表 2.7.4.2-74　肝障害に関連する有害事象

（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 hepatotoxicity		5 (1.5)	2 (0.6)	9 (2.8)	1 (0.3)
Ascites	腹水	3 (0.9)	1 (0.3)	6 (1.9)	1 (0.3)
Anorectal varices	肛門直腸静脈瘤	0	0	1 (0.3)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	1 (0.3)	0
Hepatitis cholestatic	胆汁うっ滞性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	1 (0.3)	0	0	0
Hepatotoxicity	肝毒性	0	0	1 (0.3)	0
Liver injury	肝損傷	0	0	1 (0.3)	0

Abbreviations: 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 2.1.4.19

有害事象として報告された肝機能検査値異常を表 2.7.4.2-75 に示した。

有害事象として報告された肝機能検査値異常で発現割合が 10%以上であった検査値異常は、本剤群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（18.4%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（16.9%）であり、エベロリムス群では発現割合が 10%以上の検査値異常はなかった。Grade 3 以上の発現割合はいずれの投与群でも低かった。

表 2.7.4.2-75　有害事象として報告された肝機能検査値異常

（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 (%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	56 (16.9)	8 (2.4)	22 (6.8)	1 (0.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	61 (18.4)	5 (1.5)	22 (6.8)	2 (0.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	23 (6.9)	5 (1.5)	30 (9.3)	12 (3.7)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	20 (6.0)	2 (0.6)	20 (6.2)	1 (0.3)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	4 (1.2)	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	3 (0.9)	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	11 (3.3)	5 (1.5)	1 (0.3)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0

Abbreviations: 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 2.1.1

② A031203 試験

A031203 試験では、solicited AEs として報告されたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加の発現割合は、本剤群（78 例）でそれぞれ 60%（47 例）、55%（43 例）及び 14%（11 例）、スニチニブ群（72 例）でそれぞれ 31%（22 例）、28%（20 例）及び 6.9%（5 例）であった。また、いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の unsolicited AEs として、血中アルカリホスファターゼ増加が報告され、発現割合は本剤群及びスニチニブ群でいずれも 13%であった（表 2.7.4.2-7 参照）。

「肝胆道系障害〔器官別大分類（SOC）〕」の発現割合は、いずれの投与群でも低く〔本剤群 1.3%（1/78 例）、スニチニブ群 1.4%（1/72 例）〕、投与群間で同程度であった。PT 別では、本剤群で胆嚢痛（治験薬との因果関係が否定された重篤な有害事象）、スニチニブ群で門脈血栓症（治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象）が発現し、重症度はいずれも Grade 3 であり、Grade 4 以上は発現しなかった（A031203 試験　総括報告書 Table 14.3.1.5.2 参照）。

③ Cabozantinib-2001 試験

ETM の「肝毒性」に分類される有害事象を表 2.7.4.2-76 に示した。

「肝毒性」に分類される有害事象は、2 例（5.7%）に発現した肝胆道系疾患のみであった。いずれの事象も Grade 1 であった（Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.1.2.6 参照）。

肝胆道系疾患の初発までの期間はいずれも 15.0 日であった（表 2.7.4.8-11 参照）。

表 2.7.4.2-76　「肝毒性」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 hepatotoxicity ETM		2 (5.7)	0
Hepatobiliary disease	肝胆道系疾患	2 (5.7)	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 15.3.1.2.40

その他に有害事象として報告された肝機能検査値異常を表 2.7.4.2-77 に示した。

有害事象として報告された肝機能検査値異常で発現割合が 10%以上であった検査値異常は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（25.7%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（20.0%）であった。Grade 3 以上の検査値異常は、各 1 例に認められたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみであった。

表 2.7.4.2-77　有害事象として報告された肝機能検査値異常
（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

		N=35	
		Grade	
Preferred Term	基本語	Any n (%)	≥3 n (%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (20.0)	1 (2.9)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (25.7)	1 (2.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (5.7)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	3 (8.6)	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (2.9)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.9)	0

Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
AEs were coded using MedDRA version 21.0.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.1.2.1

2）腎障害

mTOR 阻害剤投与時に、頻度はそれほど高くないが、ときに致命的となる腎障害が報告されている。また、VEGF 経路阻害剤投与時も、通常、重症度（Grade）は低いものの腎障害が報告されている[13]。

① XL184-308 試験

腎障害に関連する有害事象を表 2.7.4.2-78 に示した。

腎障害に関連す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 4.7%（15/322 例）であった。Grade 3 以上の事象は、本剤群の 2 例（0.6%）〔腎不全及び急性腎前性腎不全（各 1 例）〕及びエベロリムス群の 4 例（1.2%）〔急性腎不全（2 例）、腎不全及び腎機能障害（各 1 例）〕に発現した。このうち、Grade 4 以上の事象は、いずれの投与群でも発現しなかった。

腎障害に関連する重篤な有害事象は、本剤群で 1 例（腎不全）、エベロリムス群で 8 例〔腎不全（2 例）、急性腎不全（5 例）、腎機能障害（1 例）〕に発現した。本剤群の 1 例に発現した重篤な腎不全は Grade 3 の事象であり、治験薬との因果関係は否定された。また、当該被験者は、薬剤性腎障害のスクリーニング基準〔推算糸球体ろ過率（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満、eGFR がベースライン時の 50%以下、又は血清クレアチニンが基準値上限の 3 倍以上及びベースライン時の 2 倍以上〕に該当した。

腎障害に関連する有害事象の初発までの期間の中央値は、本剤群では 14.5 週（範囲：2～30 週）であり、エベロリムス群では 9.7 週（範囲：3～59 週）であった（XL184-308 試験 Integrated Summary of Safety Table 2.2.1 参照）。

表 2.7.4.2-78　腎障害に関連する有害事象
（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 renal failure		4 (1.2)	2 (0.6)	15 (4.7)	4 (1.2)
Renal failure	腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (1.9)	1 (0.3)
Renal failure acute	急性腎不全	2 (0.6)	0	5 (1.6)	2 (0.6)
Renal impairment	腎機能障害	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Acute prerenal failure	急性腎前性腎不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Oliguria	乏尿	0	0	1 (0.3)	0
Renal failure chronic	慢性腎不全	0	0	1 (0.3)	0

Abbreviations: 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 2.1.4.17

有害事象として報告された血清クレアチニン値異常を表 2.7.4.2-79 に示した。

血中クレアチニン増加の発現割合は、本剤群で 6.3%（21/331 例）、エベロリムス群で 13.4%（43/322 例）であった。Grade 3 以上は本剤群の 1 例（0.3%）に発現した。エベロリムス群では Grade 3 以上は発現しなかった。

表 2.7.4.2-79　有害事象として報告された血清クレアチニン値異常
（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 (%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	21 (6.3)	1 (0.3)	43 (13.4)	0

Abbreviation: 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 2.1.1

② A031203 試験

腎障害に関連する有害事象を表 2.7.4.2-80 に示した。

急性腎不全の発現割合は、本剤群で 6.4%（5/78 例）及びスニチニブ群で 4.2%（3/72 例）であった。Grade 3 以上の事象は、本剤群の 4 例（5.1%）及びスニチニブ群の 1 例（1.4%）に発現した。さらに、本剤群では別の 1 例にコード化されていない Grade 3 の急性腎不全（医師記載用語）が発現した。急性腎不全の発現に影響を及ぼした可能性のある要因で最も多かったのは脱水で、その他は合併症の腎機能不全及び敗血症などであった。本剤群で発現した Grade 3 以上の急性腎不全はいずれも重篤な有害事象で、このうち 2 例に発現した事象（Grade 3 及び Grade 5）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。スニチニブ群

の 1 例に発現した Grade 3 以上の急性腎不全は Grade 3 であり、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。

慢性腎不全の発現割合は、本剤群で 2.6%（2/78 例）及びスニチニブ群で 5.6%（4/72 例）であった。Grade 3 以上の事象は、本剤群及びスニチニブ群の各 1 例（それぞれ 1.3%及び 1.4%）に発現し、重症度はいずれも Grade 3 であり、Grade 4 以上の事象は発現しなかった。本剤群で発現した Grade 3 の慢性腎不全は、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。

表 2.7.4.2-80　腎障害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 (%)
Renal failure acute[a]	急性腎不全	5 (6.4)	3 (3.8)	1 (1.3)	3 (4.2)	1 (1.4)	0
Renal failure chronic	慢性腎不全	2 (2.6)	1 (1.3)	0	4 (5.6)	1 (1.4)	0

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; 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 There was also an uncoded Grade 3 SAE of 'acute renal failure' not related to study treatment reported in the cabozantinib arm (Subject [redacted]).
Source: A031203 試験　総括報告書 Table 14.3.1.5.7

有害事象として報告された血中クレアチニン増加の発現割合は、本剤群で 24%（19/78 例）及びスニチニブ群で 21%（15/72 例）であり、同程度であった（表 2.7.4.2-7 参照）。

③ Cabozantinib-2001 試験

ETM の「腎不全」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）16）項参照〕。

有害事象として血中クレアチニン増加が 1 例（2.9%）に報告されたが、Grade 2 の事象であった（Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.1.2.6 参照）。

3）甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症は、VEGFR-TKI 投与時に比較的よくみられる有害事象である。Bailey らが実施した後ろ向き研究では、進行 RCC 患者に対する VEGFR-TKI 投与時の甲状腺機能低下症〔甲状腺刺激ホルモン（TSH）>10 mIU/L〕の重症度は、生存期間の延長と関連するため、薬剤の減量又は投与中止は必ずしも必要でないとの結論が得られている[14]。

① XL184-308 試験

甲状腺機能低下症を表 2.7.4.2-81 に示した。

甲状腺機能低下症の発現割合は、本剤群で 23.0%（76/331 例）、エベロリムス群で 0.9%（3/322 例）であった。このうち Grade 3 以上の事象はエベロリムス群の 1 例のみであった。本剤群では Grade 3 以上の事象、エベロリムス群では Grade 4 以上の事象は発現しなかった。

治験薬の投与中止に至った甲状腺機能低下症は、いずれの投与群でも発現しなかった（XL184-308 試験　総括報告書補遺 2 Table 14.3.2.4 参照）。

甲状腺機能低下症の初発までの期間の中央値は、本剤群では 6.1 週（範囲：0～80 週）であり、エベロリムス群では 27.6 週（範囲：24～64 週）であった（XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.2.1 参照）。

表 2.7.4.2-81　甲状腺機能低下症
（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 hypothyroidism		76 (23.0)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	76 (23.0)	0	3 (0.9)	1 (0.3)

Abbreviations: 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 2.1.4.18

② A031203 試験

甲状腺機能低下症の発現割合は、本剤群で 23%（18/78 例）、スニチニブ群で 5.6%（4/72 例）であった。Grade 3 以上の甲状腺機能低下症は、いずれの投与群でも発現しなかった（表 2.7.4.2-7 参照）。

③ Cabozantinib-2001 試験

ETM の「甲状腺機能低下症」に分類される有害事象（甲状腺機能低下症）を表 2.7.4.2-82 に示した。

甲状腺機能低下症の発現割合は 14.3%（5/35 例）であった。いずれも Grade 1（1 例）又は Grade 2（4 例）の事象であり、Grade 3 以上はなかった（Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.1.2.6 参照）。

甲状腺機能低下症の初発までの期間の中央値は、85.0 日（範囲：19～197 日）であった（表 2.7.4.8-11 参照）。

表 2.7.4.2-82　甲状腺機能低下症
（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

		N=35	
		Grade	
		Any	≥3
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)
Subjects with a hypothyroidism ETM		5 (14.3)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	5 (14.3)	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 15.3.1.2.39

4）悪性腫瘍

① XL184-308 試験

「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）」に該当する有害事象を XL184-308 試験　総括報告書補遺 2 Table 14.3.1.3.1 に示した。

「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）」に該当する有害事象の発現割合は、本剤群で 13%（44/331 例）、エベロリムス群で 11%（37/322 例）であり、両投与群で同程度であった。複数例に発現した事象は、本剤群では腎細胞癌〔13 例（3.9%）〕、骨転移〔4 例（1.2%）〕、脊椎転移〔3 例（0.9%）〕、中枢神経系転移、遠隔転移を伴う腎細胞癌、腎癌、皮膚乳頭腫及び腫瘍疼痛〔各 2 例（0.6%）〕であり、エベロリムス群では、腎細胞癌〔11 例（3.4%）〕、中枢神経系転移〔5 例（1.6%）〕、骨転移〔4 例（1.2%）〕、脊椎転移及び転移部痛〔各 3 例（0.9%）〕、悪性黒色腫〔2 例（0.6%）〕であった。両投与群で認められた事象は、腎細胞癌に関連するもの（様々な臓器への転移を含む）が最も多かった。

複数例に発現した Grade 3 以上の事象は、本剤群では腎細胞癌〔13 例（3.9%）〕、脊椎転移〔3 例（0.9%）〕、骨転移、中枢神経系転移、遠隔転移を伴う腎細胞癌及び腎癌〔各 2 例（0.6%）〕であり、エベロリムス群では、腎細胞癌〔11 例（3.4%）〕、脊椎転移〔3 例（0.9%）〕、悪性黒色腫、骨転移及び中枢神経系転移〔各 2 例（0.6%）〕であった。

RCC 患者の続発する重複がん発生のリスクは約 10%である[15]。重複がんの危険因子は、がん治療要因のほかに、年齢、環境、生活様式及び遺伝的要因がある。XL184-308 試験で認められた二次原発がんは、多因子性疾患であるため、通常、数年かけて発生する。このため、これらの二次原発がんがいずれかの治験薬の投与が原因で発生した可能性は低い。慢性リンパ性白血病を発現した本剤群の被験者（1 例）については、スクリーニング時にリンパ球増加症及び貧血が確認されているため、試験登録前に血液悪性腫瘍が存在していた可能性がある。

② A031203 試験

「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）」に該当する有害事象を A031203 試験　総括報告書 Table 14.3.1.5.3 に示した。

「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）」に該当する有害事象の発現割合は、本剤群で 1.3%（1/78 例）、スニチニブ群で 1.4%（1/72 例）であり、いずれの投与群でも各 1 例にのみ腫瘍疼痛（治験薬との因果関係が否定された有害事象）が発現した。腎細胞癌に関連する事象以外では、臨床データベースでも Exelixis 社のグローバル安全性データベースでも特記すべき事象は特定されず、本剤群の 1 例に発現した Grade 2 の扁平上皮（squamous cell、医師記載用語）のみであり、治験薬との因果関係は否定された。

③ Cabozantinib-2001 試験

「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）」に該当する有害事象を Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.1.2.1 に示した。

「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SOC）」に該当する有害事象の発現割合は 17.1%（6/35 例）であった。PT 別では、癌疼痛（5 例）、腎細胞癌

（2 例）、腫瘍疼痛（1 例）であり、いずれも腎細胞癌に関連する事象であった。このうち、Grade 3 以上の事象は腎細胞癌〔2 例（5.7%）〕であった（Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.1.2.6 参照）。

