表 2.7.4.5-11 体重別の主な有害事象（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		
		<60 kg (N=35)	≥60 to ≤80 kg (N=137)	>80 kg (N=159)	<60 kg (N=31)	≥60 to ≤80 kg (N=148)	>80 kg (N=142)
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Diarrhoea	下痢	27 (77)	94 (69)	124 (78)	5 (16)	43 (29)	40 (28)
Fatigue	疲労	16 (46)	69 (50)	101 (64)	15 (48)	64 (43)	70 (49)
Nausea	悪心	18 (51)	65 (47)	83 (52)	13 (42)	38 (26)	38 (27)
Decreased appetite	食欲減退	17 (49)	71 (52)	64 (40)	12 (39)	55 (37)	42 (30)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	19 (54)	50 (36)	70 (44)	2 (6.5)	9 (6.1)	8 (5.6)
Hypertension	高血圧	14 (40)	52 (38)	56 (35)	1 (3.2)	13 (8.8)	9 (6.3)
Vomiting	嘔吐	10 (29)	42 (31)	54 (34)	5 (16)	24 (16)	16 (11)
Weight decreased	体重減少	10 (29)	46 (34)	48 (30)	4 (13)	16 (11)	20 (14)
Constipation	便秘	6 (17)	36 (26)	41 (26)	7 (23)	24 (16)	31 (22)
Dysgeusia	味覚異常	7 (20)	35 (26)	36 (23)	2 (6.5)	15 (10)	13 (9.2)
Stomatitis	口内炎	13 (37)	28 (20)	33 (21)	14 (45)	34 (23)	28 (20)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	11 (31)	22 (16)	35 (22)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
Dysphonia	発声障害	5 (14)	32 (23)	29 (18)	3 (9.7)	5 (3.4)	4 (2.8)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	12 (34)	25 (18)	27 (17)	4 (13)	32 (22)	37 (26)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (17)	24 (18)	33 (21)	4 (13)	45 (30)	43 (30)
Asthenia	無力症	9 (26)	31 (23)	22 (14)	7 (23)	28 (19)	15 (11)
Cough	咳嗽	5 (14)	26 (19)	29 (18)	9 (29)	49 (33)	49 (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	6 (17)	22 (16)	30 (19)	2 (6.5)	7 (4.7)	9 (6.3)
Anaemia	貧血	7 (20)	24 (18)	25 (16)	14 (45)	56 (38)	52 (37)
Back pain	背部痛	6 (17)	19 (14)	31 (19)	6 (19)	20 (14)	21 (15)
Abdominal pain	腹痛	3 (8.6)	30 (22)	20 (13)	6 (19)	16 (11)	10 (7.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (23)	20 (15)	25 (16)	0	7 (4.7)	12 (8.5)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	3 (8.6)	20 (15)	29 (18)	0	3 (2.0)	2 (1.4)
Rash	発疹	2 (5.7)	20 (15)	28 (18)	10 (32)	37 (25)	45 (32)
Pain in extremity	四肢痛	2 (5.7)	16 (12)	29 (18)	3 (9.7)	10 (6.8)	12 (8.5)
Muscle spasms	筋痙縮	3 (8.6)	18 (13)	21 (13)	0	7 (4.7)	8 (5.6)
Proteinuria	蛋白尿	3 (8.6)	19 (14)	19 (12)	2 (6.5)	9 (6.1)	18 (13)
Dyspepsia	消化不良	4 (11)	16 (12)	20 (13)	3 (9.7)	7 (4.7)	5 (3.5)
Arthralgia	関節痛	5 (14)	11 (8.0)	22 (14)	7 (23)	19 (13)	20 (14)
Hypokalaemia	低カリウム血症	4 (11)	18 (13)	16 (10)	1 (3.2)	10 (6.8)	10 (7.0)
Dry skin	皮膚乾燥	4 (11)	16 (12)	17 (11)	2 (6.5)	19 (13)	11 (7.7)
Headache	頭痛	3 (8.6)	18 (13)	16 (10)	4 (13)	17 (11)	17 (12)
Dizziness	浮動性めまい	3 (8.6)	9 (6.6)	24 (15)	2 (6.5)	8 (5.4)	10 (7.0)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	2 (5.7)	13 (9.5)	18 (11)	0	10 (6.8)	9 (6.3)

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 8.5

表 2.7.4.5-12　体重別の ETM（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		
ETM		<60 kg (N=35) n (%)	≥60 to ≤80 kg (N=137) n (%)	>80 kg (N=159) n (%)
GI perforation	消化管穿孔	0	2 (1.5)	1 (0.6)
Fistula	瘻孔	0	1 (0.7)	3 (1.9)
Abscess–all	膿瘍（すべて）	1 (2.9)	3 (2.2)	3 (1.9)
Intra-abdominal and pelvic abscess	腹腔内及び骨盤膿瘍	0	2 (1.5)	2 (1.3)
Haemorrhage (≥Grade 3)	出血性イベント（Grade 3 以上）	1 (2.9)	3 (2.2)	3 (1.9)
Arterial thrombotic events	動脈血栓性イベント	0	1 (0.7)	2 (1.3)
Venous and mixed/unspecified thrombotic events	静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント	3 (8.6)	9 (6.6)	12 (7.5)
Wound complications	創傷治癒合併症	0	4 (2.9)	4 (2.5)
Hypertension	高血圧	14 (40)	56 (41)	58 (36)
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	2 (1.3)
PPES	PPES	19 (54)	50 (36)	70 (44)
Proteinuria	蛋白尿	3 (8.6)	19 (14)	19 (12)
RPLS	RPLS	0	0	0
Diarrhoea	下痢	27 (77)	94 (69)	124 (78)
QT prolongation	QT 延長	1 (2.9)	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.
Source: XL184-308 SCS Table 8.13

（2）A031203 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 2.7.4.5-13 に、ETM（体重別）を表 2.7.4.5-14 に示した。

体重 60 kg 未満の被験者が少なかったため（本剤群 3 例、スニチニブ群 8 例）、体重別の安全性について意味のある結論は得られなかった。

表 2.7.4.5-13　体重別の主な有害事象（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		
		<60 kg (N=3)	≥60 to ≤80 kg (N=18)	>80 kg (N=57)	<60 kg (N=8)	≥60 to ≤80 kg (N=18)	>80 kg (N=46)
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Diarrhoea[a]	下痢	3 (100)	12 (67)	42 (74)	2 (25)	9 (50)	28 (61)
Hypertension[a]	高血圧	3 (100)	10 (56)	39 (68)	2 (25)	9 (50)	21 (46)
Fatigue[a]	疲労	2 (67)	11 (61)	37 (65)	6 (75)	11 (61)	32 (70)
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	2 (67)	11 (61)	34 (60)	3 (38)	6 (33)	13 (28)
Alanine aminotransferase increased[a]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (67)	9 (50)	32 (56)	1 (13)	5 (28)	14 (30)
Decreased appetite	食欲減退	2 (67)	11 (61)	24 (42)	0	7 (39)	16 (35)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome[a]	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (67)	4 (22)	27 (47)	2 (25)	4 (22)	18 (39)
Dysgeusia	味覚異常	2 (67)	6 (33)	24 (42)	1 (13)	4 (22)	16 (35)
Platelet count decreased[a]	血小板数減少	0	7 (39)	23 (40)	4 (50)	8 (44)	32 (70)
Stomatitis	口内炎	0	6 (33)	23 (40)	1 (13)	5 (28)	15 (33)
Anaemia	貧血	0	6 (33)	20 (35)	3 (38)	9 (50)	21 (46)
Nausea	悪心	0	7 (39)	18 (32)	2 (25)	8 (44)	18 (39)
Weight decreased	体重減少	1 (33)	5 (28)	19 (33)	0	4 (22)	8 (17)
Dyspepsia	消化不良	0	6 (33)	15 (26)	0	2 (11)	10 (22)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	19 (33)	0	2 (11)	13 (28)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0	3 (17)	15 (26)	0	2 (11)	10 (22)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (33)	5 (28)	12 (21)	0	0	4 (8.7)
Vomiting	嘔吐	0	5 (28)	13 (23)	1 (13)	4 (22)	11 (24)
Dizziness	浮動性めまい	0	5 (28)	12 (21)	1 (13)	2 (11)	13 (28)
Dysphonia	発声障害	0	6 (33)	11 (19)	0	1 (5.6)	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (33)	2 (11)	14 (25)	1 (13)	0	7 (15)
Hyperglycaemia	高血糖	0	2 (11)	14 (25)	0	3 (17)	8 (17)
Dry mouth	口内乾燥	0	6 (33)	9 (16)	1 (13)	3 (17)	5 (11)
Dry skin	皮膚乾燥	0	5 (28)	10 (18)	1 (13)	1 (5.6)	4 (8.7)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	3 (17)	12 (21)	3 (38)	1 (5.6)	8 (17)
Alopecia	脱毛症	2 (67)	2 (11)	10 (18)	1 (13)	1 (5.6)	0
Constipation	便秘	0	5 (28)	9 (16)	1 (13)	3 (17)	7 (15)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (33)	3 (17)	10 (18)	2 (25)	0	9 (20)
Dyspnoea	呼吸困難	0	6 (33)	7 (12)	1 (13)	2 (11)	11 (24)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (33)	3 (17)	8 (14)	0	1 (5.6)	1 (2.2)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	2 (11)	10 (18)	0	0	5 (11)
Neutrophil count decreased[a]	好中球数減少	0	4 (22)	8 (14)	5 (63)	3 (17)	17 (37)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	3 (17)	9 (16)	0	0	9 (20)
Blood bilirubin increased[a]	血中ビリルビン増加	1 (33)	4 (22)	6 (11)	1 (13)	0	4 (8.7)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	5 (28)	6 (11)	3 (38)	2 (11)	11 (24)
Abdominal pain	腹痛	0	4 (22)	6 (11)	1 (13)	2 (11)	5 (11)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	3 (17)	7 (12)	2 (25)	3 (17)	4 (8.7)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	2 (11)	8 (14)	2 (25)	3 (17)	8 (17)
Pain	疼痛	0	5 (28)	5 (8.8)	0	0	4 (8.7)
Cough	咳嗽	0	3 (17)	6 (11)	0	3 (17)	2 (4.3)

表 2.7.4.5-13 体重別の主な有害事象（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		
		<60 kg (N=3)	≥60 to ≤80 kg (N=18)	>80 kg (N=57)	<60 kg (N=8)	≥60 to ≤80 kg (N=18)	>80 kg (N=46)
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Dehydration	脱水	0	3 (17)	6 (11)	1 (13)	1 (5.6)	5 (11)
Embolism	塞栓症	0	2 (11)	7 (12)	0	0	1 (2.2)
Headache	頭痛	0	1 (5.6)	8 (14)	0	2 (11)	10 (22)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	4 (22)	5 (8.8)	3 (38)	6 (33)	16 (35)
Arthralgia	関節痛	0	3 (17)	5 (8.8)	0	2 (11)	3 (6.5)
Back pain	背部痛	0	1 (5.6)	7 (12)	0	1 (5.6)	3 (6.5)
Epistaxis	鼻出血	0	3 (17)	5 (8.8)	0	0	3 (6.5)
Hypotension	低血圧	0	1 (5.6)	7 (12)	0	0	3 (6.5)
Insomnia	不眠症	0	4 (22)	4 (7.0)	0	0	6 (13)
Oral pain	口腔内痛	0	3 (17)	5 (8.8)	0	1 (5.6)	5 (11)
Pain in extremity	四肢痛	0	3 (17)	5 (8.8)	0	2 (11)	5 (11)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (33)	3 (17)	4 (7.0)	1 (13)	2 (11)	1 (2.2)

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 2.5

表 2.7.4.5-14　体重別の ETM（A031203 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=78			Sunitinib N=72		
ETM		<60 kg (N=3) n (%)	≥60 to ≤80 kg (N=18) n (%)	>80 kg (N=57) n (%)	<60 kg (N=8) n (%)	≥60 to ≤80 kg (N=18) n (%)	>80 kg (N=46) n (%)
GI perforation	消化管穿孔	0	1 (5.6)	1 (1.8)	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）	0	2 (2.6)	2 (2.6)	0	1 (1.4)	0
Arterial thrombotic events	動脈血栓性イベント	0	0	0	0	2 (11)	2 (4.3)
Venous and mixed/unspecified thrombotic events	静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント	0	0	1 (1.8)	1 (13)	0	0
Embolism[a]	塞栓症	0	2 (11)	7 (12)	0	0	1 (2.2)
Wound complications	創傷治癒合併症	0	0	0	0	0	1 (2.2)
Hypertension[b]	高血圧	3 (100)	10 (56)	39 (68)	2 (25)	9 (50)	21 (46)
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	0	0	0	0
PPES[b]	PPES	2 (67)	4 (22)	27 (47)	2 (25)	4 (22)	18 (39)
Proteinuria	蛋白尿	0	1 (5.6)	4 (7.0)	1 (13)	4 (22)	5 (11)
RPLS	RPLS	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea[b]	下痢	3 (100)	12 (67)	42 (74)	2 (25)	9 (50)	28 (61)
QT prolongation[b]	QT 延長	0	1 (5.6)	2 (3.5)	1 (13)	0	4 (8.7)

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=serios 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. 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).

b These ETMs for Study A031203 included solicited events.

Source: A031203 SCS Table 2.5、Table 3.6、Table 3.9

2.7.4.5.1.5 ベースライン時の ECOG PS（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（ベースライン時の ECOG PS 別）を表 2.7.4.5-15 に、本剤群で発現した ETM（ベースライン時の ECOG PS 別）を表 2.7.4.5-16 に示した。

大部分の被験者（本剤群 95%、エベロリムス群 93%）で、ベースライン時の ECOG PS が 0 又は 1 であった（表 2.7.4.1-10 参照）。入手可能なデータからは、ベースライン時の ECOG PS 別の被験者間で有害事象及び ETM の発現割合に大きな違いはなかった。

表 2.7.4.5-15　ベースライン時の ECOG PS 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	
		ECOG=0 (N=165)	ECOG≥1 (N=157)	ECOG=0 (N=152)	ECOG≥1 (N=157)
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Diarrhoea	下痢	135 (82)	103 (66)	41 (27)	43 (27)
Fatigue	疲労	88 (53)	92 (59)	63 (41)	81 (52)
Nausea	悪心	74 (45)	85 (54)	36 (24)	50 (32)
Decreased appetite	食欲減退	71 (43)	75 (48)	45 (30)	59 (38)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	73 (44)	62 (39)	12 (7.9)	6 (3.8)
Hypertension	高血圧	63 (38)	55 (35)	14 (9.2)	7 (4.5)
Vomiting	嘔吐	40 (24)	63 (40)	18 (12)	25 (16)
Weight decreased	体重減少	48 (29)	53 (34)	19 (13)	20 (13)
Constipation	便秘	35 (21)	46 (29)	23 (15)	33 (21)
Dysgeusia	味覚異常	40 (24)	35 (22)	15 (9.9)	14 (8.9)
Stomatitis	口内炎	39 (24)	34 (22)	32 (21)	42 (27)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	33 (20)	33 (21)	1 (0.7)	1 (0.6)
Dysphonia	発声障害	35 (21)	31 (20)	3 (2.0)	8 (5.1)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	28 (17)	35 (22)	36 (24)	33 (21)
Dyspnoea	呼吸困難	24 (15)	36 (23)	42 (28)	47 (30)
Asthenia	無力症	23 (14)	39 (25)	26 (17)	23 (15)
Cough	咳嗽	32 (19)	25 (16)	59 (39)	45 (29)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	32 (19)	25 (16)	9 (5.9)	9 (5.7)
Anaemia	貧血	22 (13)	33 (21)	53 (35)	66 (42)
Back pain	背部痛	27 (16)	28 (18)	26 (17)	20 (13)
Abdominal pain	腹痛	26 (16)	25 (16)	12 (7.9)	19 (12)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27 (16)	25 (16)	8 (5.3)	11 (7.0)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	27 (16)	23 (15)	3 (2.0)	2 (1.3)
Rash	発疹	29 (18)	19 (12)	48 (32)	39 (25)
Pain in extremity	四肢痛	24 (15)	21 (13)	14 (9.2)	9 (5.7)
Muscle spasms	筋痙縮	26 (16)	15 (9.6)	10 (6.6)	6 (3.8)
Proteinuria	蛋白尿	24 (15)	16 (10)	12 (7.9)	15 (9.6)
Dyspepsia	消化不良	19 (12)	21 (13)	6 (3.9)	8 (5.1)
Arthralgia	関節痛	17 (10)	20 (13)	18 (12)	25 (16)
Hypokalaemia	低カリウム血症	15 (9.1)	20 (13)	13 (8.6)	7 (4.5)
Dry skin	皮膚乾燥	20 (12)	16 (10)	19 (13)	13 (8.3)
Headache	頭痛	22 (13)	15 (9.6)	20 (13)	15 (9.6)
Dizziness	浮動性めまい	22 (13)	13 (8.3)	9 (5.9)	10 (6.4)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	17 (10)	15 (9.6)	8 (5.3)	10 (6.4)

Abbreviations: ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PS=performance status.

Subgroup analysis is based on baseline ECOG performance status data from Study XL184-308 as determined by the Investigator pre-dose on Week 1 Day 1. Nine (9) cabozantinib-treated subjects and 13 everolimus-treated subjects had a missing baseline ECOG performance status and are not summarized above.

