表 2.7.4.2-20　死亡及び死因（A031203 試験：Safety population）

	Cabozantinib N=78 n (%)	Sunitinib N=72 n (%)
Alive	40 (51)	29 (40)
Expired	38 (49)	43 (60)
Deaths ≤30 days after last dose of study treatment	4 (5)	8 (11)
Tumor (ie, disease progression)	1 (1)[a]	1 (1)[b]
Drug-related	1 (1)[c]	1 (1)[d]
Unknown	2 (3)[e]	0
Other	0	6 (8)[f]
Deaths >30 days after last dose of study treatment	34 (44)	35 (49)
Tumor (ie, disease progression)	24 (31)	28 (39)
Drug-related	0	0
Unknown	3 (4)	3 (4)
Other[g]	7 (9)	4 (6)

Abbreviations: AE=adverse event; PT=preferred term; RCC=renal cell cancer.

a Cabozantinib subject [redacted] experienced a Grade 4 AE of jejunal perforation and subsequently died <30 days after 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 Sunitinib subject [redacted] had a Grade 5 AE of hypotension assessed as unrelated to study treatment.

c Cabozantinib subject [redacted] had a Grade 5 AE of sepsis assessed as related to study treatment.

d Sunitinib subject [redacted] had a Grade 5 AE of angiopathy assessed as related to study treatment.

e The cause of death was 'Unknown' for the following subjects who died <30 days after the last dose on the cabozantinib arm: [redacted] (Grade 5 AE PT of death [unrelated to study treatment]) and [redacted] (Grade 5 AE PT of renal failure acute [related]).

f The reasons summarized under 'Other' for deaths on the sunitinib arm through 30 days after last dose of study treatment comprise:
- sepsis (subject [redacted]; Grade 5 AE PT of sepsis [related to study treatment])
- respiratory failure due to baseline underlying pulmonary disorder (subject [redacted]; Grade 5 AE PT of respiratory failure [unrelated])
- complete atelectasis/respiratory insufficiency (subject [redacted]; no Grade 5 AE reported)
- patient was struck by a car and died from injuries (subject [redacted]; no Grade 5 AE reported)
- metastatic RCC with other morbidities (subject [redacted]; Grade 5 AE PT of sudden death [related])
- hypoxic respiratory failure (subject [redacted]; Grade 5 AE PT of respiratory failure [related])

g No further information is available for deaths that occurred >30 days after last dose of treatment and were categorized as 'Other'.

Source: A031203 試験　総括報告書 Table 43

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 2.7.4.2-21 に、その他の死亡の一覧を A031203 試験　総括報告書 Listing 16.2.5.1 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（2）項に、その他の死亡の詳細を A031203 試験　総括報告書　14.3.3 項に記載した。

なお、前述の死因が空腸穿孔に変更された本剤群の 1 例（被験者番号 [redacted]：5[redacted] 歳男性）は、治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡（死因：病勢の進行）として臨床データベース上に記録されたため、表 2.7.4.2-21 には含まれていない。本死亡については、後日、治験責任医師により死因が病勢の進行から空腸穿孔（Grade 4 の有害事象として報告されていた事象を Grade 5 の有害事象）に変更され、本剤との因果関係が否定できないと再判定されたことから、2.7.6 補遺 1（2）項に詳細を記載した。

表 2.7.4.2-21　治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡（病勢の進行を除く）
（A031203 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[c]
Cabozantinib[d]	[redacted]	M/6[redacted]/ White	20[redacted]/[redacted]/[redacted] 20[redacted]/[redacted]/[redacted]	Sepsis/ 敗血症	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (443, 27)	Probable
	[redacted]	M/8[redacted]/ White	20[redacted]/[redacted]/[redacted] 20[redacted]/[redacted]/[redacted]	Death/ 死亡	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (144, 20)	Unrelated
	[redacted]	M/6[redacted]/ White	20[redacted]/[redacted]/[redacted] 20[redacted]/[redacted]/[redacted]	Renal failure acute/ 急性腎不全	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (26, 23)	Probable
Sunitinib	[redacted]	M/8[redacted]/ White	20[redacted]/[redacted]/[redacted] 20[redacted]/[redacted]/[redacted]	Sepsis/ 敗血症	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (110, 4)	Possible
	[redacted]	F/7[redacted]/ White	20[redacted]/[redacted]/[redacted] 20[redacted]/[redacted]/[redacted]	Respiratory failure/ 呼吸不全	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (30, 25)	Unrelated
	[redacted]	M/5[redacted]/ White	20[redacted]/[redacted]/[redacted] 20[redacted]/[redacted]/[redacted]	Complete atelectasis, respiratory insufficiency/ 完全な無気肺及び呼吸不全[e]	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (89, 22)	-
	[redacted]	M/6[redacted]/ White	20[redacted]/[redacted]/[redacted] 20[redacted]/[redacted]/[redacted]	Patient was struck by a car. Died from injuries./ 交通事故[e]	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (521, 1)	-
	[redacted]	F/7[redacted]/ White	20[redacted]/[redacted]/[redacted] 20[redacted]/[redacted]/[redacted]	Angiopathy/ 血管障害	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (39, 11)	Probable
	[redacted]	F/8[redacted]/ Black or African American	20[redacted]/[redacted]/[redacted] 20[redacted]/[redacted]/[redacted]	Sudden death/ 突然死	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (20, 12)	Possible
	[redacted]	F/7[redacted]/ White	20[redacted]/[redacted]/[redacted] 20[redacted]/[redacted]/[redacted]	Respiratory failure/ 呼吸不全	20[redacted]/[redacted]/[redacted] (23, 9)	Probable

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

From the Exelixis 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 + 1.

c AEs assessed as possibly, probably, or definitely related to study treatment by the Investigator were considered related to study treatment.

d This table does not include the death of cabozantinib subject [redacted], who died <30 days after 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).

e No Grade 5 AE was reported. The primary cause of death is described.

Source: A031203 試験　総括報告書 Listing 16.2.2.1、Listing 16.2.5.1、Listing 16.2.5.3

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡のうち、Grade 5 の有害事象として報告された事象を表 2.7.4.2-22 に示した。

治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した Grade 5 の有害事象は、本剤群で 3 例（3.8%）、スニチニブ群で 6 例（8.3%）に報告された。このうち、全体で 2 例以上に報告された事象は、敗血症（各投与群 1 例）及び呼吸不全（スニチニブ群 2 例）であった。この他の Grade 5 の事象は、いずれかの投与群の 1 例にのみ発現した。治験薬との因果関係が否定できない事象は本剤群で 2 例（2.6%）（敗血症、急性腎不全）、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）に発現した。

なお、本結果には、臨床データベースに Grade 5 の有害事象として記録されなかった本剤群の 1 例（前述の死因が病勢の進行から空腸穿孔となった被験者）及びスニチニブ群の 2 例（死因はそれぞれ完全な無気肺及び呼吸不全、並びに交通事故）は含まれていない。

表 2.7.4.2-22　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
（A031203 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=78		Sunitinib N=72	
Preferred Term	基本語	All Causality n (%)	Related n (%)	All Causality n (%)	Related n (%)
Number of subjects with at least 1 event[a]		3 (3.8)	2 (2.6)	6 (8.3)	4 (5.6)
Death	死亡	1 (1.3)	0	0	0
Renal failure acute	急性腎不全	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
Sepsis	敗血症	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.4)
Angiopathy	血管障害	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Hypotension	低血圧	0	0	1 (1.4)	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	2 (2.8)[b]	1 (1.4)
Sudden death	突然死	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)

Abbreviations: AE=adverse events; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of subject summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
Denominators for percentages are N, the total number of subjects in each treatment group.
Sorted by descending frequency in the cabozantinib arm.
Note that AEs displayed are unsolicited events, there is no CTCAE Grade 5 category for solicited events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Three subjects who died before 30 days after last dose did not have corresponding Grade 5 AEs reported in the clinical database: one cabozantinib subject (cause of death: tumor [ie, disease progression]) and two sunitinib subjects (causes of death: complete atelectasis, respiratory insufficiency and accident). The cabozantinib subject had a jejunal mass eroding adjacent bowel and experienced AE of jejunal perforation initially reported as Grade 4 severity in the clinical database; 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). Further details are presented in A031203 CSR, Section 12.3.4.2.7.
b Sunitinib subject [redacted], who died from a Grade 5 AE of respiratory failure with an onset date 29 days after last dose of study treatment but a death date 34 days after the last dose, is not included in this table but is summarized in A031203 CSR, Table 45.
Source: A031203 試験　総括報告書 Table 44

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

データカットオフ時点（2018 年 10 月 23 日）までに報告された死亡及び死因を表 2.7.4.2-23 に示した。

Safety analysis set ではデータカットオフ時点までに 3 例の死亡が報告された。このうち 1 例（被験者番号[redacted]：4[redacted]歳男性）は、本剤の最終投与後 30 日以内に死亡した。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。残りの 2 例は本剤の最終投与後 30 日の翌日以降の死亡であり、死因はいずれも病勢の進行であった。

本剤の最終投与後 30 日以内の死亡の詳細を Cabozantinib-2001 試験　総括報告書　15.2.2.1 項に記載した。

表 2.7.4.2-23　死亡及び死因（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

	N=35 n (%)
Alive	32 (91.4)
Expired	3 (8.6)
Deaths ≤30 days after last dose of study treatment	1 (2.9)
Primary cause of death[a]	
Progression of disease under study	1 (100.0)
Other	0
Deaths >30 days after last dose of study treatment	2 (5.7)
Primary cause of death[b]	
Progression of disease under study	2 (100.0)
Other	0

a The denominator is deaths ≤30 days after the date of last dose of study treatment.
b The denominator is deaths >30 days after the date of last dose of study treatment
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 12.i

（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

用量漸増期では、死亡した被験者はいなかった。

2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

NSCLC 拡大コホートの 1 例（被験者番号 [redacted]：7[redacted] 歳女性、コホート 1E）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、本剤と死亡との因果関係は否定できないと判断されたものの、治験責任医師は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。

本剤の最終投与から 30 日後の規定追跡調査来院後に 3 例が死亡したが、いずれも原疾患の悪化による死亡であり、本剤との因果関係は否定された。

本剤の最終投与後 30 日以内の死亡の詳細を 2.7.6 補遺 1（4）項に記載した。

（4）海外単剤投与試験（併合解析データ）

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡のうち、Grade 5 の有害事象として報告された事象を表 2.7.4.8-12 に示した。

Grade 5 の有害事象は 360 例（11.9%）に報告され、治験薬との因果関係が否定できない Grade 5 の有害事象は 42 例（1.4%）に発現した。発現割合が 1.0%以上の Grade 5 の有害事象は、前立腺癌（2.4%）、肝細胞癌（1.4%）及び全身健康状態低下（1.1%）であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない事象は 1 例に発現した全身健康状態低下のみであり、前立腺癌及び肝細胞癌はいずれも治験薬との因果関係が否定された。2 例以上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、肺塞栓症（5 例）、肝不全及び死亡（各 3 例）、出血、呼吸不全、突然死及び消化管穿孔（各 2 例）であった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

（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 2.0%以上の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-24 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。本剤群で発現割合が 2.0%以上の重篤な有害事象は、腎細胞癌及び胸水（各 3.9%）、腹痛（3.6%）、呼吸困難及び肺炎（各 2.7%）、貧血及び悪心（各 2.4%）、背部痛、下痢及び肺塞栓症（各 2.1%）であった。エベロリムス群で発現割合が 2.0%以上の重篤な有害事象は、呼吸困難、貧血及び肺炎（各 4.0%）、腎細胞癌（3.4%）、肺臓炎（2.5%）、脱水、胸水及び全身健康状態低下（各 2.2%）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%（56/331 例）、エベロリムス群で 13%（41/322 例）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%（6 例）〕、肺塞栓症〔1.5%（5 例）〕、疲労及び低ナトリウム血症〔各 1.2%（4 例）〕であった。エベロリムス群では、貧血及び肺臓炎〔各 2.5%（8 例）〕、脱水及び呼吸困難〔各 1.2%（4 例）〕であった〔2.7.6.12.2.5（5）項参照〕。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な Grade 4 の有害事象は、本剤群で 6 例（1.8%）に 7 件〔低マグネシウム血症（2 例）、譫妄、低カルシウム血症、低カリウム血症、電解質失調、胆汁うっ滞性肝炎（各 1 例）〕、エベロリムス群で 3 例（0.9%）に 7 件〔低ナトリウム血症、脱水、心タンポナーデ、呼吸困難、粘膜の炎症、肺炎、肺臓炎（各 1 例）〕発現した（XL184-308 試験　総括報告書補遺 2 Table 14.3.2.6 参照）。

重篤な有害事象の詳細を 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 2.7.4.2-24　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 2.0%以上）
（XL184-308 試験：Safety population）