（14）海外単剤投与試験（併合解析データ）

併合解析に用いた海外単剤投与試験の ETM の要約を表 2.7.4.2-83 に示した。

発現割合が 10%以上であった ETM は、「下痢」（60.2%）、「PPES」（37.6%）、「高血圧」（30.2%）及び「静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント」（10.2%）であった。Grade 3 又は Grade 4 の事象が最も多く認められたのは、「高血圧」（14.2%）で、次いで「下痢」（10.7%）であった。

最も多く認められた Grade 5 の ETM に分類される有害事象は、「出血性イベント（Grade 3 以上）」〔23 例（0.8%）〕であり、次いで「静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント」〔7 例（0.2%）〕、「消化管穿孔」及び「瘻孔」〔各 5 例（0.2%）〕、「動脈血栓性イベント」〔3 例（0.1%）〕、「膿瘍（すべて）」〔1 例（<0.1%）〕であった。

表 2.7.4.2-83　ETM の要約（海外単剤投与試験の併合解析データ：Safety population）

		N=3017			
		Grade			
		Any	3/4	4	5
ETM		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
GI perforation	消化管穿孔	42 (1.4)	37 (1.2)	15 (0.5)	5 (0.2)
Fistula	瘻孔	48 (1.6)	22 (0.7)	4 (0.1)	5 (0.2)
Abscess—all	膿瘍（すべて）	135 (4.5)	50 (1.7)	4 (0.1)	1 (<0.1)
Intra-abdominal and pelvic abscess	腹腔内及び骨盤膿瘍	44 (1.5)	28 (0.9)	2 (0.1)	0
Haemorrhage (≥Grade 3)	出血性イベント（Grade 3 以上）	147 (4.9)[a]	124 (4.1)	24 (0.8)	23 (0.8)
Arterial thrombotic events	動脈血栓性イベント	68 (2.3)	42 (1.4)	15 (0.5)	3 (0.1)
Venous and mixed/unspecified thrombotic events	静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント	308 (10.2)	216 (7.2)	90 (3.0)	7 (0.2)
Wound complications	創傷治癒合併症	60 (2.0)	19 (0.6)	0	0
Hypertension	高血圧	911 (30.2)	427 (14.2)	6 (0.2)	0
Osteonecrosis	骨壊死	39 (1.3)	15 (0.5)	0	0
PPES	PPES	1134 (37.6)	284 (9.4)	0	0
Proteinuria	蛋白尿	212 (7.0)	37 (1.2)	2 (0.1)	0
RPLS	RPLS	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0
Diarrhoea	下痢	1817 (60.2)	322 (10.7)	5 (0.2)	0
QT prolongation	QT 延長	31 (1.0)	9 (0.3)	0	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.

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: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most severe event if reporting one or more events. Subjects with most severe grades of 4 will be counted in both the Grade 3-4 and 4 columns.

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

Source: 海外単剤投与試験（併合解析データ）Table AESUM2_ib_sa_etm

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料の 4 試験で認められた本剤との因果関係が否定できない死亡に関する叙述、及び日本人を対象とした試験（Cabozantinib-2001 試験及び XL184-014 試験）で認められた本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象に関する叙述を 2.7.6 補遺 1 項に示した。

その他の死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象に関する叙述は、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、A031203 試験　総括報告書　14.3.3 項、Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 15.2.2 項、並びに XL184-014 試験　総括報告書 14.3.3 項に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では、海外の RCC 患者を対象とした試験（XL184-308 試験）、日本人 RCC 患者を対象とした試験（Cabozantinib-2001 試験）及び日本人固形がん患者を対象とした試験（XL184-014 試験）で得られた臨床検査値の結果を示した。XL184-308 試験については、PFS の主解析時（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）の結果を示した。なお、A031203 試験では、臨床検査が定期的に実施されたが、その結果は臨床データベースに記録されず、臨床的に問題となる所見及び solicited AEs に関連する臨床検査値異常は有害事象として報告されたため、臨床検査値の結果は示していない。

2.7.4.3.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1 海外の RCC 患者を対象とした試験（XL184-308 試験）

治験薬投与後の血液学的検査値異常を表 2.7.4.3-1 に、治験薬投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液学的検査値異常を表 2.7.4.3-2 に示した。

治験薬投与後に本剤群で 20%以上の被験者に認められた血液学的検査値異常は、白血球数減少（本剤群 35%、エベロリムス群 31%、以下同順）、ヘモグロビン減少（31%、71%）、好中球数減少（31%、17%）、リンパ球数減少（25%、39%）及び血小板数減少（25%、26%）であった。

Grade 3 又は Grade 4 で治験薬投与後に 5.0%以上の被験者に認められた血液学的検査値異常は、本剤群ではリンパ球数減少（6.9%）であった。エベロリムス群では、ヘモグロビン減少（17%）及びリンパ球数減少（12%）であった。

表 2.7.4.3-1 治験薬投与後の血液学的検査値異常
（XL184-308 試験：Safety population）

	Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
	Grade		Grade	
	Any	3/4	Any	3/4
Abnormality	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Haemoglobin increased	22 (6.6)	0	2 (0.6)	0
Haemoglobin decreased	102 (31)	14 (4.2)	230 (71)	54 (17)
Lymphocytes increased	8 (2.4)	0	2 (0.6)	0
Lymphocytes decreased	83 (25)	23 (6.9)	124 (39)	38 (12)
Neutrophils decreased	101 (31)	8 (2.4)	56 (17)	2 (0.6)
Platelets decreased	84 (25)	2 (0.6)	85 (26)	3 (0.9)
Leukocytes increased	0	0	0	0
Leukocytes decreased	117 (35)	2 (0.6)	100 (31)	2 (0.6)

Abbreviations: CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI=National Cancer Institute.
A treatment-emergent abnormality is defined as: (a) post-baseline laboratory test result that occurred through the end of study observation period; with (b) a grade >baseline grade. Criterion (b) was not applied in the Study XL184 308 CSR summaries.
Laboratory results were graded per NCI-CTCAE version 4.
Source: XL184-308 SCS Table 5.3

治験薬投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液学的検査値異常のうち、本剤群で 10%以上の被験者に認められた異常は、リンパ球数減少（本剤群 17%、エベロリムス群 29%、以下同順）、白血球数減少（13%、6.8%）及び好中球数減少（12%、4.0%）であった。

表 2.7.4.3-2 治験薬投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液学的検査値異常（XL184-308 試験：Safety population）

	Cabozantinib N=331	Everolimus N=322
Abnormality	n (%)	n (%)
Haemoglobin increased	1 (0.3)	1 (0.3)
Haemoglobin decreased	15 (4.5)	68 (21)
Lymphocytes increased	8 (2.4)	2 (0.6)
Lymphocytes decreased	56 (17)	93 (29)
Neutrophils decreased	40 (12)	13 (4.0)
Platelets decreased	3 (0.9)	7 (2.2)
Leukocytes increased	0	0
Leukocytes decreased	43 (13)	22 (6.8)

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI=National Cancer Institute.
Laboratory results were graded per NCI-CTCAE version 4. Maximum severity was selected for each laboratory test for each subject.
Source: XL184-308 SCS Table 5.4

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

本剤投与後の血液学的検査値異常を表 2.7.4.3-3 に、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液学的検査値異常を表 2.7.4.3-4 に示した。

本剤投与後に 20%以上の被験者に認められた血液学的検査値異常は、ヘモグロビン減少（82.9%）、リンパ球数減少（34.3%）及び血小板数減少（20.0%）であった。

Grade 3 又は Grade 4 で複数例に認められた血液学的検査値異常はリンパ球数減少（5 例）であり、その他の異常はいずれも各 1 例に認められたが、Grade 4 の異常はなかった。

表 2.7.4.3-3　本剤投与後の血液学的検査値異常
（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

	N=35		
	Grade		
	1-4	3	4
Abnormality	n (%)	n (%)	n (%)
WBC increased	0	0	0
WBC decreased	6 (17.1)	0	0
ANC decreased	2 (5.7)	1 (2.9)	0
Lymphocytes increased	1 (2.9)	0	0
Lymphocytes decreased	12 (34.3)	5 (14.3)	0
Platelets decreased	7 (20.0)	1 (2.9)	0
Hemoglobin increased	1 (2.9)	0	0
Hemoglobin decreased	29 (82.9)	1 (2.9)	0

Abbreviations: ANC=absolute neutrophil count; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI=National Cancer Institute; WBC=white blood cell.
Laboratory results were graded per NCI-CTCAE version 4.03.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 12.u

本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液学的検査値異常のうち、10%以上の被験者に認められた異常は、リンパ球数減少（17.1%）であった。

表 2.7.4.3-4　本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液学的検査値異常（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

	N=35
Abnormality	n (%)
WBC increased	0
WBC decreased	1 (2.9)
ANC decreased	2 (5.7)
Lymphocytes increased	1 (2.9)
Lymphocytes decreased	6 (17.1)
Platelets decreased	2 (5.7)
Hemoglobin increased	0
Hemoglobin decreased	1 (2.9)

Abbreviations: ANC=absolute neutrophil count; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI=National Cancer Institute; WBC=white blood cell.
Laboratory results were graded per NCI-CTCAE version 4.03.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.2.4.1

2.7.4.3.1.3 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

本剤投与後の血液学的検査値異常を表 2.7.4.3-5 に、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液学的検査値異常を表 2.7.4.3-6 に示した。

Grade 3 以上の血液学的検査値異常は、リンパ球数減少（13.0%）及び好中球数減少（4.3%）であった。

表 2.7.4.3-5　本剤投与後の血液学的検査値異常
（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	
Abnormality	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Haemoglobin decreased	3 (100.0)	0	1 (16.7)	0	3 (60.0)	0	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	11 (47.8)	0
Leukocytes decreased	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	4 (80.0)	0	1 (33.3)	0	5 (83.3)	0	19 (82.6)	0
Lymphocytes decreased	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	3 (60.0)	1 (20.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	14 (60.9)	3 (13.0)
Neutrophils decreased	3 (100.0)	0	6 (100.0)	1 (16.7)	2 (40.0)	0	1 (33.3)	0	5 (83.3)	0	17 (73.9)	1 (4.3)
Platelets decreased	3 (100.0)	0	3 (50.0)	0	3 (60.0)	0	2 (66.7)	0	5 (83.3)	0	16 (69.6)	0

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

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

Source: XL184-014 試験　総括報告書 Table 60

本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液学的検査値異常のうち、全体で 20%以上の被験者に認められた異常は、好中球数減少（43.5%）、白血球数減少（30.4%）及びリンパ球数減少（26.1%）であった。

表 2.7.4.3-6　本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液学的検査値異常（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		
Abnormality	40 mg (50 mg) N=3 n (%)	60 mg (75 mg) N=6 n (%)	80 mg (100 mg) N=5 n (%)	40 mg N=3 n (%)	60 mg N=6 n (%)	Total N=23 n (%)
Haemoglobin decreased	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
Leukocytes decreased	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (20.0)	0	2 (33.3)	7 (30.4)
Lymphocytes decreased	0	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (66.7)	2 (33.3)	6 (26.1)
Neutrophils decreased	2 (66.7)	4 (66.7)	1 (20.0)	0	3 (50.0)	10 (43.5)
Platelets decreased	0	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (8.7)

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; FBE=freebase equivalent.
a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.
Source: XL184-014 試験　総括報告書 Table 59

（2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

本剤投与後の血液学的検査値異常を表 2.7.4.3-7 に、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液学的検査値異常を表 2.7.4.3-8 に示した。

Grade 3 以上の血液学的検査値異常は、リンパ球数減少（23.1%）、好中球数減少（19.2%）、白血球数減少及び血小板数減少（各 3.8%）であった。

表 2.7.4.3-7　本剤投与後の血液学的検査値異常
〔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	
Abnormality	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Haemoglobin decreased	9 (45.0)	0	12 (46.2)	0
Leukocytes decreased	16 (80.0)	1 (5.0)	21 (80.8)	1 (3.8)
Lymphocytes decreased	11 (55.0)	5 (25.0)	15 (57.7)	6 (23.1)
Neutrophils decreased	14 (70.0)	5 (25.0)	19 (73.1)	5 (19.2)
Platelets decreased	16 (80.0)	1 (5.0)	21 (80.8)	1 (3.8)

Abbreviations: AE=adverse event; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose.
a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.
Source: XL184-014 試験　総括報告書 Table 62

本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液学的検査値異常のうち、全体で 20%以上の被験者に認められた異常は、好中球数減少（61.5%）、白血球数減少及びリンパ球数減少（各 42.3%）、血小板数減少（30.8%）であった。

表 2.7.4.3-8　本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液学的検査値異常〔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 n (%)	All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26 n (%)
Abnormality		
Haemoglobin decreased	2 (10.0)	2 (7.7)
Leukocytes decreased	9 (45.0)	11 (42.3)
Lymphocytes decreased	9 (45.0)	11 (42.3)
Neutrophils decreased	13 (65.0)	16 (61.5)
Platelets decreased	7 (35.0)	8 (30.8)

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose.
a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.
Source: XL184-014 試験　総括報告書 Table 61

2.7.4.3.2 血液生化学検査

2.7.4.3.2.1 血液生化学パラメータ

本項では、特定の血液生化学パラメータを評価した結果を示した。肝機能及び腎機能パラメータについては、2.7.4.3.2.2 項及び 2.7.4.3.2.3 項に別途記載した。

（1）海外の RCC 患者を対象とした試験（XL184-308 試験）

治験薬投与後の血液生化学検査値異常を表 2.7.4.3-9 に、治験薬投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液生化学検査値異常を表 2.7.4.3-10 に示した。

治験薬投与後に本剤群で 20%以上の被験者に認められた血液生化学検査値異常は、リン酸塩減少（本剤群 48%、エベロリムス群 36%、以下同順）、グルコース増加（37%、59%）、アルブミン減少（36%、28%）、マグネシウム減少（31%、4.3%）及びナトリウム減少（30%、26%）であった。

Grade 3 又は Grade 4 で治験薬投与後に 5.0%以上の被験者に認められた血液生化学検査値異常は、本剤群ではナトリウム減少（8.5%）、リン酸塩減少（8.2%）、マグネシウム減少（7.3%）及びカリウム減少（5.4%）であった。エベロリムス群では、グルコース増加（8.1%）、ナトリウム減少（5.9%）及びリン酸塩減少（5.0%）であった。

表 2.7.4.3-9　治験薬投与後の血液生化学検査値異常

（XL184-308 試験：Safety population）

	Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
	Grade		Grade	
	Any	3/4	Any	3/4
Abnormality	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Albumin decreased	118 (36)	7 (2.1)	89 (28)	2 (0.6)
Calcium increased[a]	20 (6.0)	1 (0.3)	22 (6.8)	6 (1.9)
Calcium decreased[a]	41 (12)	10 (3.0)	14 (4.3)	2 (0.6)
Glucose increased[b]	123 (37)	7 (2.1)	189 (59)	26 (8.1)
Glucose decreased[b]	40 (12)	0	24 (7.5)	0
Magnesium increased	3 (0.9)	0	7 (2.2)	0
Magnesium decreased	102 (31)	24 (7.3)	14 (4.3)	1 (0.3)
Phosphate decreased[c]	160 (48)	27 (8.2)	116 (36)	16 (5.0)
Potassium increased	36 (11)	5 (1.5)	36 (11)	8 (2.5)
Potassium decreased	55 (17)	18 (5.4)	32 (9.9)	8 (2.5)
Lipase increased	47 (14)	13 (3.9)	30 (9.3)	9 (2.8)
Serum amylase increased	55 (17)	6 (1.8)	24 (7.5)	2 (0.6)
Sodium increased	10 (3.0)	0	5 (1.6)	0
Sodium decreased	100 (30)	28 (8.5)	84 (26)	19 (5.9)

Abbreviations: CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI=National Cancer Institute.