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 8.6

表 2.7.4.5-16 ベースライン時の ECOG PS 別の ETM（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331	
		ECOG=0 (N=165)	ECOG≥1 (N=157)
ETM		n (%)	n (%)
GI perforation	消化管穿孔	1 (0.6)	2 (1.3)
Fistula	瘻孔	1 (0.6)	3 (1.9)
Abscess–all	膿瘍（すべて）	5 (3.0)	2 (1.3)
Intra-abdominal and pelvic abscess	腹腔内及び骨盤膿瘍	2 (1.2)	2 (1.3)
Haemorrhage (≥Grade 3)	出血性イベント（Grade 3 以上）	2 (1.2)	4 (2.5)
Arterial thrombotic events	動脈血栓性イベント	2 (1.2)	1 (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	13 (7.9)	11 (7.0)
Wound complications	創傷治癒合併症	3 (1.8)	5 (3.2)
Hypertension	高血圧	67 (41)	57 (36)
Osteonecrosis	骨壊死	1 (0.6)	1 (0.6)
PPES	PPES	73 (44)	62 (39)
Proteinuria	蛋白尿	24 (15)	16 (10)
RPLS	RPLS	0	0
Diarrhoea	下痢	135 (82)	103 (66)
QT prolongation	QT 延長	0	1 (0.6)

Abbreviations: ECG=electrocardiogram; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; ETM=event to monitor; GI=gastrointestinal; PPES=palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome; PS=performance status; QT=time interval in ECG reading; RPLS=reversible posterior leukoencephalopathy syndrome.
Subgroup analysis is based on baseline ECOG performance status data from Study XL184-308 as determined by the Investigator pre-dose on Week 1 Day 1. Nine cabozantinib-treated subjects had a missing baseline ECOG performance status and are not summarized above.
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 8.14

（2）A031203 試験

本剤群全体で発現割合が 10%以上の有害事象（ベースライン時の ECOG PS 別）を表 2.7.4.5-17 に、ETM（ベースライン時の ECOG PS 別）を表 2.7.4.5-18 に示した。

大部分の被験者（本剤群 87%、スニチニブ群 89%）で、ベースライン時の ECOG PS が 0 又は 1 であった（表 2.7.4.1-12 参照）。ベースライン時の ECOG PS 別の有害事象の発現割合の比較は、ベースライン時の ECOG PS が 2 の被験者が相対的に少なかった（本剤群で 10 例、スニチニブ群で 8 例）ため制限があるものの、本剤群で、ベースライン時の ECOG PS が 1 又は 2 の被験者と比較して 0 の被験者で発現割合が 20%以上高く、ECOG PS 間で一定の傾向がみられた有害事象は、高血圧〔ECOG PS 0（86%）、ECOG PS 1（50%）、ECOG PS 2（50%）、以下同順〕、疲労（75%、59%、40%）、食欲減退（53%、47%、30%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（47%、47%、10%）、消化不良（36%、25%、0%）及び低リン酸血症（39%、9.4%、10%）であった。その他の有害事象では、本剤群でベースライン時の ECOG PS 別の被験者間の発現割合に大きな違いはなかった。

ベースライン時の ECOG PS 別の ETM の発現割合の比較も、ECOG PS が 2 の被験者が相対的に少なかったことから制限があるものの、本剤群でベースライン時の ECOG PS が 1 又は 2 の被験者と比較して 0 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、本剤群でベースライン時の ECOG PS 別の被験者間の発現割合に大きな違いはなかった。

本剤群で、ベースライン時の ECOG PS が 0 の被験者と比較して 1 又は 2 の被験者で発現割合が明らかに高かった有害事象及び ETM はなかった。

表 2.7.4.5-17　ベースライン時の ECOG PS 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		
		ECOG=0 (N=36)	ECOG=1 (N=32)	ECOG=2 (N=10)	ECOG=0 (N=34)	ECOG=1 (N=30)	ECOG=2 (N=8)
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Diarrhoea[a]	下痢	28 (78)	21 (66)	8 (80)	18 (53)	16 (53)	5 (63)
Hypertension[a]	高血圧	31 (86)	16 (50)	5 (50)	19 (56)	12 (40)	1 (13)
Fatigue[a]	疲労	27 (75)	19 (59)	4 (40)	27 (79)	18 (60)	4 (50)
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	23 (64)	18 (56)	6 (60)	13 (38)	7 (23)	2 (25)
Alanine aminotransferase increased[a]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (64)	14 (44)	6 (60)	14 (41)	5 (17)	1 (13)
Decreased appetite	食欲減退	19 (53)	15 (47)	3 (30)	8 (24)	12 (40)	3 (38)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome[a]	手掌・足底発赤知覚不全症候群	17 (47)	15 (47)	1 (10)	12 (35)	11 (37)	1 (13)
Dysgeusia	味覚異常	15 (42)	16 (50)	1 (10)	12 (35)	7 (23)	2 (25)
Platelet count decreased[a]	血小板数減少	15 (42)	12 (38)	3 (30)	23 (68)	16 (53)	5 (63)
Stomatitis	口内炎	12 (33)	14 (44)	3 (30)	14 (41)	6 (20)	1 (13)
Anaemia	貧血	13 (36)	10 (31)	3 (30)	15 (44)	15 (50)	3 (38)
Nausea	悪心	10 (28)	14 (44)	1 (10)	13 (38)	12 (40)	3 (38)
Weight decreased	体重減少	11 (31)	11 (34)	3 (30)	5 (15)	7 (23)	0
Dyspepsia	消化不良	13 (36)	8 (25)	0	6 (18)	6 (20)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	11 (31)	6 (19)	2 (20)	12 (35)	1 (3.3)	2 (25)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	14 (39)	3 (9.4)	1 (10)	7 (21)	4 (13)	1 (13)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	8 (22)	9 (28)	1 (10)	3 (8.8)	1 (3.3)	0
Vomiting	嘔吐	10 (28)	6 (19)	2 (20)	9 (26)	4 (13)	3 (38)
Dizziness	浮動性めまい	9 (25)	7 (22)	1 (10)	10 (29)	4 (13)	2 (25)
Dysphonia	発声障害	6 (17)	9 (28)	2 (20)	1 (2.9)	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	10 (28)	5 (16)	2 (20)	4 (12)	3 (10)	1 (13)
Hyperglycaemia	高血糖	8 (22)	6 (19)	2 (20)	8 (24)	3 (10)	0
Dry mouth	口内乾燥	9 (25)	5 (16)	1 (10)	6 (18)	2 (6.7)	1 (13)
Dry skin	皮膚乾燥	7 (19)	6 (19)	2 (20)	5 (15)	1 (3.3)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	10 (28)	3 (9.4)	2 (20)	6 (18)	6 (20)	0
Alopecia	脱毛症	6 (17)	8 (25)	0	0	2 (6.7)	0
Constipation	便秘	7 (19)	6 (19)	1 (10)	5 (15)	4 (13)	2 (25)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	9 (25)	2 (6.3)	3 (30)	7 (21)	1 (3.3)	3 (38)
Dyspnoea	呼吸困難	5 (14)	7 (22)	1 (10)	7 (21)	6 (20)	1 (13)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	6 (17)	5 (16)	1 (10)	2 (5.9)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	7 (19)	4 (13)	1 (10)	3 (8.8)	2 (6.7)	0
Neutrophil count decreased[a]	好中球数減少	6 (17)	5 (16)	1 (10)	13 (38)	9 (30)	3 (38)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	6 (17)	5 (16)	1 (10)	6 (18)	2 (6.7)	1 (13)
Blood bilirubin increased[a]	血中ビリルビン増加	4 (11)	5 (16)	2 (20)	4 (12)	1 (3.3)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	4 (11)	5 (16)	2 (20)	8 (24)	7 (23)	1 (13)
Abdominal pain	腹痛	4 (11)	5 (16)	1 (10)	3 (8.8)	4 (13)	1 (13)

表 2.7.4.5-17　ベースライン時の ECOG PS 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		
		ECOG=0 (N=36)	ECOG=1 (N=32)	ECOG=2 (N=10)	ECOG=0 (N=34)	ECOG=1 (N=30)	ECOG=2 (N=8)
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	4 (11)	4 (13)	2 (20)	5 (15)	4 (13)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	7 (19)	2 (6.3)	1 (10)	5 (15)	7 (23)	1 (13)
Pain	疼痛	3 (8.3)	6 (19)	1 (10)	4 (12)	0	0
Cough	咳嗽	6 (17)	2 (6.3)	1 (10)	4 (12)	1 (3.3)	0
Dehydration	脱水	4 (11)	2 (6.3)	3 (30)	4 (12)	2 (6.7)	1 (13)
Embolism	塞栓症	4 (11)	5 (16)	0	0	0	1 (13)
Headache	頭痛	4 (11)	4 (13)	1 (10)	10 (29)	2 (6.7)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	4 (11)	4 (13)	1 (10)	14 (41)	9 (30)	2 (25)
Arthralgia	関節痛	4 (11)	4 (13)	0	5 (15)	0	0
Back pain	背部痛	2 (5.6)	4 (13)	2 (20)	2 (5.9)	1 (3.3)	1 (13)
Epistaxis	鼻出血	3 (8.3)	5 (16)	0	2 (5.9)	0	1 (13)
Hypotension	低血圧	6 (17)	2 (6.3)	0	2 (5.9)	1 (3.3)	0
Insomnia	不眠症	5 (14)	1 (3.1)	2 (20)	3 (8.8)	2 (6.7)	1 (13)
Oral pain	口腔内痛	3 (8.3)	4 (13)	1 (10)	4 (12)	2 (6.7)	0
Pain in extremity	四肢痛	4 (11)	4 (13)	0	2 (5.9)	3 (10)	2 (25)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	2 (5.6)	5 (16)	1 (10)	2 (5.9)	2 (6.7)	0

Abbreviations: ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PS=performance status.

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 2.6

表 2.7.4.5-18　ベースライン時の ECOG PS 別の ETM（A031203 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=78			Sunitinib N=72		
ETM		ECOG=0 (N=36) n (%)	ECOG=1 (N=32) n (%)	ECOG=2 (N=10) n (%)	ECOG=0 (N=34) n (%)	ECOG=1 (N=30) n (%)	ECOG=2 (N=8) n (%)
GI perforation	消化管穿孔	1 (2.8)	1 (3.1)	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）	0	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.4)	0	0
Arterial thrombotic events	動脈血栓性イベント	0	0	0	2 (5.9)	2 (6.7)	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	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0	0
Embolism[a]	塞栓症	4 (11)	5 (16)	0	0	0	1 (13)
Wound complications	創傷治癒合併症	0	0	0	1 (2.9)	0	0
Hypertension[b]	高血圧	31 (86)	16 (50)	5 (50)	19 (56)	12 (40)	1 (13)
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	0	0	0	0
PPES[b]	PPES	17 (47)	15 (47)	1 (10)	12 (35)	11 (37)	1 (13)
Proteinuria	蛋白尿	3 (8.3)	1 (3.1)	1 (10)	3 (8.8)	6 (20)	1 (13)
RPLS	RPLS	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea[b]	下痢	28 (78)	21 (66)	8 (80)	18 (53)	16 (53)	5 (63)
QT prolongation[b]	QT 延長	2 (5.6)	1 (3.1)	0	1 (2.9)	3 (10)	1 (13)

Abbreviations: AE=adverse event; ECG=electrocardiogram; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; ETM=event to monitor; GI=gastrointestinal; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PPES=palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome; PS=performance status; 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.

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

b These ETMs for Study A031203 included solicited events.

Source: A031203 SCS Table 2.6、Table 3.7、Table 3.9

2.7.4.5.1.6 特別な患者集団を対象とした試験

（1）肝機能障害（XL184-003 試験）

本剤の 60 mg カプセル剤の単回経口投与後の曝露量（AUC_{0-inf}）は、肝機能正常被験者と比較して、軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者でそれぞれ 81%及び 63%増加した（2.7.6.6.3 項参照）。

（2）腎機能障害（XL184-017 試験）

カボザンチニブの血漿中濃度の幾何平均値の比に基づき算出した C_{max} 及び AUC（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は、腎機能正常被験者と比較して、軽度腎機能障害を有する被験者でそれぞ

れ 19%及び 30%高かった。カボザンチニブの C_{max} 及び AUC（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）はいずれも、中等度腎機能障害を有する被験者と腎機能正常被験者で同程度であった（群間差はそれぞれ 3%未満及び 7%未満）。軽度又は中等度腎機能障害を有する被験者と腎機能正常被験者の AUC_{0-inf} の比の 90%CI 上限値は、200%未満であった（2.7.6.7.3 項参照）。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 抗がん剤による前治療数（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（抗がん剤による前治療数別）を表 2.7.4.5-19 に、本剤群で発現した ETM（抗がん剤による前治療数別）を表 2.7.4.5-20 に示した。

有害事象及び ETM の発現割合に、抗がん剤による前治療数別で大きな違いはなかった。

表 2.7.4.5-19 抗がん剤による前治療数別の主な有害事象（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		
		1 (N=205)	2 (N=80)	≥3 (N=45)	1 (N=179)	2 (N=92)	≥3 (N=50)
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Diarrhoea	下痢	150 (73)	65 (81)	29 (64)	54 (30)	23 (25)	12 (24)
Fatigue	疲労	114 (56)	43 (54)	29 (64)	86 (48)	37 (40)	27 (54)
Nausea	悪心	100 (49)	42 (53)	23 (51)	55 (31)	19 (21)	15 (30)
Decreased appetite	食欲減退	98 (48)	37 (46)	16 (36)	72 (40)	22 (24)	15 (30)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	87 (42)	36 (45)	15 (33)	11 (6.1)	4 (4.3)	4 (8.0)
Hypertension	高血圧	80 (39)	29 (36)	13 (29)	13 (7.3)	6 (6.5)	4 (8.0)
Vomiting	嘔吐	65 (32)	29 (36)	12 (27)	27 (15)	10 (11)	7 (14)
Weight decreased	体重減少	65 (32)	23 (29)	16 (36)	22 (12)	10 (11)	8 (16)
Constipation	便秘	56 (27)	17 (21)	10 (22)	27 (15)	23 (25)	11 (22)
Dysgeusia	味覚異常	48 (23)	20 (25)	10 (22)	18 (10)	8 (8.7)	4 (8.0)
Stomatitis	口内炎	45 (22)	20 (25)	9 (20)	39 (22)	22 (24)	16 (32)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	37 (18)	21 (26)	10 (22)	1 (0.6)	0	1 (2.0)
Dysphonia	発声障害	41 (20)	17 (21)	7 (16)	7 (3.9)	4 (4.3)	1 (2.0)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	38 (19)	18 (23)	8 (18)	43 (24)	20 (22)	10 (20)
Dyspnoea	呼吸困難	41 (20)	14 (18)	8 (18)	51 (28)	28 (30)	12 (24)
Asthenia	無力症	37 (18)	19 (24)	5 (11)	32 (18)	14 (15)	4 (8.0)
Cough	咳嗽	37 (18)	14 (18)	9 (20)	61 (34)	26 (28)	20 (40)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30 (15)	21 (26)	7 (16)	8 (4.5)	8 (8.7)	2 (4.0)
Anaemia	貧血	35 (17)	11 (14)	10 (22)	62 (35)	37 (40)	23 (46)
Back pain	背部痛	34 (17)	15 (19)	7 (16)	24 (13)	16 (17)	7 (14)
Abdominal pain	腹痛	35 (17)	13 (16)	4 (8.9)	15 (8.4)	14 (15)	2 (4.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27 (13)	19 (24)	7 (16)	11 (6.1)	5 (5.4)	3 (6.0)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	31 (15)	11 (14)	10 (22)	3 (1.7)	2 (2.2)	0
Rash	発疹	38 (19)	8 (10)	4 (8.9)	59 (33)	22 (24)	11 (22)
Pain in extremity	四肢痛	28 (14)	14 (18)	5 (11)	12 (6.7)	10 (11)	3 (6.0)
Muscle spasms	筋痙縮	29 (14)	9 (11)	4 (8.9)	10 (5.6)	3 (3.3)	3 (6.0)
Proteinuria	蛋白尿	25 (12)	9 (11)	7 (16)	22 (12)	5 (5.4)	3 (6.0)
Dyspepsia	消化不良	25 (12)	12 (15)	3 (6.7)	12 (6.7)	2 (2.2)	1 (2.0)
Arthralgia	関節痛	18 (8.8)	14 (18)	5 (11)	24 (13)	12 (13)	10 (20)
Hypokalaemia	低カリウム血症	22 (11)	10 (13)	6 (13)	13 (7.3)	6 (6.5)	3 (6.0)
Dry skin	皮膚乾燥	23 (11)	8 (10)	6 (13)	15 (8.4)	13 (14)	4 (8.0)
Headache	頭痛	17 (8.3)	11 (14)	9 (20)	23 (13)	13 (14)	3 (6.0)
Dizziness	浮動性めまい	21 (10)	7 (8.8)	8 (18)	13 (7.3)	5 (5.4)	3 (6.0)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	20 (9.8)	7 (8.8)	6 (13)	10 (5.6)	7 (7.6)	2 (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.