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)
Number of subjects with at least one serious adverse event		162 (49)	154 (48)
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	13 (3.9)	11 (3.4)
Pleural effusion	胸水	13 (3.9)	7 (2.2)
Abdominal pain	腹痛	12 (3.6)	3 (0.9)
Dyspnoea	呼吸困難	9 (2.7)	13 (4.0)
Pneumonia	肺炎	9 (2.7)	13 (4.0)
Anaemia	貧血	8 (2.4)	13 (4.0)
Nausea	悪心	8 (2.4)	2 (0.6)
Back pain	背部痛	7 (2.1)	4 (1.2)
Diarrhoea	下痢	7 (2.1)	2 (0.6)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	7 (2.1)	1 (0.3)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	6 (1.8)	7 (2.2)
Dehydration	脱水	3 (0.9)	7 (2.2)
Pneumonitis	肺臓炎	0	8 (2.5)

Abbreviations: AE=adverse event; MeDDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
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 Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: XL184-308 試験　総括報告書補遺 2 Table 19

2）A031203 試験

重篤な 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 2.0%以上の重篤な unsolicited AEs を表 2.7.4.2-25 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。発現割合が 5.0%以上の重篤な solicited AEs 及び unsolicited AEs は、本剤群では高血圧及び塞栓症（各 9.0%）、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び急性腎不全（各 5.1%）であった。スニチニブ群では、下痢（6.9%）、疲労、悪心及び嘔吐（各 5.6%）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%（本剤群 28/78 例、スニチニブ群 26/72 例）であり、両投与群で同じであった。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 solicited AEs 及び unsolicited AEs は、本剤群では高血圧〔9.0%（7 例）〕、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び塞栓症〔各 5.1%（4 例）〕であった。スニチニブ群では、下痢及び疲労〔各 5.6%（4 例）〕であった〔2.7.6.13.2.4（5）項参照〕。

重篤な有害事象の詳細を A031203 試験　総括報告書　14.3.3 項に記載した。

表 2.7.4.2-25 重篤な solicited AEs 及びいずれかの投与群で発現割合が 2.0%以上の重篤な unsolicited AEs（A031203 試験：Safety population）

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=78 n (%)	Sunitinib N=72 n (%)
Number of subjects with at least one SAE		38 (49)	37 (51)
Solicited SAEs			
Number of subjects with at least one solicited SAE		15 (19)	15 (21)
Hypertension	高血圧	7 (9.0)	3 (4.2)
Diarrhoea	下痢	4 (5.1)	5 (6.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (5.1)	1 (1.4)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.6)	2 (2.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.4)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	1 (1.4)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	1 (1.4)
Fatigue	疲労	0	4 (5.6)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	3 (4.2)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (1.4)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	3 (4.2)
Unsolicited SAEs (Reported in ≥2% of Subjects in Either Treatment Arm)			
Number of subjects with at least one unsolicited SAE		34 (44)	33 (46)
Embolism[a]	塞栓症	7 (9.0)	0
Renal failure acute[b]	急性腎不全	4 (5.1)	2 (2.8)
Dehydration	脱水	3 (3.8)	2 (2.8)
Hypotension	低血圧	3 (3.8)	2 (2.8)
Syncope	失神	3 (3.8)	0
Weight decreased	体重減少	3 (3.8)	0
Anaemia	貧血	2 (2.6)	1 (1.4)
Back pain	背部痛	2 (2.6)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (2.6)	0
Decreased appetite	食欲減退	2 (2.6)	0
Depression	うつ病	2 (2.6)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	2 (2.6)	3 (4.2)
Lung infection	肺感染	2 (2.6)	0
Nausea	悪心	2 (2.6)	4 (5.6)
Sepsis	敗血症	2 (2.6)	1 (1.4)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2 (2.6)	0
Stomatitis	口内炎	2 (2.6)	1 (1.4)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (1.3)	2 (2.8)
Nervous system disorder	神経系障害	1 (1.3)	2 (2.8)
Vomiting	嘔吐	1 (1.3)	4 (5.6)
Atrial fibrillation	心房細動	0	2 (2.8)
Headache	頭痛	0	3 (4.2)

表 2.7.4.2-25　重篤な solicited AEs 及びいずれかの投与群で発現割合が 2.0%以上の重篤な unsolicited AEs（A031203 試験：Safety population）（続き）

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=78 n (%)	Sunitinib N=72 n (%)
Investigation	検査	0	2 (2.8)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	2 (2.8)
Pyrexia	発熱	0	2 (2.8)
Respiratory failure	呼吸不全	0	3 (4.2)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE=serious adverse event.
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: CTCAE Grade 1 or 2 events that did not entail hospitalization ≥24 h are not recorded in the clinical database.
A total of 3 subjects (3.8%) in the cabozantinib arm and 1 subject (1.4%) in the sunitinib arm had serious events with reported verbatim terms that were uncoded. All these events had a severity of Grade 3; there were no Grade 4 or 5 uncoded serious events. The uncoded events had the following verbatim-text descriptions: acute renal failure, burn, and hypophosphatemia in the cabozantinib arm; planned craniotomy surgery in the sunitinib arm.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Events of embolism from the 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, there was one uncoded Grade 3 SAE described as a 'pulmonary embolism' reported in the cabozantinib arm.
b There was also an uncoded Grade 3 SAE of 'acute renal failure' reported in the cabozantinib arm; further information on this AE is provided in A031203 CSR, Section 12.3.4.2.1.
Source: A031203 試験　総括報告書 Table 46

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

重篤な有害事象を表 2.7.4.2-26 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。複数例に認められた重篤な有害事象は腎細胞癌（2 例）で、その他の事象はいずれも 1 例のみの発現であった。

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）であり、胆嚢炎、肺炎及び膵酵素増加が各 1 例に発現した〔2.7.6.14.2.5（5）項参照〕。本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 補遺 1（3）項に、その他の重篤な有害事象の詳細を Cabozantinib-2001 試験　総括報告書　15.2.2.2 項に記載した。

表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

Preferred Term	基本語	N=35 n (%)
Number of subjects with at least one serious adverse event		9 (25.7)
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	2 (5.7)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (2.9)
Bone pain	骨痛	1 (2.9)
Brain oedema	脳浮腫	1 (2.9)
Cancer pain	癌疼痛	1 (2.9)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (2.9)
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.9)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (2.9)
Ileus	イレウス	1 (2.9)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (2.9)
Lung infection	肺感染	1 (2.9)
Pancreatic enzymes increased	膵酵素増加	1 (2.9)
Pathological fracture	病的骨折	1 (2.9)
Pneumonia	肺炎	1 (2.9)

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.j

（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

重篤な有害事象を表 2.7.4.2-27 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は 26.1%（6 例）であり、2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。2 例にそれぞれ 2 件以上の重篤な有害事象が発現した。

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〔2.7.6 補遺 2（4）項参照〕。本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 補遺 1（4）項に、その他の重篤な有害事象の詳細を XL184-014 試験　総括報告書　14.3.3 項に記載した。

表 2.7.4.2-27　重篤な有害事象（XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population）

		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
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any SAE		1 (33.3)	1 (16.7)	1 (20.0)	0	3 (50.0)	6 (26.1)
Anaemia	貧血	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.3)
Bile duct stone	胆管結石	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Haematemesis	吐血	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.3)
Intestinal obstruction	腸閉塞	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Melaena	メレナ	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.3)
Pleural effusion	胸水	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
Protein urine	尿蛋白	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; FBE=freebase equivalent; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event.
In this table, the most common SAEs are sorted in descending order of incidence by preferred term in the Total group.
Subjects reporting more than one SAE 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 44

2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

重篤な有害事象を表 2.7.4.2-28 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は 38.5%（10 例）であった（用量漸増期の 3 例に発現した胆管結石、呼吸困難、静脈塞栓症及び尿蛋白を含む）。2 例以上に発現した重篤な有害事象は呼吸困難（11.5%）、活動状態低下及び胸水（各 7.7%）であった。用量漸増期の 1 例及び NSCLC 拡大コホートの 4 例の計 5 例にそれぞれ 2 件以上の重篤な有害事象が発現した。

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〔2.7.6 補遺 2（4）項参照〕。本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 補遺 1（4）項に、その他の重篤な有害事象の詳細を XL184-014 試験　総括報告書　14.3.3 項に記載した。

表 2.7.4.2-28　重篤な有害事象

〔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 n (%)	All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26 n (%)
Any SAE		7 (35.0)	10 (38.5)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (10.0)	3 (11.5)
Performance status decreased	活動状態低下	2 (10.0)	2 (7.7)
Pleural effusion	胸水	2 (10.0)	2 (7.7)
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (3.8)
Cardiac failure	心不全	1 (5.0)	1 (3.8)
Decreased appetite	食欲減退	1 (5.0)	1 (3.8)
Diarrhoea	下痢	1 (5.0)	1 (3.8)
Disease progression	疾患進行	1 (5.0)	1 (3.8)
Embolism venous	静脈塞栓症	0	1 (3.8)
Hypertension	高血圧	1 (5.0)	1 (3.8)
Hypotension	低血圧	1 (5.0)	1 (3.8)
Lung infection	肺感染	1 (5.0)	1 (3.8)
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	1 (5.0)	1 (3.8)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (5.0)	1 (3.8)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (5.0)	1 (3.8)
Pneumonia	肺炎	1 (5.0)	1 (3.8)
Protein urine	尿蛋白	0	1 (3.8)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (5.0)	1 (3.8)
Sepsis	敗血症	1 (5.0)	1 (3.8)

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose; SAE=serious adverse event.
In this table, the most common SAEs are sorted in descending order of incidence by preferred term in the All 60-mg Tablet Subjects group.
Subjects reporting more than one SAE 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 45

（4）海外単剤投与試験（併合解析データ）

発現割合が 2.0%以上の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-29 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は、54.6%であった。発現割合が 3.0%以上の重篤な有害事象は、肺塞栓症（4.2%）、肺炎（3.1%）、全身健康状態低下及び嘔吐（各 3.0%）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 24.0%であった。発現割合が 3.0%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肺塞栓症〔3.0%（91 例）〕であった。

表 2.7.4.2-29　重篤な有害事象（発現割合が 2.0%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		1646 (54.6)	1508 (50.0)	725 (24.0)	626 (20.7)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	126 (4.2)	124 (4.1)	91 (3.0)	89 (2.9)
Pneumonia	肺炎	94 (3.1)	79 (2.6)	8 (0.3)	8 (0.3)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	92 (3.0)	84 (2.8)	16 (0.5)	11 (0.4)
Vomiting	嘔吐	90 (3.0)	51 (1.7)	46 (1.5)	30 (1.0)
Prostate cancer	前立腺癌	81 (2.7)	81 (2.7)	0	0
Nausea	悪心	76 (2.5)	47 (1.6)	50 (1.7)	33 (1.1)
Dehydration	脱水	74 (2.5)	58 (1.9)	43 (1.4)	34 (1.1)
Anaemia	貧血	68 (2.3)	55 (1.8)	20 (0.7)	15 (0.5)
Diarrhoea	下痢	61 (2.0)	43 (1.4)	51 (1.7)	38 (1.3)

Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event.
Data extracted from Argus database for [redacted]. The denominator for this table comes from the number of treated subjects in the clinical database as of the following dates: 001=[redacted], 008=[redacted], 201=[redacted], 203RDT=[redacted], 203NRE=[redacted], 205=[redacted], 301=[redacted], 306=[redacted], 307=[redacted], 308=[redacted], 309=[redacted], 401=[redacted].
Note: Subjects may experience more than one serious adverse event per preferred term, but are counted only once per applicable row and column. MedDRA version 20.1 is used for coding.
a Related SAEs include those that are Possibly Related, Probably Related, Related, Unknown, and Not Reported.
Source: 海外単剤投与試験（併合解析データ）Table AESUM1_ibs_sa_pt

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

（1）投与中止に至った有害事象

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 1.0%以上の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）を表 2.7.4.2-30 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象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。本剤群では、食欲減退、下痢、疲労、無力症、蛋白尿などにより投与を中止した。

表 2.7.4.2-30　治験薬の投与中止に至った有害事象
（いずれかの投与群で発現割合が 1.0%以上）（XL184-308 試験：Safety population）

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)
Number of subjects with at least one AE that led to treatment discontinuation (excluding AEs of disease progression)[a]		50 (15)	38 (12)
Decreased appetite	食欲減退	7 (2.1)	3 (0.9)
Diarrhoea	下痢	7 (2.1)	3 (0.9)
Fatigue	疲労	6 (1.8)	3 (0.9)
Asthenia	無力症	4 (1.2)	1 (0.3)
Proteinuria	蛋白尿	4 (1.2)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	4 (1.2)
Pneumonitis	肺臓炎	0	7 (2.2)

Abbreviations: AE=adverse event, CRF=case report form; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
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 Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Data from the AE CRF; differs slightly from the treatment summaries based upon the Study Treatment CRF due to minor reconciliation errors and/or the application of the 02 October 2016 data cutoff.
Source: XL184-308 試験　総括報告書補遺 2 Table 24

② A031203 試験

有害事象はサイクルごとに報告されたが、有害事象に対する治験薬の処置、転帰、発現日及び消失日に関する情報は収集されていないため、被験者の内訳のデータより、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を以下に示した。

Safety population での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%（16/78 例）、スニチニブ群で 22%（16/72 例）であった〔2.7.6.13.2.4（6）項参照〕。

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

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）を表 2.7.4.2-31 に示した。

本剤の投与中止に至った有害事象は 35 例中 2 例（5.7%）に発現し、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。

表 2.7.4.2-31　本剤の投与中止に至った有害事象（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

Preferred Term	基本語	N=35 n (%)
Number of subjects with at least one AE that led to treatment discontinuation (excluding AEs of disease progression)		2 (5.7)
Gastric fistula	胃瘻	1 (2.9)
Proteinuria	蛋白尿	1 (2.9)

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 12.1

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

本剤の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-32 に示した。

23 例中 4 例（17.4%）が有害事象により本剤の投与を中止した。

表 2.7.4.2-32　本剤の投与中止に至った有害事象

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

		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
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any AE leading to discontinuation		0	0	1 (20.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	4 (17.4)
Cancer pain	癌疼痛	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.3)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Stomatitis	口内炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Weight decreased	体重減少	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (4.3)

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

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category for that group.