A treatment-emergent abnormality is defined as: (a) post-baseline laboratory test result that occurred through the end of study observation period; with (b) a grade > baseline grade. Criterion (b) was not applied in the Study XL184-308 CSR summaries. Laboratory results were graded per NCI-CTCAE version 4.

a Corrected calcium.

b Fasted glucose was the protocol-specified analyte; however, glucose was analyzed regardless of fasting status.

c The normal range for phosphate and the absolute CTCAE grades for this analyte overlap. Therefore, this summary includes laboratory results for phosphate that were not outside of the normal range.

Source: XL184-308 試験　総括報告書 Table 14.3.4.1.1、XL184-308 SCS Table 5.1

治験薬投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液生化学検査値異常のうち、本剤群で 10%以上の被験者に認められた異常は、リン酸塩減少（本剤群 47%、エベロリムス群 33%、以下同順）、マグネシウム減少（15%、0.9%）及びアルブミン減少（12%、11%）であった。

治験薬投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液生化学検査値異常のうち、エベロリムス群と比較して本剤群で被験者の割合が 10%以上高かった異常は、マグネシウム減少及びリン酸塩減少であった。電解質の値が減少した原因は不明であるが、嘔吐及び下痢などの胃腸症状による体液の喪失が原因である可能性が考えられる。ETM の「下痢」に分類される有害事象の結果は、2.7.4.2.1.5（11）1）項に示した。

表 2.7.4.3-10　治験薬投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液生化学検査値異常（XL184-308 試験：Safety population）

Abnormality	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)
Albumin decreased	39 (12)	34 (11)
Calcium increased[a]	2 (0.6)	5 (1.6)
Calcium decreased[a]	24 (7.3)	3 (0.9)
Glucose increased[b]	9 (2.7)	43 (13)
Glucose decreased[b]	6 (1.8)	3 (0.9)
Magnesium increased	0	0
Magnesium decreased	49 (15)	3 (0.9)
Phosphate decreased[c]	154 (47)	105 (33)
Potassium increased	23 (6.9)	22 (6.8)
Potassium decreased	18 (5.4)	8 (2.5)
Lipase increased	16 (4.8)	15 (4.7)
Serum amylase increased	11 (3.3)	4 (1.2)
Sodium increased	1 (0.3)	1 (0.3)
Sodium decreased	28 (8.5)	18 (5.6)

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI=National Cancer Institute.
Maximum severity was selected for each laboratory test for each subject.
Laboratory results were graded per NCI-CTCAE version 4.
a Corrected calcium.
b Fasted glucose was the protocol-specified analyte; however, glucose was analyzed regardless of fasting status.
c The normal range for phosphate and the absolute CTCAE grades for this analyte overlap. Therefore, this summary includes laboratory results for phosphate that were not outside of the normal range.
Source: XL184-308 試験　総括報告書 Table 14.3.4.1.10、XL184-308 SCS Table 5.2

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

本剤投与後の血液生化学検査値異常を表 2.7.4.3-11 に、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液生化学検査値異常を表 2.7.4.3-12 に示した。

本剤投与後に 20%以上の被験者に認められた血液生化学検査値異常は、マグネシウム減少（74.3%）、アルブミン減少（71.4%）、アミラーゼ増加及びグルコース増加（各 51.4%）、リン酸塩減少（48.6%）、ナトリウム減少（42.9%）、リパーゼ増加（25.7%）であった。

Grade 3 又は Grade 4 で複数例に認められた血液生化学検査値異常は、リン酸塩減少（5 例）、リパーゼ増加（4 例）、アミラーゼ増加、補正カルシウム増加及びカリウム増加（各 2 例）であった。このうち、Grade 4 の異常は、補正カルシウム増加及びリパーゼ増加（各 2 例）であった。

表 2.7.4.3-11　本剤投与後の血液生化学検査値異常
（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

	N=35		
	Grade		
	1-4	3	4
Abnormality	n (%)	n (%)	n (%)
Albumin decreased	25 (71.4)	1 (2.9)	0
Amylase increased	18 (51.4)	2 (5.7)	0
Calcium increased[a]	2 (5.7)	0	2 (5.7)
Calcium decreased[a]	2 (5.7)	1 (2.9)	0
Glucose increased	18 (51.4)	1 (2.9)	0
Glucose decreased	2 (5.7)	0	0
Lipase increased	9 (25.7)	2 (5.7)	2 (5.7)
Magnesium increased	4 (11.4)	1 (2.9)	0
Magnesium decreased	26 (74.3)	1 (2.9)	0
Phosphate decreased	17 (48.6)	5 (14.3)	0
Potassium increased	4 (11.4)	2 (5.7)	0
Potassium decreased	4 (11.4)	0	0
Sodium increased	0	0	0
Sodium decreased	15 (42.9)	0	0

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI=National Cancer Institute.
Laboratory results were graded per NCI-CTCAE version 4.03.
a Corrected calcium.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 12.r

本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液生化学検査値異常のうち、10%以上の被験者に認められた異常は、リン酸塩減少（42.9%）、リパーゼ増加（17.1%）及びアミラーゼ増加（11.4%）であった。

表 2.7.4.3-12　本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液生化学検査値異常（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

	N=35
Abnormality	n (%)
Albumin decreased	2 (5.7)
Amylase increased	4 (11.4)
Calcium increased[a]	2 (5.7)
Calcium decreased[a]	2 (5.7)
Glucose increased	0
Glucose decreased	0
Lipase increased	6 (17.1)
Magnesium increased	1 (2.9)
Magnesium decreased	3 (8.6)
Phosphate decreased	15 (42.9)
Potassium increased	3 (8.6)
Potassium decreased	0
Sodium increased	0
Sodium decreased	0

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI=National Cancer Institute.
Laboratory results were graded per NCI-CTCAE version 4.03.
a Corrected calcium.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.2.4.1

（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

本剤投与後の血液生化学検査値異常を表 2.7.4.3-13 に、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液生化学検査値異常を表 2.7.4.3-14 に示した。

Grade 3 以上の血液生化学検査値異常はリン減少（13.0%）、リパーゼ増加、カリウム減少及びナトリウム減少（各 8.7%）、アルブミン減少及びマグネシウム増加（各 4.3%）であった。

表 2.7.4.3-13　本剤投与後の血液生化学検査値異常（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	
Abnormality	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Albumin decreased	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (100.0)	0	4 (66.7)	0	13 (56.5)	1 (4.3)
Amylase increased	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	5 (21.7)	0
Calcium decreased	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	4 (80.0)	0	3 (100.0)	0	4 (66.7)	0	16 (69.6)	0
Calcium increased	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
Glucose decreased	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0	4 (17.4)	0
Glucose increased	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	4 (80.0)	0	3 (100.0)	0	4 (66.7)	0	20 (87.0)	0
Lipase increased	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)	0	4 (80.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	0	11 (47.8)	2 (8.7)
Magnesium decreased	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (8.7)	0
Magnesium increased	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	3 (13.0)	1 (4.3)
Phosphorus decreased[b]	0	0	5 (83.3)	2 (33.3)	0	0	1 (33.3)	0	5 (83.3)	1 (16.7)	11 (47.8)	3 (13.0)
Potassium decreased	0	0	2 (33.3)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (21.7)	2 (8.7)
Potassium increased	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (33.3)	0	5 (21.7)	0
Sodium decreased	0	0	3 (50.0)	0	1 (20.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	8 (34.8)	2 (8.7)
Sodium increased	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; FBE=freebase equivalent.

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

b Some phosphorus results were within normal range and had a CTCAE Grade >1.

Source: XL184-014 試験　総括報告書 Table 56

本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液生化学検査値異常のうち、全体で 10%以上の被験者に認められた異常は、リン減少（47.8%）、リパーゼ増加（30.4%）、アルブミン減少（17.4%）及びグルコース増加（13.0%）であった。

表 2.7.4.3-14　本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液生化学検査値異常（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		
Abnormality	40 mg (50 mg) N=3 n (%)	60 mg (75 mg) N=6 n (%)	80 mg (100 mg) N=5 n (%)	40 mg N=3 n (%)	60 mg N=6 n (%)	Total N=23 n (%)
Albumin decreased	0	0	1 (20.0)	2 (66.7)	1 (16.7)	4 (17.4)
Amylase increased	0	0	0	0	0	0
Calcium decreased	0	0	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (8.7)
Calcium increased	0	0	0	0	0	0
Glucose decreased	0	0	0	0	0	0
Glucose increased	2 (66.7)	0	0	1 (33.3)	0	3 (13.0)
Lipase increased	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (40.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	7 (30.4)
Magnesium decreased	0	0	0	0	0	0
Magnesium increased	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (4.3)
Phosphorus decreased	0	5 (83.3)	0	1 (33.3)	5 (83.3)	11 (47.8)
Potassium decreased	0	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (8.7)
Potassium increased	0	0	0	0	0	0
Sodium decreased	0	0	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (8.7)
Sodium increased	0	0	0	0	0	0

Abbreviation: FBE=freebase equivalent.

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

Source: XL184-014 試験　総括報告書 Table 55

2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

本剤投与後の血液生化学検査値異常を表 2.7.4.3-15 に、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液生化学検査値異常を表 2.7.4.3-16 に示した。

Grade 3 以上の血液生化学検査値異常はカリウム減少及びナトリウム減少（各 11.5%）、アミラーゼ増加、リパーゼ増加及びリン減少（各 7.7%）、グルコース増加及びマグネシウム減少（各 3.8%）であった。

表 2.7.4.3-15　本剤投与後の血液生化学検査値異常
〔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	
Abnormality	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
Albumin decreased	13 (65.0)	0	17 (65.4)	0
Amylase increased	7 (35.0)	2 (10.0)	8 (30.8)	2 (7.7)
Calcium decreased	17 (85.0)	0	21 (80.8)	0
Calcium increased	0	0	0	0
Creatinine increased	3 (15.0)	0	3 (11.5)	0
Glucose decreased	1 (5.0)	0	1 (3.8)	0
Glucose increased	13 (65.0)	1 (5.0)	17 (65.4)	1 (3.8)
Lipase increased	7 (35.0)	2 (10.0)	10 (38.5)	2 (7.7)
Magnesium decreased	6 (30.0)	1 (5.0)	7 (26.9)	1 (3.8)
Magnesium increased	2 (10.0)	0	2 (7.7)	0
Phosphorus decreased[b]	9 (45.0)	1 (5.0)	14 (53.8)	2 (7.7)
Potassium decreased	6 (30.0)	2 (10.0)	7 (26.9)	3 (11.5)
Potassium increased	5 (25.0)	0	7 (26.9)	0
Sodium decreased	13 (65.0)	2 (10.0)	16 (61.5)	3 (11.5)
Sodium increased	0	0	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose.
a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.
b Some phosphorus results were within normal range and had a CTCAE Grade >1.
Source: XL184-014 試験　総括報告書 Table 58

本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液生化学検査値異常のうち、全体で 10%以上の被験者に認められた異常は、リン減少（53.8%）、リパーゼ増加（26.9%）、カルシウム減少（23.1%）、グルコース増加、カリウム減少及びナトリウム減少（各 11.5%）であった。

表 2.7.4.3-16　本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液生化学検査値異常〔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
Abnormality	n (%)	n (%)
Albumin decreased	1 (5.0)	2 (7.7)
Amylase increased	2 (10.0)	2 (7.7)
Calcium decreased	5 (25.0)	6 (23.1)
Calcium increased	0	0
Creatinine increased	1 (5.0)	1 (3.8)
Glucose decreased	0	0
Glucose increased	3 (15.0)	3 (11.5)
Lipase increased	5 (25.0)	7 (26.9)
Magnesium decreased	1 (5.0)	1 (3.8)
Magnesium increased	0	0
Phosphorus decreased	9 (45.0)	14 (53.8)
Potassium decreased	2 (10.0)	3 (11.5)
Potassium increased	1 (5.0)	1 (3.8)
Sodium decreased	2 (10.0)	3 (11.5)
Sodium increased	0	0

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose.
a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.
Source: XL184-014 試験　総括報告書 Table 57

2.7.4.3.2.2 肝機能パラメータ

（1）海外の RCC 患者を対象とした試験（XL184-308 試験）

治験薬投与後の肝機能検査値異常を表 2.7.4.3-17 に、治験薬投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した肝機能検査値異常を表 2.7.4.3-18 に示した。

治験薬投与後に本剤群で認められた肝機能検査値異常は、AST 増加（74%）、ALT 増加（68%）、ALP 増加（35%）及びビリルビン増加（11%）であり、いずれもエベロリムス群より高かった。

表 2.7.4.3-17　治験薬投与後の肝機能検査値異常（XL184-308 試験：Safety population）

	Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
	Grade		Grade	
	Any	3/4	Any	3/4
Abnormality	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ALT increased	224 (68)	11 (3.3)	103 (32)	1 (0.3)
AST increased	245 (74)	11 (3.3)	129 (40)	2 (0.6)
ALP increased	116 (35)	6 (1.8)	94 (29)	4 (1.2)
Bilirubin increased	35 (11)	5 (1.5)	5 (1.6)	1 (0.3)

Abbreviations: ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI=National Cancer Institute.
A treatment-emergent abnormality is defined as: (a) post-baseline laboratory test result that occurred through the end of study observation period; with (b) a grade > baseline grade. Criterion (b) was not applied in the XL184-Study 308 CSR summaries.
Laboratory results were graded per NCI-CTCAE version 4.
Source: XL184-308 SCS Table 5.1

治験薬投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した肝機能検査値異常が認められた被験者の割合は、いずれの投与群でも 10%未満であった。

表 2.7.4.3-18　治験薬投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した肝機能検査値異常（XL184-308 試験：Safety population）

Abnormality	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)
ALT increased	28 (8.5)	12 (3.7)
AST increased	25 (7.6)	6 (1.9)
ALP increased	11 (3.3)	7 (2.2)
Bilirubin increased	17 (5.1)	1 (0.3)

Abbreviations: ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI=National Cancer Institute.
Maximum severity was selected for each laboratory test for each subject.
Laboratory results were graded per NCI-CTCAE version 4.
Source: XL184-308 SCS Table 5.2