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 8.4

表 2.7.4.5-20 抗がん剤による前治療数別の ETM（XL184-308 試験：Safety population）

		Cabozantinib N=331		
ETM		1 (N=205) n (%)	2 (N=80) n (%)	≥3 (N=45) n (%)
GI perforation	消化管穿孔	1 (0.5)	1 (1.3)	1 (2.2)
Fistula	瘻孔	4 (2.0)	0	0
Abscess–all	膿瘍（すべて）	5 (2.4)	1 (1.3)	1 (2.2)
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）	5 (2.4)	1 (1.3)	1 (2.2)
Arterial thrombotic events	動脈血栓性イベント	1 (0.5)	1 (1.3)	1(2.2)
Venous and mixed/unspecified thrombotic events	静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント	15 (7.3)	4 (5.0)	5 (11)
Wound complications	創傷治癒合併症	5 (2.4)	2 (2.5)	1 (2.2)
Hypertension	高血圧	81 (40)	32 (40)	15 (33)
Osteonecrosis	骨壊死	2 (1.0)	0	0
PPES	PPES	87 (42)	36 (45)	15 (33)
Proteinuria	蛋白尿	25 (12)	9 (11)	7 (16)
RPLS	RPLS	0	0	0
Diarrhoea	下痢	150 (73)	65 (81)	29 (64)
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.
Source: XL184-308 SCS Table 8.12

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用に関する臨床薬理試験の要約を表 2.7.4.5-21 に示した（詳細な結果は 2.7.2.2.8 項を参照）。

XL184-006 試験では、強いチトクローム P450（CYP）3A4 誘導剤であるリファンピシン 600 mg の連日投与が本剤単回投与時の薬物動態に及ぼす影響について検討した。XL184-007 試験では、強い CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 400 mg の反復投与が本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討した。その結果、リファンピシン及びケトコナゾールは、カボザンチニブの血漿中曝露量をそれぞれ減少及び増加させた。

XL184-008 試験では、本剤の 100 mg/日以上の連日投与による曝露が CYP2C8 の基質であるロシグリタゾン 4 mg の単回投与時の薬物動態に及ぼす影響について検討した。その結果、本剤は CYP2C8 の基質であるロシグリタゾンの血漿中曝露量に影響を及ぼさなかった。

XL184-018 試験では、プロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾール 40 mg が本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討した。その結果、エソメプラゾールは本剤の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

表 2.7.4.5-21　薬物相互作用に関する臨床薬理試験の要約

試験番号	対象（登録例数）	結果
XL184-006	健康成人 （28 例）	CYP3A4 の強い誘導剤であるリファンピシンの併用投与時のカボザンチニブの血漿中曝露量は、本剤の単独投与時と比べて 76%～77%減少した。したがって、本剤を CYP3A4 の強い誘導剤と併用すると、カボザンチニブの全身曝露量が減少することが予測される。
XL184-007	健康成人 （28 例）	CYP3A4 の強い阻害剤であるケトコナゾールの併用投与時のカボザンチニブの血漿中曝露量は、本剤の単独投与時と比べて 34%～38%増加した。したがって、本剤を CYP3A4 の強い阻害剤と併用すると、カボザンチニブの全身曝露量が増加することが予測される。
XL184-008	RCC 又は DTC 患者 （40 例）	本剤の連日投与は、CYP2C8 の基質であるロシグリタゾンの血漿中曝露量に影響を及ぼさなかった。CYP2C8 は *in vitro* でカボザンチニブによる阻害を最も受けるアイソザイムである。
XL184-018	健康成人 （22 例）	本剤の単独投与に対するエソメプラゾールの併用投与の幾何平均の比の 90%CI は、C_{max} ではわずかに逸脱（上限値:125.1%）したが、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ では 80%～125%の範囲内であった。エソメプラゾールの併用投与時、カボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータに有意な低下はみられなかった。

$AUC_{0\text{-}inf}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}t}$：0 から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、CI：信頼区間、C_{max}：最高血漿中濃度（実測値）、CYP：チトクローム P450、DTC：分化型甲状腺癌、RCC：腎細胞癌

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本申請時点で妊婦及び授乳婦を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。妊娠中及び授乳中の女性に本剤を投与した臨床データはなく、本剤の乳汁中への排泄については不明である。したがって、RCC 患者を対象とした試験（XL184-308 試験、A031203 試験、Cabozantinib-2001 試験）では、女性被験者に対しスクリーニング時に妊娠検査を実施し、結果が陽性の場合は試験の登録対象から除外した。授乳中の女性についても同様に登録対象から除外した。また、被験者及びそのパートナーは試験期間中及び治験薬の最終投与から 4 ヵ月後までの間、医学的に有効な避妊法を実施することを規定した。本申請時点で、RCC 患者を対象とした試験のいずれでも妊娠は報告されていない。

なお、MTC 患者を対象とした XL184-301 試験では、男性被験者のパートナーに妊娠が報告されている。当該パートナーの妊娠中に合併症は認められず、妊娠 40 週時に男児を出産した。男児に先天性形成不全及びその他の医学的な問題は認められなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤の過量投与を受けた被験者に関するデータは限られており、本剤の開始用量を 60 mg とした第 3 相試験での過量投与例はごく少数であった。RCC 患者を対象とした試験（XL184-308 試験、A031203 試験、Cabozantinib-2001 試験）では、XL184-308 試験で本剤群の 1 例が投与開始後の 5 日間、1 日用量を 180 mg として服用した。本過量投与例では、過量投与後 30 日以内の本剤との因果関係が否定できない有害事象及び重篤な有害事象は報告されなかった。上記の 1 例を除き、本申請時点で、RCC 患者を対象とした試験で過量投与例は報告されていない。

なお、RCC 患者 25 例が含まれた XL184-008 試験では本剤の開始用量を 140 mg として投与した。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤と同種の薬物で依存性を引き起こす傾向を示すエビデンスはなく、予測される乱用のリスクはない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に及ぼす本剤の影響を評価するための試験は実施していない。しかし、患者が疲労及び無力症を発現する可能性を考慮すると、自動車運転及び機械操作に対する本剤の影響は否定できない。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は、カプセル剤として 2012 年 11 月に米国、2014 年 3 月に欧州（中央審査方式）にて、錠剤として 2016 年 4 月に米国、2016 年 9 月に欧州（中央審査方式）にて製造販売承認を取得した。

2018 年 11 月現在約 40 の国と地域で承認されている。最新の定期的安全性最新報告（PSUR）（調査単位期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）における製造販売後の出荷数量に基づく推定曝露は、両剤型あわせて 15,763 例であった。

当該調査単位期間中に新たな特定されたリスク及び潜在的なリスクは認められなかった。当該調査単位期間中に得られた情報は、本剤の既知の安全性プロファイルと一致しており、現在のリスク最小化活動は適切で、本剤のベネフィット・リスクバランスは良好であるという結論を支持するものであった。

2.7.4.7 参考文献

[1] Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T, McFadden E, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55.

[2] Eskens FA, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; a review. Eur J Cancer. 2006;42(18):3127-39.

[3] Walraven M, Witteveen PO, Lolkema MP, van Hillegersberg R, Voest EE, Verheul HM. Antiangiogenic tyrosine kinase inhibition related gastrointestinal perforations: a case report and literature review. Angiogenesis. 2011;14(2):135-41.

[4] Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. Br J Cancer. 2007;96(12):1788-95.

[5] Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. Nat Rev Cancer. 2007;7(6):475-85.

[6] Hesser BA, Liang XH, Camenisch G, Yang S, Lewin DA, Scheller R, et al. Down syndrome critical region protein 1 (DSCR1), a novel VEGF target gene that regulates expression of inflammatory markers on activated endothlieal cells. Blood. 2004;104(1):149-58.

[7] Yamashita J, McCauley LK, Van Poznak C. Updates on osteonecrosis of the jaw. Curr Opin Support Palliat Care. 2010;4(3):200-6.

[8] Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. EJC Suppl. 2013;11(2):172-91.

[9] Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med. 1996;334(8):494-500.

[10] Pinto D, Kernan W, Hoffman J, Ibrahim M, Bastos B. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome Secondary to Bevacizumab: A Case Report. J Hematol Oncol Pharm. 2011;1(2):10-14.

[11] Marra A, Vargas M, Striano P, Del Guercio L, Buonanno P, Servillo G. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses. Med Hypotheses. 2014;82(5):619-22.

[12] Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD, Sonpavde G, Choueiri TK. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Br J Cancer. 2015;112(2):296-305.

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

[14] Bailey EB, Tantravahi SK, Poole A, Agarwal AM, Straubhar AM, Batten JA, et al. Correlation of degree of hypothyroidism with survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Clin Genitourin Cancer. 2015;13(3):e131-7.

[15] Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Oncologist. 2007;12(1):20-37.

[16] U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. Silver Spring, MD. July 2009. p 28.

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

[18] Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. Ann Oncol. 2014;25(8):1603-8.

2.7.4.8 付録

2.7.4.8.1 治験薬の用量調整

表 2.7.4.8-1 有害事象による本剤の減量（XL184-308 試験：Safety population）

	Cabozantinib N=331
Subjects treated, n (%)	331 (100.0)
Subjects with any dose reduction resulting from AE[a], n (%)	211 (63.7)
Received dose level, n (%)[b]	
Assigned dose level (60 mg)	331 (100.0)
First dose-level reduction (40 mg) resulting from AE	204 (61.6)
Second dose-level reduction (20 mg) resulting from AE	81 (24.5)
Lowest dose level received (excluding dose interruptions)[b], n (%)	
Assigned dose level (60 mg)	120 (36.3)
First-level dose reduction (40 mg) resulting from AE	128 (38.7)
Second-level dose reduction (20 mg) resulting from AE	82 (24.8)
Last dose level received (excluding dose interruptions), n (%)	
60 mg	133 (40.2)
40 mg	131 (39.6)
20 mg	66 (19.9)
Other dose level >0[c]	1 (0.3)
Last dose level received (including dose interruptions), n (%)	
60 mg	87 (26.3)
40 mg	79 (23.9)
20 mg	46 (13.9)
0 mg	119 (36.0)
Other dose level >0	0
Median (range) time (days) on treatment at:[d]	
More than 0 mg	
Assigned dose level (60 mg)	73.0 (3-873)
First dose-level reduction (40 mg), resulting from AE	108.0 (1-961)
Second dose-level reduction (20 mg), resulting from AE	122.0 (1-765)
0 mg	6.0 (1-182)
Median (range) time to first dose reduction resulting from AE (days)[d, e]	57.0 (10-607)
Median (range) time to second dose reduction resulting from AE (days)[d, e]	102.0 (29-1101)

Abbreviations: AE=adverse event; CRF=case report form; qd=once daily.

a Each subject is only counted once even though multiple dose reductions may have occurred.

b Includes dosing records for which the prior interval ended due to 'AE' or 'Treatment resumed/re-escalated.' Excludes dosing records for which the prior interval ended due to 'Subject noncompliance other than AE' or 'Site error' or 'Other.'

c Subject [redacted] was to take cabozantinib at a dose of 20 mg every other day (shown as 10 mg qd in the CRFs).

d Time on treatment=sum of total days subject actually received the specified dose level; all subjects who received treatment at that dose level are included. Dose interruptions are excluded from calculations for nonzero doses.

e Dosing records were excluded where the dose was zero or was higher than the most recent prior nonzero dose. Time to dose reduction is the arithmetic median among subjects with a dose reduction (or with a second dose reduction) from first dose until first (or second) dose reduction.

Source: XL184-308 試験 総括報告書補遺 2 Table 11

表 2.7.4.8-2　有害事象によるエベロリムスの減量（XL184-308 試験：Safety population）

	Everolimus N=322
Subjects treated, n (%)	322 (100.0)
Subjects with any dose reduction resulting from AE, n (%)[a]	80 (24.8)
Received dose level, n (%)	
10 mg (protocol-assigned dose level)	322 (100.0)
7.5 mg[b]	6 (1.9)
5 mg resulting from AE[c]	78 (24.2)
2.5 mg resulting from AE[c]	6 (1.9)
Median (range) time (days) on treatment at:[d]	
More than 0 mg (excluding dose interruptions)	
10 mg (protocol-assigned dose level)	84.0 (5-935)
7.5 mg	56.5 (14-194)
5 mg	49.0 (2-890)
2.5 mg	100.5 (3-408)
0 mg	8.0 (1-81)
Median (range) time to first dose reduction resulting from AE (days)[c, e]	62.5 (12-479)
Median (range) time to second dose reduction resulting from AE (days)[c, e]	88.5 (63-148)

Abbreviation: AE=adverse event.

a Each subject is only counted once even though multiple dose reductions may have occurred.

b Some everolimus-treated subjects who were dose reduced to 5 mg daily were re-escalated to 7.5 mg daily per investigator decision.

c Includes dosing records for which the prior interval ended due to 'AE' or 'Treatment resumed/re-escalated.' Excludes dosing records for which the prior interval ended due to 'Subject noncompliance other than AE' or 'Site error' or 'Other.'

d Time on treatment=sum of total days subject actually received the specified dose level; all subjects who received treatment at that dose level are included. Dose interruptions are excluded from calculations for nonzero doses.

e Dosing records were excluded where the dose was zero or was higher than the most recent prior nonzero dose. Time to dose reduction is the arithmetic median among subjects with a dose reduction (or with a second dose reduction) from first dose until first (or second) dose reduction.

Source: XL184-308 試験　総括報告書補遺 2 Table 12

表 2.7.4.8-3　有害事象による治験薬の休薬（XL184-308 試験：Safety population）

	Cabozantinib N=331	Everolimus N=322
Subjects with[a]		
Any interruption due to AE, n (%)	245 (74)	195 (61)
Interruption ≥7 days due to AE, n (%)	211 (64)	166 (52)
Interruption ≥14 days due to AE, n (%)	149 (45)	111 (34)
Interruption ≥21 days due to AE, n (%)	94 (28)	59 (18)
Number of interruptions due to AE		
n	245	195
Mean (SD)	3.1 (3.50)	1.8 (1.65)
Median (range)	2.0 (1-26)	1.0 (1-15)
Duration of interruption due to AE (days)[b]		
n	766	346
Mean (SD)	12.0 (15.38)	13.2 (11.17)
Median (range)	7.0 (1-182)	9.0 (1-81)
Median (range) time (days) to first[c]		
Interruption due to AE	42.0 (2-794)	50.0 (5-878)
Interruption ≥7 days due to AE	43.0 (8-794)	54.0 (10-878)
Interruption ≥14 days due to AE	52.0 (13-794)	57.5 (13-648)
Interruption ≥21 days due to AE	74.0 (15-794)	72.0 (15-389)
Median (range) time (days) to second[c]		
Interruption due to AE	112.0 (4-851)	113.0 (7-788)
Interruption ≥7 days due to AE	115.0 (22-729)	121.0 (18-788)
Interruption ≥14 days due to AE	125.0 (22-589)	134.5 (38-788)
Interruption ≥21 days due to AE	135.0 (25-519)	137.0 (38-557)

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

a Subjects may appear in more than one category of duration of interruption.

b Duration of dose hold=hold stop date-hold start date+1; n=total number of dose holds due to AE (a subject may have more than one dose hold).

c Time to dose hold due to AE is arithmetic median among subjects with a dose hold in each category.

Source: XL184-308 試験　総括報告書補遺 2 Table 13

表 2.7.4.8-4　有害事象による本剤の減量（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

	N=35
Any dose reduction due to AE, n (%)	30 (85.7)
Dose level received, n (%)	
20 mg due to AE	22 (62.9)
40 mg due to AE	30 (85.7)
60 mg	35 (100.0)
Lowest dose level received (excluding dose interruption), n (%)	
20 mg due to AE	22 (62.9)
40 mg due to AE	8 (22.9)
60 mg	5 (14.3)
Last dose level received (excluding dose interruption), n (%)	
20 mg	22 (62.9)
40 mg	8 (22.9)
60 mg	5 (14.3)
Last dose level received (including dose interruption), n (%)	
0 mg	6 (17.1)
20 mg	20 (57.1)
40 mg	6 (17.1)
60 mg	3 (8.6)
Median (range) total duration of treatment (days) at:	
More than 0 mg	153.0 (15, 287)
20 mg	106.0 (7, 196)
40 mg	22.0 (2, 216)
60 mg	27.0 (4, 194)
0 mg	31.0 (8, 97)
Median (range) time to first dose reduction due to AE (days)	30.5 (8, 92)
Median (range) time to second dose reduction due to AE (days)	57.5 (21, 199)

Abbreviation: AE=adverse event.

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

表 2.7.4.8-5　有害事象による本剤の休薬（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

	N=35
Subjects with	
Any dose interruption due to AE, n (%)	27 (77.1)
Dose interruption ≥7 days due to AE, n (%)	27 (77.1)
Dose interruption ≥14 days due to AE, n (%)	20 (57.1)
Dose interruption ≥21 days due to AE, n (%)	10 (28.6)
Number of dose interruption due to AE	
n	35
Mean (SD)	2.0 (2.02)
Median (range)	2.0 (0, 9)
Duration of interruption due to AE (days)	
n	27
Mean (SD)	34.9 (22.11)
Median (range)	30.0 (7, 97)
Median (range) time (days) to first	
Dose interruption due to AE	26.0 (2, 150)
Dose interruption ≥7 days due to AE	28.0 (2, 150)
Dose interruption ≥14 days due to AE	30.0 (15, 78)
Dose interruption ≥21 days due to AE	40.0 (16, 107)
Median (range) time (days) to second	
Dose interruption due to AE	54.0 (28, 192)
Dose interruption ≥7 days due to AE	57.0 (28, 192)
Dose interruption ≥14 days due to AE	81.0 (43, 136)
Dose interruption ≥21 days due to AE	67.0 (49, 85)

Abbreviations: AE=adverse event; SD=standard deviation.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 12.c

表 2.7.4.8-6　有害事象による本剤の減量

〔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
Received dose level, n (%)		
60 mg	20 (100)	26 (100)
40 mg	17 (85.0)	21 (80.8)
20 mg	5 (25.0)	7 (26.9)
Subjects with dose reduction due to AE, n (%)	17 (85.0)	21 (80.8)
Time to initial dose reduction due to AE (days)		
Mean (SD)	51.7 (20.80)	56.2 (21.44)
Median (range)	51.0 (11, 108)	57.0 (11, 108)

Abbreviations: AE=adverse event; NSCLC=non-small cell lung cancer; SD=standard deviation; RP2D=recommended Phase 2 dose.
Subjects with more than one dose reduction are counted once for each reduced dose level received.
Subjects with more than one dose reduction due to AE will be counted once.
Time to initial dose reduction due to AE=(date of first dose reduction due to AE–date of first dose of study treatment+1).
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 30

表 2.7.4.8-7　有害事象による本剤の休薬

〔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
Subjects with:		
Any dose interruption due to AE, n (%)	20 (100.0)	26 (100.0)
Longest dose interruption 7 to 13 days due to AE, n (%)	1 (5.0)	2 (7.7)
Longest dose interruption 14 to 20 days due to AE, n (%)	8 (40.0)	9 (34.6)
Longest dose interruption ≥21 days due to AE, n (%)	10 (50.0)	14 (53.8)
Duration of interruptions due to AE (days)[b]		
Mean (SD)	17.7 (10.62)	18.6 (10.37)
Median (range)	15.0 (1, 43)	17.0 (1, 43)
Median (range) time to first dose interruption due to AE (days)[c]	32.0 (20, 99)	35.5 (20, 350)

