1 (2.9)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (20.0)	1 (2.9)
Constipation	便秘	7 (20.0)	0
Pyrexia	発熱	7 (20.0)	1 (2.9)
Dysphonia	発声障害	6 (17.1)	0
Fatigue	疲労	6 (17.1)	3 (8.6)
Nausea	悪心	6 (17.1)	0
Vomiting	嘔吐	6 (17.1)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	5 (14.3)	1 (2.9)
Cancer pain	癌疼痛	5 (14.3)	0
Hair colour changes	毛髪変色	5 (14.3)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	5 (14.3)	0
Insomnia	不眠症	5 (14.3)	0
Rash	発疹	5 (14.3)	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (11.4)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	4 (11.4)	0

Abbreviations: AE=adverse event, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

AEs were coded using MedDRA version 21.0.

Source: Cabozantinib-2001 試験 総括報告書 Table 12.f

3) 日本人固形がん患者を対象とした試験 (XL184-014 試験)

① 用量漸増期の被験者

全体の発現割合が 30%以上の有害事象を表 2.7.4.2-9 に示した。

全体で最も多く認められた有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（100.0%）であり、次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 95.7%）であった。これらの大部分は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全体で 69.6%であった。全体で 3 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（4 例）、高血圧及びリンパ球減少症（各 3 例）であった。

表 2.7.4.2-9 主な有害事象（全体の発現割合が[§] 30%以上）（XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population）

Preferred Term	基本語	Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight) ^a						Tablets FBE Weight					
		40 mg (50 mg)		60 mg (75 mg)		80 mg (100 mg)		40 mg		60 mg		Total	
		N=3		N=6		N=5		N=3		N=6		N=23	
		Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Any AE		3 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	4 (66.7)	5 (100.0)	3 (60.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	5 (83.3)	23 (100.0)	16 (69.6)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚 不全症候群	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	5 (100.0)	1 (20.0)	3 (100.0)	1 (33.3)	6 (100.0)	0	23 (100.0)	2 (8.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノト ランスフェラーゼ 増加	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	5 (100.0)	0	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	22 (95.7)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	4 (80.0)	0	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	22 (95.7)	0
Hypertension	高血圧	3 (100.0)	0	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (80.0)	1 (20.0)	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	20 (87.0)	3 (13.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホ ルモン増加	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	3 (60.0)	0	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	19 (82.6)	0
Diarrhoea	下痢	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	5 (83.3)	0	18 (78.3)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵 素増加	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	6 (100.0)	0	16 (69.6)	0
Leukopenia	白血球減少症	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	3 (60.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	14 (60.9)	0
Weight decreased	体重減少	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	2 (40.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	13 (56.5)	2 (8.7)
Dysphonia	発声障害	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	12 (52.2)	0
Protein urine present	尿中蛋白陽性	3 (100.0)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	12 (52.2)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホス ファターゼ増加	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (100.0)	0	1 (16.7)	0	11 (47.8)	1 (4.3)
Decreased appetite	食欲減退	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	0	11 (47.8)	1 (4.3)
Dysgeusia	味覚異常	3 (100.0)	0	1 (16.7)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	11 (47.8)	0

表 2.7.4.2-9 主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）（XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population）（続き）

Preferred Term	基本語	Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight) ^a						Tablets FBE Weight					
		40 mg (50 mg)		60 mg (75 mg)		80 mg (100 mg)		40 mg		60 mg		Total	
		N=3		N=6		N=5		N=3		N=6		N=23	
		Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	0	4 (80.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	0	11 (47.8)	2 (8.7)
Malaise	倦怠感	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	11 (47.8)	0
Rash	発疹	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0	11 (47.8)	0
Stomatitis	口内炎	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	11 (47.8)	1 (4.3)
Blood urine present	尿中血陽性	3 (100.0)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	10 (43.5)	0
Gamma-glutamyltrans- ferase increased	γ-グルタミルト ランスフェラーゼ 増加	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	0	1 (20.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	10 (43.5)	4 (17.4)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	10 (43.5)	1 (4.3)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0	3 (60.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	10 (43.5)	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	6 (100.0)	1 (16.7)	2 (40.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	10 (43.5)	2 (8.7)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	3 (50.0)	0	3 (60.0)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	9 (39.1)	0
Dry skin	皮膚乾燥	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	3 (60.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	8 (34.8)	0
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	1 (20.0)	0	0	0	3 (50.0)	0	8 (34.8)	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	8 (34.8)	3 (13.0)
Constipation	便秘	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	7 (30.4)	0
Headache	頭痛	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	7 (30.4)	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	3 (50.0)	0	3 (60.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	7 (30.4)	0

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; FBE=freebase equivalent; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

In this table, the most common AEs are sorted in descending order of incidence AE of any grade by preferred term in the total group.

Subjects reporting more than one AE are counted once in each category.

Adverse events are coded using MedDRA version 17.0 and graded by CTCAE version 3.

a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.