Hy's Law [16]の基準に合致した被験者の割合を評価して、本剤が肝障害を引き起こす可能性を検討した。

薬物性肝障害の基準を用いて、被験者から得られた測定値をスクリーニングした結果を表 2.7.4.3-19 に示した。

いずれの投与群でも、薬物性肝障害のスクリーニング基準に合致した被験者は少なく、Hy's Law の基準に合致した被験者はいなかった。基準値上限の 3 倍を超える ALT 又は AST かつ基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビンに加え、基準値上限の 2 倍以上の ALP が認められた被験者は、本剤群で 2 例、エベロリムス群で 1 例であったが、いずれの被験者も治験薬投与以外の要因も有していた。薬物性肝障害のスクリーニング基準に合致した本剤群の 2 例は、肝毒性を生じる可能性のある薬剤の併用及び胆道閉塞を伴う膵臓疾患の悪化などの他の要因を有することから、これらの要因を考慮し、本剤による薬物性肝障害ではないと判断した。薬物性肝障害のスクリーニング基準に合致したエベロリムス群の 1 例については、エベロリムス投与との時間的関連性がないこと、及びエベロリムス投与後にパゾパニブを使用したことを考慮し、エベロリムスによる薬物性肝障害ではないと判断した。

表 2.7.4.3-19　薬物性肝障害のスクリーニング基準に合致した被験者の割合（XL184-308 試験：Safety population）

Potential DILI case: >3 × ULN ALT or AST, >2 × ULN Total Bilirubin, and:	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)
<2 × ULN ALP (total subjects; potential Hy's Law cases)	0	0
≥2 × ULN ALP (total subjects)	2 (0.6)	1 (0.3)

Abbreviations: ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; DILI=drug-induced liver injury; ULN=upper limit of normal.
Source: XL184-308 SCS Table 4.1

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

本剤投与後の肝機能検査値異常を表 2.7.4.3-20 に、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した肝機能検査値異常を表 2.7.4.3-21 に示した。

本剤投与後に認められた肝機能検査値異常は、AST 増加（77.1%）、ALT 増加（68.6%）、ALP 増加（57.1%）及び総ビリルビン増加（14.3%）であった。

表 2.7.4.3-20 本剤投与後の肝機能検査値異常（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

	N=35		
	Grade		
	1-4	3	4
Abnormality	n (%)	n (%)	n (%)
ALT increased	24 (68.6)	3 (8.6)	0
AST increased	27 (77.1)	3 (8.6)	0
ALP increased	20 (57.1)	1 (2.9)	0
Total bilirubin increased	5 (14.3)	0	0

Abbreviations: ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI=National Cancer Institute.
Laboratory results were graded per NCI-CTCAE version 4.03.
Source: Cabozantinib-2001 試験 総括報告書 Table 12.r

本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した肝機能検査値異常のうち、10%以上の被験者に認められた異常は、ALT 増加及び AST 増加（各 14.3%）であった。

表 2.7.4.3-21 本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した肝機能検査値異常（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

	N=35
Abnormality	n (%)
ALT increased	5 (14.3)
AST increased	5 (14.3)
ALP increased	1 (2.9)
Total bilirubin increased	2 (5.7)

Abbreviations: ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI=National Cancer Institute.
Laboratory results were graded per NCI-CTCAE version 4.03.
Source: Cabozantinib-2001 試験 総括報告書 Table 15.3.2.4.1

規定した肝酵素上昇の基準を用いて薬物性肝障害の可能性がある被験者をスクリーニングした結果、Hy's Law の基準に合致した被験者はいなかった。また、基準値上限の 3 倍を超える ALT 又は AST かつ基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビンに加え、基準値上限の 2 倍以上の ALP が認められた被験者もいなかった。本剤投与後に肝酵素上昇が認められた被験者の割合の詳細は Cabozantinib-2001 試験 総括報告書 Table 15.3.2.5 に示した。

（3）日本人固形がん患者を対象とした試験（XL184-014 試験）

すべての被験者を対象に、薬物性肝障害のスクリーニング基準（Hy's Law の基準を含む）を用いて薬物性肝障害の可能性がある被験者をスクリーニングした結果、1 例の被験者に基

準値上限の3倍を超えるALT又はASTかつ基準値上限の2倍を超える総ビリルビンに加え、基準値上限の2倍以上のALPが認められた。本被験者は、当該検査結果が得られた日に、RECIST version 1.0に基づきPDと判定されて投与中止となったことから、肝機能検査値異常は病勢の進行が原因であり、薬物性肝障害ではないと判断した。また、本被験者はベースライン時に肝臓への転移を有していた。Hy's Lawの基準に合致した被験者はいなかった。

1）用量漸増期の被験者

本剤投与後の肝機能検査値異常を表2.7.4.3-22に、本剤投与後にCTCAE Gradeがベースラインから2以上シフト（悪化）した肝機能検査値異常を表2.7.4.3-23に示した。

本剤投与後に肝機能検査値異常が認められた被験者の割合は、全般的に高かったが、Grade 3以上の肝機能検査値異常は、ALP増加（4.3%）のみであった。

表 2.7.4.3-22　本剤投与後の肝機能検査値異常（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	
Abnormality	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
ALT increased	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	5 (100.0)	0	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	22 (95.7)	0
AST increased	3 (100.0)	0	5 (83.3)	0	4 (80.0)	0	3 (100.0)	0	6 (100.0)	0	21 (91.3)	0
Alkaline Phosphatase increased	2 (66.7)	0	3 (50.0)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (100.0)	0	3 (50.0)	0	13 (56.5)	1 (4.3)
Bilirubin increased	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (16.7)	0	3 (13.0)	0

Abbreviations: AE=adverse event; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; FBE=freebase equivalent.

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

Source: XL184-014 試験　総括報告書 Table 56

本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液生化学検査値異常のうち、全体で 10%以上の被験者に認められた異常は、ALT 増加（26.1%）及び ALP 増加（13.0%）であった。

表 2.7.4.3-23　本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した肝機能検査値異常（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		
Abnormality	40 mg (50 mg) N=3 n (%)	60 mg (75 mg) N=6 n (%)	80 mg (100 mg) N=5 n (%)	40 mg N=3 n (%)	60 mg N=6 n (%)	Total N=23 n (%)
ALT increased	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (66.7)	0	6 (26.1)
AST increased	0	0	0	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (8.7)
ALP increased	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (33.3)	0	3 (13.0)
Bilirubin increased	1 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	2 (8.7)

Abbreviations: ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; FBE=freebase equivalent.

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

Source: XL184-014 試験　総括報告書 Table 55

2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

本剤投与後の肝機能検査値異常を表 2.7.4.3-24 に、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した肝機能検査値異常を表 2.7.4.3-25 に示した。

本剤投与後に肝機能検査値異常が認められた被験者の割合は、全般的に高かったが、Grade 3 以上の肝機能検査値異常は、ALT 増加（11.5%）及び AST 増加（3.8%）であった。

表 2.7.4.3-24　本剤投与後の肝機能検査値異常
〔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	
Abnormality	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)	Any AE n (%)	AE≥G3 n (%)
ALT increased	19 (95.0)	3 (15.0)	25 (96.2)	3 (11.5)
AST increased	18 (90.0)	1 (5.0)	24 (92.3)	1 (3.8)
Alkaline Phosphatase increased	9 (45.0)	0	12 (46.2)	0
Bilirubin increased	5 (25.0)	0	6 (23.1)	0

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

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

Source: XL184-014 試験　総括報告書 Table 58

本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液生化学検査値異常のうち、全体で 10%以上の被験者に認められた異常は、AST 増加（26.9%）、ALT 増加（23.1%）及びビリルビン増加（11.5%）であった。

表 2.7.4.3-25　本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した肝機能検査値異常〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕

Abnormality	Molecularly Defined NSCLC Expansion N=20 n (%)	All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26 n (%)
ALT increased	6 (30.0)	6 (23.1)
AST increased	6 (30.0)	7 (26.9)
Alkaline Phosphatase increased	1 (5.0)	1 (3.8)
Bilirubin increased	2 (10.0)	3 (11.5)

Abbreviations: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose.
a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.
Source: XL184-014 試験　総括報告書 Table 57

2.7.4.3.2.3 腎機能パラメータ

（1）海外の RCC 患者を対象とした試験（XL184-308 試験）

治験薬投与後の血清クレアチニン増加及び治験薬投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血清クレアチニン増加を表 2.7.4.3-26 に示した。

治験薬投与後に血清クレアチニン増加が認められた被験者の割合は、いずれの投与群でも 50%を超えていたが、Grade 3 又は Grade 4 の血清クレアチニン増加は本剤群の 1 例にのみ認められた。治験薬投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血清クレアチニン増加が認められた被験者の割合は、いずれの投与群でも 10%未満であった。

表 2.7.4.3-26　治験薬投与後の血清クレアチニン増加及び治験薬投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血清クレアチニン増加（XL184-308 試験：Safety population）

Assessment	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)
Serum Creatinine increased:		
Laboratory abnormality[a]		
Any Grade	192 (58)	229 (71)
Grade 3 or 4	1 (0.3)	0
At least two grade shift (worsening) from baseline	12 (3.6)	27 (8.4)

Abbreviations: CSR=clinical study report; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI=National Cancer Institute.
Maximum severity is presented for each laboratory test for each subject.
Laboratory results were graded per NCI-CTCAE version 4.
a A treatment-emergent abnormality is defined as: (a) post-baseline laboratory test result that occurred through the end of study observation period; with (b) a grade > baseline grade. Criterion (b) was not applied in the Study XL184-308 CSR summaries.
Source: XL184-308 SCS Table 5.1、Table 5.2

薬剤性腎障害のスクリーニング基準〔2.7.4.2.1.5（13）2）①項参照〕に該当した被験者を評価し、本剤が腎不全を引き起こす可能性を検討した。薬剤性腎障害のスクリーニング基準に 1 つでも該当した被験者は、本剤群で 19 例（5.7%）、エベロリムス群で 33 例（10.2%）

であった。腎不全はエベロリムスの投与による既知のリスクであるため、本剤群についてのみ治験薬投与による腎毒性の可能性を評価した。本剤群の 19 例に認められた腎機能低下の要因としては、下痢又は食欲不振による脱水、及び造影剤によるネフロン毒性の可能性が考えられたため、本剤群の 19 例に認められた腎毒性は本剤投与によるものではないと結論付けた。

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

本剤投与後に認められたクレアチニン増加及び CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）したクレアチニン増加を表 2.7.4.3-27 に示した。

本剤投与後にクレアチニン増加が認められた被験者の割合は、94.3%であったが、Grade 3 又は Grade 4 のクレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）したクレアチニン増加は、1 例にのみ認められた。

表 2.7.4.3-27　本剤投与後に認められたクレアチニン増加及び CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）したクレアチニン増加
（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

Assessment	N=35 n (%)
Creatinine increased:	
Laboratory abnormality	
Grade 1, 2, 3 or 4	33 (94.3)
Grade 3 or 4	0
At least two grade shift (worsening) from baseline	1 (2.9)

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI=National Cancer Institute.
Laboratory results were graded per NCI-CTCAE version 4.03.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.2.3.1.4、Table 15.3.2.3.2.4、Table 15.3.2.4.1

規定した血清クレアチニン増加の基準（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満、クレアチニンクリアランスがベースライン時の 0.5 倍以下、又は血清クレアチニンが基準値上限の 3 倍以上及びベースライン時の 2 倍以上）に 1 つでも該当した被験者は、4 例（11.4%）であった（Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.2.7 参照）。

（3）日本人固形がん患者を対象とした試験（XL184-014 試験）

用量漸増期の被験者及び錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者のいずれでも、本剤投与後に Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった（XL184-014 試験　総括報告書 Table 56 及び Table 58 参照）。

2.7.4.3.3 尿検査

2.7.4.3.3.1 海外の RCC 患者を対象とした試験（XL184-308 試験）

治験薬投与後の UPCR 増加及び治験薬投与後に Grade〔2.7.4.1.1.2（3）項参照〕がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した UPCR 増加を表 2.7.4.3-28 に示した。

治験薬投与後に UPCR 増加が認められた被験者の割合は、両投与群で同程度であった。治験薬投与後に Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した UPCR 増加が認められた被験者の割合は、両投与群で同程度であった。

表 2.7.4.3-28　治験薬投与後の UPCR 増加及び治験薬投与後に Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した UPCR 増加（XL184-308 試験：Safety population）

Assessment	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)
UPCR increased:		
Laboratory abnormality[a]		
Any Grade	158 (48)	162 (50)
Grade 3 or 4	9 (2.7)	4 (1.2)
At least two grade shift (worsening) from baseline	15 (4.5)	18 (5.6)

Abbreviations: CSR=clinical study report; UPCR=urine protein-to-creatinine ratio.
Laboratory results were graded per sponsor-defined criteria.
Maximum severity was selected for each laboratory test for each subject.
a A treatment-emergent abnormality is defined as: (a) post-baseline laboratory test result that occurred through the end of study observation period; with (b) a grade >baseline grade. Criterion (b) was not applied in the Study XL184 308 CSR summaries.
Source: XL184-308 SCS Table 5.5、Table 5.6

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

本剤投与後の UPCR 増加及び本剤投与後に Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した UPCR 増加を表 2.7.4.3-29 に示した。

本剤投与後に UPCR 増加が認められた被験者の割合は、91.4%（32/35 例）であった。Grade 3 又は Grade 4 の UPCR 増加は 2 例のみで、いずれも Grade 3 であった。本剤投与後に Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した UPCR 増加が認められた被験者の割合は、11.4%（4 例）であった。

表 2.7.4.3-29　本剤投与後の UPCR 増加及び本剤投与後に Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した UPCR 増加（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

Assessment	N=35 n (%)
UPCR increased:	
Laboratory abnormality	
Grade 1, 2, 3 or 4	32 (91.4)
Grade 3 or 4	2 (5.7)
At least two grade shift (worsening) from baseline	4 (11.4)

Abbreviation: UPCR=urine protein-to-creatinine ratio.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.2.3.1.6、Table 15.3.2.3.2.6、Table 15.3.2.4.1

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

（1）用量漸増期の被験者

本剤投与後に UPCR 増加が認められた被験者は 23 例中 7 例であった。いずれの事象も Grade 1 又は Grade 2 であり、本剤投与後に Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した被験者は 1 例のみであった（XL184-014 試験　総括報告書 Table 14.3.4.17 参照）。

（2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

本剤投与後に UPCR 増加が認められた被験者は 26 例中 24 例であった。いずれの事象も Grade 1 又は Grade 2 であり、本剤投与後に Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した被験者は 3 例（12.5%）であった（XL184-014 試験　総括報告書 Table 14.3.4.18 参照）。

2.7.4.3.4 甲状腺機能検査

2.7.4.3.4.1 海外の RCC 患者を対象とした試験（XL184-308 試験）

TSH 及び遊離サイロキシン(FT4)のベースライン値が正常であった被験者の TSH 及び FT4 のベースラインからの変化を表 2.7.4.3-30 に示した。

TSH 及び FT4 のベースライン値が正常であった被験者のうち、治験薬投与後の TSH が高値、FT4 が正常値（無症候性の甲状腺機能低下症）を示した被験者の割合は、本剤群で 64%、エベロリムス群で 8%であった。また、治験薬投与後の TSH が高値、FT4 が低値（臨床的甲状腺機能低下症の疑い）を示した被験者の割合は、本剤群で 8%、エベロリムス群で 0.5%であった。エベロリムス群では治験薬投与後の FT4 が欠測であった被験者が多かったが、その理由として、治験実施計画書で、スクリーニング後は TSH が正常範囲外であった場合にのみ FT4 を測定することが規定されていたためと考えられる。本結果は、甲状腺ホルモン補充療法の影響を考慮に入れていなかった。