Abbreviations: AE=adverse event; NSCLC=non-small cell lung cancer; SD=standard deviation; RP2D=recommended Phase 2 dose.
Note: Any subject with more than one dose interruption was counted only once and for the longest dose interruption.
a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.
b Duration of dose interruption=interruption stop date-interruption start date+1.
c Time to dose interruption due to AE per arithmetic median among subjects with a dose interruption in each category.
Source: XL184-014 試験　総括報告書 Table 32

2.7.4.8.2 ETM に含めた MedDRA 基本語

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象

ETM（GI perforation／消化管穿孔）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Abdominal hernia perforation	腹部ヘルニア穿孔	Jejunal ulcer perforation	穿孔性空腸潰瘍
Appendicitis perforated	穿孔性虫垂炎	Large intestinal ulcer perforation	穿孔性大腸潰瘍
Diverticular perforation	憩室穿孔	Large intestine perforation	大腸穿孔
Duodenal perforation	十二指腸穿孔	Neonatal intestinal perforation	新生児腸管穿孔
Duodenal ulcer perforation	穿孔性十二指腸潰瘍	Oesophageal perforation	食道穿孔
Duodenal ulcer perforation, obstructive	閉塞を伴う穿孔性十二指腸潰瘍	Oesophageal rupture	食道破裂
Duodenal ulcer repair	十二指腸潰瘍修復	Oesophageal ulcer perforation	穿孔性食道潰瘍
Gastric perforation	胃穿孔	Peptic ulcer perforation	穿孔性消化性潰瘍
Gastric ulcer perforation	穿孔性胃潰瘍	Peptic ulcer perforation, obstructive	閉塞性穿孔性消化性潰瘍
Gastric ulcer perforation, obstructive	閉塞性穿孔性胃潰瘍	Perforated peptic ulcer oversewing	穿孔消化性潰瘍かがり縫い
Gastrointestinal perforation	消化管穿孔	Perforated ulcer	穿孔性潰瘍
Gastrointestinal ulcer perforation	穿孔性胃腸潰瘍	Peritonitis	腹膜炎
Ileal perforation	回腸穿孔	Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎
Ileal ulcer perforation	回腸潰瘍穿孔	Rectal perforation	直腸穿孔
Intestinal perforation	腸管穿孔	Small intestinal perforation	小腸穿孔
Intestinal ulcer perforation	穿孔性腸潰瘍	Small intestinal ulcer perforation	穿孔性小腸潰瘍
Jejunal perforation	空腸穿孔		
ETM（Fistula／瘻孔）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Acquired tracheo-oesophageal fistula	後天性気管食道瘻	Arteriovenous fistula site infection	動静脈瘻部位感染
Anal fistula	痔瘻	Arteriovenous fistula thrombosis	動静脈瘻血栓症
Anal fistula excision	痔瘻切除	Biliary fistula	胆管瘻
Anal fistula infection	痔瘻感染	Biliary fistula repair	胆管瘻修復
Anastomotic fistula	吻合部瘻孔	Bladder fistula repair	膀胱瘻修復
Anovulvar fistula	肛門外陰部瘻	Bone fistula	骨瘻孔
Aorto-duodenal fistula[a]	大動脈十二指腸瘻	Bronchial fistula	気管支瘻
Aorto-oesophageal fistula	大動脈食道瘻	Bronchial fistula repair	気管支瘻修復
Arterioenteric fistula	動脈腸管瘻	Bronchopleural fistula	気管支胸膜瘻
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	Cerebrospinal fistula	脳脊髄瘻
Arteriovenous fistula aneurysm	動静脈瘻瘤	Colon fistula repair	結腸瘻修復
Arteriovenous fistula occlusion	動静脈瘻閉塞	Colonic fistula	結腸瘻
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	Congenital arteriovenous fistula	先天性動静脈瘻
Arteriovenous fistula site complication	動静脈瘻部位合併症	Congenital aural fistula	先天性耳瘻

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM（Fistula／瘻孔）（続き）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Congenital lip fistula	先天性口唇瘻	Oesophagobronchial fistula	食道気管支瘻
Dental fistula	歯瘻	Oral cavity fistula	口腔瘻
Diverticular fistula	憩室瘻	Oroantral fistula	口腔上顎洞瘻
Duodenal fistula[a]	十二指腸瘻	Pancreatic fistula	膵瘻
Dural arteriovenous fistula	硬膜動静脈瘻	Pancreatic fistula repair	膵瘻修復
Enterocolonic fistula	小腸結腸瘻	Perineal fistula	会陰瘻
Enterocutaneous fistula	腸管皮膚瘻	Pharyngeal fistula	咽頭瘻
Enterovesical fistula	腸膀胱瘻	Pharyngeal fistula repair	咽頭瘻修復
Female genital tract fistula	女性生殖器瘻	Pleural fistula	胸膜瘻
Fistula	瘻孔	Pleurocutaneous fistula	胸膜皮膚瘻
Fistula discharge	瘻孔分泌物	Post procedural fistula	処置後瘻孔
Fistula repair	瘻修復	Postauricular fistula	耳後部瘻
Gallbladder fistula	胆嚢瘻	Pulmonary arteriovenous fistula	肺動静脈瘻
Gallbladder fistula repair	胆嚢瘻修復	Pulmonary fistula	肺瘻
Gastric fistula	胃瘻	Rectal fistula repair	直腸瘻修復
Gastric fistula repair	胃瘻修復	Rectoprostatic fistula	直腸前立腺瘻
Gastrointestinal fistula	胃腸管瘻	Rectourethral fistula	直腸尿道瘻
Gastrointestinal fistula repair	胃腸管瘻修復	Renal pelvis fistula	腎盂瘻
Gastropleural fistula	胃胸腔瘻	Salivary gland fistula	唾液腺瘻
Gastrosplenic fistula	胃脾瘻	Thyroglossal fistula	甲状舌管瘻
Ileal fistula[a]	回腸瘻	Thyroglossal fistula excision	甲状舌管瘻孔切除
Infected fistula	感染性瘻孔	Tracheal fistula	気管瘻
Intestinal fistula	腸管瘻	Tracheal fistula repair	気管瘻修復
Intestinal fistula infection	腸管瘻感染	Tracheo-oesophageal fistula	気管食道瘻
Intestinal fistula repair	腸管瘻修復	Ureteric fistula	尿管瘻
Intrahepatic portal hepatic venous fistula	肝内門脈肝静脈瘻	Urethral fistula	尿道瘻
Jejunal fistula[a]	空腸瘻	Urethroperineal fistula	尿道会陰瘻
Labyrinthine fistula	迷路瘻	Urinary fistula	尿瘻
Lacrimal fistula	涙腺瘻	Urogenital fistula	尿生殖器瘻
Laryngeal fistula	喉頭瘻	Urogenital fistula repair	尿生殖器瘻修復
Laryngeal fistula repair	喉頭瘻修復	Uterine fistula	子宮瘻
Lymphatic fistula	リンパ瘻	Vaginal fistula	腟瘻
Male genital tract fistula	男性生殖器瘻	Vaginal fistula repair	腟瘻修復
Mammary fistula	乳管瘻	Vesical fistula	膀胱瘻
Mammary fistula repair	乳管瘻修復	Vesicocutaneous fistula	膀胱皮膚瘻
Ocular fistula	眼球瘻	Aortoenteric fistula[b]	大動脈腸管瘻
Oesophageal fistula	食道瘻	Fistula of small intestine[b]	小腸瘻
Oesophageal fistula repair	食道瘻修復		

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM〔Abscess—all／膿瘍（すべて）〕

Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Abdominal abscess	腹部膿瘍	Colonic abscess	結腸膿瘍
Abdominal wall abscess	腹壁膿瘍	Corneal abscess	角膜膿瘍
Abscess	膿瘍	Douglas' abscess	ダグラス窩膿瘍
Abscess bacterial	細菌性膿瘍	Dural abscess	硬膜膿瘍
Abscess drainage	膿瘍ドレナージ	Extradural abscess	硬膜外膿瘍
Abscess fungal	真菌性膿瘍	Eye abscess	眼膿瘍
Abscess intestinal	腸管膿瘍	Fallopian tube abscess	卵管膿瘍
Abscess jaw	顎膿瘍	Fungal abscess central nervous system	中枢神経系真菌性膿瘍
Abscess limb	四肢膿瘍	Gallbladder abscess	胆嚢膿瘍
Abscess management	膿瘍治療	Genital abscess	性器膿瘍
Abscess neck	頚部膿瘍	Gingival abscess	歯肉膿瘍
Abscess of external auditory meatus	外耳道膿瘍	Groin abscess	鼠径部膿瘍
Abscess of eyelid	眼瞼膿瘍	Implant site abscess	埋込み部位膿瘍
Abscess of salivary gland	唾液腺膿瘍	Incision site abscess	切開部位膿瘍
Abscess oral	口腔膿瘍	Infusion site abscess	注入部位膿瘍
Abscess rupture	膿瘍破裂	Injection site abscess	注射部位膿瘍
Abscess soft tissue	軟部組織膿瘍	Injection site abscess sterile	注射部位無菌性膿瘍
Abscess sterile	無菌膿瘍	Instillation site abscess	滴下投与部位膿瘍
Abscess sweat gland	汗腺膿瘍	Intraspinal abscess[a]	脊髄内膿瘍
Administration site abscess	投与部位膿瘍	Joint abscess	関節膿瘍
Adrenal gland abscess	副腎膿瘍	Liver abscess	肝膿瘍
Amoebic brain abscess	アメーバ性脳膿瘍	Lung abscess	肺膿瘍
Amoebic lung abscess	アメーバ性肺膿瘍	Lymph node abscess	リンパ節膿瘍
Anal abscess	肛門膿瘍	Mastoid abscess	乳様突起膿瘍
Appendiceal abscess	虫垂膿瘍	Mediastinal abscess	縦隔洞膿瘍
Application site abscess	適用部位膿瘍	Mesenteric abscess	腸間膜膿瘍
Arteriovenous graft site abscess	動静脈グラフト部位膿瘍	Muscle abscess	筋膿瘍
Bacterial abscess central nervous system	中枢神経系細菌性膿瘍	Mycobacterium abscessus infection	マイコバクテリウム・アブセスス感染[a] マイコバクテリウム・アブセサス感染[b]
Bartholin's abscess	バルトリン腺膿瘍	Myocardiac abscess	心筋膿瘍
Biliary abscess	胆道膿瘍	Nasal abscess	鼻膿瘍
Bone abscess	骨膿瘍	Ovarian abscess	卵巣膿瘍
Brain abscess	脳膿瘍	Pancreatic abscess	膵膿瘍
Breast abscess	乳房膿瘍	Parametric abscess	子宮傍組織膿瘍
Cardiac valve abscess	心臓弁膿瘍	Paraoesophageal abscess	傍食道膿瘍
Catheter site abscess	カテーテル留置部位膿瘍	Paraspinal abscess	傍脊椎膿瘍
Central nervous system abscess	中枢神経系膿瘍	Parathyroid gland abscess	副甲状腺膿瘍
Chest wall abscess	胸壁膿瘍	Parotid abscess	耳下腺膿瘍
Clitoris abscess	陰核膿瘍	Pelvic abscess	骨盤膿瘍

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM〔Abscess—all／膿瘍（すべて）〕（続き）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Penile abscess	陰茎膿瘍	Streptococcal abscess	レンサ球菌性膿瘍
Perihepatic abscess	肝周囲膿瘍	Subarachnoid abscess	くも膜下膿瘍
Perineal abscess	会陰膿瘍	Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍
Perinephric abscess	腎周囲膿瘍	Subdiaphragmatic abscess	横隔膜下膿瘍
Periorbital abscess	眼窩周囲膿瘍	Testicular abscess	精巣膿瘍
Perirectal abscess	直腸周囲膿瘍	Thymus abscess	胸腺膿瘍
Peritoneal abscess	腹膜膿瘍	Thyroid gland abscess	甲状腺膿瘍
Peritonsillar abscess	扁桃周囲膿瘍	Tongue abscess	舌膿瘍
Periumbilical abscess	臍帯周囲膿瘍	Tooth abscess	歯膿瘍
Pharyngeal abscess	咽頭膿瘍	Transplant abscess	移植片膿瘍
Pharyngolaryngeal abscess	咽喉頭膿瘍	Tuberculous abscess central nervous system	中枢神経系結核性膿瘍
Postoperative abscess	術後膿瘍	Tubo-ovarian abscess	卵管卵巣膿瘍
Prostatic abscess	前立腺膿瘍	Urachal abscess	尿膜管膿瘍
Psoas abscess	腰筋膿瘍	Ureter abscess	尿管膿瘍
Puncture site abscess	穿刺部位膿瘍	Urethral abscess	尿道膿瘍
Pyloric abscess	幽門膿瘍	Urinary bladder abscess	膀胱膿瘍
Rectal abscess	直腸膿瘍	Urinary tract abscess	尿路膿瘍
Rectovaginal septum abscess	直腸腟中隔膿瘍	Uterine abscess	子宮膿瘍
Renal abscess	腎膿瘍	Vaccination site abscess	ワクチン接種部位膿瘍
Retroperitoneal abscess	後腹膜膿瘍	Vaccination site abscess sterile	ワクチン接種部位無菌性膿瘍
Scrotal abscess	陰嚢膿瘍	Vaginal abscess	腟膿瘍
Splenic abscess	脾臓膿瘍	Vitreous abscess	硝子体膿瘍
Staphylococcal abscess	ブドウ球菌性膿瘍	Vulval abscess	外陰部膿瘍
Stitch abscess	縫合糸膿瘍	Wound abscess	創部膿瘍
Stoma site abscess	ストーマ部膿瘍	Spinal cord abscess[b]	脊髄膿瘍
ETM（Intra-abdominal and pelvic abscess／腹腔内及び骨盤膿瘍）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Abdominal abscess	腹部膿瘍	Genital abscess	性器膿瘍
Abdominal wall abscess	腹壁膿瘍	Groin abscess	鼠径部膿瘍
Abscess intestinal	腸管膿瘍	Liver abscess	肝膿瘍
Adrenal gland abscess	副腎膿瘍	Mesenteric abscess	腸間膜膿瘍
Anal abscess	肛門膿瘍	Ovarian abscess	卵巣膿瘍
Appendiceal abscess	虫垂膿瘍	Pancreatic abscess	膵膿瘍
Biliary abscess	胆道膿瘍	Parametric abscess	子宮傍組織膿瘍
Clitoris abscess	陰核膿瘍	Pelvic abscess	骨盤膿瘍
Colonic abscess	結腸膿瘍	Penile abscess	陰茎膿瘍
Douglas' abscess	ダグラス窩膿瘍	Perihepatic abscess	肝周囲膿瘍
Fallopian tube abscess	卵管膿瘍	Perineal abscess	会陰膿瘍
Gallbladder abscess	胆嚢膿瘍	Perinephric abscess	腎周囲膿瘍

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM（Intra-abdominal and pelvic abscess／腹腔内及び骨盤膿瘍）（続き）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Perirectal abscess	直腸周囲膿瘍	Stoma site abscess	ストーマ部膿瘍
Peritoneal abscess	腹膜膿瘍	Subdiaphragmatic abscess	横隔膜下膿瘍
Periumbilical abscess	臍帯周囲膿瘍	Testicular abscess	精巣膿瘍
Prostatic abscess	前立腺膿瘍	Tubo-ovarian abscess	卵管卵巣膿瘍
Psoas abscess	腰筋膿瘍	Urachal abscess	尿膜管膿瘍
Pyloric abscess	幽門膿瘍	Ureter abscess	尿管膿瘍
Rectal abscess	直腸膿瘍	Urethral abscess	尿道膿瘍
Rectovaginal septum abscess	直腸腟中隔膿瘍	Urinary bladder abscess	膀胱膿瘍
Renal abscess	腎膿瘍	Urinary tract abscess	尿路膿瘍
Retroperitoneal abscess	後腹膜膿瘍	Uterine abscess	子宮膿瘍
Scrotal abscess	陰嚢膿瘍	Vaginal abscess	腟膿瘍
Splenic abscess	脾臓膿瘍	Vulval abscess	外陰部膿瘍
ETM〔Haemorrhage (≥Grade 3)／出血性イベント（Grade 3 以上）〕			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Abdominal wall haematoma	腹壁血腫	Arteriovenous graft site haemorrhage	動静脈グラフト部位出血
Abdominal wall haemorrhage	腹壁出血	Atrial rupture	心房破裂
Abnormal withdrawal bleeding	異常消退出血	Auricular haematoma	耳介血腫
Adrenal haematoma	副腎血腫	Basal ganglia haemorrhage	大脳基底核出血
Adrenal haemorrhage	副腎出血	Bladder tamponade	膀胱タンポナーデ
Anal haemorrhage	肛門出血	Bleeding varicose vein	出血性静脈瘤
Anal ulcer haemorrhage	出血性肛門潰瘍	Blood blister	血性水疱
Anastomotic haemorrhage	吻合部出血	Blood urine	尿中血
Anastomotic ulcer haemorrhage	出血性吻合部潰瘍	Blood urine present	尿中血陽性
Aneurysm ruptured	動脈瘤破裂	Bloody discharge	血性分泌物
Anorectal varices haemorrhage	肛門直腸静脈瘤出血	Bloody peritoneal effluent	血性腹膜透析排液
Aortic aneurysm rupture	大動脈瘤破裂	Bone marrow haemorrhage	骨髄出血
Aortic dissection rupture	大動脈解離破裂	Brain stem haematoma	脳幹血腫
Aortic intramural haematoma	大動脈壁内血腫	Brain stem haemorrhage	脳幹出血
Aortic rupture	大動脈破裂	Breast haematoma	乳房血腫
Arterial haemorrhage	動脈出血	Breast haemorrhage	乳房出血
Arterial rupture	動脈破裂	Broad ligament haematoma	子宮広間膜血腫
Arteriovenous fistula site haematoma	動静脈瘻部位血腫	Bronchial haemorrhage	気管支出血
Arteriovenous fistula site haemorrhage	動静脈瘻部位出血	Carotid aneurysm rupture	頚動脈瘤破裂
Arteriovenous graft site haematoma	動静脈グラフト部位血腫	Catheter site haemorrhage	カテーテル留置部位出血