Adverse events are coded using MedDRA version 17.0.

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 52

② 錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

本剤の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-33 に示した。

26 例中 4 例（15.4%）が有害事象により本剤の投与を中止した。このうち 2 例は用量漸増期の被験者であった。

表 2.7.4.2-33　本剤の投与中止に至った有害事象

〔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
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)
Any AE leading to discontinuation		2 (10.0)	4 (15.4)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (3.8)
Embolism venous	静脈塞栓症	0	1 (3.8)
Hypertension	高血圧	1 (5.0)	1 (3.8)
Proteinuria	蛋白尿	1 (5.0)	1 (3.8)
Stomatitis	口内炎	0	1 (3.8)

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

A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category for that group.

Adverse events are coded using MedDRA version 17.0.

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 53

4）海外単剤投与試験（併合解析データ）

発現割合が 1.0%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-34 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 30.9%であった。

表 2.7.4.2-34　治験薬の投与中止に至った有害事象
（発現割合が 1.0%以上）（海外単剤投与試験の併合解析データ：Safety population）

Preferred Term	基本語	N=3017 Any n (%)
Number of subjects reporting at least one AE with action taken of discontinuing study treatment		933 (30.9)
Fatigue	疲労	114 (3.8)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	82 (2.7)
Decreased appetite	食欲減退	58 (1.9)
Asthenia	無力症	56 (1.9)
Diarrhoea	下痢	48 (1.6)
Nausea	悪心	48 (1.6)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	41 (1.4)
Vomiting	嘔吐	31 (1.0)

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

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

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 at the highest CTCAE grade reported. 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.

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

（2）減量に至った有害事象

1）海外の RCC 患者を対象とした試験

① XL184-308 試験

本剤群で発現割合が 5.0%以上の治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4.2-35 に示した。

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）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（12%、0.6%）、疲労（11%、3.4%）であった。

表 2.7.4.2-35　治験薬の減量に至った有害事象（本剤群で発現割合が 5.0%以上）
（XL184-308 試験：Safety population）

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)
Number of subjects with at least one AE that led to dose reduction[a]		210 (63)	82 (25)
Diarrhoea	下痢	59 (18)	3 (0.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	41 (12)	2 (0.6)
Fatigue	疲労	38 (11)	11 (3.4)
Hypertension	高血圧	25 (7.6)	0

Abbreviations: AE=adverse event, CRF=case report form; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
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 decision to discontinue study treatment, date of death, date of consent withdrawal, or the data cutoff date.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Data from the AE CRF; differs slightly from the treatment summaries based upon the Study Treatment CRF due to minor reconciliation errors and/or the application of the 02 October 2016 data cutoff.
Source: XL184-308 試験　総括報告書補遺 2 Table 21

② A031203 試験

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。

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

発現割合が 5.0%以上の本剤の減量に至った有害事象を表 2.7.4.2-36 に示した。

本剤の減量に至った有害事象の発現割合は 85.7%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、手掌・足底発赤知覚不全症候群（25.7%）、蛋白尿（22.9%）、下痢（20.0%）、肝機能異常（17.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（14.3%）及び高血圧（11.4%）であった。

表 2.7.4.2-36　本剤の減量に至った有害事象（発現割合が 5.0%以上）
（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

Preferred Term	基本語	N=35 n (%)
Number of subjects with at least one AE that led to dose reduction		30 (85.7)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (25.7)
Proteinuria	蛋白尿	8 (22.9)
Diarrhoea	下痢	7 (20.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	6 (17.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (14.3)
Hypertension	高血圧	4 (11.4)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.6)
Stomatitis	口内炎	2 (5.7)
Vomiting	嘔吐	2 (5.7)
Pyrexia	発熱	2 (5.7)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (5.7)
Decreased appetite	食欲減退	2 (5.7)

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.m

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

本剤の減量に至った有害事象を表 2.7.4.2-37 に示した。

本剤の減量に至った有害事象の発現割合は、43.5%であった。全体で 2 例以上に発現した本剤の減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（5 例）及び食欲減退（2 例）であった。

表 2.7.4.2-37　本剤の減量に至った有害事象
（XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population）

		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
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any AE leading to dose reduction		0	4 (66.7)	2 (40.0)	0	4 (66.7)	10 (43.5)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (16.7)	2 (40.0)	0	2 (33.3)	5 (21.7)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	2 (8.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Diarrhoea	下痢	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Dysgeusia	味覚異常	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Nausea	悪心	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; FBE=freebase equivalent; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
In this table, the AEs are sorted in descending order of incidence by preferred term in the Total group.
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category for that group.
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 46

② 錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

本剤の減量に至った有害事象を表 2.7.4.2-38 に示した。

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。全体で 2 例以上に発現した本剤の減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（7 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 例）、食欲減退、下痢、悪心及び蛋白尿（各 2 例）であった。

表 2.7.4.2-38　本剤の減量に至った有害事象
〔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 n (%)	All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26 n (%)
Any AE leading to dose reduction		17 (85.0)	21 (80.8)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	5 (25.0)	7 (26.9)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (20.0)	4 (15.4)
Decreased appetite	食欲減退	1 (5.0)	2 (7.7)
Diarrhoea	下痢	2 (10.0)	2 (7.7)
Nausea	悪心	1 (5.0)	2 (7.7)
Proteinuria	蛋白尿	2 (10.0)	2 (7.7)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (5.0)	1 (3.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	1 (3.8)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (5.0)	1 (3.8)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (5.0)	1 (3.8)
Dysgeusia	味覚異常	1 (5.0)	1 (3.8)
Fatigue	疲労	1 (5.0)	1 (3.8)
Hand fracture	手骨折	1 (5.0)	1 (3.8)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (5.0)	1 (3.8)
Hypertension	高血圧	1 (5.0)	1 (3.8)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (5.0)	1 (3.8)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (5.0)	1 (3.8)
Hypotension	低血圧	1 (5.0)	1 (3.8)
Malaise	倦怠感	0	1 (3.8)
Neutropenia	好中球減少症	1 (5.0)	1 (3.8)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (5.0)	1 (3.8)
Pneumonia	肺炎	1 (5.0)	1 (3.8)
Rash	発疹	1 (5.0)	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 by preferred term in the All 60-mg Tablet Subjects group.
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category for that 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 47

（3）休薬に至った有害事象

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 5.0%以上の治験薬の休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2-39 に示した。

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）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（14%、1.6%）、疲労（13%、5.9%）であった。

表 2.7.4.2-39　治験薬の休薬に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5.0%以上）
（XL184-308 試験：Safety population）

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)
Number of subjects with at least one AE that led to dose hold[a]		246 (74)	195 (61)
Diarrhoea	下痢	80 (24)	8 (2.5)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	47 (14)	5 (1.6)
Fatigue	疲労	43 (13)	19 (5.9)
Nausea	悪心	30 (9.1%)	7 (2.2%)
Decreased appetite	食欲減退	26 (7.9%)	4 (1.2%)
Vomiting	嘔吐	26 (7.9%)	4 (1.2%)
Hypertension	高血圧	19 (5.7%)	0
Proteinuria	蛋白尿	17 (5.1%)	3 (0.9%)
Dyspnoea	呼吸困難	7 (2.1%)	16 (5.0%)
Anaemia	貧血	4 (1.2%)	17 (5.3%)
Pneumonitis	肺臓炎	0	24 (7.5%)

Abbreviations: AE=adverse event, CRF=case report form; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
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 Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Data from the AE CRF; differs slightly from the treatment summaries based upon the Study Treatment CRF due to minor reconciliation errors and/or the application of the 02 October 2016 data cutoff.
Source: XL184-308 試験　総括報告書補遺 2 Table 14.3.1.3.12

② A031203 試験

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。

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

発現割合が 5.0%以上の本剤の休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2-40 に示した。

本剤の休薬に至った有害事象の発現割合は 77.1%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、蛋白尿（20.0%）、下痢、肝機能異常及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 17.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（11.4%）であった。

表 2.7.4.2-40　本剤の休薬に至った有害事象（発現割合が 5.0%以上）
（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

Preferred Term	基本語	N=35 n (%)
Number of subjects with at least one AE that led to dose interruption		27 (77.1)
Proteinuria	蛋白尿	7 (20.0)
Diarrhoea	下痢	6 (17.1)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	6 (17.1)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (17.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (11.4)
Stomatitis	口内炎	3 (8.6)
Fatigue	疲労	3 (8.6)
Pyrexia	発熱	3 (8.6)
Decreased appetite	食欲減退	3 (8.6)
Hypertension	高血圧	3 (8.6)
Pneumonia	肺炎	2 (5.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)
Amylase increased	アミラーゼ増加	2 (5.7)
Lipase increased	リパーゼ増加	2 (5.7)

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.n

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

本剤の休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2-41 に示した。

本剤の休薬に至った有害事象の発現割合は、82.6%であった。全体で 2 例以上に発現した本剤の休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（10 例）、食欲減退、下痢及びリパーゼ増加（各 4 例）、倦怠感（3 例）、味覚異常、肺炎及び口内炎（各 2 例）であった。

表 2.7.4.2-41　本剤の休薬に至った有害事象
（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] 40 mg (50 mg) N=3 n (%)	60 mg (75 mg) N=6 n (%)	80 mg (100 mg) N=5 n (%)	Tablets FBE Weight 40 mg N=3 n (%)	60 mg N=6 n (%)	Total N=23 n (%)
Any AE leading to dose interruption		2 (66.7)	5 (83.3)	3 (60.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	19 (82.6)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (33.3)	3 (50.0)	3 (60.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	10 (43.5)
Decreased appetite	食欲減退	1 (33.3)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	4 (17.4)
Diarrhoea	下痢	0	3 (50.0)	1 (20.0)	0	0	4 (17.4)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (40.0)	0	0	4 (17.4)
Malaise	倦怠感	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	3 (13.0)
Dysgeusia	味覚異常	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0	0	2 (8.7)
Pneumonia	肺炎	0	0	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (8.7)
Stomatitis	口内炎	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	2 (8.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Bile duct stone	胆管結石	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Dental caries	齲歯	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Dysmetropsia	視測障害	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.3)
Intestinal obstruction	腸閉塞	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Nausea	悪心	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Oedema	浮腫	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
Protein urine	尿蛋白	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.3)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (4.3)
Weight decreased	体重減少	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (4.3)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; FBE=freebase equivalent; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
In this table, the AEs are sorted in descending order of incidence by preferred term in the Total group.
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category for that group.
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 48

② 錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

本剤の休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2-42 に示した。

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。全体で 2 例以上に発現した本剤の休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（8 例）、食欲減退（6 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 例）、悪心及び蛋白尿（各 3 例）、下痢及び肺炎（各 2 例）であった。発現した有害事象の種類は、NSCLC 拡大コホートと全体で同様であった。