Source: XL184-014 試験 総括報告書 Table 39

② 錠剤の RP2D (60 mg) を投与した被験者

全体の発現割合が 30%以上の有害事象を表 2.7.4.2-10 に示した。

全体で最も多く認められた有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 92.3%）であり、次いで手掌・足底発赤知覚不全症候群（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全体で 88.5%であった。全体で 3 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は高血圧（6 例）、好中球減少症（5 例）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び呼吸困難（各 4 例）、低カリウム血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、手掌・足底発赤知覚不全症候群、低リン酸血症、低ナトリウム血症及びリンパ球減少症（各 3 例）であった（XL184-014 試験 総括報告書 Table 14.3.1.10 参照）。

表 2.7.4.2-10 主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）
〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕

Preferred Term	基本語	Molecularly Defined NSCLC Expansion N=20		All 60-mg Tablet Subjects ^a N=26	
		Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Any AE		20 (100.0)	18 (90.0)	26 (100.0)	23 (88.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (90.0)	3 (15.0)	24 (92.3)	3 (11.5)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (90.0)	1 (5.0)	24 (92.3)	1 (3.8)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	16 (80.0)	3 (15.0)	22 (84.6)	3 (11.5)
Hypertension	高血圧	13 (65.0)	6 (30.0)	19 (73.1)	6 (23.1)
Diarrhoea	下痢	12 (60.0)	1 (5.0)	17 (65.4)	1 (3.8)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	9 (45.0)	0	14 (53.8)	0
Decreased appetite	食欲減退	11 (55.0)	1 (5.0)	14 (53.8)	1 (3.8)
Proteinuria	蛋白尿	13 (65.0)	1 (5.0)	13 (50.0)	1 (3.8)
Stomatitis	口内炎	9 (45.0)	0	13 (50.0)	1 (3.8)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	6 (30.0)	0	12 (46.2)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (45.0)	2 (10.0)	12 (46.2)	4 (15.4)
Neutropenia	好中球減少症	11 (55.0)	5 (25.0)	12 (46.2)	5 (19.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	9 (45.0)	0	12 (46.2)	0
Weight decreased	体重減少	8 (40.0)	0	12 (46.2)	1 (3.8)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	10 (50.0)	0	11 (42.3)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	9 (45.0)	0	11 (42.3)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	9 (45.0)	0	11 (42.3)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	8 (40.0)	3 (15.0)	10 (38.5)	3 (11.5)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	10 (50.0)	0	10 (38.5)	0
Dysgeusia	味覚異常	7 (35.0)	0	9 (34.6)	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	7 (35.0)	0	9 (34.6)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	6 (30.0)	2 (10.0)	9 (34.6)	2 (7.7)
Nausea	悪心	8 (40.0)	1 (5.0)	9 (34.6)	1 (3.8)
Thrombocytopenia	血小板減少症	7 (35.0)	1 (5.0)	9 (34.6)	1 (3.8)
Constipation	便秘	6 (30.0)	0	8 (30.8)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	7 (35.0)	2 (10.0)	8 (30.8)	3 (11.5)
Leukopenia	白血球減少症	6 (30.0)	0	8 (30.8)	0
Rash	発疹	4 (20.0)	1 (5.0)	8 (30.8)	1 (3.8)
White blood cell count decreased	白血球数減少	8 (40.0)	1 (5.0)	8 (30.8)	1 (3.8)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose.

In this table, the most common AEs are sorted in descending order of incidence of AE of any grade by preferred term in All 60-mg Tablet Subjects group.

Subjects reporting more than one AE are counted once in each category.

Adverse events are coded using MedDRA version 17.0 and graded by CTCAE version 3.

a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.

Source: XL184-014 試験 総括報告書 Table 40

4) 海外単剤投与試験（併合解析データ）

発現割合が 10%以上の有害事象を表 2.7.4.2-11 に示した。

発現割合が 20%以上の有害事象は、下痢（60.2%）、疲労（57.4%）、食欲減退（52.1%）、悪心（49.0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（37.6%）、嘔吐（33.6%）、体重減少（32.7%）、便秘（29.8%）、高血圧（29.2%）、味覚異常（24.0%）、発声障害（23.8%）及び無力症（23.2%）であった。これらの大部分は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 82.8%であった。発現割合が 5.0%以上の Grade 3 以上の有害事象は、疲労（14.3%）、高血圧（13.9%）、下痢（10.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（9.4%）、貧血（7.5%）、無力症（7.0%）及び食欲減退（5.6%）であった。