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM〔Haemorrhage (≥Grade 3)／出血性イベント（Grade 3 以上）〕（続き）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Central nervous system haemorrhage	中枢神経系出血	Enterocolitis haemorrhagic	出血性腸炎
Cephalhaematoma	頭血腫	Epidural haemorrhage	硬膜外出血
Cerebellar haematoma	小脳血腫	Epistaxis	鼻出血
Cerebellar haemorrhage	小脳出血	Exsanguination	失血
Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic	出血性脳動静脈奇形	Extradural haematoma	硬膜外血腫
Cerebral haematoma	脳血腫	Extravasation blood	血液溢出
Cerebral haemorrhage	脳出血	Eye haemorrhage	眼出血
Cerebral haemorrhage foetal	胎児脳出血	Eyelid bleeding	眼瞼出血
Cerebral haemorrhage neonatal	新生児脳出血	Foetal-maternal haemorrhage	胎児・母体間出血
Cerebral microhaemorrhage	脳微小出血	Gastric haemorrhage	胃出血
Cervix haematoma uterine	子宮頚部血腫	Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍
Cervix haemorrhage uterine	子宮頚部出血	Gastric ulcer haemorrhage, obstructive	閉塞性出血性胃潰瘍
Choroidal haematoma	脈絡膜血腫	Gastric varices haemorrhage	胃静脈瘤出血
Choroidal haemorrhage	脈絡膜出血	Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎
Chronic gastrointestinal bleeding	慢性胃腸出血	Gastroduodenal haemorrhage	胃十二指腸出血
Ciliary body haemorrhage	毛様体出血	Gastroduodenitis haemorrhagic	出血性胃十二指腸炎
Colonic haematoma	結腸血腫	Gastrointestinal angiodysplasia haemorrhagic[a]	出血性胃腸管血管異形成
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血
Corneal bleeding	角膜出血	Gastrointestinal polyp haemorrhage	胃腸ポリープ出血
Cullen's sign	カレン徴候	Gastrointestinal ulcer haemorrhage	出血性胃腸潰瘍
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	Genital haemorrhage	性器出血
Deep dissecting haematoma	深部解離性血腫	Gingival bleeding	歯肉出血
Diarrhoea haemorrhagic	血性下痢	Graft haemorrhage	移植部位出血
Diverticulitis intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室炎	Haemarthrosis	出血性関節症
Diverticulum intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室	Haematemesis	吐血
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	Haematochezia	血便排泄
Duodenitis haemorrhagic	出血性十二指腸炎	Haematoma	血腫
Dysfunctional uterine bleeding	機能不全性子宮出血	Haematosalpinx	卵管留血症
Ear haemorrhage	耳出血	Haematospermia	血精液症
Encephalitis haemorrhagic	出血性脳炎	Haematotympanum	鼓室内出血

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM〔Haemorrhage (≥Grade 3)／出血性イベント（Grade 3 以上）〕（続き）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Haematuria	血尿	Hepatic haemangioma rupture	肝臓血管腫破裂
Haemobilia	血性胆汁	Hepatic haematoma	肝血腫
Haemoptysis	喀血	Hepatic haemorrhage	肝出血
Haemorrhage	出血	Hyphaema	前房出血
Haemorrhage coronary artery	冠動脈出血	Iliac artery rupture	腸骨動脈破裂
Haemorrhage foetal	胎児出血	Implant site haemorrhage	埋込み部位出血
Haemorrhage in pregnancy	妊娠時出血	Incision site haemorrhage	切開部位出血
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	Infusion site haemorrhage	注入部位出血
Haemorrhage neonatal	新生児出血	Injection site haemorrhage	注射部位出血
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	Instillation site haemorrhage	滴下投与部位出血
Haemorrhage subepidermal	表皮下出血	Intestinal haematoma	腸血腫
Haemorrhage urinary tract	尿路出血	Intestinal haemorrhage	腸出血
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	Intra-abdominal haematoma	腹腔内血腫
Haemorrhagic arteriovenous malformation	出血性動静脈奇形	Intra-abdominal haemorrhage	腹腔内出血
Haemorrhagic ascites	血性腹水	Intracerebral haematoma evacuation	脳内血腫除去術
Haemorrhagic cerebral infarction	出血性脳梗塞	Intracranial haematoma	頭蓋内血腫
Haemorrhagic diathesis	出血性素因	Intracranial tumour haemorrhage	頭蓋内腫瘍出血
Haemorrhagic disease of newborn	新生児出血性疾患	Intraocular haematoma	眼内血腫
Haemorrhagic disorder	出血性障害	Intraventricular haemorrhage	脳室内出血
Haemorrhagic erosive gastritis	出血性びらん性胃炎	Intraventricular haemorrhage neonatal	新生児脳室内出血
Haemorrhagic hepatic cyst	出血性肝嚢胞	Iris haemorrhage	虹彩出血
Haemorrhagic infarction	出血性梗塞	Lacrimal haemorrhage	涙器出血
Haemorrhagic ovarian cyst	出血性卵巣嚢胞	Large intestinal haemorrhage	大腸出血
Haemorrhagic stroke	出血性卒中	Large intestinal ulcer haemorrhage	出血性大腸潰瘍
Haemorrhagic thyroid cyst	出血性甲状腺嚢胞	Laryngeal haematoma	喉頭血腫
Haemorrhagic transformation stroke	卒中の出血性変化	Laryngeal haemorrhage	喉頭出血
Haemorrhagic tumour necrosis	出血性腫瘍壊死	Lip haematoma	口唇血腫
Haemorrhagic urticaria	出血性蕁麻疹	Lip haemorrhage	口唇出血
Haemorrhagic vasculitis	出血性血管炎	Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	Lymph node haemorrhage	リンパ節出血
Haemostasis	止血	Mallory-Weiss syndrome	マロリー・ワイス症候群
Haemothorax	血胸	Mediastinal haematoma	縦隔血腫

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM〔Haemorrhage (≥Grade 3)／出血性イベント（Grade 3 以上）〕（続き）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Mediastinal haemorrhage	縦隔出血	Pelvic haematoma	骨盤血腫
Melaena	メレナ	Pelvic haematoma obstetric	産科的骨盤血腫
Melaena neonatal	新生児メレナ	Pelvic haemorrhage	骨盤内出血
Meningorrhagia	髄膜出血	Penile haematoma	陰茎血腫
Menometrorrhagia	過長過多不規則月経	Penile haemorrhage	陰茎出血
Menorrhagia	月経過多	Peptic ulcer haemorrhage	出血性消化性潰瘍
Mesenteric haematoma	腸間膜血腫	Pericardial haemorrhage	心嚢内出血
Mesenteric haemorrhage	腸間膜出血	Perineal haematoma	会陰血腫
Metrorrhagia	不正子宮出血	Periorbital contusion[a]	眼窩周囲挫傷
Mouth haemorrhage	口腔内出血	Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫
Mucosal haemorrhage	粘膜出血	Peripartum haemorrhage	分娩前後出血
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	Perirenal haematoma	腎周囲血腫
Myocardial haemorrhage	心筋出血	Peritoneal haematoma	腹膜血腫
Myocardial rupture	心筋断裂	Peritoneal haemorrhage	腹膜出血
Naevus haemorrhage	母斑出血	Pharyngeal haematoma	咽頭血腫
Neonatal gastrointestinal haemorrhage	新生児胃腸出血	Pharyngeal haemorrhage	咽頭出血
Nephritis haemorrhagic	出血性腎炎	Pituitary haemorrhage	下垂体出血
Ocular retrobulbar haemorrhage	眼球後出血	Polymenorrhagia	頻発過多月経
Oesophageal haemorrhage	食道出血	Post procedural haemorrhage	処置後出血
Oesophageal ulcer haemorrhage	食道潰瘍出血	Postmenopausal haemorrhage	閉経後出血
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	Premature separation of placenta	胎盤早期剥離
Oesophagitis haemorrhagic	出血性食道炎	Procedural haemorrhage	処置による出血
Optic disc haemorrhage	視神経乳頭出血	Proctitis haemorrhagic	出血性直腸炎
Optic nerve sheath haemorrhage	視神経鞘出血	Prostatic haemorrhage	前立腺出血
Oral mucosa haematoma	口腔粘膜血腫	Pulmonary alveolar haemorrhage	肺胞出血
Osteorrhagia	骨出血	Pulmonary haematoma	肺血腫
Ovarian haematoma	卵巣血腫	Pulmonary haemorrhage	肺出血
Ovarian haemorrhage	卵巣出血	Puncture site haemorrhage	穿刺部位出血
Pancreatic haemorrhage	膵臓出血	Putamen haemorrhage	被殻出血
Pancreatitis haemorrhagic	出血性膵炎	Radiation associated haemorrhage	放射線関連出血
Papillary muscle haemorrhage	乳頭筋出血	Rectal haemorrhage	直腸出血
Paranasal sinus haematoma	副鼻腔血腫	Rectal ulcer haemorrhage	出血性直腸潰瘍
Parathyroid haemorrhage	副甲状腺出血	Renal cyst haemorrhage	腎嚢胞出血
Parotid gland haemorrhage	耳下腺出血	Renal haematoma	腎血腫

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM〔Haemorrhage (≥Grade 3)／出血性イベント（Grade 3 以上）〕（続き）

Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Renal haemorrhage	腎出血	Stoma site haemorrhage	ストーマ部出血
Respiratory tract haemorrhage	気道出血	Stomatitis haemorrhagic	出血性口内炎
Respiratory tract haemorrhage neonatal	新生児気道出血	Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血
Retinal haemorrhage	網膜出血	Subarachnoid haemorrhage neonatal	新生児くも膜下出血
Retinopathy haemorrhagic	出血性網膜症	Subchorionic haematoma	絨毛膜下血腫
Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	Subcutaneous haematoma	皮下血腫
Retroperitoneal haemorrhage	後腹膜出血	Subdural haematoma	硬膜下血腫
Retroplacental haematoma	胎盤後血腫	Subdural haematoma evacuation	硬膜下血腫除去
Ruptured cerebral aneurysm	破裂性脳動脈瘤	Subdural haemorrhage	硬膜下出血
Scleral haemorrhage	強膜出血	Subdural haemorrhage neonatal	新生児硬膜下出血
Scrotal haematocoele	陰嚢血瘤	Subgaleal haematoma	帽状腱膜下血腫
Scrotal haematoma	陰嚢血腫	Subretinal haematoma	網膜下血腫
Shock haemorrhagic	出血性ショック	Testicular haemorrhage	精巣出血
Skin haemorrhage	皮膚出血	Thalamus haemorrhage	視床出血
Skin ulcer haemorrhage	出血性皮膚潰瘍	Thoracic haemorrhage	胸部出血
Small intestinal haemorrhage	小腸出血	Thrombocytopenic purpura	血小板減少性紫斑病
Small intestinal ulcer haemorrhage	出血性小腸潰瘍	Thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
Soft tissue haemorrhage	軟部組織出血	Thyroid haemorrhage	甲状腺出血
Spermatic cord haemorrhage	精索出血	Tongue haematoma	舌血腫
Spinal cord haemorrhage	脊髄出血	Tongue haemorrhage	舌出血
Spinal epidural haematoma	脊髄硬膜外血腫	Tonsillar haemorrhage	扁桃出血
Spinal epidural haemorrhage	脊髄硬膜外出血	Tooth pulp haemorrhage	歯髄出血
Spinal haematoma[a]	脊髄血腫	Tooth socket haemorrhage	歯槽出血
Spinal subarachnoid haemorrhage	脊髄くも膜下出血	Tracheal haemorrhage	気管出血
Spinal subdural haematoma	脊髄硬膜下血腫	Tumour haemorrhage	腫瘍出血
Spinal subdural haemorrhage	脊髄硬膜下出血	Ulcer haemorrhage	潰瘍性出血
Splenic haematoma	脾血腫	Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血
Splenic haemorrhage	脾臓出血	Ureteric haemorrhage	尿管出血
Splenic varices haemorrhage	脾静脈瘤出血	Urethral haemorrhage	尿道出血
Splinter haemorrhages	線状出血	Urinary bladder haemorrhage	膀胱出血
Spontaneous haematoma	特発性血腫	Urogenital haemorrhage	尿生殖器出血
Spontaneous haemorrhage	特発性出血	Uterine haematoma	子宮血腫

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM〔Haemorrhage (≥Grade 3)／出血性イベント（Grade 3 以上）〕（続き）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Uterine haemorrhage	子宮出血	Vessel puncture site haemorrhage	血管穿刺部位出血
Vaccination site haemorrhage	ワクチン接種部位出血	Vitreous haematoma	硝子体血腫
Vaginal haematoma	膣血腫	Vitreous haemorrhage	硝子体出血
Vaginal haemorrhage	膣出血	Vulval haematoma	外陰血腫
Varicose vein ruptured	静脈瘤破裂	Vulval haematoma evacuation	外陰部血腫除去
Vascular pseudoaneurysm ruptured	血管偽動脈瘤破裂	Vulval haemorrhage	外陰部出血
Vascular purpura	血管性紫斑病	Wound haemorrhage	創傷出血
Vascular rupture	血管破裂	Eye contusion[b]	眼挫傷
Venous haemorrhage	静脈出血	Gastrointestinal vascular malformation haemorrhagic[b]	胃腸血管奇形出血
Ventricle rupture	心室破裂	Spinal cord haematoma[b]	脊髄血腫
ETM（Arterial thrombotic events／動脈血栓性イベント）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Acute aortic syndrome	急性大動脈症候群	Cerebral artery occlusion	大脳動脈閉塞
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	Cerebral artery thrombosis	大脳動脈血栓症
Aortic embolus	大動脈塞栓	Cerebral infarction	脳梗塞
Aortic thrombosis	大動脈血栓症	Cerebral infarction foetal	胎児脳梗塞
Arterial occlusive disease	動脈閉塞性疾患	Cerebral ischaemia	脳虚血
Arterial thrombosis	動脈血栓症	Cerebral septic infarct	敗血症性脳梗塞
Basal ganglia infarction	大脳基底核梗塞	Cerebral thrombosis	脳血栓症
Basal ganglia stroke	大脳基底核卒中	Cerebrovascular accident	脳血管発作
Basilar artery occlusion	脳底動脈閉塞	Choroidal infarction	脈絡膜梗塞
Basilar artery thrombosis	脳底動脈血栓症	Coeliac artery occlusion	腹腔動脈閉塞
Bone infarction	骨梗塞	Coronary artery embolism	冠動脈塞栓症
Brachiocephalic artery occlusion	腕頭動脈閉塞	Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞
Brain stem embolism	脳幹塞栓症	Coronary artery reocclusion	冠動脈再閉塞
Brain stem infarction	脳幹梗塞	Coronary artery thrombosis	冠動脈血栓症
Brain stem stroke	脳幹卒中	Coronary bypass thrombosis	冠動脈バイパス血栓症
Brain stem thrombosis	脳幹血栓症	Embolic cerebral infarction	塞栓性脳梗塞
Carotid arterial embolus	頚動脈塞栓	Embolic stroke	塞栓性脳卒中
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	Embolism arterial	動脈塞栓症
Carotid artery thrombosis	頚動脈血栓症	Femoral artery embolism	大腿動脈塞栓症
Cerebellar artery occlusion	小脳動脈閉塞	Femoral artery occlusion[a]	大腿動脈閉塞
Cerebellar artery thrombosis	小脳動脈血栓症	Hepatic artery embolism	肝動脈塞栓症
Cerebellar embolism	小脳塞栓症	Hepatic artery occlusion	肝動脈閉塞
Cerebellar infarction	小脳梗塞	Hepatic artery thrombosis	肝動脈血栓症
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	Hepatic infarction	肝梗塞

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM（Arterial thrombotic events／動脈血栓性イベント）（続き）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Iliac artery embolism	腸骨動脈塞栓症	Renal embolism	腎塞栓
Iliac artery occlusion	腸骨動脈閉塞	Renal infarct	腎梗塞
Infarction	梗塞	Retinal artery embolism	網膜動脈塞栓症
Inner ear infarction	内耳梗塞	Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞
Intestinal infarction	腸梗塞	Retinal artery thrombosis	網膜動脈血栓症
Ischaemic cerebral infarction	虚血性脳梗塞	Retinal infarction	網膜梗塞
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	Retinal vascular thrombosis	網膜血管血栓症
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	Silent myocardial infarction	無症候性心筋梗塞
Leriche syndrome	ルリーシュ症候群 [a] ルリッシュ症候群 [b]	Spinal artery embolism	脊髄動脈塞栓症
Mesenteric arterial occlusion	腸間膜動脈閉塞	Spinal artery thrombosis	脊髄動脈血栓症
Mesenteric artery embolism	腸間膜動脈塞栓	Spinal cord infarction	脊髄梗塞
Mesenteric artery thrombosis	腸間膜動脈血栓症	Splenic artery thrombosis	脾動脈血栓症
Myocardial infarction	心筋梗塞	Splenic embolism	脾臓塞栓症
Myocardial necrosis	心筋壊死	Splenic infarction	脾臓梗塞
Optic nerve infarction	視神経梗塞	Splenic thrombosis	脾臓血栓症
Pancreatic infarction	膵梗塞	Stroke in evolution	進行性脳卒中
Papillary muscle infarction	乳頭筋梗塞	Subclavian artery embolism	鎖骨下動脈塞栓症
Penile artery occlusion	陰茎動脈閉塞	Subclavian artery occlusion	鎖骨下動脈閉塞
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	Subclavian artery thrombosis	鎖骨下動脈血栓症
Peripheral arterial reocclusion	末梢動脈再閉塞	Thalamic infarction	視床梗塞
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	Thrombotic cerebral infarction	血栓性脳梗塞
Peripheral embolism	末梢血管塞栓症	Thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症
Pituitary infarction	下垂体梗塞	Thrombotic stroke	血栓性脳卒中
Placental infarction	胎盤梗塞	Thyroid infarction	甲状腺梗塞
Post procedural myocardial infarction	処置後心筋梗塞	Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作
Post procedural stroke	処置後脳卒中	Truncus coeliacus thrombosis	腹腔動脈血栓
Precerebral artery occlusion	脳実質外動脈閉塞	Vertebral artery occlusion	椎骨動脈閉塞
Precerebral artery thrombosis	脳実質外動脈血栓症	Vertebral artery thrombosis	椎骨動脈血栓症
Renal artery occlusion	腎動脈閉塞	Peripheral artery occlusion[b]	末梢動脈閉塞
Renal artery thrombosis	腎動脈血栓症		