表 2.7.4.2-42　本剤の休薬に至った有害事象
〔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 n (%)	All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26 n (%)
Any AE leading to dose interruption		19 (95.0)	25 (96.2)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (30.0)	8 (30.8)
Decreased appetite	食欲減退	4 (20.0)	6 (23.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (20.0)	4 (15.4)
Nausea	悪心	2 (10.0)	3 (11.5)
Proteinuria	蛋白尿	3 (15.0)	3 (11.5)
Diarrhoea	下痢	2 (10.0)	2 (7.7)
Pneumonia	肺炎	1 (5.0)	2 (7.7)
Abdominal pain	腹痛	1 (5.0)	1 (3.8)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (5.0)	1 (3.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	1 (3.8)
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (3.8)
Dysmetropsia	視測障害	0	1 (3.8)
Embolism venous	静脈塞栓症	0	1 (3.8)
Fatigue	疲労	1 (5.0)	1 (3.8)
Gingival pain	歯肉痛	1 (5.0)	1 (3.8)
Hand fracture[b]	手骨折	1 (5.0)	1 (3.8)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (5.0)	1 (3.8)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (5.0)	1 (3.8)
Hypotension	低血圧	1 (5.0)	1 (3.8)
Malaise	倦怠感	0	1 (3.8)
Performance status decreased	活動状態低下	1 (5.0)	1 (3.8)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (5.0)	1 (3.8)
Protein urine	尿蛋白	0	1 (3.8)
Stomatitis	口内炎	0	1 (3.8)
Vomiting	嘔吐	1 (5.0)	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 by preferred term in the All 60-mg Tablet Subjects group.
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category for that 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.
b Left-hand finger
Source: XL184-014 試験　総括報告書 Table 49

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験で評価した、ETM に分類される有害事象〔2.7.4.1.1.2（2）項参照〕の結果を示した。ETM の各項では、進行 RCC を適応症として承認された哺乳類ラパマイシン標的蛋白質（mTOR）阻害剤（エベロリムス、テムシロリムス）、VEGFR-TKI（スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、パゾパニブ）及びインターフェロン-α（IFN-α）併用下での抗血管内皮細胞増殖因子（VEGF）モノクローナル抗体（ベバシズマブ）投与時に報告されている副作用情報について適宜記述した。また、

各試験において、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関する安全性を評価した結果についても示した。

さらに、海外単剤投与試験（併合解析データ）で評価した、ETM に分類される有害事象の結果も示した。

XL184-308 試験の ETM の要約を表 2.7.4.2-43 に示した。

有害事象の発現割合が 5.0%以上であった ETM は、本剤群では「下痢」（75.2%）、「PPES」（43.8%）、「高血圧」（39.6%）、「蛋白尿」（15.4%）及び「静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント」（8.2%）で、エベロリムス群では「下痢」（29.5%）、「蛋白尿」（9.9%）、「高血圧」（8.7%）及び「PPES」（5.9%）であった。他の VEGF 経路阻害剤と同様に、XL184-308 試験の本剤群でも「高血圧」、「下痢」及び「PPES」に分類される有害事象の発現割合が高かった。「RPLS」に分類される有害事象の発現はなく、本剤群で認められた「骨壊死」及び「QT 延長」に分類される有害事象の発現割合はそれぞれ 1.2%及び 0.6%で、エベロリムス群（それぞれ 0.9%及び 0.3%）と同程度であった。

Grade 3 以上の有害事象が最も多く認められた ETM は、本剤群では「高血圧」（16.3%）であり、次いで「下痢」（13.3%）、「PPES」（8.5%）であった。エベロリムス群では「高血圧」（3.7%）であり、次いで「下痢」（2.5%）、「出血性イベント（Grade 3 以上）」（2.2%）であった。

Grade 4 の ETM に分類される有害事象は全体で 6 例に 8 件発現し、投与群別の内訳は、本剤群では 3 例に 4 件、エベロリムス群では 3 例に 4 件であった。発現した ETM は、本剤群では「出血性イベント（Grade 3 以上）」（2 例に 3 件）及び「静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント」（1 例に 1 件）、エベロリムス群では「出血性イベント（Grade 3 以上）」（2 例に 2 件）及び「消化管穿孔」（1 例に 2 件）であった。

Grade 5 の ETM に分類される有害事象は全体で 3 例に 3 件発現し、投与群別の内訳は、本剤群では 2 例に 2 件、エベロリムス群では 1 例に 1 件であった。発現した ETM は、本剤群ではいずれも「出血性イベント（Grade 3 以上）」であり、エベロリムス群では「消化管穿孔」であった。

表 2.7.4.2-43　ETM の要約（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
ETM		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)
Fistula	瘻孔	5 (1.5)	2 (0.6)	0	0
Abscess—all	膿瘍（すべて）	11 (3.3)	5 (1.5)	7 (2.2)	2 (0.6)
Intra-abdominal and pelvic abscess	腹腔内及び骨盤膿瘍	4 (1.2)	4 (1.2)	2 (0.6)	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)
Arterial thrombotic events	動脈血栓性イベント	4 (1.2)	3 (0.9)	4 (1.2)	2 (0.6)
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)
Wound complications	創傷治癒合併症	11 (3.3)	2 (0.6)	6 (1.9)	1 (0.3)
Hypertension	高血圧	131 (39.6)	54 (16.3)	28 (8.7)	12 (3.7)
Osteonecrosis	骨壊死	4 (1.2)	3 (0.9)	3 (0.9)	2 (0.6)
PPES	PPES	145(43.8)	28 (8.5)	19 (5.9)	3 (0.9)
Proteinuria	蛋白尿	51 (15.4)	10 (3.0)	32 (9.9)	3 (0.9)
RPLS	RPLS	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	249 (75.2)	44 (13.3)	95 (29.5)	8 (2.5)
QT prolongation	QT 延長	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)

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.
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.
Source: XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.1.4.1～Table 2.1.4.5、Table 2.1.4.7～Table 2.1.4.16

A031203 試験の ETM の要約を表 2.7.4.2-44 に示した。

ETM に分類される有害事象は、solicited AEs 及び unsolicited AEs を区別せずに集計し、要約した。いずれの投与群でも「下痢」（本剤群 73%、スニチニブ群 54%、以下同順）、「高血圧」（67%、44%）及び「PPES」（42%、33%）に分類される有害事象の発現割合が高かった。「瘻孔」、「膿瘍（すべて）」、「腹腔内及び骨盤膿瘍」、「骨壊死」及び「RPLS」に分類される有害事象は、いずれの投与群でも発現しなかった。

Grade 3 又は Grade 4 の ETM に分類される有害事象の発現割合は、投与群間で概ね同程度であった。Grade 3 又は Grade 4 の「下痢」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 10%、スニチニブ群で 11%であり、投与群間で同程度であった。いずれの投与群でも Grade 4 の事象は発現しなかった。Grade 3 又は Grade 4 の「高血圧」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 28%、スニチニブ群で 21%であり、本剤群では Grade 4 の事象は発現しなかったが、スニチニブ群では 1 例に発現した。Grade 3 の「PPES」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 7.7%、スニチニブ群で 4.2%であった。Grade 3 又は Grade 4 の塞栓症の発現割合は、本剤群で 7.7%、スニチニブ群で 0%であった。

Grade 5 の ETM に分類される有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.2-44　ETM の要約（A031203 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=78			Sunitinib N=72		
			Grade			Grade	
ETM		Any n (%)	3/4 n (%)	5 n (%)	Any n (%)	3/4 n (%)	5 n (%)
GI perforation[a]	消化管穿孔	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0	0	0
Fistula	瘻孔	0	0	0	0	0	0
Abscess—all	膿瘍（すべて）	0	0	0	0	0	0
Intra-abdominal and pelvic abscess	腹腔内及び骨盤膿瘍	0	0	0	0	0	0
Haemorrhage (≥Grade 3)	出血性イベント（Grade 3 以上）	4 (5.1)[b]	4 (5.1)	0	1 (1.4)[b]	1 (1.4)	0
Arterial thrombotic events	動脈血栓性イベント	0	0[c]	0	4 (5.6)	1 (1.4)	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	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
Embolism	塞栓症	9 (12)	6 (7.7)[d]	0	1 (1.4)	0	0
Wound complications	創傷治癒合併症	0	0	0	1 (1.4)	0	0
Hypertension[e]	高血圧	52 (67)	22 (28)	0	32 (44)	15 (21)	0
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	0	0	0	0
PPES[e]	PPES	33 (42)	6 (7.7)	0	24 (33)	3 (4.2)	0
Proteinuria	蛋白尿	5 (6.4)	2 (2.6)	0	10 (14)	1 (1.4)	0
RPLS	RPLS	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea[e]	下痢	57 (73)	8 (10)	0	39 (54)	8 (11)	0
QT prolongation[e, f]	QT 延長	3 (3.8)	0	0	5 (6.9)	2 (2.8)	0

Abbreviations: AE=adverse event; ECG=electrocardiogram; ETM=event to monitor; GI=gastrointestinal; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PPES=palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome; PT=preferred term; QT=time interval in ECG reading; RPLS=reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; SAE=serious adverse event.

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

From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.

a Cabozantinib subject [redacted] experienced a related Grade 4 AE of jejunal perforation due to jejunal mass eroding adjacent bowel and subsequently died <30 days after receiving the last dose of study treatment; the reported cause of death for this subject was tumor (ie, disease progression). Follow-up information indicated that the Investigator later re-assessed the cause of death as jejunal perforation (Grade 5 AE related to study treatment).

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

c Follow-up information from the Exelixis cabozantinib global safety database indicated that one cabozantinib subject ([redacted]) with a PT of "embolism" (below) also experienced events of stroke, thrombosis of the axillary artery, and thrombosis of the left internal carotid artery. The subject also experienced a concurrent venous thrombotic event of pulmonary embolism.

d The nonspecific PT of "embolism" is not part of the venous and mixed/unspecified thrombotic events ETM but is included in the table for completeness. The narratives for five of the six subjects in the cabozantinib arm with a ≥Grade 3 PT of embolism characterize the events as associated with pulmonary embolism ([redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted]). The remaining subject ([redacted]) had an unspecified event described in the Exelixis cabozantinib global safety database as thrombosis of the left internal jugular vein caused by compression of a large supraclavicular lymph node; this subject also had the Grade 3 AE of superior vena cava syndrome. In addition, a cabozantinib subject had an uncoded related Grade 3 AE (nonserious) described in verbatim text as 'pulmonary embolism' (subject [redacted]) and another cabozantinib subject who did not have an AE with the PT of embolism in the clinical database had an event of pulmonary embolism (subject [redacted]) in an SAE report (assessed as Grade 3 in the narrative).

e These ETMs for Study A031203 included solicited events.

f 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.

Source: A031203 試験　総括報告書 Table 14.3.1.5.7、A031203 SCS Table 3.1、Table 3.2

Cabozantinib-2001 試験の ETM の要約を表 2.7.4.2-45 に示した。

ETM に分類される有害事象のうち、「PPES」（62.9%）、「下痢」（60.0%）、「高血圧」及び「蛋白尿」（各 40.0%）に分類される有害事象の発現割合が高かった。「甲状腺機能低

下症」、「肝毒性」及び「瘻孔」に分類される有害事象の発現割合は、それぞれ 14.3%、5.7%及び 2.9%であった。その他の ETM に分類される有害事象は発現しなかった。

Grade 3 以上の有害事象が最も多く認められた ETM は「高血圧」（11.4%）であり、次いで「PPES」、「蛋白尿」及び「下痢」（各 8.6%）であった。いずれの事象も Grade 3 であり、Grade 4 以上はなかった。

表 2.7.4.2-45　ETM の要約（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

		N=35	
		Grade	
ETM		Any n (%)	≥3 n (%)
GI perforation	消化管穿孔	0	0
Fistula	瘻孔	1 (2.9)	0
Abscess—all	膿瘍（すべて）	0	0
Intra-abdominal and pelvic abscess	腹腔内及び骨盤膿瘍	0	0
Haemorrhage (≥Grade 3)	出血性イベント（Grade 3 以上）	0	0
Arterial thrombotic events	動脈血栓性イベント	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	0	0
Wound complications	創傷治癒合併症	0	0
Hypertension	高血圧	14 (40.0)	4 (11.4)
Osteonecrosis	骨壊死	0	0
PPES	PPES	22 (62.9)	3 (8.6)
Proteinuria	蛋白尿	14 (40.0)	3 (8.6)
RPLS	RPLS	0	0
Diarrhoea	下痢	21 (60.0)	3 (8.6)
QT prolongation	QT 延長	0	0
Hepatotoxicity	肝毒性	2 (5.7)	0
Renal failure	腎不全	0	0
Hypothyroidism	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.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.1.2.23～Table 15.3.1.2.40

（1）消化管穿孔・瘻孔

1）消化管穿孔

VEGF は粘膜のホメオスタシスを維持し、粘膜損傷後に粘膜上皮を形成する役割を担っている[2][3]。マウスでは、VEGF シグナル伝達阻害は、炎症存在下で穿孔の原因となる可能性がある腸絨毛の毛細血管の退縮を引き起こした[4]。また、胃腸管が腫瘍に浸潤された又は包み込まれている場合、腫瘍壊死の結果として消化管穿孔が発現する可能性がある。消化管穿孔は、VEGF 経路阻害に起因すると考えられ、その経路に影響を与える様々な薬剤の使用時に報告されている。