本剤群で認められた TSH 及び FT4 のベースラインからの変化は、他の VEGFR-TKI での結果と同様であった[17]が、その作用機序はほとんど明らかにされていない。

表 2.7.4.3-30　TSH 及び FT4 のベースライン（正常値）からの変化
（XL184-308 試験：Safety population）

TSH Status	FT4 Status	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)
Increased	Decreased	17 (8)	1 (0.5)
Increased	Normal	143 (64)	17 (8)
Decreased	Increased	2 (0.9)	17 (8)
Decreased	Normal	0	12 (6)

Abbreviations: FT4=free thyroxine; TSH=thyroid-stimulating hormone.
Subject status for TSH and FT4 post-baseline assessment are presented in descending hierarchical order as deemed important by the sponsor. Subjects appear only in the highest row for which a post-baseline assessment of TSH and FT4 at any time point met the criteria for that row even if other assessments at other time points met the criteria for other rows. Subjects with abnormal or missing baseline TSH or FT4 status were not included in this summary. Subjects who had normal post-baseline TSH and FT4 status or missing post-baseline FT4 status at all time points are not presented in the table above but were summarized in the source table.
The denominator for proportions presented in each cell is the number of subjects with normal values for TSH and FT4 at baseline for that treatment arm.
Source: XL184-308 試験　総括報告書 Table 14.3.4.5

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

本剤投与後に TSH の異常値が認められた被験者の割合を表 2.7.4.3-31 に示した。

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

表 2.7.4.3-31　本剤投与後の TSH 及び FT4（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

Status	N=35 n (%)
High TSH with Low Free T4	1 (2.9)
High TSH with Normal Free T4	27 (77.1)
Low TSH with High Free T4	3 (8.6)
Low TSH with Normal Free T4	4 (11.4)

Abbreviations: FT4=free thyroxine; TSH=thyroid-stimulating hormone.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 12.w

2.7.4.3.4.3 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

TSH の検査結果の要約を表 2.7.4.3-32 に示した。

本剤投与後の TSH が基準範囲を超えた被験者の割合は 87.0%であった。本剤投与後の TSH（中央値）は、いずれの評価時点でもベースライン時の TSH（中央値）よりも高値であった。

表 2.7.4.3-32　ベースライン時及び本剤投与後の TSH
（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		
Demographic variable	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
Among subjects with at least one TSH result before and after first dose:	n=3	n=6	n=5	n=3	n=6	n=23
TSH result above normal range before first dose[b], n (%)	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0	0	2 (8.7)
TSH result above normal range after first dose[b], n (%)	3 (100.0)	5 (83.3)	4 (80.0)	3 (100.0)	5 (83.3)	20 (87.0)
Among subjects within or below normal range before first dose:	n=3	n=5	n=4	n=3	n=6	n=21
Time (days) from first dose to first TSH result above normal range:						
Mean (SD)	28.0 (0.00)	182.0 (252.92)	49.5 (43.00)	22.0 (10.39)	45.2 (46.28)	72.8 (132.76)
Median (range)	28.0 (28, 28)	112.0 (28, 628)	28.0 (28, 114)	28.0 (10, 28)	28.0 (8, 137)	28.0 (8, 628)
25%, 75%	28, 28	28, 114	28, 71	10, 28	28, 42	28, 42

Abbreviations: FBE=freebase equivalent; SD=standard deviation; TSH=thyroid-stimulating hormone.
a Capsule dose strengths were expressed as the malate salt weight during the study; doses expressed as the malate salt weight are provided in parentheses.
b Reported results are number of subjects that meet the criteria / total number of subjects with a non-missing pre- and post-dose TSH assessment and the resulting percentage.
Source: XL184-014 試験　総括報告書 Table 63

（2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

TSH の検査結果の要約を表 2.7.4.3-33 に示した。

本剤投与後の TSH が基準範囲を超えた被験者の割合は 96.2%であった。本剤投与後の TSH（中央値）は、いずれの評価時点でもベースライン時の TSH（中央値）よりも高値であった。

表 2.7.4.3-33　ベースライン時及び本剤投与後の TSH
〔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
Among subjects with at least one TSH result before and after first dose:	n=20	n=26
TSH result above normal range before first dose[b], n (%)	6 (30.0)	6 (23.1)
TSH result above normal range after first dose[b], n (%)	20 (100.0)	25 (96.2)
Among subjects within or below normal range before first dose:	n=14	n=20
Time (days) from first dose to first TSH result above normal range:		
Mean (SD)	42.8 (33.53)	43.5 (36.53)
Median (range)	28.0 (7, 110)	28.0 (7, 137)
25%, 75%	28, 57	28, 50

Abbreviations: NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose; SD=standard deviation; TSH=thyroid-stimulating hormone.
a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.
b Reported results are number of subjects that meet the criteria / total number of subjects with a non-missing pre- and postdose TSH assessment and the resulting percentage.
Source: XL184-014 試験　総括報告書 Table 64

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では、海外の RCC 患者を対象とした試験（XL184-308 試験及び A031203 試験）、日本人 RCC 患者を対象とした試験（Cabozantinib-2001 試験）及び日本人固形がん患者を対象とした試験（XL184-014 試験）で得られた血圧、体重及び心電図の結果を示した。XL184-308 試験の血圧については、PFS の主解析時（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）の結果を示した。なお、A031203 試験では、バイタルサイン（血圧及び脈拍）、身体所見及び心電図の評価が定期的に実施されたが、その結果は臨床データベースに記録されず、臨床的に問題となる所見及び solicited AEs に関連するバイタルサイン及び心電図の異常は有害事象として報告されたため、これらの結果は示していない。また、XL184-008 試験での補足的な安全性情報及び XL184-301 試験で QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価した結果を個別に示した。

2.7.4.4.1 血圧

2.7.4.4.1.1 海外の RCC 患者を対象とした試験（XL184-308 試験）

治験薬投与後に、Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure（JNC）基準のステージ 1 及びステージ 2 に合致する高血圧が認められた被験者は、本剤群でそれぞれ 179/331 例（54%）及び 60/331 例（18%）、エベロリムス群でそれぞれ 110/322 例（34%）及び 19/322 例（5.9%）であった。いずれの投与群でも悪性高血圧の基準に合致した被験者はいなかった（XL184-308 試験　総括報告書 Table 14.3.4.3 参照）。

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

本剤投与後に収縮期血圧が 140 mmHg 以上 159 mmHg 以下又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上 99 mmHg 以下であった被験者は 22/34 例（64.7%）であった。本剤投与後に収縮期血圧が

160 mmHg 以上かつ拡張期血圧が 120 mmHg 未満、又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上 119 mmHg 以下であった被験者は 3/34 例（8.8%）であった〔2.7.6.14.2.5（10）項参照〕。

2.7.4.4.1.3 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

本剤投与後に、JNC 基準のステージ 1 及びステージ 2 に合致する高血圧がそれぞれ 12/23 例（52.2%）及び 1/23 例（4.3%）に認められたが、悪性高血圧の基準に合致した被験者はいなかった〔2.7.6.15.2.5（10）1）項参照〕。

（2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

本剤投与後に、JNC 基準のステージ 1 及びステージ 2 に合致する高血圧がそれぞれ 9/26 例（34.6%）及び 2/26 例（7.7%）に認められたが、悪性高血圧の基準に合致した被験者はいなかった〔2.7.6.15.2.5（10）2）項参照〕。

2.7.4.4.2 体重

2.7.4.4.2.1 海外の RCC 患者を対象とした試験

（1）XL184-308 試験

治験薬投与後にベースラインから体重が 10%以上減少した被験者の割合は、本剤群で 54%（179/331 例）、エベロリムス群で 23%（75/322 例）であった〔2.7.6.12.2.5（10）項参照〕。

（2）A031203 試験

治験薬投与後にベースラインから体重が 10%以上減少した被験者の割合は、本剤群で 33%（26/78 例）、スニチニブ群で 3%（2/72 例）であった〔2.7.6.13.2.4（9）項参照〕。

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

本剤投与後にベースラインから体重が 10%以上減少した被験者の割合は、22.9%（8/35 例）であった〔2.7.6.14.2.5（10）項参照〕。

2.7.4.4.2.3 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

本剤投与後に体重が 10%以上減少した被験者の割合は 47.8%（11/23 例）であった〔2.7.6.15.2.5（10）1）項参照〕。

（2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

本剤投与後に体重が 10%以上減少した被験者の割合は 30.8%（8/26 例）であった〔2.7.6.15.2.5（10）2）項参照〕。

2.7.4.4.3 心電図

2.7.4.4.3.1 海外の RCC 患者を対象とした試験（XL184-308 試験）

医師又は中央判定機関による治験薬投与後の QTcF 延長を表 2.7.4.4-1 に示した。

本剤群の 3 例（0.9%）では、治験責任医師又は治験分担医師による判定で QTcF の平均値が 500 msec を超えたものの、中央判定機関によるレビューで QTcF の平均値が 500 msec を超えた被験者はいずれの投与群でもいなかった。

表 2.7.4.4-1　医師又は中央判定機関による治験薬投与後の QTcF 延長
（XL184-308 試験：Safety population）

QT Prolongation Event	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)
Triplicate average QTcF >500 ms per investigator	3 (0.9)[a]	0[b]
Triplicate average QTcF >500 ms per independent review	0	0

Abbreviations: ECG=electrocardiogram; ms=milliseconds; QT=time interval in ECG reading; QTcF=corrected QT interval by the Fridericia formula.
a One subject (Subject [redacted]) in the cabozantinib arm had a single ECG reading with QTcF >500 ms. The reading was not sent for independent review, but 2 days later the subject had a QTcF triplicate average <500 ms per investigator.
b Two subjects (Subjects [redacted] and [redacted]) in the everolimus arm had single ECG readings with QTcF >500 ms which were not confirmed by independent review.
Source: XL184-308 試験　総括報告書補遺 2 Table 14.3.4.2

有害事象として、心電図 QT 延長が本剤群の 2 例（0.6%）及びエベロリムス群の 1 例（0.3%）に発現したが、本剤群ではいずれも Grade 2 以下であった。また、トルサード ド ポアント及び突然死は、いずれの投与群でもみられなかった（XL184-308 試験　総括報告書補遺 2 Table 14.3.1.3.1 参照）。

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

本剤投与後に QTcF が 500 msec を超えた被験者はいなかった。また、ベースラインからの QTcF の変化量が 60 msec を超えた被験者もいなかった〔2.7.6.14.2.5（10）項参照〕。

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

（1）用量漸増期の被験者

本剤投与後に臨床的に問題となる心電図異常（異常 T 波）が 1 例に報告されたが、非重篤であり、Grade 1 と判定された〔2.7.6.15.2.5（10）1）項参照〕。

（2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

本剤投与後に臨床的に問題となる心電図異常（異常 T 波及び完全右脚ブロック）が各 1 例に報告されたが、いずれも非重篤であり、Grade 1 と判定された〔2.7.6.15.2.5（10）2）項参照〕。

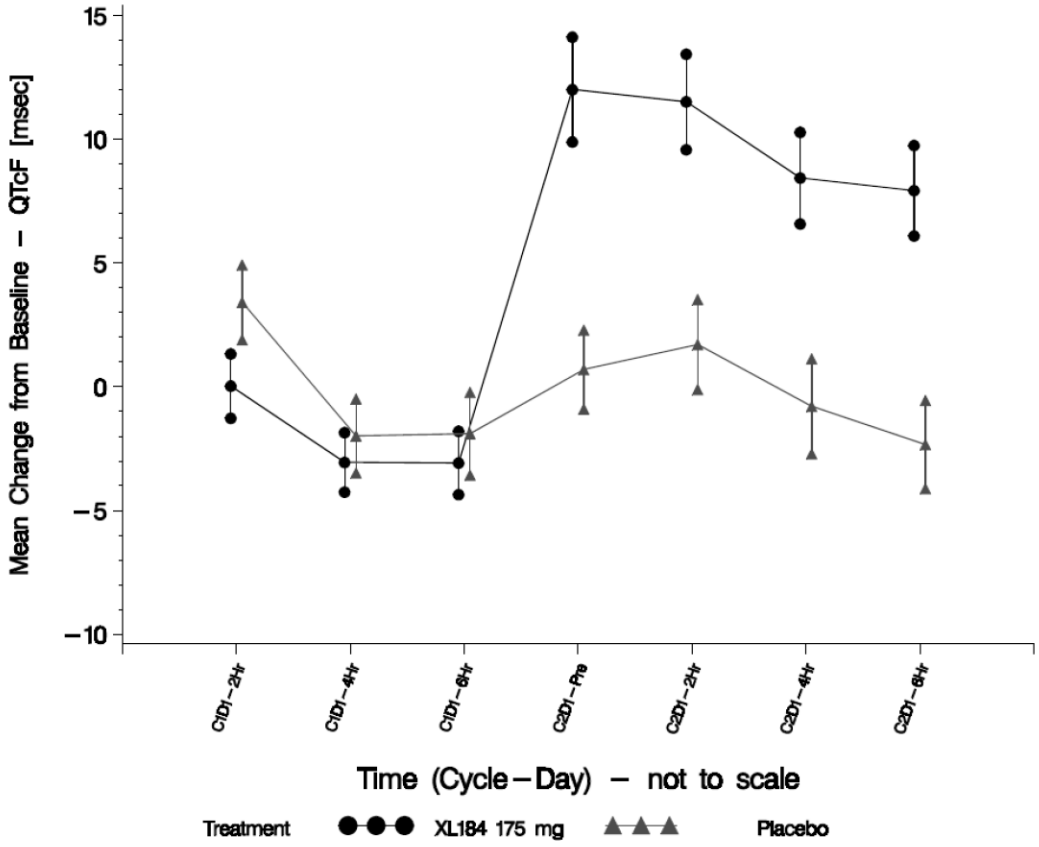
2.7.4.4.3.4 MTC 患者を対象とした試験（XL184-301 試験）

XL184-301 試験は、MTC 患者を対象とした第 3 相ランダム化プラセボ対照二重盲検試験であり、本剤 140 mg 又はプラセボを盲検下で投与した。デジタル的に送信された心電図を、バリデートされた中央判定機関が盲検下で判読した。ECG population（1 回以上治験薬の投与を受けた被験者のうち、ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上の心電図評価があり、

かつ規定された測定条件に合致する被験者）を対象に Day 1 及び Day 29 のデータを用いて QT 評価を行った。主な QT 補正式には Fridericia 法を用い、QT 間隔は QTcF として示した。

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（図 2.7.4.4-1 参照）。本剤群の QTcF のベースラインからの平均変化量は、Day 29 の投与前と投与後 2 時間の時点で同程度であった。投与後 4 時間及び投与後 6 時間時点での平均変化量は減少したものの、プラセボ群でも同様の傾向が認められた。Day 29 の投与後 6 時間の評価では、本剤が QTcF に及ぼす影響に大きな変化はみられなかった。

図 2.7.4.4-1　QTcF のベースラインからの変化量（XL184-301 試験：ECG population）



Abbreviations: CxDx=CycleX DayX; Hr=hour; QTcF=corrected QT interval by the Fridericia formula.
Source: XL184-301 試験　総括報告書 Figure 18