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM（Venous and mixed/unspecified thrombotic events／静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Arteriovenous fistula occlusion	動静脈瘻閉塞	Mesenteric vein thrombosis	腸間膜静脈血栓症
Arteriovenous fistula thrombosis	動静脈瘻血栓症	Mesenteric venous occlusion	腸間膜静脈閉塞
Atrial thrombosis	心房血栓症	Microembolism	微小塞栓症
Axillary vein thrombosis	腋窩静脈血栓症	Obstetrical pulmonary embolism	産科的肺塞栓症
Budd-Chiari syndrome	バッドキアリ症候群	Ophthalmic vein thrombosis	眼静脈血栓症
Cardiac ventricular thrombosis	心室血栓症	Ovarian vein thrombosis	卵巣静脈血栓症
Cavernous sinus thrombosis	海綿静脈洞血栓症	Paget-Schroetter syndrome	パジェット・シュレッター症候群
Cerebral venous thrombosis	大脳静脈血栓症	Paradoxical embolism	奇異性塞栓症
Cerebrospinal thrombotic tamponade	脳脊髄血栓性タンポナーデ	Pelvic venous thrombosis	骨盤静脈血栓症
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	Penile vein thrombosis	陰茎静脈血栓症
Deep vein thrombosis postoperative	術後深部静脈血栓症	Portal vein occlusion	門脈閉塞
Embolism venous	静脈塞栓症	Portal vein thrombosis	門脈血栓症
Graft thrombosis	移植片血栓症	Post procedural pulmonary embolism	処置後肺塞栓症
Haemorrhoids thrombosed	血栓性痔核	Post thrombotic syndrome	血栓後症候群
Hepatic vascular thrombosis	肝血管血栓症	Postoperative thrombosis	術後血栓症
Hepatic vein occlusion	肝静脈閉塞	Postpartum venous thrombosis	分娩後静脈血栓症
Hepatic vein thrombosis	肝静脈血栓症	Pulmonary artery thrombosis	肺動脈血栓症
Homans' sign positive	ホーマンズ徴候陽性	Pulmonary embolism	肺塞栓症
Iliac vein occlusion	腸骨静脈閉塞	Pulmonary infarction	肺梗塞
Implant site thrombosis	埋込み部位血栓	Pulmonary microemboli	肺微小塞栓
Inferior vena cava syndrome	下大静脈症候群	Pulmonary thrombosis	肺血栓症
Inferior vena caval occlusion	下大静脈閉塞	Pulmonary vein occlusion	肺静脈閉塞
Infusion site thrombosis	注入部位血栓	Pulmonary veno-occlusive disease	肺静脈閉塞性疾患
Injection site thrombosis	注射部位血栓	Pulmonary venous thrombosis	肺静脈血栓症
Instillation site thrombosis	滴下投与部位血栓	Renal vascular thrombosis	腎血管血栓症
Intracardiac thrombus	心臓内血栓	Renal vein embolism	腎静脈塞栓症
Intracranial venous sinus thrombosis	頭蓋内静脈洞血栓症	Renal vein occlusion	腎静脈閉塞
Jugular vein thrombosis	頚静脈血栓症	Renal vein thrombosis	腎静脈血栓症
Mesenteric vascular occlusion	腸間膜血管閉塞	Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM（Venous and mixed/unspecified thrombotic events／静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント）（続き）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Retinal vein thrombosis	網膜静脈血栓症	Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症 [a] 医療機器内血栓 [b]
Shunt occlusion	シャント閉塞	Thrombosis mesenteric vessel	腸間膜血栓症
Shunt thrombosis	シャント血栓症	Transverse sinus thrombosis	横静脈洞血栓症
Splenic vein occlusion	脾静脈閉塞	Tumour thrombosis	腫瘍性血栓症
Splenic vein thrombosis	脾静脈血栓症	Umbilical cord thrombosis	臍帯血栓症
Stoma site thrombosis	ストーマ部血栓	Vascular graft thrombosis	血管グラフト血栓症
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	Vena cava embolism	大静脈塞栓症
Superior sagittal sinus thrombosis	上矢状洞血栓症	Vena cava thrombosis	大静脈血栓症
Superior vena cava occlusion	上大静脈閉塞	Venoocclusive disease	静脈閉塞性疾患
Superior vena cava syndrome	上大静脈症候群	Venoocclusive liver disease	静脈閉塞性肝疾患
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	Venous occlusion	静脈閉塞
Thrombophlebitis migrans	遊走性血栓静脈炎	Venous thrombosis	静脈血栓症
Thrombophlebitis neonatal	新生児血栓性静脈炎	Venous thrombosis in pregnancy	妊娠中の静脈血栓症
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症
Thrombosed varicose vein	血栓性静脈瘤	Venous thrombosis neonatal	新生児静脈血栓症
Thrombosis	血栓症	Vessel puncture site thrombosis	血管穿刺部位血栓
Thrombosis corpora cavernosa	陰茎海綿体血栓症		

ETM（Wound complications／創傷治癒合併症）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Abdominal wound dehiscence	腹部創離開	Uterine dehiscence	子宮離開
Ciliary zonular dehiscence	毛様小帯断裂	Wound complication	創合併症
Culture wound positive	創傷培養陽性	Wound contamination	創傷汚染
Fungating wound	腫瘍自潰創	Wound decomposition	創腐敗
Impaired healing	治癒不良	Wound dehiscence	創離開
Incision site cellulitis	切開部位蜂巣炎	Wound drainage	創部ドレナージ
Incision site complication	切開部位合併症	Wound evisceration	創部内臓脱出
Incision site infection[a]	切開部位感染	Wound infection	創傷感染
Incision site ulcer	切開部位潰瘍	Wound infection bacterial	細菌性創感染
Incisional drainage	切開排膿	Wound infection fungal	真菌性創感染
Incisional hernia	瘢痕ヘルニア	Wound infection helminthic	蠕虫性創感染
Incisional hernia gangrenous	壊疽性瘢痕ヘルニア	Wound infection pseudomonas	シュードモナス性創感染
Incisional hernia repair	瘢痕ヘルニア修復	Wound infection staphylococcal	ブドウ球菌性創感染
Incisional hernia, obstructive	閉塞性瘢痕ヘルニア	Wound infection viral	ウイルス性創感染
Inflammation of wound	創部炎症	Wound necrosis	創壊死
Postoperative wound complication	術後創合併症	Wound secretion	創部分泌
Postoperative wound infection	術後創感染	Wound sepsis	膿創

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM（Hypertension／高血圧）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Accelerated hypertension	進行性高血圧	Hypertensive heart disease	高血圧性心疾患
Blood pressure ambulatory increased	外来血圧上昇	Hypertensive nephropathy	高血圧性腎症
Blood pressure diastolic increased	拡張期血圧上昇	Labile hypertension	不安定高血圧
Blood pressure inadequately controlled	コントロール不良の血圧	Malignant hypertension	悪性高血圧
Blood pressure increased	血圧上昇	Malignant hypertensive heart disease	悪性高血圧性心疾患
Blood pressure management	血圧管理	Malignant renal hypertension	悪性腎性高血圧
Blood pressure orthostatic increased	起立血圧上昇	Maternal hypertension affecting foetus	胎児に影響する母体の高血圧症
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	Mean arterial pressure increased	平均動脈圧上昇
Diastolic hypertension	拡張期高血圧	Metabolic syndrome	代謝症候群
Eclampsia	子癇	Neurogenic hypertension	神経性高血圧
Endocrine hypertension	内分泌性高血圧	Orthostatic hypertension	起立性高血圧
Essential hypertension	本態性高血圧症	Pre-eclampsia	子癇前症
Gestational hypertension	妊娠高血圧	Prehypertension	高血圧前症
HELLP syndrome	ＨＥＬＬＰ症候群	Procedural hypertension	処置による高血圧
Hyperaldosteronism	高アルドステロン症	Renal hypertension	腎性高血圧
Hypertension	高血圧	Renal sympathetic nerve ablation	腎交感神経アブレーション
Hypertension neonatal	新生児高血圧	Renovascular hypertension	腎血管性高血圧
Hypertensive angiopathy	高血圧性血管障害	Retinopathy hypertensive	高血圧性網膜症
Hypertensive cardiomegaly	高血圧性心拡大	Secondary aldosteronism	続発性アルドステロン症
Hypertensive cardiomyopathy	高血圧性心筋症	Secondary hypertension	二次性高血圧
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	Systolic hypertension	収縮期高血圧
Hypertensive emergency	高血圧緊急症	Withdrawal hypertension	断薬性高血圧
Hypertensive encephalopathy	高血圧性脳症		
ETM（Osteonecrosis／骨壊死）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Alveolar osteitis	歯槽骨炎	Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死
Bone debridement	骨デブリードマン	Osteoradionecrosis	放射線骨壊死
Bone infarction	骨梗塞	Periodontal destruction	歯周破壊
Dental necrosis	歯組織の壊死	Primary sequestrum	第一次腐骨
Exposed bone in jaw	顎骨露出	Secondary sequestrum	第二次腐骨
Osteonecrosis	骨壊死	Tertiary sequestrum	第三次腐骨

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM（PPES／PPES）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群		
ETM（Proteinuria／蛋白尿）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Albumin urine	尿中アルブミン	Protein urine	尿蛋白
Albuminuria	アルブミン尿	Proteinuria	蛋白尿
Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群		
ETM（RPLS／RPLS）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群		
ETM（Diarrhoea／下痢）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Antidiarrhoeal supportive care	止瀉薬による補助療法	Diarrhoea infectious neonatal	新生児感染性下痢
Bacterial diarrhoea	細菌性下痢	Diarrhoea neonatal	新生児下痢
Diarrhoea	下痢	Post procedural diarrhoea	処置後下痢
Diarrhoea haemorrhagic	血性下痢	Prophylaxis against diarrhoea	下痢予防
Diarrhoea infectious	感染性下痢	Viral diarrhoea	ウイルス性下痢
ETM（QT prolongation／QT 延長）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Electrocardiogram QT interval abnormal	心電図ＱＴ間隔異常	Long QT syndrome	ＱＴ延長症候群
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	Torsade de pointes	トルサード　ド　ポアント
ETM（Hepatotoxicity／肝毒性）[c]			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Acquired hepatocerebral degeneration	後天性肝脳変性症	Drug-induced liver injury	薬物性肝障害
Acute hepatic failure	急性肝不全	Duodenal varices	十二指腸静脈瘤
Acute on chronic liver failure	慢性肝不全の急性増悪	Gallbladder varices	胆嚢静脈瘤
Acute yellow liver atrophy	急性黄色肝萎縮	Gastric variceal injection	胃静脈瘤注入
Ascites	腹水	Gastric variceal ligation	胃静脈瘤結紮
Asterixis	固定姿勢保持困難	Gastric varices	胃静脈瘤
Bacterascites	細菌感染腹水	Gastric varices haemorrhage	胃静脈瘤出血
Biliary cirrhosis	胆汁性肝硬変	Hepatectomy	肝切除
Biliary fibrosis	胆管線維症	Hepatic atrophy	肝萎縮
Cholestatic liver injury	胆汁うっ滞性肝損傷	Hepatic calcification	肝石灰化
Chronic hepatic failure	慢性肝不全	Hepatic cirrhosis	肝硬変
Coma hepatic	肝性昏睡	Hepatic encephalopathy	肝性脳症
Cryptogenic cirrhosis	特発性肝硬変	Hepatic encephalopathy prophylaxis	肝性脳症予防
Diabetic hepatopathy	糖尿病性肝障害	Hepatic failure	肝不全

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM（Hepatotoxicity／肝毒性）[c]（続き）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Hepatic fibrosis	肝線維症	Peripancreatic varices	膵周囲静脈瘤
Hepatic hydrothorax	肝性胸水	Portal fibrosis	門脈線維症
Hepatic infiltration eosinophilic	肝好酸球浸潤	Portal hypertension	門脈圧亢進症
Hepatic lesion	肝病変	Portal hypertensive colopathy	門脈圧亢進性結腸疾患
Hepatic necrosis	肝壊死	Portal hypertensive enteropathy	門脈圧亢進性腸症
Hepatic steato-fibrosis	脂肪肝－線維症	Portal hypertensive gastropathy	門脈圧亢進性胃障害
Hepatic steatosis	脂肪肝	Portal vein cavernous transformation	門脈海綿状変化
Hepatitis fulminant	劇症肝炎	Portal vein dilatation	門脈拡張
Hepatobiliary disease	肝胆道系疾患	Portopulmonary hypertension	門脈肺高血圧症
Hepatocellular foamy cell syndrome	肝細胞泡沫細胞症候群	Primary biliary cholangitis	原発性胆汁性胆管炎
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	Regenerative siderotic hepatic nodule	鉄沈着再生肝結節
Hepatopulmonary syndrome	肝肺症候群	Renal and liver transplant	肝腎移植
Hepatorenal failure	肝腎不全	Retrograde portal vein flow	門脈逆流
Hepatorenal syndrome	肝腎症候群	Reye's syndrome	ライ症候群
Hepatotoxicity	肝毒性	Reynold's syndrome	レイノルズ症候群
Intestinal varices	腸静脈瘤	Splenic varices	脾静脈瘤
Intestinal varices haemorrhage	腸静脈瘤出血	Splenic varices haemorrhage	脾静脈瘤出血
Liver and small intestine transplant	肝小腸移植	Steatohepatitis	脂肪性肝炎
Liver dialysis	肝透析	Subacute hepatic failure	亜急性肝不全
Liver disorder	肝障害	Varices oesophageal	食道静脈瘤
Liver injury	肝損傷	Varicose veins of abdominal wall	腹壁静脈瘤
Liver operation	肝臓手術	White nipple sign	白色乳頭様所見
Liver transplant	肝移植	Anorectal varices	肛門直腸静脈瘤
Lupoid hepatic cirrhosis	ルポイド肝硬変症	Anorectal varices haemorrhage	肛門直腸静脈瘤出血
Minimal hepatic encephalopathy	潜在性肝性脳症	Intrahepatic portal hepatic venous fistula	肝内門脈肝静脈瘻
Mixed liver injury	混合型肝損傷	Peritoneovenous shunt	腹腔静脈シャント
Nodular regenerative hyperplasia	結節性再生性過形成	Portal shunt	門脈シャント
Non-alcoholic fatty liver	非アルコール性脂肪肝	Portal shunt procedure	門脈シャント術
Non-alcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪性肝炎	Small-for-size liver syndrome	肝過小グラフト症候群
Non-cirrhotic portal hypertension	非硬変性門脈圧亢進症	Spider naevus	くも状母斑
Oedema due to hepatic disease	肝疾患による浮腫	Splenorenal shunt	脾腎シャント
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	Splenorenal shunt procedure	脾腎シャント術

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM（Hepatotoxicity／肝毒性）[c]（続き）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Spontaneous intrahepatic portosystemic venous shunt	特発性肝内門脈体循環静脈シャント	Haemorrhagic hepatic cyst	出血性肝嚢胞
Stomal varices	ストーマ静脈瘤	Hepatic adenoma	肝腺腫
Acute graft versus host disease in liver	急性肝移植片対宿主病	Hepatic cyst	肝嚢胞
Allergic hepatitis	アレルギー性肝炎	Hepatic cyst ruptured	肝嚢胞破裂
Alloimmune hepatitis	同種免疫性肝炎	Hepatic haemangioma rupture	肝臓血管腫破裂
Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎	Hepatic hamartoma	肝過誤腫
Chronic graft versus host disease in liver	慢性肝移植片対宿主病	Hepatobiliary cyst	肝胆道系嚢胞
Chronic hepatitis	慢性肝炎	Cholangiosarcoma	胆管肉腫
Graft versus host disease in liver	肝移植片対宿主病	Hepatic angiosarcoma	肝血管肉腫
Hepatitis	肝炎	Hepatic cancer	肝癌
Hepatitis acute	急性肝炎	Hepatic cancer metastatic	遠隔転移を伴う肝癌
Hepatitis cholestatic	胆汁うっ滞性肝炎	Hepatic cancer recurrent	再発肝癌
Hepatitis chronic active	慢性活動性肝炎	Hepatic cancer stage I	肝癌第１期
Hepatitis chronic persistent	慢性持続性肝炎	Hepatic cancer stage II	肝癌第２期
Hepatitis toxic	中毒性肝炎	Hepatic cancer stage III	肝癌第３期
Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎	Hepatic cancer stage IV	肝癌第４期
Ischaemic hepatitis	虚血性肝炎	Hepatobiliary cancer	肝胆道系癌
Lupus hepatitis	ループス肝炎	Hepatobiliary cancer in situ	肝胆道系上皮内癌
Radiation hepatitis	放射線肝炎	Hepatoblastoma	肝芽腫
Granulomatous liver disease	肉芽腫性肝疾患	Hepatoblastoma recurrent	再発肝芽腫
Liver sarcoidosis	肝サルコイドーシス	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
Portal tract inflammation	門脈域の炎症	Liver carcinoma ruptured	肝癌破裂
Benign hepatic neoplasm	肝の良性新生物	Mixed hepatocellular cholangiocarcinoma	肝細胞癌・胆管細胞癌の混合型
Benign hepatobiliary neoplasm	肝胆道系の良性新生物	Liver ablation	肝アブレーション
Focal nodular hyperplasia	限局性結節性過形成	Hepatic neoplasm	肝新生物
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	Hepatobiliary neoplasm	肝胆道系新生物
ETM（Renal failure／腎不全）[c]			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Anuria	無尿	Renal impairment neonatal	新生児腎障害
Diabetic end stage renal disease	糖尿病性末期腎疾患	Neonatal anuria	新生児無尿
Oliguria	乏尿	Crush syndrome	圧挫症候群
Renal failure	腎不全	Pancreatorenal syndrome	膵腎症候群
Renal failure neonatal	新生児腎不全	Postrenal failure	腎後性腎不全

表 2.7.4.8-8　各 ETM に分類される有害事象（続き）

ETM（Renal failure／腎不全）[c]（続き）			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Renal injury	腎損傷	Acute kidney injury	急性腎障害
Renal impairment	腎機能障害	Prerenal failure	腎前性腎不全
Scleroderma renal crisis	強皮症腎クリーゼ	End stage renal disease	末期腎疾患
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	Foetal renal impairment	胎児腎障害
ETM（Hypothyroidism／甲状腺機能低下症）[c]			
Preferred Terms	基本語	Preferred Terms	基本語
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症		

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

AEs were coded using MedDRA versions 17.0 and 21.0.

a Per MedDRA version 17.0 for Study XL184-308 and Study A031203.

b Per MedDRA version 21.0 for Study Cabozantinib-2001.

c The ETMs of hepatotoxicity, renal failure, and hypothyroidism were defined only in Cabozantinib-2001. The events were coded per MedDRA version 21.0.