① XL184-308 試験

「消化管穿孔」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-46 に示した。

「消化管穿孔」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 0.9%（3/331 例）、エベロリムス群で 0.9%（3/322 例）であった。Grade 3 以上の事象は、本剤群の 2 例（0.6%）〔消化管穿孔、小腸穿孔（各 1 例）〕及びエベロリムス群の 2 例（0.6%）〔消化管穿孔、腸管穿孔及び腹膜炎（各 1 例）〕に発現した。このうち、Grade 4 の事象は腸管穿孔及び腹膜炎（同一被験者に発現）で、Grade 5 の事象は消化管穿孔（1 例）であり、いずれもエベロリムス群の被験者で認められた。

「消化管穿孔」に分類される有害事象の初発までの期間の中央値は、本剤群では 10.0 週（範囲：8～40 週）、エベロリムス群では 4.6 週（範囲：1～5 週）であった（表 2.7.4.8-9 参照）。

表 2.7.4.2-46　「消化管穿孔」に分類される有害事象
（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
Preferred Term	基本語	Any n (%)	≥3 n (%)	Any n (%)	≥3 n (%)
Subjects with a GI perforation ETM		3 (0.9)	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.6)
Gastrointestinal perforation	消化管穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Appendicitis perforated	穿孔性虫垂炎	1 (0.3)	0	0	0
Intestinal perforation	腸管穿孔	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Peritonitis	腹膜炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎	0	0	1 (0.3)	0
Small intestinal perforation	小腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

Abbreviations: ETM=event to monitor; GI=gastrointestinal; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.1.4.1

② A031203 試験

「消化管穿孔」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-47 に示した。

「消化管穿孔」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 2.6%（2/78 例）であり、空腸穿孔及び大腸穿孔が各 1 例に発現した。いずれも Grade 4 で、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。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。

スニチニブ群では、「消化管穿孔」に分類される有害事象は発現しなかった。

「消化管穿孔」に分類される有害事象の初発までの期間の中央値は、本剤群で 33 週であった（表 2.7.4.8-10 参照）。

表 2.7.4.2-47　「消化管穿孔」に分類される有害事象
（A031203 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=78			Sunitinib N=72		
		Grade			Grade		
Preferred Term	基本語	Any n (%)	3/4 n (%)	5 n (%)	Any n (%)	3/4 n (%)	5 n (%)
Subjects with a GI perforation ETM		2 (2.6)	2 (2.6)	0	0	0	0
Jejunal perforation	空腸穿孔	1 (1.3)	1 (1.3)[a]	0	0	0	0
Large intestine perforation	大腸穿孔	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; ETM=event to monitor; GI=gastrointestinal; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Cabozantinib subject [redacted] experienced a related Grade 4 AE of jejunal perforation due to jejunal mass eroding adjacent bowel and subsequently died <30 days after receiving the last dose of study treatment; the reported cause of death for this subject was tumor (ie, disease progression). However, follow-up information indicated that the Investigator later re-assessed the cause of death as jejunal perforation (Grade 5 AE related to study treatment).
Source: A031203 SCS Table 3.2

③ Cabozantinib-2001 試験

「消化管穿孔」に分類される有害事象は発現しなかった〔2.7.6.14.2.5（8）1）項参照〕。

2）瘻孔

瘻孔形成も、VEGF 経路阻害と関連し、上皮バリア破壊時の治癒障害が生じている可能性がある。新生血管形成及び上皮再形成の阻害は、治癒不良及びその後の瘻孔形成に関与する可能性がある[4]。また、消化管穿孔、粘膜の炎症及び浸潤した腫瘍の壊死も瘻孔形成の原因となる可能性がある。

① XL184-308 試験

「瘻孔」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-48 に示した。

「瘻孔」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 1.5%（5/331 例）であった。Grade 3 以上の事象は 2 例（0.6%）に発現した痔瘻で、いずれも Grade 3 であった。

「瘻孔」に分類される有害事象の初発までの期間の中央値は、本剤群で 28.1 週（範囲：24～38 週）であった（表 2.7.4.8-9 参照）。

エベロリムス群では、「瘻孔」に分類される有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.2-48　「瘻孔」に分類される有害事象
（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
		Any	≥3	Any	≥3
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with a fistula ETM		5 (1.5)	2 (0.6)	0	0
Anal fistula	痔瘻	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0
Fistula	瘻孔	1 (0.3)	0	0	0
Gastrointestinal fistula	胃腸管瘻	1 (0.3)	0	0	0

Abbreviations: ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.1.4.2

② A031203 試験

「瘻孔」に分類される有害事象は、いずれの投与群でも発現しなかった（A031203 SCS Table 3.1 参照）。

③ Cabozantinib-2001 試験

「瘻孔」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-49 に示した。

「瘻孔」に分類される有害事象は 1 例に発現した胃瘻（Grade 2）のみであり、Grade 3 以上の事象はなかった〔2.7.6.14.2.5（8）2）項参照〕。胃瘻の初発までの期間は 88.0 日であった（表 2.7.4.8-11 参照）。

表 2.7.4.2-49　「瘻孔」に分類される有害事象
（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

		N=35	
		Grade	
		Any	≥3
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)
Subjects with a fistula ETM		1 (2.9)	0
Gastric fistula	胃瘻	1 (2.9)	0

Abbreviations: AE=adverse event; ETM=event to monitor; 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 15.3.1.2.24

（2）膿瘍

腹腔内膿瘍及び骨盤膿瘍は、一般的に消化管穿孔及び瘻孔に関連して発現する事象と考えられる。

1）膿瘍（すべて）

① XL184-308 試験

「膿瘍（すべて）」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-50 に示した。

「膿瘍（すべて）」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 3.3%（11/331 例）、エベロリムス群で 2.2%（7/322 例）であり、いずれの投与群でも低かった。Grade 3 以上の事象は、本剤群の 5 例（1.5%）〔腹部膿瘍及び肛門膿瘍（各 2 例）、歯膿瘍及び直腸膿瘍（各 1 例）〕及びエベロリムス群の 2 例（0.6%）〔歯膿瘍及び頚部膿瘍（各 1 例）〕に発現したが、Grade 4 以上の事象はいずれの投与群でも発現しなかった。なお、Grade 3 の「膿瘍（すべて）」に分類される有害事象のうち、本剤群では歯膿瘍（1 例）を除くすべてが「腹腔内及び骨盤膿瘍」に分類される有害事象であったが、エベロリムス群では「腹腔内及び骨盤膿瘍」に分類される有害事象は発現しなかった（表 2.7.4.2-51 参照）。

「膿瘍（すべて）」に分類される有害事象の初発までの期間の中央値（範囲）は、本剤群では 27.6 週（10～64 週）であり、エベロリムス群では 15.3 週（2～35 週）であった（表 2.7.4.8-9 参照）。

表 2.7.4.2-50　「膿瘍（すべて）」に分類される有害事象
（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
Preferred Term	基本語	Any n (%)	≥3 n (%)	Any n (%)	≥3 n (%)
Subjects with an abscess—all ETM		11 (3.3)	5 (1.5)	7 (2.2)	2 (0.6)
Tooth abscess	歯膿瘍	4 (1.2)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)
Abdominal abscess	腹部膿瘍	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
Anal abscess	肛門膿瘍	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
Abscess	膿瘍	1 (0.3)	0	0	0
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (0.3)	0	0	0
Abscess neck	頚部膿瘍	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Groin abscess	鼠径部膿瘍	0	0	1 (0.3)	0
Perineal abscess	会陰膿瘍	0	0	1 (0.3)	0
Periorbital abscess	眼窩周囲膿瘍	0	0	1 (0.3)	0
Rectal abscess	直腸膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (0.3)	0	0	0

Abbreviations: ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.1.4.3

② A031203 試験

「膿瘍（すべて）」に分類される有害事象は、いずれの投与群でも発現しなかった（A031203 SCS Table 3.1 参照）。

③ Cabozantinib-2001 試験

「膿瘍（すべて）」に分類される有害事象は発現しなかった〔2.7.6.14.2.5（8）3）項参照〕。

2）腹腔内及び骨盤膿瘍

① XL184-308 試験

「腹腔内及び骨盤膿瘍」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-51 に示した。

「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、本剤群で 1.2%（4/331 例）、エベロリムス群で 0.6%（2/322 例）であり、いずれの投与群でも低かった。本剤群で 4 例（1.2%）に発現した事象〔腹部膿瘍及び肛門膿瘍（各 2 例）、直腸膿瘍（1 例）〕はいずれも Grade 3 であり、Grade 4 以上の事象は発現しなかった。このうち、肛門膿瘍を発現した 2 例は有害事象として痔瘻を、腹部膿瘍を発現した 1 例は有害事象として穿孔性虫垂炎を併発していた。

エベロリムス群では Grade 3 以上の事象はなかった。

「腹腔内及び骨盤膿瘍」に分類される有害事象の初発までの期間の中央値は、本剤群では 23.3 週（範囲：10～38 週）であり、エベロリムス群では 6.0 週（範囲：2～10 週）であった（表 2.7.4.8-9 参照）。

表 2.7.4.2-51　「腹腔内及び骨盤膿瘍」に分類される有害事象

（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
		Any	≥3	Any	≥3
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with a intra-abdominal and pelvic abscess ETM		4 (1.2)	4 (1.2)	2 (0.6)	0
Abdominal abscess	腹部膿瘍	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
Anal abscess	肛門膿瘍	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
Groin abscess	鼠径部膿瘍	0	0	1 (0.3)	0
Perineal abscess	会陰膿瘍	0	0	1 (0.3)	0
Rectal abscess	直腸膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

Abbreviations: ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.1.4.4

② A031203 試験

「腹腔内及び骨盤膿瘍」に分類される有害事象は、いずれの投与群でも発現しなかった（A031203 SCS Table 3.1 参照）。

③ Cabozantinib-2001 試験

「腹腔内及び骨盤膿瘍」に分類される有害事象は発現しなかった〔2.7.6.14.2.5（8）4）項参照〕。

（3）出血性イベント（Grade 3 以上）

内皮及び血管周囲細胞は血液凝固のホメオスタシスと直接関係がある。これらの細胞の VEGF 経路の阻害により内皮細胞の修復が減少し、血管の完全性が失われる可能性がある。また、組織因子の分泌低下による組織修復の阻害も影響を与える可能性がある[5]。さらに、血管に浸潤する腫瘍組織の壊死も出血の原因となる可能性がある[4]。

致命的なイベントを含む出血性イベントは、原疾患の悪性腫瘍により大きく異なるが、VEGF を標的とする薬剤で一貫して認められている。

1）XL184-308 試験

「出血性イベント（Grade 3 以上）」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-52 に示した。

「出血性イベント（Grade 3 以上）」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 3.3%（11/331 例）、エベロリムス群で 2.2%（7/322 例）であった。複数例に発現した事象は、本剤群では血尿（4 例）、エベロリムス群では喀血（2 例）であった。

本剤群では、Grade 4 の事象は出血性貧血、出血性関節症及び硬膜外血腫（各 1 例）であった。このうち、出血性貧血及び出血性関節症は同一被験者に発現した。Grade 5 の事象は処置後出血及び硬膜外血腫（各 1 例）であった。いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

エベロリムス群では、Grade 4 の事象は喀血及び腎出血（各 1 例）であり、Grade 5 の事象は発現しなかった。

出血性イベント（全 Grade）に分類される有害事象の初発までの期間の中央値は、本剤群では 19.8 週（範囲：0～109 週）であり、エベロリムス群では 5.5 週（範囲：0～60 週）であった（表 2.7.4.8-9 参照）。

表 2.7.4.2-52　「出血性イベント（Grade 3 以上）」に分類される有害事象
（XL184-308 試験：Safety population）

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=331 Grade ≥3 n (%)	Everolimus N=322 Grade ≥3 n (%)
Subjects with a haemorrhage ETM		11 (3.3)	7 (2.2)
Epistaxis	鼻出血	0	0
Haematuria	血尿	4 (1.2)	1 (0.3)
Haemoptysis	喀血	0	2 (0.6)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (0.3)	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	0
Melaena	メレナ	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0
Gastric haemorrhage	胃出血	1 (0.3)	1 (0.3)
Haematochezia	血便排泄	0	0
Haematoma	血腫	0	0
Metrorrhagia	不正子宮出血	0	0
Vaginal haemorrhage	膣出血	0	0
Anal haemorrhage	肛門出血	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	0	0
Cerebral haematoma	脳血腫	1 (0.3)	0
Extradural haematoma	硬膜外血腫	1 (0.3)	0
Eye haemorrhage	眼出血	0	0
Haemarthrosis	出血性関節症	1 (0.3)	0
Haematemesis	吐血	0	0
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	1 (0.3)	0
Haemorrhagic stroke	出血性卒中	0	1 (0.3)
Lip haemorrhage	口唇出血	0	0
Penile haemorrhage	陰茎出血	0	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	1 (0.3)	0
Pulmonary haemorrhage	肺出血	0	0
Renal haemorrhage	腎出血	0	1 (0.3)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	0	0
Tongue haemorrhage	舌出血	0	0
Ulcer haemorrhage	潰瘍性出血	1 (0.3)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	1 (0.3)