心電図パラメータについて、評価日別のベースラインからの平均変化量を表 2.7.4.4-2 に、QTcF について測定時点別のベースラインからの平均変化量を表 2.7.4.4-3 に示した。

本剤群の QTcF のベースラインからの平均変化量は、Day 1 では約-2 msec であったが、Day 29 ではベースラインから 9.7 msec（片側 95%CI の上限：11.4 msec）の延長が認められ、プラセボ効果（-0.2 msec）を差し引くと Day 29 のベースラインからの平均変化量は約 10 msec と算出された。測定時点別では、Day 29 の本剤群の平均 QTcF はベースラインから 7.9～12 msec の範囲で延長し、プラセボ効果を差し引くと Day 29 のベースラインからの平均変化量の範囲は 9～11 msec であった。

表 2.7.4.4-2　心電図パラメータのベースラインからの平均変化量（投与群及び評価日別）
（XL184-301 試験：ECG population）

	Day 1		Day 29	
Parameters	Cabozantinib[a] N=209	Placebo N=107	Cabozantinib[a] N=166	Placebo N=97
Heart rate change from baseline (bpm)	-0.9	2.9	-2.6	3.0
QTcF change from baseline (msec)	-2.0 (-1.0)	-0.2 (1.1)	9.7 (11.4)	-0.2 (1.3)
QTcB change from baseline (msec)	-2.9 (-1.7)	2.3 (3.7)	7.8 (9.8)	2.3 (3.9)

Abbreviations: bpm=beats per minute; CI=confidence interval; ECG=electrocardiogram; msec=milliseconds; QT=time interval in ECG reading; QTcB=corrected QT interval by the Bazett formula; QTcF=corrected QT interval by the Fridericia formula.
Note: Values represent the mean (upper bound of the 1-sided 95%CI). The upper bound of the 1-sided 95%CI is equivalent to the upper bound of the 2-sided 90%CI.
a Planned cabozantinib dose: 140 mg/day administered once-daily.
Source: XL184-301 試験　総括報告書 Table 76

表 2.7.4.4-3　QTcF のベースラインからの平均変化量（投与群及び測定時点別）
（XL184-301 試験：ECG population）

	Day 1		Day 29	
Time-Point	Cabozantinib	Placebo	Cabozantinib	Placebo
Pre-dose	NA	NA	12.0 (14.1)	0.7 (2.3)
			N=153	N=90
2-hour post-dose	0.0 (1.3)	3.4 (4.9)	11.5 (13.4)	1.7 (3.5)
	N=209	N=106	N=162	N=95
4-hour post-dose	-3.0 (-1.8)	-2.0 (-0.5)	8.4 (10.3)	-0.8 (1.1)
	N=208	N=106	N=163	N=96
6-hour post-dose	-3.1 (-1.8)	-1.9 (-0.2)	7.9 (9.8)	-2.3 (-0.6)
	N=205	N=107	N=158	N=96

Abbreviations: CI=confidence interval; NA=not applicable.
Note: The upper bound of the 1-sided 95%CI is equivalent to the upper bound of the 2-sided 90%CI.
a Planned cabozantinib dose: 140 mg/day administered once-daily.
Source: XL184-301 試験　総括報告書 Table 77

心臓専門医の外部報告に基づくと、上述の結果から本剤投与開始後 4 週以内に QTcF がベースラインから 10～15 msec の範囲で延長し、軽度から中等度の QTc 間隔延長が認められる可能性が示唆された。本剤群ではわずかに徐脈の傾向がみられたが、心電図波形及び心調律に臨床的に問題となる徴候は認められなかった。本剤群では、3 例に QTcF の異常値（Day 1 又は Day 29）が報告されたが、いずれの評価日でも新たに 500 msec を超える QTcF が報告された被験者はいなかった。また、本剤群で突然死及び死亡 NOS が各 1 例に報告された。1 例（突然死）では QTcF の異常値は認められなかった。1 例（死亡 NOS）では QTcF の異常値（ベースラインからの変化量：30 超～60 msec）が報告されたものの、QTc に関連する有害事象は報告されておらず、本剤の用量を減量することなく投与を継続した。

2.7.4.4.4 他の試験での安全性評価（XL184-008 試験）

薬物相互作用試験で、海外単剤投与試験の併合解析に含まれる XL184-008 試験の RCC コホート（25 例）の安全性の結果を以下に示した。

投与期間の中央値は 32.6 週で、ほとんどの被験者（80.0%）が有害事象により治験薬の用量を少なくとも 1 段階減量し、56%の被験者が 2 段階以上減量した。しかし、60 mg の 1 日 1 回投与を下回る用量に減量した被験者は、12%のみであった。本剤の平均 1 日投与量の中央値は、75.5 mg〔範囲 43.8～137.5 mg（遊離塩基重量）〕であり、用量強度の中央値（53.9%）（範囲 31.3%～98.2% [18]）と一致していた。

発現割合が 20%以上の有害事象を表 2.7.4.4-4 に示した。

Grade 3 以上で発現割合が 10%以上であった有害事象は、低リン酸血症（40%）、疲労及び低ナトリウム血症（各 20%）、下痢、リパーゼ増加及び肺塞栓症（各 12%）であった。Grade 4 の有害事象の発現割合は 24%であり、肺塞栓症が 3 例、血中尿酸増加、低ナトリウム血症、精神状態変化及び腹膜出血が各 1 例であった。Grade 5 の有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4.4-4　主な有害事象（全体の発現割合が 20%以上）

（XL184-008 試験：Safety population）

		N=25	
		Grade	
Preferred Term	基本語	Any n (%)	≥3 n (%)
Fatigue	疲労	20 (80)	5 (20)
Diarrhoea	下痢	16 (64)	3 (12)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	15 (60)	10 (40)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	12 (48)	0
Nausea	悪心	11 (44)	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	10 (40)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	10 (40)	3 (12)
Decreased appetite	食欲減退	9 (36)	1 (4)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (36)	1 (4)
Proteinuria	蛋白尿	9 (36)	2 (8)
Vomiting	嘔吐	9 (36)	1 (4)
Dyspnoea	呼吸困難	8 (32)	0
Hypertension	高血圧	8 (32)	1 (4)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	8 (32)	5 (20)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (28)	1 (4)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (28)	0
Constipation	便秘	7 (28)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	6 (24)	1 (4)
Blood creatinine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (24)	1 (4)
Dysgeusia	味覚異常	6 (24)	0
Dysphonia	発声障害	6 (24)	2 (8)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	6 (24)	0
Rash	発疹	6 (24)	0
Cough	咳嗽	5 (20)	0
Gastrointestinal reflux disease	胃食道逆流性疾患	5 (20)	0
Weight decreased	体重減少	5 (20)	0

Abbreviation: 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 Exelixis dictionary based on MedDRA version 13.0.

Source: XL184-008 試験　総括報告書 Table 14.3.1.11

治験薬の最終投与後 30 日以内に 1 例の死亡が報告された。当該被験者は治験薬の最終投与後 29 日目に死亡し、死因は病勢の進行であった。詳細な叙述は XL184-008 試験　総括報告書　14.3.3 項に記載した。

重篤な有害事象を表 2.7.4.4-5 に示した。

重篤な有害事象は、治験薬との因果関係にかかわらず、11 例（44%）に 31 件報告された。重篤な有害事象の大部分の PT は 1 例又は 2 例で報告された。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細な叙述は、XL184-008 試験　総括報告書　14.3.3 項に記載した。

表 2.7.4.4-5　重篤な有害事象

（XL184-008 試験：Safety population）

Preferred Term	基本語	N=25 n (%)
Any SAE		11 (44)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3 (12)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	3 (12)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (8.0)
Decreased appetite	食欲減退	2 (8.0)
Dehydration	脱水	2 (8.0)
Vomiting	嘔吐	2 (8.0)
Ascites	腹水	1 (4.0)
Asthenia	無力症	1 (4.0)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1 (4.0)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (4.0)
Constipation	便秘	1 (4.0)
Diarrhoea	下痢	1 (4.0)
Fatigue	疲労	1 (4.0)
Haemoptysis	喀血	1 (4.0)
Large intestine perforation	大腸穿孔	1 (4.0)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (4.0)
Mental status changes	精神状態変化	1 (4.0)
Pain in extremity	四肢痛	1 (4.0)
Peritoneal haemorrhage	腹膜出血	1 (4.0)
Pneumonia	肺炎	1 (4.0)
Troponin increased	トロポニン増加	1 (4.0)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (4.0)

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event.
From Exelixis dictionary based on MedDRA version 13.0.
Source: XL184-008 試験　総括報告書 Table 14.3.2.2

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 24%（6/25 例）であった。投与中止に至った有害事象は、下痢、大腸穿孔、疲労、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、蛋白尿及び喀血（各 1 例）であった。

XL184-008 試験（第 1 相）の結果に、XL184-308 試験（第 3 相）と比較して、安全性にかかわる更なるシグナルは認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項の XL184-308 試験の記述では PFS の主解析時（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）の結果を示した。

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別（海外の RCC 患者を対象とした試験）

（1）XL184-308 試験

本剤群全体で発現割合が 10%以上の有害事象（性別）を表 2.7.4.5-1 に、本剤群で発現した ETM（性別）を表 2.7.4.5-2 に示した。

本剤群では、有害事象及び ETM の発現割合に、性別で大きな違いはなかった。

表 2.7.4.5-1　性別の主な有害事象（本剤群全体で発現割合が 10%以上）
（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		Everolimus N=322	
		Male (N=254)	Female (N=77)	Male (N=237)	Female (N=84)
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Diarrhoea	下痢	188 (74)	57 (74)	63 (27)	25 (30)
Fatigue	疲労	149 (59)	37 (48)	106 (45)	43 (51)
Nausea	悪心	128 (50)	38 (49)	58 (24)	32 (38)
Decreased appetite	食欲減退	118 (46)	34 (44)	78 (33)	31 (37)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	106 (42)	33 (43)	8 (3.4)	11 (13)
Hypertension	高血圧	91 (36)	31 (40)	14 (5.9)	9 (11)
Vomiting	嘔吐	77 (30)	29 (38)	28 (12)	16 (19)
Weight decreased	体重減少	81 (32)	23 (30)	31 (13)	9 (11)
Constipation	便秘	69 (27)	14 (18)	40 (17)	21 (25)
Dysgeusia	味覚異常	59 (23)	19 (25)	21 (8.9)	9 (11)
Stomatitis	口内炎	55 (22)	19 (25)	44 (19)	33 (39)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	48 (19)	20 (26)	1 (0.4)	1 (1.2)
Dysphonia	発声障害	56 (22)	10 (13)	10 (4.2)	2 (2.4)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	46 (18)	18 (23)	55 (23)	18 (21)
Dyspnoea	呼吸困難	49 (19)	14 (18)	66 (28)	25 (30)
Asthenia	無力症	44 (17)	18 (23)	38 (16)	12 (14)
Cough	咳嗽	48 (19)	12 (16)	78 (33)	29 (35)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	41 (16)	17 (22)	11 (4.6)	7 (8.3)
Anaemia	貧血	39 (15)	17 (22)	89 (38)	33 (39)
Back pain	背部痛	45 (18)	11 (14)	35 (15)	11 (13)
Abdominal pain	腹痛	41 (16)	12 (16)	23 (9.7)	9 (11)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	34 (13)	19 (25)	12 (5.1)	7 (8.3)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	40 (16)	12 (16)	3 (1.3)	2 (2.4)
Rash	発疹	41 (16)	9 (12)	67 (28)	24 (29)
Pain in extremity	四肢痛	35 (14)	12 (16)	17 (7.2)	8 (9.5)
Muscle spasms	筋痙縮	31 (12)	11 (14)	11 (4.6)	5 (6.0)
Proteinuria	蛋白尿	31 (12)	10 (13)	24 (10)	6 (7.1)
Dyspepsia	消化不良	32 (13)	8 (10)	7 (3.0)	8 (9.5)
Arthralgia	関節痛	30 (12)	8 (10)	34 (14)	12 (14)
Hypokalaemia	低カリウム血症	22 (8.7)	16 (21)	13 (5.5)	9 (11)
Dry skin	皮膚乾燥	30 (12)	7 (9.1)	24 (10)	8 (9.5)
Headache	頭痛	28 (11)	9 (12)	28 (12)	11 (13)
Dizziness	浮動性めまい	29 (11)	7 (9.1)	16 (6.8)	5 (6.0)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	27 (11)	6 (7.8)	16 (6.8)	3 (3.6)

Abbreviation: 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.
Events are sorted by descending order of frequency for all subjects in the XL184-308 cabozantinib arm.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: XL184-308 SCS Table 8.8

表 2.7.4.5-2 性別の ETM（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331	
		Male (N=254)	Female (N=77)
ETM		n (%)	n (%)
GI perforation	消化管穿孔	2 (0.8)	1 (1.3)
Fistula	瘻孔	4 (1.6)	0
Abscess–all	膿瘍（すべて）	6 (2.4)	1 (1.3)
Intra-abdominal and pelvic abscess	腹腔内及び骨盤膿瘍	3 (1.2)	1 (1.3)
Haemorrhage (≥Grade 3)	出血性イベント（Grade 3 以上）	5 (2.0)	2 (2.6)
Arterial thrombotic events	動脈血栓性イベント	3 (1.2)	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	20 (7.9)	4 (5.2)
Wound complications	創傷治癒合併症	7 (2.8)	1 (1.3)
Hypertension	高血圧	95 (37)	33 (43)
Osteonecrosis	骨壊死	2 (0.8)	0
PPES	PPES	106 (42)	33 (43)
Proteinuria	蛋白尿	31 (12)	10 (13)
RPLS	RPLS	0	0
Diarrhoea	下痢	188 (74)	57 (74)
QT prolongation	QT 延長	0	1 (1.3)

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.
Source: XL184-308 SCS Table 8.16

（2）A031203 試験

本剤群全体で発現割合が 10%以上の有害事象（性別）を表 2.7.4.5-3 に、ETM（性別）を表 2.7.4.5-4 に示した。

性別の有害事象の発現割合の比較は、女性が少なかった（本剤群 12 例、スニチニブ群 20 例）ため制限があるものの、本剤群で男性と比較して女性で発現割合が 20%以上高かった有害事象は、好中球数減少〔男性（7.6%）、女性（58%）、以下同順〕、下痢（68%、100%）、脱毛症（14%、42%）及び白血球数減少（7.6%、33%）であった。本剤群で女性と比較して男性で発現割合が 20%以上高かった有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（45%、25%）、体重減少（36%、8.3%）及び低リン酸血症（27%、0%）であった。その他の有害事象では、本剤群で性別の発現割合に大きな違いはなかった。

性別の ETM の発現割合の比較も、女性が少なかったことから制限があるものの、本剤群で男性と比較して女性で発現割合が 20%以上高かった ETM は「下痢」で、女性と比較して男性で発現割合が 20%以上高かった ETM は「PPES」であった。その他の ETM では、本剤群で性別の発現割合に大きな違いはなかった。