Source: XL184-308 SCS Appendix C、A031203 SCS Appendix B、Cabozantinib-2001 試験　統計解析計画書 9.4 項

2.7.4.8.3 ETM の初発までの期間

表 2.7.4.8-9　各 ETM に分類される有害事象の初発までの期間

（XL184-308 試験：Safety population）

Statistics	Cabozantinib N=331	Everolimus N=322
ETM（GI perforation／消化管穿孔）		
N	3	3
Mean (week)	19.3	3.6
SD (week)	17.97	2.30
Minimum (week)	8	1
Q1 (week)	7.9	1.0
Median (week)	10.0	4.6
Q3 (week)	40.0	5.3
Maximum (week)	40	5
ETM（Fistula／瘻孔）		
N	5	0
Mean (week)	29.6	-
SD (week)	5.81	-
Minimum (week)	24	-
Q1 (week)	25.0	-
Median (week)	28.1	-
Q3 (week)	32.4	-
Maximum (week)	38	-
ETM〔Abscess—all／膿瘍（すべて）〕		
N	11	7
Mean (week)	32.5	17.0
SD (week)	18.03	12.66
Minimum (week)	10	2
Q1 (week)	19.6	4.6
Median (week)	27.6	15.3
Q3 (week)	42.7	30.9
Maximum (week)	64	35
ETM（Intra-abdominal and pelvic abscess／腹腔内及び骨盤膿瘍）		
N	4	2
Mean (week)	23.5	6.0
SD (week)	11.29	5.45
Minimum (week)	10	2
Q1 (week)	16.1	2.1
Median (week)	23.3	6.0
Q3 (week)	30.9	9.9
Maximum (week)	38	10
ETM〔Haemorrhage (any Grade)／出血性イベント（全 Grade）〕		
N	76	68
Mean (week)	28.5	10.3
SD (week)	27.22	12.68
Minimum (week)	0	0
Q1 (week)	5.8	1.9
Median (week)	19.8	5.5
Q3 (week)	43.6	12.0
Maximum (week)	109	60

表 2.7.4.8-9 各 ETM に分類される有害事象の初発までの期間

（XL184-308 試験：Safety population）（続き）

Statistics	Cabozantinib N=331	Everolimus N=322
ETM（Arterial thrombotic events／動脈血栓性イベント）		
N	4	4
Mean (week)	26.4	63.2
SD (week)	20.45	34.94
Minimum (week)	9	16
Q1 (week)	10.3	37.9
Median (week)	21.8	69.8
Q3 (week)	42.5	88.6
Maximum (week)	53	97
ETM（Venous and mixed/unspecified thrombotic events／静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント）		
N	27	9
Mean (week)	21.7	19.0
SD (week)	18.61	17.50
Minimum (week)	1	1
Q1 (week)	8.1	8.4
Median (week)	16.3	16.0
Q3 (week)	32.1	19.9
Maximum (week)	81	59
ETM（Wound complications／創傷治癒合併症）		
N	11	6
Mean (week)	26.1	33.2
SD (week)	24.70	25.10
Minimum (week)	2	2
Q1 (week)	7.1	13.6
Median (week)	23.1	30.2
Q3 (week)	42.7	59.7
Maximum (week)	85	63
ETM（Hypertension／高血圧）		
N	131	28
Mean (week)	8.0	22.9
SD (week)	14.92	23.30
Minimum (week)	0	0
Q1 (week)	2.1	4.1
Median (week)	3.1	12.1
Q3 (week)	7.9	36.3
Maximum (week)	99	85
ETM（Osteonecrosis／骨壊死）		
N	4	3
Mean (week)	28.5	41.8
SD (week)	21.59	12.56
Minimum (week)	7	32
Q1 (week)	10.0	32.1
Median (week)	29.1	37.3
Q3 (week)	47.1	56.0
Maximum (week)	49	56

表 2.7.4.8-9　各 ETM に分類される有害事象の初発までの期間

（XL184-308 試験：Safety population）（続き）

Statistics	Cabozantinib N=331	Everolimus N=322
ETM（PPES／PPES）		
N	145	19
Mean (week)	8.2	10.4
SD (week)	15.33	10.69
Minimum (week)	1	1
Q1 (week)	2.4	2.7
Median (week)	3.6	5.0
Q3 (week)	6.4	18.7
Maximum (week)	118	35
ETM（Proteinuria／蛋白尿）		
N	51	32
Mean (week)	21.4	17.9
SD (week)	30.86	21.42
Minimum (week)	2	0
Q1 (week)	3.9	2.1
Median (week)	4.4	8.7
Q3 (week)	28.1	27.9
Maximum (week)	116	88
ETM（Diarrhoea／下痢）		
N	249	95
Mean (week)	7.8	13.4
SD (week)	10.16	22.61
Minimum (week)	0	0
Q1 (week)	2.7	2.0
Median (week)	5.0	5.3
Q3 (week)	8.6	13.7
Maximum (week)	71	125
ETM（QT Prolongation／QT 延長）		
N	2	1
Mean (week)	62.1	8.1
SD (week)	75.96	-
Minimum (week)	8	8
Q1 (week)	8.4	8.1
Median (week)	62.1	8.1
Q3 (week)	115.9	8.1
Maximum (week)	116	8

Abbreviations: ETM=event to monitor; GI=gastrointestinal; PPES=palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome; Q1=first quartile; Q3=third quartile; QT=time interval in ECG reading; SD=standard deviation.

Source: XL184-308 試験　Integrated Summary of Safety Table 2.2.1

表 2.7.4.8-10　各 ETM に分類される有害事象の初発までの期間

（A031203 試験：Safety population）

Statistics	Cabozantinib N=78	Sunitinib N=72
ETM（GI perforation／消化管穿孔）		
Any Grade (n)	2	0
Median (weeks)	32.93	-
25th, 75th Percentile (weeks)	(3.14, 62.71)	-
Grade 3 or Higher (n)	2	0
Median (weeks)	32.93	-
25th, 75th Percentile (weeks)	(3.14, 62.71)	-
ETM〔Haemorrhage (≥Grade 3)／出血性イベント（Grade 3 以上）〕		
Grade 3 or Higher (n)	4	1
Median (weeks)	10.14	3.14
25th, 75th Percentile (weeks)	(6.43, 21.93)	(3.14, 3.14)
ETM（Arterial thrombotic events／動脈血栓性イベント）		
Any Grade (n)	0	4
Median (weeks)	-	43.79
25th, 75th Percentile (weeks)	-	(21.21, 49.71)
Grade 3 or Higher (n)	0	1
Median (weeks)	-	48.29
25th, 75th Percentile (weeks)	-	(48.29, 48.29)
ETM（Venous and mixed/unspecified thrombotic events／静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント）		
Any Grade (n)	1	1
Median (weeks)	31.57	3.14
25th, 75th Percentile (weeks)	(31.57, 31.57)	(3.14, 3.14)
Grade 3 or Higher (n)	1	1
Median (weeks)	31.57	3.14
25th, 75th Percentile (weeks)	(31.57, 31.57)	(3.14, 3.14)
ETM（Wound complications／創傷治癒合併症）		
Any Grade (n)	0	1
Median (weeks)	-	3.14
25th, 75th Percentile (weeks)	-	(3.14, 3.14)
Grade 3 or Higher (n)	0	0
Median (weeks)	-	-
25th, 75th Percentile (weeks)	-	-
ETM（Hypertension／高血圧）		
Any Grade (n)	52	32
Median (weeks)	3.14	3.14
25th, 75th Percentile (weeks)	(3.14, 9.14)	(3.14, 3.14)
Grade 3 or Higher (n)	22	15
Median (weeks)	3.14	3.14
25th, 75th Percentile (weeks)	(3.14, 15.14)	(3.14, 9.00)
ETM（PPES／PPES）		
Any Grade (n)	33	24
Median (weeks)	3.14	6.14
25th, 75th Percentile (weeks)	(3.14, 9.14)	(3.14, 9.43)
Grade 3 or Higher (n)	6	3
Median (weeks)	6.14	21.14
25th, 75th Percentile (weeks)	(3.14, 9.14)	(15.14, 28.57)

表 2.7.4.8-10　各 ETM に分類される有害事象の初発までの期間
（A031203 試験：Safety population）（続き）

Statistics	Cabozantinib N=78	Sunitinib N=72
ETM（Proteinuria／蛋白尿）		
Any Grade (n)	5	10
Median (weeks)	9.14	8.21
25th, 75th Percentile (weeks)	(3.14, 27.14)	(3.14, 15.14)
Grade 3 or Higher (n)	2	1
Median (weeks)	6.14	3.14
25th, 75th Percentile (weeks)	(3.14, 9.14)	(3.14, 3.14)
ETM（Diarrhoea／下痢）		
Any Grade (n)	57	39
Median (weeks)	9.00	3.14
25th, 75th Percentile (weeks)	(3.14, 9.14)	(3.14, 9.14)
Grade 3 or Higher (n)	8	8
Median (weeks)	18.64	9.07
25th, 75th Percentile (weeks)	(6.14, 43.57)	(3.14, 18.14)
ETM（QT prolongation／QT 延長）		
Any Grade (n)	3	5
Median (weeks)	15.14	9.00
25th, 75th Percentile (weeks)	(3.14, 62.71)	(3.14, 9.14)
Grade 3 or Higher (n)	0	2
Median (weeks)	-	3.14
25th, 75th Percentile (weeks)	-	(3.14, 3.14)

Abbreviations: ETM=event to monitor; GI=gastrointestinal; PPES=palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome; QT=time interval in ECG reading.

Note: Time to first toxicity is defined as (date of first occurrence of ETM – first dose date +1).

Source: A031203 SCS Table 3.8

表 2.7.4.8-11　各 ETM に分類される有害事象の初発までの期間

（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）

Statistics	N=35
ETM（Fistula／瘻孔）	
N	1
Mean (day)	88.0
SD (day)	-
Minimum (day)	88
Q1 (day)	88.0
Median (day)	88.0
Q3 (day)	88.0
Maximum (day)	88
ETM（Hypertension／高血圧）	
N	14
Mean (day)	12.6
SD (day)	7.33
Minimum (day)	1
Q1 (day)	9.0
Median (day)	14.5
Q3 (day)	16.0
Maximum (day)	29
ETM（PPES／PPES）	
N	22
Mean (day)	34.6
SD (day)	42.54
Minimum (day)	2
Q1 (day)	15.0
Median (day)	20.5
Q3 (day)	29.0
Maximum (day)	173
ETM（Proteinuria／蛋白尿）	
N	14
Mean (day)	21.4
SD (day)	8.60
Minimum (day)	15
Q1 (day)	15.0
Median (day)	16.0
Q3 (day)	28.0
Maximum (day)	43
ETM（Diarrhoea／下痢）	
N	21
Mean (day)	69.8
SD (day)	66.75
Minimum (day)	5
Q1 (day)	24.0
Median (day)	38.0
Q3 (day)	108.0
Maximum (day)	228

表 2.7.4.8-11　各 ETM に分類される有害事象の初発までの期間
（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set）（続き）

Statistics	N=35
ETM（Hepatotoxicity／肝毒性）	
N	2
Mean (day)	15.0
SD (day)	0.00
Minimum (day)	15
Q1 (day)	15.0
Median (day)	15.0
Q3 (day)	15.0
Maximum (day)	15
ETM（Hypothyroidism／甲状腺機能低下症）	
N	5
Mean (day)	88.6
SD (day)	72.03
Minimum (day)	19
Q1 (day)	29.0
Median (day)	85.0
Q3 (day)	113.0
Maximum (day)	197

Abbreviations: ETM=event to monitor; PPES=palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome; Q1=first quartile; Q3=third quartile; SD=standard deviation.

Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.3.1.3

2.7.4.8.4 海外単剤投与試験の併合解析データ

表 2.7.4.8-12 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
（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	n (%)	n (%)
Subjects Reporting at Least One Adverse Event		360 (11.9)	42 (1.4)
Prostate cancer	前立腺癌	71 (2.4)	0
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	41 (1.4)	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	34 (1.1)	1 (<0.1)
Hepatic failure	肝不全	15 (0.5)	3 (0.1)
Multi-organ failure	多臓器不全	13 (0.4)	1 (<0.1)
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	13 (0.4)	0
Disease progression	疾患進行	12 (0.4)	0
Respiratory failure	呼吸不全	11 (0.4)	2 (0.1)
Death	死亡	11 (0.4)	3 (0.1)
Pneumonia	肺炎	9 (0.3)	0
Sepsis	敗血症	8 (0.3)	1 (<0.1)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	6 (0.2)	5 (0.2)
Septic shock	敗血症性ショック	4 (0.1)	0
Medullary thyroid cancer	甲状腺髄様癌	4 (0.1)	0
Renal failure acute	急性腎不全	3 (0.1)	1 (<0.1)
Cardiac failure	心不全	3 (0.1)	1 (<0.1)
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	3 (0.1)	0
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	3 (0.1)	1 (<0.1)
Euthanasia	安楽死	3 (0.1)	0
Haemoptysis	喀血	2 (0.1)	1 (<0.1)
Renal failure	腎不全	2 (0.1)	1 (<0.1)
Respiratory tract infection	気道感染	2 (0.1)	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	2 (0.1)	1 (<0.1)
Hepatic encephalopathy	肝性脳症	2 (0.1)	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	2 (0.1)	0
Malignant pleural effusion	悪性胸水	2 (0.1)	0
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	2 (0.1)	0
Peritonitis	腹膜炎	2 (0.1)	0
Haemorrhage	出血	2 (0.1)	2 (0.1)
Bronchopneumonia	気管支肺炎	2 (0.1)	1 (<0.1)
Intracranial tumour haemorrhage	頭蓋内腫瘍出血	2 (0.1)	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	2 (0.1)	1 (<0.1)
Gastrointestinal perforation	消化管穿孔	2 (0.1)	2 (0.1)
Metastases to lung	肺転移	2 (0.1)	0
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	2 (0.1)	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	2 (0.1)	1 (<0.1)
Metastatic renal cell carcinoma	遠隔転移を伴う腎細胞癌	2 (0.1)	0
Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌	2 (0.1)	0
Renal cancer	腎癌	2 (0.1)	0
Sudden death	突然死	2 (0.1)	2 (0.1)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (<0.1)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (<0.1)	0

表 2.7.4.8-12　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
（海外単剤投与試験の併合解析データ：Safety population）（続き）

		N=3017	
		All Causality	Related[a]
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (<0.1)	0
Lung infection	肺感染	1 (<0.1)	0
Pneumothorax	気胸	1 (<0.1)	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (<0.1)	0
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (<0.1)	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (<0.1)	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (<0.1)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Fistula	瘻孔	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Intestinal perforation	腸管穿孔	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	1 (<0.1)	0
Respiratory distress	呼吸窮迫	1 (<0.1)	0
Acquired tracheo-oesophageal fistula	後天性気管食道瘻	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Cardiac arrest	心停止	1 (<0.1)	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (<0.1)	0
Hepatorenal syndrome	肝腎症候群	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Metastases to meninges	髄膜転移	1 (<0.1)	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	1 (<0.1)	0
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	1 (<0.1)	0
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	1 (<0.1)	0
Cerebral haematoma	脳血腫	1 (<0.1)	0
Metastases to liver	肝転移	1 (<0.1)	0
Prerenal failure	腎前性腎不全	1 (<0.1)	0
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Gastrointestinal ulcer haemorrhage	出血性胃腸潰瘍	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Hepatic cirrhosis	肝硬変	1 (<0.1)	0
Hormone-refractory prostate cancer	ホルモン不応性前立腺癌	1 (<0.1)	0
Liver disorder	肝障害	1 (<0.1)	0
Malignant melanoma	悪性黒色腫	1 (<0.1)	0
Neoplasm malignant	悪性新生物	1 (<0.1)	0
Oesophageal haemorrhage	食道出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Pleural infection	胸膜感染	1 (<0.1)	0
Pulmonary sepsis	肺敗血症	1 (<0.1)	0
Toxicity to various agents	各種物質毒性	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Acute lymphocytic leukaemia	急性リンパ性白血病	1 (<0.1)	0
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	1 (<0.1)	0
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	1 (<0.1)	0
Completed suicide	自殺既遂	1 (<0.1)	0
Endocarditis	心内膜炎	1 (<0.1)	0
Enterocutaneous fistula	腸管皮膚瘻	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Extradural abscess	硬膜外膿瘍	1 (<0.1)	0
Extradural haematoma	硬膜外血腫	1 (<0.1)	0
Hepatopulmonary syndrome	肝肺症候群	1 (<0.1)	0

表 2.7.4.8-12　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
（海外単剤投与試験の併合解析データ：Safety population）（続き）

		N=3017	
		All Causality	Related[a]
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)
Intracranial pressure increased	頭蓋内圧上昇	1 (<0.1)	0
Ischaemic hepatitis	虚血性肝炎	1 (<0.1)	0
Oesophageal fistula	食道瘻	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Oesophagobronchial fistula	食道気管支瘻	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Ovarian cancer	卵巣癌	1 (<0.1)	0
Renal cancer metastatic	遠隔転移を伴う腎癌	1 (<0.1)	0
Z_COMBINED EFFECTS OF ISCHAEMIC AND HYPERTENSIVE HEART DISEASE	－	1 (<0.1)	0
Z_MEDULLARY CARCINOMA THYROID WITH LYMPHANGITIS CARCINOMATOSIS	－	1 (<0.1)	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].