表 2.7.4.2-11 主な有害事象（発現割合が 10%以上）
（海外単剤投与試験の併合解析データ：Safety population）

		N=3017			
		All Causality		Related ^a	
Preferred Term	基本語	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Subjects Reporting at Least One Adverse Event		3009 (99.7)	2498 (82.8)	2902 (96.2)	1913 (63.4)
Diarrhoea	下痢	1817 (60.2)	322 (10.7)	1596 (52.9)	293 (9.7)
Fatigue	疲労	1733 (57.4)	432 (14.3)	1513 (50.1)	361 (12.0)
Decreased appetite	食欲減退	1573 (52.1)	170 (5.6)	1297 (43.0)	132 (4.4)
Nausea	悪心	1478 (49.0)	132 (4.4)	1204 (39.9)	98 (3.2)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1134 (37.6)	284 (9.4)	1117 (37.0)	282 (9.3)
Vomiting	嘔吐	1015 (33.6)	101 (3.3)	719 (23.8)	64 (2.1)
Weight decreased	体重減少	988 (32.7)	108 (3.6)	764 (25.3)	85 (2.8)
Constipation	便秘	900 (29.8)	34 (1.1)	388 (12.9)	13 (0.4)
Hypertension	高血圧	880 (29.2)	418 (13.9)	759 (25.2)	365 (12.1)
Dysgeusia	味覚異常	723 (24.0)	4 (0.1)	688 (22.8)	4 (0.1)
Dysphonia	発声障害	718 (23.8)	9 (0.3)	604 (20.0)	7 (0.2)
Asthenia	無力症	700 (23.2)	210 (7.0)	537 (17.8)	153 (5.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	596 (19.8)	132 (4.4)	483 (16.0)	85 (2.8)
Dyspnoea	呼吸困難	574 (19.0)	95 (3.1)	204 (6.8)	24 (0.8)
Abdominal pain	腹痛	568 (18.8)	110 (3.6)	282 (9.3)	27 (0.9)
Stomatitis	口内炎	558 (18.5)	55 (1.8)	526 (17.4)	53 (1.8)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	549 (18.2)	56 (1.9)	522 (17.3)	54 (1.8)
Anaemia	貧血	544 (18.0)	227 (7.5)	236 (7.8)	76 (2.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	511 (16.9)	102 (3.4)	432 (14.3)	78 (2.6)
Back pain	背部痛	510 (16.9)	97 (3.2)	59 (2.0)	6 (0.2)
Headache	頭痛	493 (16.3)	31 (1.0)	183 (6.1)	3 (0.1)
Pain in extremity	四肢痛	477 (15.8)	56 (1.9)	200 (6.6)	16 (0.5)
Rash	発疹	454 (15.0)	17 (0.6)	371 (12.3)	15 (0.5)
Cough	咳嗽	443 (14.7)	8 (0.3)	97 (3.2)	1 (0.0)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	416 (13.8)	20 (0.7)	114 (3.8)	4 (0.1)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	413 (13.7)	8 (0.3)	343 (11.4)	4 (0.1)
Dizziness	浮動性めまい	368 (12.2)	14 (0.5)	185 (6.1)	3 (0.1)
Dyspepsia	消化不良	363 (12.0)	4 (0.1)	264 (8.8)	4 (0.1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	361 (12.0)	109 (3.6)	161 (5.3)	50 (1.7)
Arthralgia	関節痛	345 (11.4)	31 (1.0)	88 (2.9)	4 (0.1)
Pyrexia	発熱	329 (10.9)	15 (0.5)	59 (2.0)	2 (0.1)
Dry mouth	口内乾燥	319 (10.6)	0	261 (8.7)	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	313 (10.4)	37 (1.2)	205 (6.8)	28 (0.9)
Urinary tract infection	尿路感染	309 (10.2)	39 (1.3)	31 (1.0)	3 (0.1)
Insomnia	不眠症	306 (10.1)	1 (0.0)	90 (3.0)	0
Dry skin	皮膚乾燥	304 (10.1)	0	255 (8.5)	0
Muscle spasms	筋痙攣	303 (10.0)	2 (0.1)	171 (5.7)	1 (0.0)

Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Database dates: 001= , 008= , 201= , 203RDT= , 203NRE= , 205= , 301= , 306= , 307= , 308= , 309= , 401= .

Note: The denominator for percentages is the number of treated subjects. Subjects may experience more than one adverse event per preferred term, but are counted only once per applicable row and column. MedDRA version 17.0 used for coding.

Includes only events within the AE observation period, defined as the time from first dose until the earlier of: 30 days after date of decision to permanently discontinue study treatment, Date of death, Date lost to follow up, or Data cutoff date.

a Related AEs include those that are 'Possibly' or 'Probably' related.

Source: 海外単剤投与試験（併合解析データ）Table AESUM1_ib_sa_pt

(2) 比較的良好に見られる副作用

1) 海外の RCC 患者を対象とした試験

① XL184-308 試験

本剤群又はエベロリムス群のいずれかで発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-12 に示した。

本剤群で発現割合が 20%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢 (70%)、疲労 (53%)、悪心 (45%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (43%)、食欲減退 (40%)、高血圧 (33%)、体重減少 (27%)、嘔吐 (24%)、味覚異常 (23%)、甲状腺機能低下症 (21%) 及び口内炎 (20%) であった。

エベロリムス群で発現割合が 20%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、疲労 (37%)、貧血 (29%)、食欲減退及び口内炎 (各 24%)、発疹 (23%)、粘膜の炎症 (22%)、下痢 (21%) 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%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢 (本剤群 70%、エベロリムス群 21%、以下同順)、疲労 (53%、37%)、悪心 (45%、18%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (43%、4.3%)、食欲減退 (40%、24%)、高血圧 (33%、3.4%)、体重減少 (27%、8.1%)、嘔吐 (24%、6.2%)、味覚異常 (23%、8.1%)、甲状腺機能低下症 (21%、0.3%)、発声障害 (18%、0.9%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (17%、5.9%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (16%、5.6%) 及び低マグネシウム血症 (12%、0%) であった。

Grade 3 又は Grade 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は本剤群で 61%、エベロリムス群で 42%であった。Grade 3 又は Grade 4 で発現割合が 5.0%以上であった事象は、本剤群では高血圧 (15%)、下痢 (12%)、疲労 (9.7%) 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 (8.5%) であった。エベロリムス群では、貧血 (11%) であった。

Grade 5 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で死亡 (1 例)、エベロリムス群でアスペルギルス感染及び誤嚥性肺炎 (各 1 例) であった [2.7.4.2.1.2 (1) 1) 項参照]。

表 2.7.4.2-12 治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象
(いずれかの投与群で発現割合が 10%以上) (XL184-308 試験: Safety population)