Abbreviations: ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.1.4.5

2）A031203 試験

「出血性イベント（Grade 3 以上）」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-53 に示した。

「出血性イベント（Grade 3 以上）」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 5.1%（4/78 例）、スニチニブ群で 1.4%（1/72 例）であった。Grade 3 の事象は、本剤群の 3 例〔胃出血、血尿、血栓性血小板減少性紫斑病（各 1 例）〕に発現した。Grade 4 の事象は、本剤群

の 1 例（頭蓋内出血）、スニチニブ群の 1 例（胃出血）に発現した。胃出血（本剤群及びスニチニブ群の各 1 例）及び頭蓋内出血（本剤群）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（本剤群）及び胃出血（スニチニブ群）は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

「出血性イベント（Grade 3 以上）」に分類される有害事象の初発までの期間の中央値は、本剤群で 10 週であった。スニチニブ群の 1 例に発現した胃出血の初発までの期間は 3 週であった（表 2.7.4.8-10 参照）。

表 2.7.4.2-53　「出血性イベント（Grade 3 以上）」に分類される有害事象
（A031203 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=78			Sunitinib N=72		
		Grade			Grade		
		≥3	3/4	5	≥3	3/4	5
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with a haemorrhage ETM (≥Grade 3)		4 (5.1)	4 (5.1)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
Gastric haemorrhage	胃出血	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
Haematuria	血尿	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
Thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病	1 (1.3)[a]	1 (1.3)[a]	0	0	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Cabozantinib subject [redacted] had a nonserious Grade 3 AE of thrombotic thrombocytopenic purpura assessed as related to study treatment. The subject was enrolled with intermediate risk status and an ECOG performance status of 2 and had prior history of metastases to liver, bone, omentum, and nodes. Prior therapy included nephrectomy and warfarin. During Cycle 1, events of anemia (Grade 1, possibly related) and thrombocytopenia (Grade 1, related) were reported. During Cycle 2, the event of thrombotic thrombocytopenic purpura was reported. Treatment with cabozantinib was continued without dose modifications, and the subject was still receiving treatment at the cutoff date.
Source: A031203 SCS Table 3.1、Table 3.2

3）Cabozantinib-2001 試験

「出血性イベント（Grade 3 以上）」に分類される有害事象は発現しなかった〔2.7.6.14.2.5（8）5）項参照〕。

（4）血栓塞栓性イベント

VEGF 経路の阻害により内皮細胞の再生能力が低下し、結果として血小板及び凝固因子が細胞間基質内の凝固促進リン脂質に曝露される可能性がある。また、内皮由来一酸化窒素及びプロスタグランジン I2 の産生抑制も血栓塞栓性イベントを生じやすくさせることがある[4]。VEGF 経路の阻害は、凝固及び血栓形成の阻害物質の分泌を低下させる可能性もある[5]。さらに、VEGFR-TKI の投与により、腫瘍から凝固促進因子が血流内に放出され、炎症性サイトカインの発現が増加して、上皮内に血栓を形成する可能性がある[6]。

1）動脈血栓性イベント

① XL184-308 試験

「動脈血栓性イベント」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-54 に示した。

「動脈血栓性イベント」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 1.2%（4/331 例）、エベロリムス群で 1.2%（4/322 例）であり、いずれの投与群でも低かった。Grade 3 以上の事象は、本剤群の 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）〕、エベロリムス群の 2 例（0.6%）〔大脳動脈閉塞及び心筋梗塞（各 1 例）〕に発現した。Grade 4 以上の事象は、いずれの投与群でも発現しなかった。本剤群の各 1 例に発現した頚動脈閉塞、頚動脈血栓症及び冠動脈閉塞は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は否定された。

「動脈血栓性イベント」に分類される有害事象の初発まで期間の中央値は、本剤群では 21.8 週（範囲：9～53 週）であり、エベロリムス群では 69.8 週（範囲：16～97 週）であった（表 2.7.4.8-9 参照）。

表 2.7.4.2-54　「動脈血栓性イベント」に分類される有害事象

（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
Preferred Term	基本語	Any n (%)	≥3 n (%)	Any n (%)	≥3 n (%)
Subjects with a arterial thrombotic events ETM		4 (1.2)	3 (0.9)	4 (1.2)	2 (0.6)
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
Carotid artery thrombosis	頚動脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Cerebral artery occlusion	大脳動脈閉塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	1 (0.3)	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	1 (0.3)	0
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Infarction	梗塞	1 (0.3)	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0	0	0

Abbreviations: ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.1.4.7

② A031203 試験

「動脈血栓性イベント」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-55 に示した。

「動脈血栓性イベント」に分類される有害事象は、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。

スニチニブ群での「動脈血栓性イベント」に分類される有害事象の発現割合は 5.6%（4/72 例）であった。Grade 3 の事象は、1 例に発現した脳血管発作のみであり、Grade 4 以上の事象は発現しなかった。

「動脈血栓性イベント」に分類される有害事象の初発までの期間の中央値は、スニチニブ群で 44 週であった（表 2.7.4.8-10 参照）。

表 2.7.4.2-55　「動脈血栓性イベント」に分類される有害事象
（A031203 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=78			Sunitinib N=72		
		Grade			Grade		
Preferred Term	基本語	Any n (%)	3/4 n (%)	5 n (%)	Any n (%)	3/4 n (%)	5 n (%)
Subjects with an arterial thrombotic ETM		0[a]	0	0	4 (5.6)	1 (1.4)	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	2 (2.8)	1 (1.4)	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	0	2 (2.8)	0	0

Abbreviations: ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT= preferred term; SCS=summary of clinical safety.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a The nonspecific PT of embolism was reported in the clinical database for subject [redacted]. According to the Exelixis cabozantinib global safety database the subject experienced arterial thrombotic events of stroke, thrombosis of the axillary artery, and thrombosis of the left internal carotid artery. The subject also experienced a concurrent venous thrombotic event of pulmonary embolism.
Source: A031203 SCS Table 3.1

③ Cabozantinib-2001 試験

「動脈血栓性イベント」に分類される有害事象は発現しなかった〔2.7.6.14.2.5（8）6）項参照〕。

2）静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント

① XL184-308 試験

「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を表 2.7.4.2-56 に示した。

「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の発現割合は、本剤群で 8.2%（27/331 例）、エベロリムス群で 2.8%（9/322 例）であった。

本剤群では、Grade 3 以上の事象は 14 例（4.2%）に発現し、複数例に発現した事象は肺塞栓症（10 例）のみであった。このうち、Grade 4 の事象は、肺塞栓症（1 例）のみであり、本剤との因果関係は否定された。Grade 5 の事象は発現しなかった。

エベロリムス群では、Grade 3 以上の事象は、3 例（0.9%）に発現し、複数例に発現した事象はなく、肺塞栓症、門脈血栓症及び腫瘍性血栓症が各 1 例に発現した。Grade 4 以上の事象は発現しなかった。

また、本剤群で肺塞栓症を発現した 14 例のうち、3 例に「静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント」に分類される別の有害事象が発現した（鎖骨下静脈血栓症 1 例、深部静脈血栓症 2 例）。

「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の初発までの中央値は、本剤群では 16.3 週（範囲：1～81 週）であり、エベロリムス群では 16.0 週（範囲：1～59 週）であった（表 2.7.4.8-9 参照）。

表 2.7.4.2-56　「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
（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
Preferred Term	基本語	Any n (%)	≥3 n (%)	Any n (%)	≥3 n (%)
Subjects with a venous and mixed/unspecified thrombotic events ETM		27 (8.2)	14 (4.2)	9 (2.8)	3 (0.9)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	14 (4.2)	10 (3.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	6 (1.8)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
Thrombosis	血栓症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Haemorrhoids thrombosed	血栓性痔核	1 (0.3)	0	0	0
Hepatic vein thrombosis	肝静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	0
Intracranial venous sinus thrombosis	頭蓋内静脈洞血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Pelvic venous thrombosis	骨盤静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
Pulmonary thrombosis	肺血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Splenic vein thrombosis	脾静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
Tumour thrombosis	腫瘍性血栓症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Venous thrombosis	静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0

Abbreviations: ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.1.4.8

② A031203 試験

「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を表 2.7.4.2-57 に示した。また、塞栓症は「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ではないが、A031203 試験では血栓塞栓性イベントは塞栓症にコード化されたため、静脈及び混合／特定不能の血栓性イベントに関連する有害事象として表 2.7.4.2-57 に含めた。

「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の発現割合は、本剤群で 1.3%（1/78 例）、スニチニブ群で 1.4%（1/72 例）であった。塞栓症の発現割合は、本剤群で 12%（9/78 例）、スニチニブ群で 1.4%（1/72 例）であった。

臨床データベース上では、塞栓症が報告された本剤群の 9 例のうち 6 例に Grade 3 以上の塞栓症が報告され、Exelixis 社のグローバル安全性データベースより、これら 6 例に発現した Grade 3 以上の塞栓症は肺塞栓症（5 例）及び左内頚静脈血栓症（1 例）であることが特定された。また、左内頚静脈血栓症が特定された被験者には上大静脈症候群も報告された。この他に、臨床データベース上で Grade 2 の塞栓症が 3 例に報告されたが、このうち 2 例の事象はグローバル安全性データベースで特定されず、1 例の事象は深部静脈血栓症であると特定された。また、臨床データベース上で報告された被験者に加えてグローバル安全性データベースにより、さらに別の 2 例でも肺塞栓症（Grade 3）が特定された。

臨床データベース及びグローバル安全性データベースより特定されたすべての被験者情報を合わせると、静脈及び混合／特定不能の血栓性イベントに関連する有害事象（「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及び塞栓症）は本剤群の 11 例に発現した。このうち 8 例に Grade 3 又は Grade 4 の事象（Grade 5 なし）が発現し、7 例（9.0%）は肺塞栓症（Grade 3 又は Grade 4）及び 1 例は左内頚静脈血栓症（Grade 3）であったことが判明した。

スニチニブ群では、静脈及び混合／特定不能の血栓性イベントに関連する有害事象は 2 例〔Grade 3 の門脈血栓症、Grade 2 の塞栓症（各 1 例）〕に発現した。

「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として、本剤群の 1 例に発現した上大静脈症候群の初発までの期間は 32 週、スニチニブ群の 1 例に発現した門脈血栓症の初発までの期間は 3 週であった（表 2.7.4.8-10 参照）。

表 2.7.4.2-57　静脈及び混合／特定不能の血栓性イベントに関連する有害事象
（A031203 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=78			Sunitinib N=72		
		Grade			Grade		
		Any	3/4	5	Any	3/4	5
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with a venous and mixed/unspecified thrombotic ETM		1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
Superior vena cava syndrome	上大静脈症候群	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
Embolism	塞栓症	9 (12)	6 (7.7)[a,b]	0	1 (1.4)	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT= preferred term; SAE=serious adverse event.