表 2.7.4.5-3　性別の主な有害事象（本剤群全体で発現割合が 10%以上）
（A031203 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=78		Sunitinib N=72	
		Male (N=66)	Female (N=12)	Male (N=52)	Female (N=20)
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Diarrhoea[a]	下痢	45 (68)	12 (100)	26 (50)	13 (65)
Hypertension[a]	高血圧	43 (65)	9 (75)	24 (46)	8 (40)
Fatigue[a]	疲労	44 (67)	6 (50)	33 (63)	16 (80)
Aspartate aminotransferase increased[a]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	39 (59)	8 (67)	13 (25)	9 (45)
Alanine aminotransferase increased[a]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	35 (53)	8 (67)	13 (25)	7 (35)
Decreased appetite	食欲減退	33 (50)	4 (33)	16 (31)	7 (35)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome[a]	手掌・足底発赤知覚不全症候群	30 (45)	3 (25)	19 (37)	5 (25)
Dysgeusia	味覚異常	28 (42)	4 (33)	17 (33)	4 (20)
Platelet count decreased[a]	血小板数減少	26 (39)	4 (33)	28 (54)	16 (80)
Stomatitis	口内炎	25 (38)	4 (33)	16 (31)	5 (25)
Anaemia	貧血	24 (36)	2 (17)	22 (42)	11 (55)
Nausea	悪心	20 (30)	5 (42)	16 (31)	12 (60)
Weight decreased	体重減少	24 (36)	1 (8.3)	11 (21)	1 (5.0)
Dyspepsia	消化不良	18 (27)	3 (25)	7 (13)	5 (25)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	18 (27)	1 (8.3)	12 (23)	3 (15)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	18 (27)	0	11 (21)	1 (5.0)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	15 (23)	3 (25)	4 (7.7)	0
Vomiting	嘔吐	15 (23)	3 (25)	9 (17)	7 (35)
Dizziness	浮動性めまい	15 (23)	2 (17)	13 (25)	3 (15)
Dysphonia	発声障害	16 (24)	1 (8.3)	0	1 (5.0)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	16 (24)	1 (8.3)	7 (13)	1 (5.0)
Hyperglycaemia	高血糖	14 (21)	2 (17)	9 (17)	2 (10)
Dry mouth	口内乾燥	13 (20)	2 (17)	8 (15)	1 (5.0)
Dry skin	皮膚乾燥	13 (20)	2 (17)	5 (9.6)	1 (5.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	13 (20)	2 (17)	10 (19)	2 (10)
Alopecia	脱毛症	9 (14)	5 (42)	0	2 (10)
Constipation	便秘	12 (18)	2 (17)	8 (15)	3 (15)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	12 (18)	2 (17)	8 (15)	3 (15)
Dyspnoea	呼吸困難	12 (18)	1 (8.3)	7 (13)	7 (35)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	11 (17)	1 (8.3)	2 (3.8)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	10 (15)	2 (17)	5 (9.6)	0
Neutrophil count decreased[a]	好中球数減少	5 (7.6)	7 (58)	18 (35)	7 (35)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	11 (17)	1 (8.3)	7 (13)	2 (10)
Blood bilirubin increased[a]	血中ビリルビン増加	9 (14)	2 (17)	4 (7.7)	1 (5.0)

表 2.7.4.5-3 性別の主な有害事象（本剤群全体で発現割合が 10%以上）
（A031203 試験：Safety population）（続き）

		Cabozantinib N=78		Sunitinib N=72	
		Male (N=66)	Female (N=12)	Male (N=52)	Female (N=20)
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	10 (15)	1 (8.3)	13 (25)	3 (15)
Abdominal pain	腹痛	10 (15)	0	7 (13)	1 (5.0)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	9 (14)	1 (8.3)	6 (12)	3 (15)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	8 (12)	2 (17)	9 (17)	4 (20)
Pain	疼痛	8 (12)	2 (17)	3 (5.8)	1 (5.0)
Cough	咳嗽	8 (12)	1 (8.3)	4 (7.7)	1 (5.0)
Dehydration	脱水	8 (12)	1 (8.3)	1 (1.9)	6 (30)
Embolism	塞栓症	7 (11)	2 (17)	1 (1.9)	0
Headache	頭痛	8 (12)	1 (8.3)	8 (15)	4 (20)
White blood cell count decreased	白血球数減少	5 (7.6)	4 (33)	18 (35)	7 (35)
Arthralgia	関節痛	6 (9.1)	2 (17)	3 (5.8)	2 (10)
Back pain	背部痛	6 (9.1)	2 (17)	1 (1.9)	3 (15)
Epistaxis	鼻出血	6 (9.1)	2 (17)	2 (3.8)	1 (5.0)
Hypotension	低血圧	7 (11)	1 (8.3)	3 (5.8)	0
Insomnia	不眠症	7 (11)	1 (8.3)	4 (7.7)	2 (10)
Oral pain	口腔内痛	7 (11)	1 (8.3)	6 (12)	0
Pain in extremity	四肢痛	8 (12)	0	2 (3.8)	5 (25)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	6 (9.1)	2 (17)	4 (7.7)	0

Abbreviation: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once if the subject reported one or more events.
Events are sorted by descending order of frequency for all subjects in the A031203 cabozantinib arm.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Solicited events in Study A031203.
Source: A031203 SCS Table 2.2

表 2.7.4.5-4　性別の ETM（A031203 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=78		Sunitinib N=72	
		Male (N=66)	Female (N=12)	Male (N=52)	Female (N=20)
ETM		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
GI perforation	消化管穿孔	2 (3.0)	0	0	0
Fistula	瘻孔	0	0	0	0
Abscess–all	膿瘍（すべて）	0	0	0	0
Intra-abdominal and pelvic abscess	腹腔内及び骨盤膿瘍	0	0	0	0
Haemorrhage (≥Grade 3)	出血性イベント（Grade 3 以上）	4 (5.1)	0	0	1 (1.4)
Arterial thrombotic events	動脈血栓性イベント	0	0	4 (7.7)	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 (1.5)	0	0	1 (5.0)
Embolism[a]	塞栓症	7 (11)[b]	2 (17)	1 (1.9)	0
Wound complications	創傷治癒合併症	0	0	1 (1.9)	0
Hypertension[c]	高血圧	43 (65)	9 (75)	24 (46)	8 (40)
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	0	0
PPES[c]	PPES	30 (45)	3 (25)	19 (37)	5 (25)
Proteinuria	蛋白尿	5 (7.6)	0	8 (15)	2 (10)
RPLS	RPLS	0	0	0	0
Diarrhoea[c]	下痢	45 (68)	12 (100)	26 (50)	13 (65)
QT prolongation[c]	QT 延長	2 (3.0)	1 (8.3)	3 (5.8)	2 (10)

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 if the subject reported one or more events.

From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.

a Events of embolism (PT) included pulmonary embolism, deep vein thrombosis, stroke, thrombosis of the axillary artery, or thrombosis of the left internal carotid artery.

b In addition to the subjects summarized under the PT embolism, two additional cabozantinib subjects with pulmonary embolism were identified. One subject (male) had an uncoded related Grade 3 AE (nonserious) described in verbatim text as 'pulmonary embolism' (subject [redacted]). One subject (male) 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).

c These ETMs for Study A031203 included solicited events.

Source: A031203 SCS Table 2.2、Table 3.3、Table 3.9

2.7.4.5.1.2 年齢（海外の RCC 患者を対象とした試験）

（1）XL184-308 試験

本剤群全体で発現割合が 10%以上の有害事象（年齢別）を表 2.7.4.5-5 に、本剤群で発現した ETM（年齢別）を表 2.7.4.5-6 に示した。ベースライン時に 85 歳以上であった 1 例（本剤群）は要約から除外した。

貧血の発現割合は、本剤群では、65 歳未満（12%）及び 65～74 歳（22%）と比較して、75～84 歳（35%）で高かった。エベロリムス群では、65 歳未満（34%）と比較して 65～74 歳（45%）及び 75～84 歳（44%）で高かった。手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合は、本剤群では 65 歳未満（45%）及び 65～74 歳（42%）と比較して 75～84 歳（23%）で低かった。いずれの結果も、75～84 歳の被験者が相対的に少なかったことが影響している可能性がある。

表 2.7.4.5-5 年齢別の主な有害事象（本剤群全体で発現割合が 10%以上）
（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331			Everolimus N=322		
Preferred Term	基本語	<65 (N=197) n (%)	65 to 74 (N=107) n (%)	75 to 84[a] (N=26) n (%)	<65 (N=193) n (%)	65 to 74 (N=93) n (%)	75 to 84 (N=36) n (%)
Diarrhoea	下痢	148 (75)	78 (73)	18 (69)	54 (28)	20 (22)	15 (42)
Fatigue	疲労	112 (57)	60 (56)	14 (54)	89 (46)	40 (43)	21 (58)
Nausea	悪心	103 (52)	46 (43)	16 (62)	49 (25)	26 (28)	15 (42)
Decreased appetite	食欲減退	85 (43)	49 (46)	17 (65)	61 (32)	32 (34)	16 (44)
Palmar-planter erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	88 (45)	45 (42)	6 (23)	10 (5.2)	8 (8.6)	1 (2.8)
Hypertension	高血圧	69 (35)	41 (38)	11 (42)	14 (7.3)	5 (5.4)	4 (11)
Vomiting	嘔吐	66 (34)	33 (31)	7 (27)	25 (13)	14 (15)	6 (17)
Weight decreased	体重減少	63 (32)	33 (31)	7 (27)	21 (11)	15 (16)	4 (11)
Constipation	便秘	55 (28)	21 (20)	7 (27)	36 (19)	20 (22)	6 (17)
Dysgeusia	味覚異常	50 (25)	22 (21)	5 (19)	18 (9.3)	9 (9.7)	3 (8.3)
Stomatitis	口内炎	52 (26)	19 (18)	3 (12)	52 (27)	19 (20)	6 (17)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	42 (21)	21 (20)	5 (19)	1 (0.5)	1 (1.1)	0
Dysphonia	発声障害	34 (17)	25 (23)	6 (23)	9 (4.7)	3 (3.2)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	43 (22)	15 (14)	5 (19)	42 (22)	20 (22)	11 (31)
Dyspnoea	呼吸困難	37 (19)	21 (20)	5 (19)	52 (27)	30 (32)	10 (28)
Asthenia	無力症	36 (18)	18 (17)	7 (27)	27 (14)	17 (18)	6 (17)
Cough	咳嗽	38 (19)	17 (16)	5 (19)	69 (36)	29 (31)	9 (25)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	35 (18)	18 (17)	5 (19)	12 (6.2)	5 (5.4)	1 (2.8)
Anaemia	貧血	23 (12)	24 (22)	9 (35)	65 (34)	42 (45)	16 (44)
Back pain	背部痛	37 (19)	16 (15)	2 (7.7)	32 (17)	14 (15)	1 (2.8)
Abdominal pain	腹痛	30 (15)	20 (19)	3 (12)	23 (12)	7 (7.5)	2 (5.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30 (15)	16 (15)	7 (27)	14 (7.3)	4 (4.3)	1 (2.8)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	31 (16)	16 (15)	5 (19)	3 (1.6)	1 (1.1)	1 (2.8)
Rash	発疹	33 (17)	16 (15)	1 (3.8)	59 (31)	25 (27)	8 (22)
Pain in extremity	四肢痛	21 (11)	20 (19)	6 (23)	13 (6.7)	8 (8.6)	4 (11)
Muscle spasms	筋痙縮	25 (13)	17 (16)	0	12 (6.2)	2 (2.2)	2 (5.6)
Proteinuria	蛋白尿	22 (11)	13 (12)	6 (23)	19 (9.8)	8 (8.6)	3 (8.3)
Dyspepsia	消化不良	27 (14)	13 (12)	0	12 (6.2)	3 (3.2)	0
Arthralgia	関節痛	21 (11)	13 (12)	3 (12)	34 (18)	11 (12)	1 (2.8)
Hypokalaemia	低カリウム血症	19 (9.6)	17 (16)	2 (7.7)	9 (4.7)	8 (8.6)	5 (14)
Dry skin	皮膚乾燥	20 (10)	12 (11)	4 (15)	20 (10)	9 (9.7)	3 (8.3)
Headache	頭痛	20 (10)	13 (12)	3 (12)	24 (12)	12 (13)	3 (8.3)
Dizziness	浮動性めまい	19 (9.6)	13 (12)	4 (15)	8 (4.1)	7 (7.5)	6 (17)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	19 (9.6)	12 (11)	2 (7.7)	13 (6.7)	5 (5.4)	1 (2.8)

Abbreviation: 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.

Events are sorted by descending order of frequency for all subjects in the XL184-308 cabozantinib arm.

From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.

a There was one XL184-308 subject ≥85 years old at baseline (cabozantinib arm). This subject is not summarized in this table.

Source: XL184-308 SCS Table 8.2

表 2.7.4.5-6　年齢別の ETM（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		
ETM		<65 (N=197) n (%)	65 to 74 (N=107) n (%)	75 to 84[a] (N=26) n (%)
GI perforation	消化管穿孔	3 (1.5)	0	0
Fistula	瘻孔	4 (2.0)	0	0
Abscess–all	膿瘍（すべて）	7 (3.6)	0	0
Intra-abdominal and pelvic abscess	腹腔内及び骨盤膿瘍	4 (2.0)	0	0
Haemorrhage (≥Grade 3)	出血性イベント（Grade 3 以上）	3 (1.5)	3 (2.8)	1 (3.8)
Arterial thrombotic events	動脈血栓性イベント	1 (0.5)	1 (0.9)	1 (3.8)
Venous and mixed/unspecified thrombotic events	静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント	17 (8.6)	4 (3.7)	3 (12)
Wound complications	創傷治癒合併症	3 (1.5)	3 (2.8)	2 (7.7)
Hypertension	高血圧	73 (37)	43 (40)	11 (42)
Osteonecrosis	骨壊死	1 (0.5)	0	1 (3.8)
PPES	PPES	88 (45)	45 (42)	6 (23)
Proteinuria	蛋白尿	22 (11)	13 (12)	6 (23)
RPLS	RPLS	0	0	0
Diarrhoea	下痢	148 (75)	78 (73)	18 (69)
QT prolongation	QT 延長	1 (0.5)	0	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.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
a There was one XL184-308 subject ≥85 years old at baseline (cabozantinib arm). This subject is not summarized in this table.
Source: XL184-308 SCS Table 8.10

欧州医薬品庁（EMA）の勧告に従い要約した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（年齢別、本剤群のみ）を表 2.7.4.5-7 に示した。

表 2.7.4.5-7　年齢別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（XL184-308 試験：Safety population）