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
		Any n (%)	3/4 n (%)	Any n (%)	3/4 n (%)
Number of subjects with at least one related AE		322 (97)	203 (61)	293 (91)	135 (42)
Diarrhoea	下痢	231 (70)	39 (12)	68 (21)	6 (1.9)
Fatigue	疲労	174 (53)	32 (9.7)	118 (37)	14 (4.3)
Nausea	悪心	149 (45)	11 (3.3)	59 (18)	1 (0.3)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	142 (43)	28 (8.5)	14 (4.3)	2 (0.6)
Decreased appetite	食欲減退	134 (40)	8 (2.4)	78 (24)	1 (0.3)
Hypertension	高血圧	109 (33)	49 (15)	11 (3.4)	7 (2.2)
Weight decreased	体重減少	90 (27)	8 (2.4)	26 (8.1)	0
Vomiting	嘔吐	79 (24)	3 (0.9)	20 (6.2)	0
Dysgeusia	味覚異常	76 (23)	0	26 (8.1)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	68 (21)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Stomatitis	口内炎	67 (20)	7 (2.1)	77 (24)	7 (2.2)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	63 (19)	4 (1.2)	71 (22)	11 (3.4)
Dysphonia	発声障害	58 (18)	3 (0.9)	3 (0.9)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	55 (17)	3 (0.9)	19 (5.9)	1 (0.3)
Asthenia	無力症	53 (16)	8 (2.4)	36 (11)	2 (0.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52 (16)	6 (1.8)	18 (5.6)	1 (0.3)
Proteinuria	蛋白尿	44 (13)	9 (2.7)	25 (7.8)	2 (0.6)
Rash	発疹	42 (13)	0	74 (23)	2 (0.6)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	40 (12)	11 (3.3)	0	0
Anaemia	貧血	39 (12)	10 (3.0)	92 (29)	35 (11)
Dyspepsia	消化不良	37 (11)	1 (0.3)	9 (2.8)	0
Muscle spasms	筋痙攣	33 (10)	0	7 (2.2)	0
Dyspnoea	呼吸困難	25 (7.6)	1 (0.3)	48 (15)	4 (1.2)
Pruritus	そう痒症	23 (6.9)	0	41 (13)	1 (0.3)
Cough	咳嗽	17 (5.1)	0	59 (18)	1 (0.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	15 (4.5)	0	44 (14)	5 (1.6)
Hyperglycaemia	高血糖	11 (3.3)	1 (0.3)	52 (16)	11 (3.4)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	10 (3.0)	1 (0.3)	37 (11)	9 (2.8)
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	33 (10)	6 (1.9)

Abbreviations: AE=adverse event, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Denominators for percentages are N, the total number of subjects in each treatment arm.

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

Includes only events within the AE observation period defined as the time from first dose date until the earlier of 30 days after date of decision to discontinue study treatment, date of death, date of consent withdrawal, or the data cutoff date.

From the Exelisis dictionary based on MedDRA version 17.0.

Source: XL184-308 試験 総括報告書補遺 2 Table 14.3.1.3.6

② A031203 試験

治験実施計画書に規定した治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (solicited related AEs) 及び本剤群又はスニチニブ群のいずれかで発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できないその他の有害事象 (unsolicited related AEs) を表 2.7.4.2-13 に示した。

本剤群で発現割合が 20%以上の solicited related AEs 及び unsolicited related AEs は、下痢 (72%)、疲労 (62%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (60%)、高血圧 (56%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (54%)、食欲減退 (45%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (42%)、味覚異常 (41%)、血小板数減少及び口内炎 (各 37%)、悪心及び体重減少 (各 31%)、貧血 (29%)、消化不良及び低リン酸血症 (各 23%)、甲状腺機能低下症 (22%)、血中クレアチニン増加、発声障害及び低マグネシウム血症 (各 21%) であった。

スニチニブ群で発現割合が 20%以上の solicited related AEs 及び unsolicited related AEs は、疲労 (67%)、血小板数減少 (58%)、下痢 (49%)、貧血 (44%)、高血圧 (38%)、悪心 (36%)、好中球数減少及び白血球数減少 (各 35%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (32%)、食欲減退 (31%)、味覚異常及び口内炎 (各 29%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (各 25%)、嘔吐 (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 solicited related AEs 及び unsolicited related AEs は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (本剤群 60%、スニチニブ群 25%、以下同順)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (54%、25%)、高血圧 (56%、38%)、発声障害 (21%、1.4%)、下痢 (72%、49%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (42%、32%)、甲状腺機能低下症 (22%、5.6%)、食欲減退 (45%、31%)、体重減少 (31%、17%)、脱毛症 (17%、2.8%)、ざ瘡様皮膚炎 (15%、2.8%)、味覚異常 (41%、29%)、皮膚乾燥 (19%、8.3%) 及び低マグネシウム血症 (21%、11%) であった。

Grade 3 又は Grade 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は本剤群で 60%、スニチニブ群で 63%であった。Grade 3 又は Grade 4 で発現割合が 5.0%以上であった solicited related AEs 及び unsolicited related AEs は、本剤群では高血圧 (22%)、下痢及び低リン酸血症 (各 9.0%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (7.7%)、塞栓症 (6.4%)、疲労、食欲減退及び口内炎 (各 5.1%) であった。スニチニブ群では、高血圧 (18%)、疲労 (17%)、血小板数減少 (11%)、下痢 (8.3%)、低リン酸血症 (6.9%)、口内炎及び低ナトリウム血症 (各 5.6%) であった (A031203 試験 総括報告書 Table 14.3.1.6.2 参照)。

Grade 5 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤群で敗血症及び急性腎不全 (各 1 例)、スニチニブ群で敗血症、血管障害、突然死及び呼吸不全 (各 1 例) であり、いずれも治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した [2.7.4.2.1.2 (1) 2) 項参照]。

表 2.7.4.2-13 Solicited related AEs 及びいずれかの投与群で発現割合が 10%以上の
unsolicited related AEs (A031203 試験 : Safety population)