At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events. From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.

a The narratives for 5 of the 6 subjects in the cabozantinib arm with a ≥Grade 3 PT of embolism include information characterizing the events as pulmonary embolism ([redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted]). The remaining subject ([redacted]) had an unspecified event which was described in the Exelixis cabozantinib global safety database as thrombosis of the left internal jugular vein caused by compression of a large supraclavicular lymph node; this subject also had the Grade 3 AE of superior vena cava syndrome summarized in the table above.

b 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 14.3.1.5.7、14.3.3 項、A031203 SCS Table 3.1

③ Cabozantinib-2001 試験

「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は発現しなかった〔2.7.6.14.2.5（8）7）項参照〕。

（5）創傷治癒合併症

VEGF 経路の阻害により、組織の修復に必要な血管再生能が低下し、創傷治癒が不十分になる可能性がある。また、上皮再形成の阻害及び血小板から分泌される VEGF の阻害も関与する可能性がある[4][5]。

多くの薬剤では創傷治癒に関する試験を実施しておらず、臨床試験での創傷治癒の発現例数も示されていないが、VEGF 経路を標的とする薬剤では、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。

1）XL184-308 試験

「創傷治癒合併症」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-58 に示した。

「創傷治癒合併症」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 3.3%（11/331 例）、エベロリムス群で 1.9%（6/322 例）であった。

Grade 3 以上の事象は、本剤群で 2 例（0.6%）〔治癒不良及び細菌性創感染（各 1 例）〕、エベロリムス群で 1 例（0.3%）〔創傷感染（1 例）〕に発現した。Grade 4 以上の事象は、い

ずれの投与群でも発現しなかった。本剤群で発現した「創傷治癒合併症」に分類される有害事象は、主に術後の事象であり、ほとんどが Grade 2 以下であった。

「創傷治癒合併症」に分類される有害事象の初発までの期間の中央値は、本剤群では 23.1 週（範囲：2～85 週）であり、エベロリムス群では 30.2 週（範囲：2～63 週）であった（表 2.7.4.8-9 参照）。

表 2.7.4.2-58　「創傷治癒合併症」に分類される有害事象

（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
Preferred Term	基本語	Any n (%)	≥3 n (%)	Any n (%)	≥3 n (%)
Subjects with a wound complications ETM		11(3.3)	2 (0.6)	6 (1.9)	1 (0.3)
Impaired healing	治癒不良	5 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Wound infection	創傷感染	1 (0.3)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
Incision site complication	切開部位合併症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Postoperative wound infection	術後創感染	2 (0.6)	0	0	0
Incision site infection	切開部位感染	0	0	1 (0.3)	0
Incisional hernia	瘢痕ヘルニア	1 (0.3)	0	0	0
Wound infection bacterial	細菌性創感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Wound secretion	創部分泌	1 (0.3)	0	0	0

Abbreviations: ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.1.4.9

2）A031203 試験

「創傷治癒合併症」に分類される有害事象は、本剤群では発現しなかった（A031203 SCS Table 3.1 参照）。スニチニブ群では、Grade 2 の創離開のみが発現した（A031203 試験　総括報告書 Listing 16.2.5.2 参照）。この他に、創傷治癒合併症に関連する有害事象（医師記載用語）が両投与群の各 1 例に 1 件（Grade 2 以下）発現した。

スニチニブ群の 1 例に発現した創離開の初発までの期間は、3 週であった（表 2.7.4.8-10 参照）。

3）Cabozantinib-2001 試験

「創傷治癒合併症」に分類される有害事象は発現しなかった〔2.7.6.14.2.5 (8) 8) 項参照〕。

（6）高血圧

VEGF 経路の阻害により、細動脈の弛緩、内皮由来一酸化窒素合成酵素のリン酸化抑制及びそれに続く一酸化窒素生成の抑制、並びに微小血管密度の減少が起こり、これらすべてが高血圧の原因となっている可能性がある[2]。

高血圧は VEGF 経路阻害に関連してよくみられる事象であり、一般集団の高血圧と同様の治療法が用いられる。

1）XL184-308 試験

「高血圧」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-59 に示した。

「高血圧」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 39.6%（131/331 例）、エベロリムス群で 8.7%（28/322 例）であり、本剤群で高かった。発現割合が最も高かった事象は、いずれの投与群でも高血圧（本剤群 37.2%、エベロリムス群 8.1%）であった。Grade 3 以上の事象は、本剤群の 54 例（16.3%）〔高血圧（51 例）、血圧上昇及び高血圧クリーゼ（各 2 例）〕及びエベロリムス群の 12 例（3.7%）〔高血圧（12 例）〕に発現した。Grade 4 以上の事象は、いずれの投与群でも発現しなかった。

Grade 3 の高血圧クリーゼは、本剤群の 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。本剤群で、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。

「高血圧」に分類される有害事象の初発までの期間の中央値は、本剤群では 3.1 週（範囲：0～99 週）であり、エベロリムス群では 12.1 週（範囲：0～85 週）であった（表 2.7.4.8-9 参照）。

表 2.7.4.2-59　「高血圧」に分類される有害事象
（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
		Any	≥3	Any	≥3
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with a hypertension ETM		131 (39.6)	54 (16.3)	28 (8.7)	12 (3.7)
Hypertension	高血圧	123 (37.2)	51 (15.4)	26 (8.1)	12 (3.7)
Blood pressure increased	血圧上昇	7 (2.1)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
Hypertensive heart disease	高血圧性心疾患	1 (0.3)	0	0	0

Abbreviations: ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.1.4.10

2）A031203 試験

「高血圧」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-60 に示した。

「高血圧」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 67%（52/78 例）、スニチニブ群で 44%（32/72 例）であった。発現した事象は、いずれの投与群でも高血圧のみであった。Grade 3 以上の事象の発現割合は、本剤群で 28%（22 例）、スニチニブ群で 21%（15 例）であった。Grade 4 の事象は本剤群では発現しなかったが、スニチニブ群では 1 例に発現した。

高血圧の初発までの期間の中央値は、いずれの投与群でも 3 週であった（表 2.7.4.8-10 参照）。

表 2.7.4.2-60　「高血圧」に分類される有害事象
（A031203 試験：Safety population）

	Cabozantinib N=78			Sunitinib N=72		
	Grade			Grade		
	Any	3/4	5	Any	3/4	5
Preferred Term　基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with a hypertension ETM	52 (67)	22 (28)	0	32 (44)	15 (21)	0
Hypertension[a]　高血圧	52 (67)	22 (28)	0	32 (44)	15 (21)	0

Abbreviations: ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Hypertension was a solicited preferred term on Study A031203.
Source: A031203 SCS Table 3.1

3）Cabozantinib-2001 試験

「高血圧」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-61 に示した。

「高血圧」に分類される有害事象の発現割合は、40.0%（14/35 例）であった。発現した事象は高血圧のみであった。Grade 3 以上の事象は 4 例（11.4%）に発現したが、Grade 4 以上の事象はなかった（Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.1.2.6 参照）。

高血圧の初発までの期間の中央値は、14.5 日（範囲：1～29 日）であった（表 2.7.4.8-11 参照）。

表 2.7.4.2-61　「高血圧」に分類される有害事象
（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

	N=35	
	Grade	
	Any	≥3
Preferred Term　基本語	n (%)	n (%)
Subjects with a hypertension ETM	14 (40.0)	4 (11.4)
Hypertension　高血圧	14 (40.0)	4 (11.4)

Abbreviations: AE=adverse event; ETM=event to monitor; 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 15.3.1.2.31

（7）骨壊死

骨壊死の潜在的なメカニズムは十分に解明されていない。潜在的なメカニズムとして、骨のターンオーバー抑制、免疫機能障害及び血管形成抑制などが提唱されている[7]。

骨壊死はいくつかの VEGF 経路阻害剤に関連するまれな事象である。

1）XL184-308 試験

「骨壊死」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-62 に示した。

「骨壊死」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 1.2%（4/331 例）、エベロリムス群で 0.9%（3/322 例）であり、いずれの投与群でも低かった。発現した事象は、いずれの投与群でも顎骨壊死のみであった。このうち、Grade 3 の事象は本剤群で 3 例（0.9%）、エ

ベロリムス群で 2 例（0.6%）に発現した。Grade 4 以上の事象は、いずれの投与群でも発現しなかった。

Grade 3 の顎骨壊死を発現した本剤群の 3 例のうち、本剤との因果関係が否定できないと判断された 1 例は、ベースライン時に 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、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。

顎骨壊死の初発までの期間の中央値は，本剤群では 29.1 週（範囲：7～49 週）であり，エベロリムス群では 37.3 週（範囲：32～56 週）であった（表 2.7.4.8-9 参照）。

なお、併用薬としてビスホスホネート製剤及びデノスマブの投与を受けていた被験者の割合は、本剤群でそれぞれ 12%及び 5.7%、エベロリムス群で 11%及び 7.1%であった（XL184-308 試験　総括報告書補遺 2 Table 14.3.1.2.1 参照）

表 2.7.4.2-62　「骨壊死」に分類される有害事象

（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
Preferred Term	基本語	Any n (%)	≥3 n (%)	Any n (%)	≥3 n (%)
Subjects with a osteonecrosis ETM		4 (1.2)	3 (0.9)	3 (0.9)	2 (0.6)
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	4 (1.2)	3 (0.9)	3 (0.9)	2 (0.6)

Abbreviations: ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.1.4.11

2）A031203 試験

「骨壊死」に分類される有害事象は、いずれの投与群でも発現しなかった（A031203 SCS Table 3.1 参照）。

3）Cabozantinib-2001 試験

「骨壊死」に分類される有害事象は発現しなかった〔2.7.6.14.2.5（8）10）項参照〕。

（8）PPES

PPES の潜在的なメカニズムは大部分が不明である。真皮乳頭層での毛細血管中の薬物濃度上昇、VEGF-血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）阻害による障害により起こる手足の毛細血管内皮細胞のダメージ、血管修復機能の低下により起こる角化細胞のアポトーシス及び炎症、並びにエクリン汗腺に対する薬剤の直接的な影響などが議論されている[8]。

「PPES」に含めた有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群のみとした。

1）XL184-308 試験

「PPES」に分類される有害事象（手掌・足底発赤知覚不全症候群）を表 2.7.4.2-63 に示した。

手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合は、本剤群で 43.8%（145/331 例）、エベロリムス群で 5.9%（19/322 例）であった。Grade 3 の事象は、本剤群の 28 例（8.5%）及びエベロリムス群の 3 例（0.9%）に発現した。

手掌・足底発赤知覚不全症候群の初発までの期間の中央値は、本剤群では 3.6 週（範囲：1～118 週）であり、エベロリムス群では 5.0 週（範囲：1～35 週）であった（表 2.7.4.8-9 参照）。

表 2.7.4.2-63　手掌・足底発赤知覚不全症候群
（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
Preferred Term	基本語	Any n (%)	≥3 n (%)	Any n (%)	≥3 n (%)
Subjects with a PPES ETM		145 (43.8)	28 (8.5)	19 (5.9)	3 (0.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome[a]	手掌・足底発赤知覚不全症候群	145 (43.8)	28 (8.5)	19 (5.9)	3 (0.9)

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PPES=palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Per CTCAE version 4, there are no events of PPES with severity >Grade 3.
Source: XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.1.4.12

2）A031203 試験

「PPES」に分類される有害事象（手掌・足底発赤知覚不全症候群）を表 2.7.4.2-64 に示した。

手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合は、本剤群で 42%（33/78 例）、スニチニブ群で 33%（24/72 例）であった。Grade 3 の事象の発現割合は、本剤群で 7.7%（6 例）、スニチニブ群で 4.2%（3 例）であった。

手掌・足底発赤知覚不全症候群の初発までの期間の中央値は、本剤群では 3 週であり、スニチニブ群では 6 週であった（表 2.7.4.8-10 参照）。

表 2.7.4.2-64　手掌・足底発赤知覚不全症候群
（A031203 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=78			Sunitinib N=72		
		Grade			Grade		
		Any	3/4	5	Any	3/4	5
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with a PPES ETM		33 (42)	6 (7.7)	0	24 (33)	3 (4.2)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome[a]	手掌・足底発赤知覚不全症候群	33 (42)	6 (7.7)	0	24 (33)	3 (4.2)	0

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PPES=palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a PPES was a solicited AE on Study A031203. Per CTCAE version 4, there are no events of PPES with severity >Grade 3.
Source: A031203 SCS Table 3.1

3）Cabozantinib-2001 試験

「PPES」に分類される有害事象（手掌・足底発赤知覚不全症候群）を表 2.7.4.2-65 に示した。

手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合は、62.9%（22/35 例）であった。Grade 3 の事象は 3 例（8.6%）に発現した。

手掌・足底発赤知覚不全症候群の初発までの期間の中央値は、20.5 日（範囲：2～173 日）であった（表 2.7.4.8-11 参照）。

表 2.7.4.2-65　手掌・足底発赤知覚不全症候群
（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

		N=35	
		Grade	
		Any	≥3
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)
Subjects with a PPES ETM		22 (62.9)	3 (8.6)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome[a]	手掌・足底発赤知覚不全症候群	22 (62.9)	3 (8.6)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PPES=palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome.
AEs were coded using MedDRA version 21.0.
a Per CTCAE version 4.03, there are no events of PPES with severity >Grade 3.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.1.2.33

（9）蛋白尿

蛋白尿は VEGF シグナル伝達阻害の副作用であることが知られているが、脱水、高血圧、糖尿病又は敗血症のような基礎疾患によっても起こる可能性がある。

1）XL184-308 試験

「蛋白尿」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-66 に示した。

「蛋白尿」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 15.4%（51/331 例）、エベロリムス群で 9.9%（32/322 例）であった。発現した事象は、いずれの投与群でも蛋白尿のみであった。Grade 3 の事象は、本剤群の 10 例（3.0%）及びエベロリムス群の 3 例（0.9%）に発現した。

蛋白尿の初発までの期間の中央値は、本剤群では 4.4 週（範囲：2～116 週）であり、エベロリムス群では 8.7 週（範囲：0～88 週）であった（表 2.7.4.8-9 参照）。

UPCR の詳細は 2.7.4.3.3 項に示した。

表 2.7.4.2-66　「蛋白尿」に分類される有害事象

（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
		Any	≥3	Any	≥3
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with a proteinuria ETM		51 (15.4)	10 (3.0)	32 (9.9)	3 (0.9)
Proteinuria[a]	蛋白尿	51 (15.4)	10 (3.0)	32 (9.9)	3 (0.9)

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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

From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.

a Per CTCAE version 4, there are no events of proteinuria with severity >Grade 3.