	Cabozantinib N=331			
MedDRA Terms	<65 (N=197)	65 to 74 (N=107)	75 to 84 (N=26)	≥85 (N=1)
Number of events				
Total Related AEs[a]	2808	1551	404	50
Total Related SAEs	33	45	7	0
Fatal	1	0	0	0
Hospitalization/prolong existing hospitalization	29	42	6	0
Life-threatening	3	0	0	0
Disability/incapacity	0	0	0	0
Other (medically significant)	0	0	0	0
Subject Incidence[b]				
Drug Withdrawal (SMQ)	0	0	0	0
Psychiatric Disorders (SOC)	45	23	6	0
Nervous System Disorders (SOC)	101	58	14	1
Accidents and Injuries (SMQ)	23	20	4	0
Cardiac Disorders (SOC)	14	9	3	0
Vascular Disorders (SOC)	88	47	11	1
Cerebrovascular Disorders (SMQ)	0	4	1	0
Infections and Infestations (SOC)	78	47	12	1
Quality of Life Decreased (PT)	0	0	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SAE=serious adverse event; SMQ=standard MedDRA query; SOC=system organ class.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a These data represent an over-estimate of related AE episodes because a unique record is documented for every change in severity grade, up or down, even within a single AE episode.
b Each subject is counted only once at each level of summarization.
Source: XL184-308 SCS Table 9.1

（2）A031203 試験

本剤群全体で発現割合が 10%以上の有害事象（年齢別）を表 2.7.4.5-8 に、ETM（年齢別）を表 2.7.4.5-9 に示した。ベースライン時に 85 歳以上であった 1 例（スニチニブ群）は要約から除外した。

年齢別の有害事象の発現割合の比較は、高齢者が少なかった〔本剤群 65～74 歳（27 例）、75～84 歳（7 例）〕ため制限があるものの、本剤群で 65 歳未満の被験者と比較して 65～74 歳又は 75～84 歳の被験者で発現割合が 20%以上高かった有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔65 歳未満（50%）、65～74 歳（70%）、75～84 歳（86%）、以下同順〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（45%、67%、71%）、血小板数減少（30%、48%、57%）、貧血（27%、37%、57%）、体重減少（25%、37%、57%）、浮動性めまい（16%、26%、43%）、低カルシウム血症（6.8%、26%、57%）、脱水（4.5%、11%、57%）、低血圧（6.8%、11%、29%）及び不眠症（6.8%、11%、29%）であった。本剤群で 65～74 歳又は 75～84 歳の被験者と比較して 65 歳未満の被験者で発現割合が 20%以上高かった有害事象は、高血圧（77%、52%、57%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（52%、37%、0%）、口内炎（41%、37%、14%）及びざ瘡様皮膚炎（20%、11%、0%）であった。その他の有害事象では、本剤群で年齢別の発現割合に大きな違いはなかった。

年齢別の ETM の発現割合の比較も、高齢者が少なかったことから制限があるものの、本剤群で 65 歳未満の被験者と比較して 65～74 歳又は 75～84 歳の被験者で発現割合が 20%以上高かった ETM は、「蛋白尿」で、65～74 歳又は 75～84 歳の被験者と比較して 65 歳未満の被験者で発現割合が 20%以上高かった ETM は、「高血圧」及び「PPES」であった。その他の ETM では、本剤群で年齢別の発現割合に大きな違いはなかった。

表 2.7.4.5-8　年齢別の主な有害事象（本剤群全体で発現割合が 10%以上）
（A031203 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=78			Sunitinib N=72		
		<65 (N=44)	65 to <75 (N=27)	75 to <85 (N=7)	<65 (N=38)	65 to <75 (N=21)	75 to <85[a] (N=12)
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Diarrhoea[b]	下痢	33 (75)	19 (70)	5 (71)	17 (45)	15 (71)	7 (58)
Hypertension[b]	高血圧	34 (77)	14 (52)	4 (57)	16 (42)	9 (43)	7 (58)
Fatigue[b]	疲労	25 (57)	20 (74)	5 (71)	28 (74)	14 (67)	7 (58)
Aspartate aminotransferase increased[b]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (50)	19 (70)	6 (86)	12 (32)	8 (38)	2 (17)
Alanine aminotransferase increased[b]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (45)	18 (67)	5 (71)	11 (29)	7 (33)	2 (17)
Decreased appetite	食欲減退	18 (41)	16 (59)	3 (43)	11 (29)	7 (33)	5 (42)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome[b]	手掌・足底発赤知覚不全症候群	23 (52)	10 (37)	0	13 (34)	9 (43)	2 (17)
Dysgeusia	味覚異常	16 (36)	13 (48)	3 (43)	9 (24)	7 (33)	5 (42)
Platelet count decreased[b]	血小板数減少	13 (30)	13 (48)	4 (57)	18 (47)	17 (81)	9 (75)
Stomatitis	口内炎	18 (41)	10 (37)	1 (14)	9 (24)	9 (43)	3 (25)
Anaemia	貧血	12 (27)	10 (37)	4 (57)	16 (42)	12 (57)	5 (42)
Nausea	悪心	17 (39)	6 (22)	2 (29)	13 (34)	10 (48)	5 (42)
Weight decreased	体重減少	11 (25)	10 (37)	4 (57)	3 (7.9)	4 (19)	5 (42)
Dyspepsia	消化不良	14 (32)	6 (22)	1 (14)	6 (16)	4 (19)	2 (17)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	11 (25)	7 (26)	1 (14)	5 (13)	6 (29)	4 (33)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	12 (27)	4 (15)	2 (29)	6 (16)	5 (24)	1 (8.3)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	8 (18)	8 (30)	2 (29)	1 (2.6)	3 (14)	0
Vomiting	嘔吐	11 (25)	5 (19)	2 (29)	9 (24)	7 (33)	0
Dizziness	浮動性めまい	7 (16)	7 (26)	3 (43)	5 (13)	7 (33)	4 (33)
Dysphonia	発声障害	7 (16)	8 (30)	2 (29)	1 (2.6)	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	9 (20)	6 (22)	2 (29)	3 (7.9)	4 (19)	1 (8.3)
Hyperglycaemia	高血糖	12 (27)	3 (11)	1 (14)	5 (13)	4 (19)	2 (17)
Dry mouth	口内乾燥	8 (18)	6 (22)	1 (14)	3 (7.9)	4 (19)	2 (17)
Dry skin	皮膚乾燥	8 (18)	6 (22)	1 (14)	4 (11)	1 (4.8)	1 (8.3)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	9 (20)	4 (15)	2 (29)	5 (13)	4 (19)	3 (25)
Alopecia	脱毛症	8 (18)	5 (19)	1 (14)	1 (2.6)	1 (4.8)	0
Constipation	便秘	6 (14)	6 (22)	2 (29)	5 (13)	3 (14)	3 (25)

表 2.7.4.5-8 年齢別の主な有害事象（本剤群全体で発現割合が 10%以上）
（A031203 試験：Safety population）（続き）

		Cabozantinib N=78			Sunitinib N=72		
		<65 (N=44)	65 to <75 (N=27)	75 to <85 (N=7)	<65 (N=38)	65 to <75 (N=21)	75 to <85[a] (N=12)
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	3 (6.8)	7 (26)	4 (57)	4 (11)	5 (24)	2 (17)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (14)	6 (22)	1 (14)	7 (18)	4 (19)	3 (25)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	9 (20)	3 (11)	0	2 (5.3)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	8 (18)	3 (11)	1 (14)	2 (5.3)	1 (4.8)	2 (17)
Neutrophil count decreased[b]	好中球数減少	6 (14)	4 (15)	2 (29)	8 (21)	11 (52)	6 (50)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	6 (14)	5 (19)	1 (14)	4 (11)	4 (19)	1 (8.3)
Blood bilirubin increased[b]	血中ビリルビン増加	5 (11)	5 (19)	1 (14)	1 (2.6)	3 (14)	1 (8.3)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	6 (14)	3 (11)	2 (29)	8 (21)	6 (29)	2 (17)
Abdominal pain	腹痛	7 (16)	3 (11)	0	5 (13)	2 (9.5)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	7 (16)	2 (7.4)	1 (14)	7 (18)	2 (9.5)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	5 (11)	3 (11)	2 (29)	5 (13)	5 (24)	3 (25)
Pain	疼痛	6 (14)	4 (15)	0	3 (7.9)	1 (4.8)	0
Cough	咳嗽	4 (9.1)	3 (11)	2 (29)	2 (5.3)	0	3 (25)
Dehydration	脱水	2 (4.5)	3 (11)	4 (57)	5 (13)	2 (9.5)	0
Embolism	塞栓症	3 (6.8)	5 (19)	1 (14)	0	1 (4.8)	0
Headache	頭痛	5 (11)	4 (15)	0	8 (21)	4 (19)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	5 (11)	4 (15)	0	11 (29)	9 (43)	5 (42)
Arthralgia	関節痛	3 (6.8)	4 (15)	1 (14)	2 (5.3)	1 (4.8)	2 (17)
Back pain	背部痛	6 (14)	1 (3.7)	1 (14)	0	3 (14)	1 (8.3)
Epistaxis	鼻出血	3 (6.8)	5 (19)	0	2 (5.3)	1 (4.8)	0
Hypotension	低血圧	3 (6.8)	3 (11)	2 (29)	0	1 (4.8)	2 (17)
Insomnia	不眠症	3 (6.8)	3 (11)	2 (29)	2 (5.3)	3 (14)	1 (8.3)
Oral pain	口腔内痛	4 (9.1)	3 (11)	1 (14)	2 (5.3)	3 (14)	1 (8.3)
Pain in extremity	四肢痛	5 (11)	3 (11)	0	2 (5.3)	4 (19)	1 (8.3)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	5 (11)	3 (11)	0	1 (2.6)	3 (14)	0

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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

Events are sorted by descending order of frequency for all subjects in the cabozantinib arm.

From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.

a There was 1 A031203 subject ≥85 years old at baseline (sunitinib arm). This subject is not summarized in this table.

b Solicited events in Study A031203.

Source: A031203 SCS Table 2.3

表 2.7.4.5-9　年齢別の ETM（A031203 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=78			Sunitinib N=72		
ETM		<65 (N=44) n (%)	65 to <75 (N=27) n (%)	75 to <85 (N=7) n (%)	<65 (N=38) n (%)	65 to <75 (N=21) n (%)	75 to <85[a] (N=12) n (%)
GI perforation	消化管穿孔	1 (2.3)	1 (3.7)	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）	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0
Arterial thrombotic events	動脈血栓性イベント	0	0	0	2 (5.3)	1 (4.8)	1 (8.3)
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 (2.3)	0	0	0	0	1 (8.3)
Embolism[b]	塞栓症	3 (6.8)[c]	5 (19)[c]	1 (14)	0	1 (4.8)	0
Wound complications	創傷治癒合併症	0	0	0	0	0	1 (8.3)
Hypertension[d]	高血圧	34 (77)	14 (52)	4 (57)	16 (42)	9 (43)	7 (58)
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	0	0	0	0
PPES[d]	PPES	23 (52)	10 (37)	0	13 (34)	9 (43)	2 (17)
Proteinuria	蛋白尿	2 (4.5)	1 (3.7)	2 (29)	3 (7.9)	6 (29)	1 (8.3)
RPLS	RPLS	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea[d]	下痢	33 (75)	19 (70)	5 (71)	17 (45)	15 (71)	7 (58)
QT prolongation[d]	QT 延長	0	3 (11)	0	3 (7.9)	1 (4.8)	1 (8.3)

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 if the subject reported one or more events.

From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.

a There was 1 A031203 subject ≥85 years old at baseline (sunitinib arm). This subject is not summarized in this table.

b Events of embolism (PT) included pulmonary embolism, deep vein thrombosis, stroke, thrombosis of the axillary artery, or thrombosis of the left internal carotid artery.

c In addition to the subjects summarized under the PT embolism, two additional cabozantinib subjects with pulmonary embolism were identified. One subject aged 65 to <75 years had an uncoded related Grade 3 AE (nonserious) described in verbatim text as 'pulmonary embolism' (subject [redacted]). One subject aged <65 years 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).

d These ETMs for Study A031203 included solicited events.

Source: A031203 SCS Table 2.3、Table 3.4、Table 3.9

EMA の勧告に従い要約した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（年齢別、本剤群のみ）を表 2.7.4.5-10 に示した。本表には、高齢者（65～74 歳、75～84 歳）で発現割合が高かったアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び低カルシウム血症の事象を含めた。

治験薬との因果関係が否定できない Grade 4 又は Grade 5 の低カルシウム血症は、いずれの投与群でも認められなかった（A031203 試験　総括報告書 Table 14.3.1.6.2 参照）。

65～74 歳の 1 例は、Grade 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.4.5-10　年齢別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（A031203 試験：Safety population）

	Cabozantinib N=78		
MedDRA Terms	<65 (N=44)	65 to <75 (N=27)	75 to <85 (N=7)
Number of events, n			
Total Related AEs[a]	1738	1197	283
Total Related SAEs	28	31	10
Fatal	1	2	0
Hospitalization	9	18	6
Life-threatening	0	0	0
Disability	0	0	0
Medically significant	19	16	4
Subject Incidence, n (%)[b]			
Drug Withdrawal (SMQ)	0	0	0
Psychiatric Disorders (SOC)	5 (11.4)	5 (18.5)	3 (42.9)
Nervous System Disorders (SOC)	24 (54.5)	17 (63.0)	5 (71.4)
Accidents and Injuries (SMQ)	1 (2.3)	3 (11.1)	2 (28.6)
Cardiac Disorders (SOC)	2 (4.5)	2 (7.4)	0
Vascular Disorders (SOC)	34 (77.3)	17 (63.0)	4 (57.1)
Cerebrovascular Disorders (SMQ)	2 (4.5)	1 (3.7)	0
Infections and Infestations (SOC)	7 (15.9)	5 (18.5)	1 (14.3)
Quality of Life Decreased (PT)	0	0	0
Anticholinergic Syndrome (SMQ)	7 (15.9)	8 (29.6)	3 (42.9)
Sum of Postural Hypotension, Falls, Blackouts, Syncope, Dizziness, Ataxia, Fractures (PTs)	9 (20.5)	10 (37.0)	4 (57.1)
Aspartate aminotransferase increased (PT)	22 (50)	19 (70)	6 (86)
Alanine aminotransferase increased (PT)	20 (45)	17 (63)	5 (71)
Hypocalcaemia (PT)	3 (6.8)	7 (26)	3 (43)

Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SAE=serious adverse event; SMQ=standard MedDRA query; SOC=system organ class.

From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.

a These data represent an over-estimate of related AE episodes because a unique record is documented for every change in severity grade, up or down, even within a single AE episode.

b Each subject is counted only once at each level of summarization.

Source: A031203 SCS Table 2.1、Table 9.100

2.7.4.5.1.3 人種（海外の RCC 患者を対象とした試験）

（1）XL184-308 試験

大部分の被験者（本剤群 82%、エベロリムス群 80%）が白人であった（表 2.7.4.1-10 参照）。他の人種の被験者が少なかったため、人種別の安全性について意味のある結論は得られなかった。利用可能なデータからは、人種間で安全性に違いは認められなかった。

（2）A031203 試験

大部分の被験者（本剤群 88%、スニチニブ群 96%）が白人であった（表 2.7.4.1-12 参照）。他の人種の被験者が少なかったため、人種別の安全性について意味のある結論は得られなかった。

2.7.4.5.1.4 体重（海外の RCC 患者を対象とした試験）

（1）XL184-308 試験

本剤群全体で発現割合が 10%以上の有害事象（体重別）を表 2.7.4.5-11 に、本剤群で発現した ETM（体重別）を表 2.7.4.5-12 に示した。

有害事象及び ETM の発現割合に、体重別で大きな違いはなかった。