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=78		Sunitinib N=72	
		Grade		Grade	
		Any n (%)	3/4 n (%)	Any n (%)	3/4 n (%)
Number of subjects with at least one related AE		74 (95)	47 (60)	70 (97)	45 (63)
Solicited Related AEs					
Number of subjects with at least one solicited related AE		73 (94)	32 (41)	68 (94)	38 (53)
Diarrhoea	下痢	56 (72)	7 (9.0)	35 (49)	6 (8.3)
Fatigue	疲労	48 (62)	4 (5.1)	48 (67)	12 (17)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	47 (60)	1 (1.3)	18 (25)	2 (2.8)
Hypertension	高血圧	44 (56)	17 (22)	27 (38)	13 (18)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	42 (54)	3 (3.8)	18 (25)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	33 (42)	6 (7.7)	23 (32)	3 (4.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	29 (37)	1 (1.3)	42 (58)	8 (11)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	12 (15)	0	25 (35)	3 (4.2)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	11 (14)	0	4 (5.6)	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 Q T 延長	2 (2.6)	0	5 (6.9)	2 (2.8)
Pancreatitis	膵炎	1 (1.3)	0	0	0
Unsolicited Related AEs (Reported in ≥10% of Subjects in Either Treatment Arm)					
Number of subjects with at least one unsolicited related AE		69 (88)	33 (42)	62 (86)	30 (42)
Decreased appetite	食欲減退	35 (45)	4 (5.1)	22 (31)	1 (1.4)
Dysgeusia	味覚異常	32 (41)	0	21 (29)	0
Stomatitis	口内炎	29 (37)	4 (5.1)	21 (29)	4 (5.6)
Nausea	悪心	24 (31)	2 (2.6)	26 (36)	2 (2.8)
Weight decreased	体重減少	24 (31)	3 (3.8)	12 (17)	0
Anaemia	貧血	23 (29)	0	32 (44)	1 (1.4)
Dyspepsia	消化不良	18 (23)	0	12 (17)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	18 (23)	7 (9.0)	12 (17)	5 (6.9)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	17 (22)	0	4 (5.6)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	16 (21)	1 (1.3)	14 (19)	2 (2.8)
Dysphonia	発声障害	16 (21)	1 (1.3)	1 (1.4)	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	16 (21)	1 (1.3)	8 (11)	0
Dry mouth	口内乾燥	15 (19)	0	8 (11)	0
Dry skin	皮膚乾燥	15 (19)	0	6 (8.3)	0
Vomiting	嘔吐	15 (19)	1 (1.3)	15 (21)	1 (1.4)
Constipation	便秘	14 (18)	1 (1.3)	9 (13)	0
Dizziness	浮動性めまい	14 (18)	0	12 (17)	0
Alopecia	脱毛症	13 (17)	0	2 (2.8)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	13 (17)	0	12 (17)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	13 (17)	2 (2.6)	10 (14)	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	12 (15)	0	2 (2.8)	0
Dyspnoea	呼吸困難	12 (15)	1 (1.3)	8 (11)	1 (1.4)
Hypokalaemia	低カリウム血症	12 (15)	1 (1.3)	4 (5.6)	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	11 (14)	0	9 (13)	2 (2.8)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	10 (13)	0	8 (11)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	10 (13)	0	13 (18)	3 (4.2)
Headache	頭痛	9 (12)	0	11 (15)	1 (1.4)

表 2.7.4.2-13 Solicited related AEs 及びいずれかの投与群で発現割合が 10%以上の
unsolicited related AEs (A031203 試験 : Safety population) (続き)

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=78		Sunitinib N=72	
		Grade		Grade	
		Any n (%)	3/4 n (%)	Any n (%)	3/4 n (%)
White blood cell count decreased	白血球数減少	9 (12)	0	25 (35)	2 (2.8)
Abdominal pain	腹痛	8 (10)	0	5 (6.9)	2 (2.8)
Dehydration	脱水	8 (10)	3 (3.8)	7 (9.7)	1 (1.4)
Hyperglycaemia	高血糖	8 (10)	0	8 (11)	2 (2.8)
Insomnia	不眠症	8 (10)	0	6 (8.3)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	8 (10)	1 (1.3)	3 (4.2)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	6 (7.7)	2 (2.6)	13 (18)	4 (5.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	5 (6.4)	0	9 (13)	0
Proteinuria	蛋白尿	5 (6.4)	2 (2.6)	9 (13)	1 (1.4)
Muscular weakness	筋力低下	3 (3.8)	0	10 (14)	0

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; PPES=palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome.

Denominators for percentages are N, the total number of subjects in each treatment arm.

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

Note that there is no CTCAE Grade 1 category for pancreatitis or Grade 4 category for fatigue or PPES.

From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.

Source: A031203 試験 総括報告書 Table 41

2) 日本人 RCC 患者を対象とした試験 (Cabozantinib-2001 試験)

発現割合が 10%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-14 に示した。

発現割合が 20%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (62.9%)、下痢 (54.3%)、高血圧及び蛋白尿 (各 40.0%)、肝機能異常及び口内炎 (各 34.3%)、味覚異常 (31.4%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退 (各 25.7%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (20.0%) であった。

Grade 3 以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 62.9%であった。3 例以上に発現した Grade 3 以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は、高血圧 (4 例、11.4%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢、蛋白尿及び肝機能異常 (各 3 例、8.6%) であった。

表 2.7.4.2-14 因果関係が否定できない主な有害事象（発現割合が 10%以上）
（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

Preferred Term	基本語	N=35	
		Grade	
		Any n (%)	≥3 n (%)
Number of subjects with at least one related AE		34 (97.1)	22 (62.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (62.9)	3 (8.6)
Diarrhoea	下痢	19 (54.3)	3 (8.6)
Hypertension	高血圧	14 (40.0)	4 (11.4)
Proteinuria	蛋白尿	14 (40.0)	3 (8.6)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	12 (34.3)	3 (8.6)
Stomatitis	口内炎	12 (34.3)	0
Dysgeusia	味覚異常	11 (31.4)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (25.7)	1 (2.9)
Decreased appetite	食欲減退	9 (25.7)	2 (5.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (20.0)	1 (2.9)
Dysphonia	発声障害	6 (17.1)	0
Malaise	倦怠感	6 (17.1)	0
Hair colour changes	毛髪変色	5 (14.3)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	5 (14.3)	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (11.4)	0
Nausea	悪心	4 (11.4)	0
Rash	発疹	4 (11.4)	0
Vomiting	嘔吐	4 (11.4)	0

Abbreviations: AE=adverse event, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

AEs were coded using MedDRA version 21.0.