Source: XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.1.4.13

2）A031203 試験

「蛋白尿」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-67 に示した。

「蛋白尿」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 6.4%（5/78 例）、スニチニブ群で 14%（10/72 例）であった。発現した事象は、いずれの投与群でも蛋白尿のみであった。Grade 3 の事象の発現割合は、本剤群で 2.6%（2 例）、スニチニブ群で 1.4%（1 例）であり、いずれの投与群でも低かった。

蛋白尿の初発までの期間の中央値は、本剤群では 9 週であり、スニチニブ群では 8 週であった（表 2.7.4.8-10 参照）。

表 2.7.4.2-67　「蛋白尿」に分類される有害事象

（A031203 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=78			Sunitinib N=72		
		Grade			Grade		
		Any	3/4	5	Any	3/4	5
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with a proteinuria ETM		5 (6.4)	2 (2.6)	0	10 (14)	1 (1.4)	0
Proteinuria[a]	蛋白尿	5 (6.4)	2 (2.6)	0	10 (14)	1 (1.4)	0

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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

From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.

a Per CTCAE version 4, there are no events of proteinuria with severity >Grade 3.

Source: A031203 SCS Table 3.1

3）Cabozantinib-2001 試験

「蛋白尿」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-68 に示した。

「蛋白尿」に分類される有害事象の発現割合は、40.0%（14/35 例）であった。発現した事象は蛋白尿のみであった。Grade 3 の事象は 3 例（8.6%）に発現した。

蛋白尿の初発までの期間の中央値は、16.0 日（範囲：15～43 日）であった（表 2.7.4.8-11 参照）。

表 2.7.4.2-68　「蛋白尿」に分類される有害事象

（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

		N=35	
		Grade	
		Any	≥3
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)
Subjects with a proteinuria ETM		14 (40.0)	3 (8.6)
Proteinuria[a]	蛋白尿	14 (40.0)	3 (8.6)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

AEs were coded using MedDRA version 21.0.

a Per CTCAE version 4.03, there are no events of proteinuria with severity >Grade 3.

Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.1.2.34

（10）RPLS

RPLS は、一般的に、様々な原因による急性高血圧性脳症又は特定の薬剤（免疫抑制剤など）の使用と関連がある。RPLS は、VEGF 経路を標的とする薬剤（スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、ベバシズマブ）の投与時に報告されている。VEGF 経路阻害剤のメカニズムとして、脳血流量の調節障害、血液脳関門の崩壊及び内皮機能不全などが提唱されている[9][10][11]。本剤が関連する RPLS のメカニズムは明らかになっていない。高血圧は本剤の特定されたリスクとして記述されている。

「RPLS」に含めた有害事象は可逆性後白質脳症症候群のみとした。

1）XL184-308 試験

「RPLS」に分類される有害事象（可逆性後白質脳症症候群）は、いずれの投与群でも発現しなかった（XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.1.4.14 参照）。

2）A031203 試験

「RPLS」に分類される有害事象（可逆性後白質脳症症候群）は、いずれの投与群でも発現しなかった（A031203 SCS Table 3.1 参照）。

3）Cabozantinib-2001 試験

「RPLS」に分類される有害事象（可逆性後白質脳症症候群）は発現しなかった〔2.7.6.14.2.5（8）13）項参照〕。

（11）下痢

ヒトにおける、本剤を含むVEGF経路を標的とする薬剤が関連する下痢のメカニズムは不明である。VEGFは粘膜のホメオスタシスを維持し、粘膜損傷後に粘膜上皮を形成する役割を担っている[2][3]。

1）XL184-308試験

「下痢」に分類される有害事象を表2.7.4.2-69に示した。

「下痢」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で75.2%（249/331例）、エベロリムス群で29.5%（95/322例）であり、本剤群で高かった。発現した事象は、いずれの投与群でも下痢のみであった。下痢は、本剤群で認められた最も多い有害事象であった（表2.7.4.2-6参照）。Grade 3以上の下痢の発現割合は、本剤群で13.3%（44例）、エベロリムス群で2.5%（8例）であった。Grade 4以上の事象は、いずれの投与群でも発現しなかった。重篤な有害事象と判断された下痢の発現割合は、本剤群で2.1%（7例）であった（表2.7.4.2-24参照）。

下痢の初発までの期間の中央値は、本剤群では5.0週（範囲：0～71週）であり、エベロリムス群では5.3週（範囲：0～125週）であった（表2.7.4.8-9参照）。

表2.7.4.2-69　「下痢」に分類される有害事象

（XL184-308試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
		Any	≥3	Any	≥3
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with a diarrhoea ETM		249 (75.2)	44 (13.3)	95 (29.5)	8 (2.5)
Diarrhoea	下痢	249 (75.2)	44 (13.3)	95 (29.5)	8 (2.5)

Abbreviations: ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.1.4.15

XL184-308試験の治験実施計画書では、無形便若しくは軟便、又は排便回数が増えるなどの初回徴候又は症状が認められた場合、直ちに医師に知らせるよう被験者に指導することを規定した。支持療法は、止瀉薬／腸運動抑制薬の投与などとした。止瀉薬の投与で忍容可能なレベルまで下痢をコントロールできない場合は、治験薬を一時的に休薬又は減量した。下痢がコントロールされた場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき、治験薬の投与再開を可とした。

治験薬の用量調整（減量又は休薬）に至った下痢の発現割合は、本剤群で29%（95例）と高かったが（XL184-308試験　総括報告書補遺2 Table 23参照）、治験薬の投与中止に至った下痢の発現割合は、本剤群で2.1%（7例）と低かった（XL184-308試験　総括報告書補遺2 Table 24参照）。

2）A031203試験

「下痢」に分類される有害事象を表2.7.4.2-70に示した。

「下痢」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 73%（57/78 例）、スニチニブ群で 54%（39/72 例）であった。発現した事象は、いずれの投与群でも下痢のみであった。Grade 3 の事象の発現割合は、本剤群で 10%（8 例）、スニチニブ群で 11%（8 例）であった。Grade 4 以上の事象は、いずれの投与群でも発現しなかった。

下痢の初発までの期間の中央値は、本剤群では 9 週であり、スニチニブ群では 3 週であった（表 2.7.4.8-10 参照）。

表 2.7.4.2-70　「下痢」に分類される有害事象
（A031203 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=78			Sunitinib N=72		
		Grade			Grade		
		Any	3/4	5	Any	3/4	5
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with a diarrhoea ETM		57 (73)	8 (10)	0	39 (54)	8 (11)	0
Diarrhoea[a]	下痢	57 (73)	8 (10)	0	39 (54)	8 (11)	0

Abbreviations: ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Diarrhea was a solicited adverse event on Study A031203.
Source: A031203 SCS Table 3.1

3）Cabozantinib-2001 試験

「下痢」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-71 に示した。

「下痢」に分類される有害事象の発現割合は、60.0%（21/35 例）であった。発現した事象は下痢のみであった。Grade 3 以上の事象が 3 例（8.6%）に発現したが、Grade 4 以上の事象はなかった（Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.1.2.6 参照）。

下痢の初発までの期間の中央値は、38.0 日（範囲：5～228 日）であった（表 2.7.4.8-11 参照）。

表 2.7.4.2-71　「下痢」に分類される有害事象
（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

		N=35	
		Grade	
		Any	≥3
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)
Subjects with a diarrhoea ETM		21 (60.0)	3 (8.6)
Diarrhoea	下痢	21 (60.0)	3 (8.6)

Abbreviations: AE=adverse event; ETM=event to monitor; 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 15.3.1.2.36

（12）QT 延長

QTc 延長と VEGFR-TKI との関連性が示唆されている[12]。また、甲状腺髄様癌（MTC）患者を対象に本剤 140 mg を投与した XL184-301 試験において、Day 1 では QTcF にベースラ

インからの変化は認められなかったが、Day 29 ではプラセボ群と比較して本剤群で顕著な延長が認められた（2.7.4.4.3.4 項参照）。

1）XL184-308 試験

「QT 延長」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-72 に、心電図結果の詳細を 2.7.4.4.3.1 項に示した。

「QT 延長」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 0.6%（2/331 例）、エベロリムス群で 0.3%（1/322 例）であり、いずれの投与群でも低かった。発現した事象は、いずれの投与群でも心電図 QT 延長のみであり、このうち Grade 3 以上であったのはエベロリムス群の 1 例のみで、本剤群では Grade 3 以上の事象は発現しなかった。エベロリムス群では、Grade 4 以上の事象は発現しなかった。

心電図 QT 延長の初発までの期間の中央値は、本剤群で 62.1 週（範囲：8～116 週）であった。エベロリムス群の 1 例に発現した心電図 QT 延長の初発までの期間は 8.1 週であった（表 2.7.4.8-9 参照）。

表 2.7.4.2-72　「QT 延長」に分類される有害事象
（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Grade		Grade	
Preferred Term	基本語	Any n (%)	≥3 n (%)	Any n (%)	≥3 n (%)
Subjects with a QT prolongation ETM		2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)

Abbreviations: ECG=electrocardiogram; ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; QT=time interval in ECG reading.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.1.4.16

2）A031203 試験

「QT 延長」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-73 に示した。治験実施計画書では、ベースライン後に QT 延長が認められた場合でも、確認のための追加の心電図検査及び中央判定機関による評価を必須としなかった。

「QT 延長」に分類される有害事象の発現割合は、本剤群で 3.8%（3/78 例）、スニチニブ群で 6.9%（5/72 例）であった。発現した事象は、いずれの投与群でも心電図 QT 延長のみであった。本剤群では、Grade 2 以上の事象は発現せず、Grade 1 のみであった。スニチニブ群では、Grade 3 の事象が 2 例（2.8%）に発現し、このうち 1 例の事象（QTc 間隔が 500 msec 超）が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。スニチニブ群では、Grade 4 以上の事象は発現しなかった。

心電図 QT 延長の初発までの期間の中央値は、本剤群では 15 週であり、スニチニブ群では 9 週であった（表 2.7.4.8-10 参照）。

表 2.7.4.2-73　「QT 延長」に分類される有害事象
（A031203 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=78			Sunitinib N=72		
		Grade			Grade		
		Any	3/4	5	Any	3/4	5
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with a QT prolongation ETM		3 (3.8)	0	0	5 (6.9)	2 (2.8)	0
Electrocardiogram QT prolonged[a]	心電図ＱＴ延長	3 (3.8)	0	0	5 (6.9)	2 (2.8)	0

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECG=electrocardiogram; ETM=event to monitor; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; QT=time interval in ECG reading.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Per CTCAE version 4, there are no events of electrocardiogram QT prolonged of Grade 5.
Source: A031203 SCS Table 3.1

3）Cabozantinib-2001 試験

「QT 延長」に分類される有害事象は発現しなかった〔2.7.6.14.2.5（8）15）項参照〕。

（13）その他の医学的に問題となる有害事象（RCC 患者を対象とした試験）

1）肝障害

① XL184-308 試験

肝障害に関連する有害事象を表 2.7.4.2-74 に示した。

肝障害に関連する有害事象の発現割合は、本剤群で 1.5%（5/331 例）、エベロリムス群で 2.8%（9/322 例）であった。Grade 3 以上の事象は、本剤群の 2 例（0.6%）〔腹水及び胆汁うっ滞性肝炎（各 1 例）〕及びエベロリムス群の 1 例（0.3%）〔腹水（1 例）〕に発現した。このうち、Grade 4 の事象は、本剤群で発現した胆汁うっ滞性肝炎（1 例）であり、本剤との因果関係は否定できないと判断された。Grade 5 の事象は、いずれの投与群でも発現しなかった。

肝障害に関連する重篤な有害事象は、本剤群では、Grade 4 の胆汁うっ滞性肝炎及び Grade 2 の腹水（各 1 例）であった。胆汁うっ滞性肝炎を発現した被験者は、薬物性肝障害のスクリーニング基準〔2.7.4.3.2.2（1）項参照〕にも合致していた。腹水を発現した被験者は、腹膜疾患及び肝臓への転移などの要因を有しており、薬物性肝障害の可能性はないと判断した。エベロリムス群では、腹水及び肝損傷（各 1 例、いずれも Grade 2）であった。

肝障害の初発までの期間の中央値は、本剤群では 12.0 週（範囲：5～23 週）であり、エベロリムス群では 12.9 週（範囲：2～61 週）であった（XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.2.1 参照）。