Source: Cabozantinib-2001 試験 総括報告書 Table 12.g

3) 日本人固形がん患者を対象とした試験（XL184-014 試験）

① 用量漸増期の被験者

全体の発現割合が 30%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-15 に示した。

全体で最も多く認められた本剤との因果関係が否定できない有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（100.0%）であり、次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（95.7%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（91.3%）であった。

Grade 3 以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は全体で 65.2%であった。全体で 2 例以上に発現した Grade 3 以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び高血圧（各 3 例）、リンパ球減少症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、リパーゼ増加、好中球減少症、低リン酸血症及び低ナトリウム血症（各 2 例）であった〔2.7.6.15.2.5（3）1）項参照〕。

表 2.7.4.2-15 本剤との因果関係が否定できない主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）

(XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population)

Preferred Term	基本語	Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight) ^a						Tablets FBE Weight					
		40 mg (50 mg)		60 mg (75 mg)		80 mg (100 mg)		40 mg		60 mg		Total	
		N=3		N=6		N=5		N=3		N=6		N=23	
		Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Any treatment-related AE		3 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	4 (66.7)	5 (100.0)	3 (60.0)	3 (100.0)	2 (66.7)	6 (100.0)	4 (66.7)	23 (100.0)	15 (65.2)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	5 (100.0)	1 (20.0)	3 (100.0)	1 (33.3)	6 (100.0)	0	23 (100.0)	2 (8.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	5 (100.0)	0	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	22 (95.7)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	0	6 (100.0)	0	4 (80.0)	0	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	21 (91.3)	0
Hypertension	高血圧	3 (100.0)	0	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (80.0)	1 (20.0)	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	20 (87.0)	3 (13.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	3 (60.0)	0	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	19 (82.6)	0
Diarrhoea	下痢	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	4 (66.7)	0	17 (73.9)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	5 (83.3)	0	15 (65.2)	0
Leukopenia	白血球減少症	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	3 (60.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	14 (60.9)	0
Dysphonia	発声障害	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	12 (52.2)	0
Protein urine present	尿中蛋白陽性	3 (100.0)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	12 (52.2)	0
Decreased appetite	食欲減退	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)	0	11 (47.8)	1 (4.3)
Dysgeusia	味覚異常	3 (100.0)	0	1 (16.7)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	11 (47.8)	0
Rash	発疹	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	4 (66.7)	0	11 (47.8)	0
Stomatitis	口内炎	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	11 (47.8)	1 (4.3)

表 2.7.4.2-15 本剤との因果関係が否定できない主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）

(XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population) (続き)

Preferred Term	基本語	Capsules FBE Weight (Malate Salt Weight) ^a						Tablets FBE Weight					
		40 mg (50 mg)		60 mg (75 mg)		80 mg (100 mg)		40 mg		60 mg		Total	
		N=3		N=6		N=5		N=3		N=6		N=23	
		Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Weight decreased	体重減少	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	2 (40.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (33.3)	0	11 (47.8)	1 (4.3)
Blood urine present	尿中血陽性	3 (100.0)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	10 (43.5)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	0	3 (60.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	0	10 (43.5)	2 (8.7)
Malaise	倦怠感	2 (66.7)	0	1 (16.7)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	10 (43.5)	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	6 (100.0)	1 (16.7)	2 (40.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	10 (43.5)	2 (8.7)
Gamma-glutamyltrans- ferase increased	γ-グルタミルト ランスフェラーゼ 増加	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	0	1 (20.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	9 (39.1)	3 (13.0)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	3 (60.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	9 (39.1)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	3 (50.0)	0	3 (60.0)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	9 (39.1)	0
Dry skin	皮膚乾燥	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	3 (60.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	8 (34.8)	0
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	2 (66.7)	0	2 (33.3)	0	1 (20.0)	0	0	0	3 (50.0)	0	8 (34.8)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホス ファターゼ増加	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	1 (20.0)	0	3 (100.0)	0	0	0	7 (30.4)	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	3 (50.0)	0	3 (60.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	7 (30.4)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	7 (30.4)	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	7 (30.4)	2 (8.7)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; FBE=freebase equivalent; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

In this table, the most common AEs are sorted in descending order of incidence of AE of any grade by preferred term in the Total group.

Subjects reporting more than one AE are counted once in each category.

Adverse events are coded using MedDRA version 17.0 and graded by CTCAE version 3.

a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.

Source: XL184-014 試験 総括報告書 Table 41

② 錠剤の RP2D (60 mg) を投与した被験者

全体の発現割合が 30%以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-16 に示した。

全体で最も多く認められた有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 92.3%）であり、次いで手掌・足底発赤知覚不全症候群（84.6%）であった。

Grade 3 以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は全体で 84.6%であった。2 例以上に発現した Grade 3 以上の本剤との因果関係が否定できない有害事象は、高血圧（6 例）、好中球減少症（5 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、手掌・足底発赤知覚不全症候群、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、低ナトリウム血症、リンパ球減少症及び低カリウム血症（各 3 例）、低リン酸血症及びアミラーゼ増加（各 2 例）であった

〔2.7.6.15.2.5 (3) 2) 項参照〕。Grade 5 の本剤との因果関係が否定できない有害事象は、呼吸不全（1 例）であった〔2.7.4.2.1.2 (3) 2) 項参照〕。

表 2.7.4.2-16 因果関係が否定できない主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）
〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕

Preferred Term	基本語	Molecularly Defined NSCLC Expansion N=20		All 60-mg Tablet Subjects ^a N=26	
		Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Any treatment-related AE		20 (100.0)	18 (90.0)	26 (100.0)	22 (84.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (90.0)	3 (15.0)	24 (92.3)	3 (11.5)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (90.0)	1 (5.0)	24 (92.3)	1 (3.8)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	16 (80.0)	3 (15.0)	22 (84.6)	3 (11.5)
Hypertension	高血圧	13 (65.0)	6 (30.0)	19 (73.1)	6 (23.1)
Diarrhoea	下痢	11 (55.0)	1 (5.0)	15 (57.7)	1 (3.8)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	9 (45.0)	0	14 (53.8)	0
Decreased appetite	食欲減退	11 (55.0)	1 (5.0)	14 (53.8)	1 (3.8)
Proteinuria	蛋白尿	13 (65.0)	1 (5.0)	13 (50.0)	1 (3.8)
Stomatitis	口内炎	9 (45.0)	0	13 (50.0)	1 (3.8)
Neutropenia	好中球減少症	11 (55.0)	5 (25.0)	12 (46.2)	5 (19.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	9 (45.0)	0	12 (46.2)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	6 (30.0)	0	11 (42.3)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	9 (45.0)	0	11 (42.3)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (40.0)	2 (10.0)	10 (38.5)	3 (11.5)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	8 (40.0)	0	10 (38.5)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	10 (50.0)	0	10 (38.5)	0
Weight decreased	体重減少	8 (40.0)	0	10 (38.5)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	9 (45.0)	0	9 (34.6)	0
Dysgeusia	味覚異常	7 (35.0)	0	9 (34.6)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	7 (35.0)	2 (10.0)	9 (34.6)	2 (7.7)
Lipase increased	リパーゼ増加	6 (30.0)	1 (5.0)	9 (34.6)	1 (3.8)
Nausea	悪心	8 (40.0)	1 (5.0)	9 (34.6)	1 (3.8)
Thrombocytopenia	血小板減少症	7 (35.0)	1 (5.0)	9 (34.6)	1 (3.8)
Leukopenia	白血球減少症	6 (30.0)	0	8 (30.8)	0
Rash	発疹	4 (20.0)	1 (5.0)	8 (30.8)	1 (3.8)
White blood cell count decreased	白血球数減少	8 (40.0)	1 (5.0)	8 (30.8)	1 (3.8)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose.

Subjects reporting more than one AE are counted once in each category.

In this table, the most common AEs are sorted in descending order of incidence of AE of any grade by preferred term in the All 60-mg Tablet Subjects group.

Adverse events are coded using MedDRA version 17.0 and graded by CTCAE version 3.

^a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.

Source: XL184-014 試験 総括報告書 Table 42

4) 海外単剤投与試験（併合解析データ）

発現割合が 30%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢（52.9%）、疲労（50.1%）、食欲減退（43.0%）、悪心（39.9%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（37.0%）であった（表 2.7.4.2-11 参照）。

Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 63.4%であった。Grade 3 以上で発現割合が 5.0%以上であった事象は、高血圧（12.1%）、疲労（12.0%）、下痢（9.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（9.3%）及び無力症（5.1%）であった（表 2.7.4.2-11 参照）。

2.7.4.2.1.2 死亡

(1) 海外の RCC 患者を対象とした試験

1) XL184-308 試験

安全性の最終解析時（データカットオフ日：2016 年 10 月 2 日）までに報告された死亡及び死因を表 2.7.4.2-17 に示した。

Safety population では安全性の最終解析時までに 426 例の死亡が報告された〔本剤群で 199 例（60%）及びエベロリムス群で 227 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 日の翌日以降の死亡は本剤群で 178 例（54%）、エベロリムス群で 204 例（63%）であった。死因のほとんどは病勢の進行であった。

表 2.7.4.2-17 死亡及び死因（XL184-308 試験：Safety population）

	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)
Alive	132 (40)	95 (30)
Expired	199 (60)	227 (70)
Deaths ≤30 days after last dose of study treatment	21 (6.3)	23 (7.1)
Progression of disease under study	12 (3.6)	11 (3.4)
Other	9 (2.7)	12 (3.7)
Deaths >30 days after last dose of study treatment	178 (54)	204 (63)
Progression of disease under study	149 (45)	184 (57)
Other	29 (8.8)	20 (6.2)

Source: XL184-308 試験 総括報告書補遺 2 Table 16

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡（病勢の進行を除く）の一覧を表 2.7.4.2-18 に、その他の死亡の一覧を XL184-308 試験 総括報告書補遺 2 Lisitng 16.2.7.1 に示した。

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡のうち、本剤との因果関係が否定できない死亡の詳細を 2.7.6 補遺 1 (1) 項に、その他の死亡の詳細を XL184-308 試験 総括報告書 14.3.3 項及び総括報告書補遺 2 14.3.3 項に記載した。

表 2.7.4.2-18 治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡（病勢の進行を除く）
(XL184-308 試験 : Safety population)

Treatment group	Subject No.	Sex/Age/ Race	Date of first dose/last dose	Grade 5 AE (PT/基本語)	Date of death (Days after first dose ^a , Days after last dose ^b)	Relation to study drug
Cabozantinib	██████	M/61/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	Pleural infection/ 胸膜感染	20██/██/██ (441, 8)	Not related
	██████	M/61/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	Death/ 死亡	20██/██/██ (94, 1)	Related
	██████	M/51/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	General physical health deterioration/ 全身健康状態低下	20██/██/██ (8, 5)	Not related
	██████	F/71/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	Death/ 死亡	20██/██/██ (106, 0)	Not related
	██████	M/71/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	Pneumonia/ 肺炎	20██/██/██ (42, 1)	Not related
	██████	M/51/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	Post procedural haemorrhage/ 処置後出血	20██/██/██ (52, 12)	Not related
	██████	F/61/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	Death/ 死亡	20██/██/██ (496, 0)	Not related
	██████	M/71/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	Cardiac failure/ 心不全	20██/██/██ (44, 1)	Not related
	██████	M/51/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	Urosepsis/ 尿路性敗血症	20██/██/██ (239, 13)	Not related
	██████	M/51/ Asian	20██/██/██/ 20██/██/██	Respiratory failure/ 呼吸不全	20██/██/██ (127, 18)	Not related
Everolimus	██████	F/61/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	Aspergillus infection/ アスペルギルス感染	20██/██/██ (70, 14)	Related
	██████	M/51/ Other	20██/██/██/ 20██/██/██	General physical health deterioration/ 全身健康状態低下	20██/██/██ (62, 11)	Not related
	██████	F/71/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	Circulatory collapse/ 循環虚脱	20██/██/██ (44, 5)	Not related
	██████	M/61/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	Hydrothorax/ 胸水症	20██/██/██ (39, 3)	Not related
	██████	M/51/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	Gastrointestinal perforation/ 消化管穿孔	20██/██/██ (44, 12)	Not related
	██████	M/61/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	Hydrothorax/ 胸水症	20██/██/██ (218, 27)	Not related
	██████	M/61/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	Pneumonia aspiration/ 誤嚥性肺炎	20██/██/██ (318, 23)	Not related
	██████	M/71/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	Pneumonia aspiration/ 誤嚥性肺炎	20██/██/██ (87, 30)	Not related
	██████	M/61/ White	20██/██/██/ 20██/██/██	Pneumonia/ 肺炎	20██/██/██ (113, 1)	Not related

表 2.7.4.2-18 治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡（病勢の進行を除く）
（XL184-308 試験：Safety population）（続き）

Treatment group	Subject No.	Sex/Age/ Race	Date of first dose/last dose	Grade 5 AE (PT/基本語)	Date of death (Days after first dose ^a , Days after last dose ^b)	Relation to study drug
Everolimus	■■■■	M/4/■ White	20■■■/■■■ 20■■■/■■■	Multi-organ failure/ 多臓器不全	20■■■/■■■ (81, 3)	Not related
		M/8/■ White	20■■■/■■■ 20■■■/■■■	Pneumonia aspiration/ 誤嚥性肺炎	20■■■/■■■ (63, 29)	Related
	■■■■	M/4/■ White	20■■■/■■■ 20■■■/■■■	Multi-organ failure/ 多臓器不全	20■■■/■■■ (81, 3)	Not related
		M/8/■ White	20■■■/■■■ 20■■■/■■■	Pneumonia aspiration/ 誤嚥性肺炎	20■■■/■■■ (63, 29)	Related

Abbreviations: AE=adverse event; F=Female; M=Male; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term.

From the Exelisis dictionary based on MedDRA version 17.0.

a Days after first dose=Date of death - Date of first dose + 1.

b Days after last dose=Date of death - Date of last dose.

Source: XL184-308 試験 総括報告書補遺 2 Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1、Listing 16.2.7.3

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は、すべて Grade 5 の有害事象として報告された。治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した Grade 5 の有害事象（病勢の進行を含む）を表 2.7.4.2-19 に示した。

治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した Grade 5 の有害事象のうち、いずれかの投与群で 2 例以上に報告された事象は、本剤群で死亡（3 例）、エベロリムス群で誤嚥性肺炎（3 例）及び胸水症（2 例）であった。この他の事象は、いずれかの投与群で 1 例又は各投与群で 1 例ずつの発現であった。

治験薬との因果関係が否定できないと判定された Grade 5 の有害事象は、本剤群で死亡（1 例）、エベロリムス群でアスペルギルス感染及び誤嚥性肺炎（各 1 例）であった〔2.7.6.12.2.5（4）項参照〕。治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された死亡について治験依頼者も評価したが、本剤の新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 2.7.4.2-19 治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した Grade 5 の有害事象
(XL184-308 試験 : Safety population)

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)
Number of subjects with Grade 5 adverse event		21 (6.3)	23 (7.1)
Renal cell carcinoma ^a	腎細胞癌	11 (3.3)	11 (3.4)
Death	死亡	3 (0.9)	0
Cardiac failure	心不全	1 (0.3)	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (0.3)	1 (0.3)
Pleural infection	胸膜感染	1 (0.3)	0
Pneumonia	肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	1 (0.3)	0
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.3)	0
Aspergillus infection	アスペルギルス感染	0	1 (0.3)
Circulatory collapse	循環虚脱	0	1 (0.3)
Gastrointestinal perforation	消化管穿孔	0	1 (0.3)
Hydrothorax	胸水症	0	2 (0.6)
Multi-organ failure	多臓器不全	0	1 (0.3)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	3 (0.9)

Abbreviation: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Denominators for percentages are N, the total number of subjects in each treatment group.

Sorted by descending frequency in the cabozantinib arm.

From the Exelisis dictionary based on MedDRA version 17.0.

^a Includes the preferred terms renal cell carcinoma, metastatic renal cell carcinoma, and renal cancer.

Source: XL184-308 試験 総括報告書補遺 2 Table 17

2) A031203 試験

データカットオフ時点（2016 年 9 月 15 日）までに報告された死亡及び死因を表 2.7.4.2-20 に示した。

Safety population ではデータカットオフ時点までに 81 例の死亡が報告された〔本剤群 38 例（49%）、スニチニブ群 43 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。このうち、死因が病勢の進行であった被験者は両投与群とも 1 例であった。なお、本剤群の 1 例は、臨床データベース上、病勢の進行による死亡と記録されたが、後日、空腸穿孔による死亡に変更された。治験薬の最終投与後 30 日の翌日以降の死亡は、本剤群で 34 例（44%）、スニチニブ群で 35 例（49%）であり、最も多かった死因は、両投与群とも病勢の進行であった。