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 17.0 used for coding. Terms with the Z_ prefix are verbatim, not yet coded. Includes only events within the AE observation period, defined as the time from first dose until the earlier of: 30 days after date of decision to permanently discontinue study treatment, Date of death, Date lost to follow up, or Data cutoff date.

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

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

目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献 2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献 2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献 2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

2.7.1.4 参考文献に記載

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.5 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.6 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.7 参考文献に記載

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 海外第 1 相試験（XL184-004 試験） 2.7.6.1-1
2.7.6.2 海外第 1 相試験（XL184-010 試験） 2.7.6.2-1
2.7.6.3 海外第 1 相試験（XL184-016 試験） 2.7.6.3-1
2.7.6.4 海外第 1 相試験（XL184-012 試験） 2.7.6.4-1
2.7.6.5 海外第 1 相試験（XL184-020 試験） 2.7.6.5-1
2.7.6.6 海外第 1 相試験（XL184-003 試験） 2.7.6.6-1
2.7.6.7 海外第 1 相試験（XL184-017 試験） 2.7.6.7-1
2.7.6.8 海外第 1 相試験（XL184-006 試験） 2.7.6.8-1
2.7.6.9 海外第 1 相試験（XL184-007 試験） 2.7.6.9-1
2.7.6.10 海外第 1 相試験（XL184-008 試験） 2.7.6.10-1
2.7.6.11 海外第 1 相試験（XL184-018 試験） 2.7.6.11-1
2.7.6.12 海外第 3 相試験（XL184-308 試験） 2.7.6.12-1
2.7.6.13 海外第 2 相試験（A031203 試験） 2.7.6.13-1
2.7.6.14 国内第 2 相試験（Cabozantinib-2001 試験） 2.7.6.14-1
2.7.6.15 国内第 1 相試験（XL184-014 試験） 2.7.6.15-1
2.7.6.16 海外第 1 相試験（XL184-001 試験） 2.7.6.16-1
2.7.6.17 海外第 2 相試験（XL184-203 RDT 試験） 2.7.6.17-1
2.7.6.18 海外第 3 相試験（XL184-301 試験） 2.7.6.18-1
補遺 1. 死亡／重篤な有害事象の詳細 ..... 2.7.6 補遺 1-1
補遺 2. 重篤な有害事象の一覧 ..... 2.7.6 補遺 2-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
AE	有害事象
AIDS	後天性免疫不全症候群
Alliance	The Alliance for Clinical Trials in Oncology
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	分散分析
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	0 から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{\%extrap}$	AUC 外挿分率
BE	生物学的同等性
BLQ	定量限界未満
BMI	体格指数
CBR	臨床的ベネフィット率
CEA	癌胎児性抗原
C_{feces}	糞中濃度
CI	信頼区間
CK	クレアチンキナーゼ
CL_{cr}	クレアチニンクリアランス
CL/F	見かけの全身クリアランス
C_{last}	最後に定量下限を上回った血漿中濃度
C_{max}	最高血漿中濃度（実測値）
C_{min}	最低血漿中濃度（実測値）
CR	完全奏効
CRC	コホート評価委員会
CRPC	去勢抵抗性前立腺癌
CT	コンピュータ断層撮影
CTCAE	有害事象共通用語規準
CTEP	がん治療評価プログラム
C_{urine}	尿中濃度
%CV	変動係数
CYP	チトクローム P450
DDI	薬物相互作用
DLT	用量制限毒性
DNA	デオキシリボ核酸
DOR	奏効期間
DSMB	データ安全性モニタリング委員会
DSR	疾患安定化率
DTC	分化型甲状腺癌

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EGFR	上皮細胞増殖因子受容体
eGFR	推算糸球体濾過量
ETR	全血中の赤血球に結合した放射能の割合
EQ-5D-5L	EuroQol Health questionnaire instrument
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FBE	遊離塩基重量
FDA	米国食品医薬品局
FKSI-19	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Cancer Symptom Index
Fu	非結合画分
GEJ	食道胃接合部
GGT	γ - グルタミルトランスフェラーゼ
GMR	幾何平均値の比
HbA1c	ヘモグロビン A1c
HCC	肝細胞癌
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HRQOL	健康関連 QOL
IFN	インターフェロン
IL-2	インターロイキン 2
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
INR	国際標準比
IRC	独立画像評価委員会
ITT	intent-to-treat
JNC	Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure
k_{el}	見かけの終末消失相の消失速度定数
KPS	Karnofsky Performance Status
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LDH	乳酸脱水素酵素
LLN	基準値下限
LMWH	低分子量ヘパリン
MAD	最大投与量
MBC	転移を有する乳癌
MDASI	MD アンダーソン症状評価票
MedDRA	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
MET	肝細胞増殖因子受容体
mRECIST	modified RECIST
MRI	磁気共鳴画像法
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MTC	甲状腺髄様癌
MTD	最大耐量
mTOR	哺乳類ラパマイシン標的蛋白質

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
NCI	米国国立がん研究所
NE	推定不能
NPACT	治験実施計画書に規定されていない抗がん治療
NSCLC	非小細胞肺癌
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PD	進行
p-FA	パラフルオロアニリン
PFS	無増悪生存期間
PGx	ファーマコゲノミクス
PITT	primary endpoint intent-to-treat
PR	部分奏効
PS	performance status
PT	基本語
QD	1 日 1 回
QOL	quality of life
QT	心電図における Q 波から T 波までの時間
QTc	補正 QT
QTcF	Fridericia 法による補正 QT
RCC	腎細胞癌
RDT	ランダム化治療中止
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RP2D	第 2 相試験での推奨用量
SCLC	小細胞肺癌
SD	安定
sKIT	可溶性 KIT
SOC	器官別大分類
sVEGFR	可溶性血管内皮細胞増殖因子受容体
t1/2z	見かけの終末消失相の消失半減期
TEAE	治験薬投与後に発現した有害事象
TKI	チロシンキナーゼ阻害剤
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UE	評価不能
ULN	基準値上限
UPCR	尿蛋白／クレアチニン比
VEGF	血管内皮細胞増殖因子
VEGFR	血管内皮細胞増殖因子受容体
VEGFR-TKI	血管内皮細胞増殖因子受容体型チロシンキナーゼ阻害剤
V/F（Vz/F）	終末消失相における見かけの分布容積
XL184	本剤の開発コード

2.7.6 個々の試験のまとめ

番号	実施地域	相	試験番号（評価･参考）	試験内容 [a]	対象	試験デザイン	用法・用量 [a, b]	症例数 [c]	投与期間	施設数	試験期間 [d]	添付資料番号
2.7.6.1	海外（米国）	1	XL184-004（参考）	本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響	健康成人	非盲検、ランダム化、単回投与、2 期クロスオーバー	本剤（カプセル剤）140 mg を食後及び空腹時に単回投与	56	単回投与×2 日	1	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.1.1-1
2.7.6.2	海外（米国）	1	XL184-010（参考）	錠剤とカプセル剤の BE	健康成人	非盲検、ランダム化、単回投与、2 剤 2 期クロスオーバー	本剤（錠剤）140 mg 及び本剤（カプセル剤）140 mg を単回投与	77	単回投与×2 日	1	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.1.2-1
2.7.6.3	海外（米国）	1	XL184-016（参考）	異なる結晶形を含有するカプセル剤の BE	健康成人	非盲検、ランダム化、単回投与、2 剤 2 期クロスオーバー	本剤（[redacted] 及び [redacted] 結晶形の比率が約 1：1 の混合物を含有する硬ゼラチンカプセル剤）80 mg 及び本剤（主に [redacted] 結晶形を含有する硬ゼラチンカプセル剤）80 mg を単回投与	53	単回投与×2 日	1	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.1.2-2
2.7.6.4	海外（米国）	1	XL184-012（参考）	経口投与時のマスバランス	健康成人男性	非盲検、単回投与	本剤（液剤）140 mg〔[^{14}C]-カボザンチニブ（100 μCi）〕を単回投与	8	単回投与×1 日	1	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.3.1-1
2.7.6.5	海外（米国）	1	XL184-020（参考）	薬物動態及び用量比例性	健康成人	非盲検、ランダム化、単回投与、3 剤並行群間比較	本剤（錠剤）20、40 又は 60 mg を単回投与	63	単回投与×1 日	1	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.3.1-2
2.7.6.6	海外（米国）	1	XL184-003（参考）	本剤の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響	肝機能障害を有する成人及び健康成人	非盲検、並行群間比較、単回投与	本剤（カプセル剤）60 mg を単回投与	26	単回投与×1 日	1	2012/1 ～ 2014/5	5.3.3.3-1
2.7.6.7	海外（米国）	1	XL184-017（参考）	本剤の薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響	腎機能障害を有する成人及び健康成人	非盲検、並行群間比較、単回投与	本剤（カプセル剤）60 mg を単回投与	32	単回投与×1 日	3	2012/12 ～ 2013/4	5.3.3.3-2

番号	実施地域	相	試験番号（評価･参考）	試験内容[a]	対象	試験デザイン	用法・用量[a, b]	症例数[c]	投与期間	施設数	試験期間[d]	添付資料番号
2.7.6.8	海外（米国）	1	XL184-006（参考）	本剤の薬物動態に及ぼすリファンピシン（CYP3A4 誘導剤）の影響	健康成人	非盲検、2 剤投与、単一シーケンス、薬物相互作用	投与期 1 ・本剤（カプセル剤）140 mg を Day 1 に単回投与 投与期 2 ・本剤（カプセル剤）140 mg を Day 11 に単回投与、及びリファンピシン（カプセル剤）600 mg を Day 1～Day 31 に 1 日 1 回投与（連日投与）	28	・本剤：単回投与×2 日 ・リファンピシン：31 日間（連日投与）	1	20[redacted]/[redacted]～20[redacted]/[redacted]	5.3.3.4-1
2.7.6.9	海外（米国）	1	XL184-007（参考）	本剤の薬物動態に及ぼすケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）の影響	健康成人	非盲検、2 剤投与、単一シーケンス、薬物相互作用	投与期 1 ・本剤（カプセル剤）140 mg を Day 1 に単回投与 投与期 2 ・本剤（カプセル剤）140 mg を Day 7 に単回投与、及びケトコナゾール（カプセル剤）400 mg を Day 1～Day 27 に 1 日 1 回投与（連日投与）	28	・本剤：単回投与×2 日 ・ケトコナゾール：27 日間（連日投与）	1	20[redacted]/[redacted]～20[redacted]/[redacted]	5.3.3.4-2
2.7.6.10	海外（米国）	1	XL184-008（参考）	ロシグリタゾン（CYP2C8 基質）の薬物動態に及ぼす本剤の影響	固形がん（RCC 又は DTC）患者	非盲検、2 剤投与、単一シーケンス、薬物相互作用	本剤（カプセル剤）140 mg を Day 2 から 1 日 1 回投与(連日投与)、及びロシグリタゾン(錠剤）4 mg を Day 1 及び Day 22 に単回投与	40	・本剤：病勢の進行又は許容できない毒性が認められるまで継続 ・ロシグリタゾン：単回投与×2 日	6	2010/6～2012/8	5.3.3.4-3

番号	実施地域	相	試験番号（評価･参考）	試験内容[a]	対象	試験デザイン	用法・用量[a, b]	症例数[c]	投与期間	施設数	試験期間[d]	添付資料番号
2.7.6.11	海外（米国）	1	XL184-018（参考）	本剤の薬物動態に及ぼすエソメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）の影響	健康成人	非盲検、2剤投与、単一シーケンス、薬物相互作用	投与期1 ･本剤（錠剤）100 mg を Day 1 に単回投与 投与期2 ･エソメプラゾール（徐放カプセル剤）40 mg を Day -5～Day -1 に1日1回投与後、本剤（錠剤）100 mg 及びエソメプラゾール（徐放カプセル剤）40 mg を Day 1 に単回投与	22	･本剤：単回投与×2日 ･エソメプラゾール：5日間（連日投与）及び単回投与×1日	1	20[redacted]/[redacted] ～ 20[redacted]/[redacted]	5.3.3.4-4
2.7.6.12	海外（米国、他24ヵ国）	3	XL184-308（評価）	有効性、安全性及び薬物動態	VEGFR-TKIによる治療後に増悪した、転移を有する進行RCC患者	ランダム化、非盲検、実薬対照	本剤（錠剤）60 mg 又はエベロリムス（錠剤）10 mg を1日1回投与（連日投与）	653	被験者が臨床的ベネフィットを受けている場合、許容できない毒性が認められるまで、後続の全身抗がん治療が開始されるまで、又は投与中止理由のいずれかに該当するまで継続	173	2013/8 ～ 2016/10	5.3.5.1-1
2.7.6.13	海外（米国）	2	A031203（評価）	有効性及び安全性	全身治療歴のない、局所進行性又は転移を有するRCC患者	ランダム化、非盲検、実薬対照	･本剤（錠剤）60 mg を1日1回投与（連日投与） ･スニチニブ（カプセル剤）50 mg を1日1回投与（6週間サイクルで4週間投与後2週間休薬）	150	PD若しくは治療不耐容が認められるまで、又は被験者が同意を撤回するまで継続	77	2013/7 ～ 2017/1	5.3.5.1-2

番号	実施地域	相	試験番号（評価･参考）	試験内容[a]	対象	試験デザイン	用法・用量[a, b]	症例数[c]	投与期間	施設数	試験期間[d]	添付資料番号
2.7.6.14	国内（日本）	2	Cabozantinib-2001（評価）	有効性、安全性及び薬物動態	VEGFR-TKIによる治療後に増悪した、日本人進行RCC患者	非盲検、単群	本剤（錠剤）60 mgを1日1回投与（連日投与）	35	被験者が臨床的ベネフィットを受けている場合、許容できない毒性が認められるまで、後続の全身抗がん治療が開始されるまで、又は投与中止理由のいずれかに該当するまで継続	19	2017/12～2018/10（継続中）	5.3.5.2-1
2.7.6.15	国内（日本）	1	XL184-014（評価）	安全性、忍容性、MTD、RP2D、薬物動態及び予備的有効性	標準治療に対して無効又は標準治療法がない日本人の進行性又は転移を有する固形がん患者	非盲検、用量漸増、反復投与	用量漸増期 ･本剤〔カプセル剤（40、60、80 mg）又は錠剤（40、60 mg）〕を1日1回投与(連日投与) NSCLC拡大評価期 ･本剤（錠剤）60 mgを1日1回投与（連日投与）	43	病勢の進行若しくは忍容できない毒性が認められるまで、又は投与中止理由のいずれかに該当するまで継続	2	2011/3～2015/3	5.3.5.4-1

番号	実施地域	相	試験番号（評価･参考）	試験内容[a]	対象	試験デザイン	用法・用量[a, b]	症例数[c]	投与期間	施設数	試験期間[d]	添付資料番号
2.7.6.16	海外（米国）	1	XL184-001（参考）	安全性、忍容性、MTD、DLT 及び薬物動態	MTC 患者の部分集団を含む進行性の悪性腫瘍患者	非ランダム化、非盲検、用量漸増、ヒト初回投与	間欠投与スケジュール ･本剤（散剤）0.064～1.02 mg/kg を単回投与した後 3 日間休薬。続いて、1 日 1 回 5 日間投与した後、9 日間休薬 ･本剤（散剤）2.05～9.22 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間投与した後、9 日間休薬 連日投与スケジュール ･本剤（散剤）140 mg 又は 212 mg を 1 日 1 回投与 ･本剤（カプセル剤）140 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回投与	85	治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき、最長 1 年間。治験依頼者の承諾が得られた場合は、1 年を超えても可	5	2005/9～2012/7	5.3.5.4-2
2.7.6.17	海外（米国、他 3 ヵ国）	2	XL184-203 RDT（参考）	安全性、有効性及び薬物動態	進行性固形がん患者（CRPC、黒色腫、NSCLC、膵癌、胃癌／GEJ 癌、HCC、SCLC、卵巣癌、MBC）	RDT	本剤（カプセル剤）100 mg を 1 日 1 回投与（連日投与）、又はランダム化期にプラセボを 1 日 1 回投与（連日投与）	526	PD 又は許容できない毒性が認められるまで継続	42	2009/9～2013/5	5.3.5.4-3

番号	実施地域	相	試験番号（評価･参考）	試験内容[a]	対象	試験デザイン	用法・用量[a, b]	症例数[c]	投与期間	施設数	試験期間[d]	添付資料番号
2.7.6.18	海外（米国、他 22 ヵ国）	3	XL184-301（参考）	安全性、有効性及び薬物動態	切除不能、局所進行性又は転移を有する MTC 患者	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検比較	本剤（カプセル剤）140 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与（連日投与）	323	PD 若しくは許容できない毒性が認められるまで、又はその他の基準に該当するまで継続	90	2008/9 ～ 2014/8	5.3.5.4-4

BE：生物学的同等性、CRPC：去勢抵抗性前立腺癌、DLT：用量制限毒性、DTC：分化型甲状腺癌、GEJ：食道胃接合部、HCC：肝細胞癌、MBC：転移を有する乳癌、MTC：甲状腺髄様癌、MTD：最大耐量、NSCLC：非小細胞肺癌、OS：全生存期間、PD：進行、RCC：腎細胞癌、RDT：ランダム化治療中止、RP2D：第 2 相試験での推奨用量、SCLC：小細胞肺癌、VEGFR-TKI：血管内皮細胞増殖因子受容体型チロシンキナーゼ阻害剤

a カボザンチニブリンゴ酸塩を「本剤」と表記した。

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

c 症例数は安全性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）を示した。

d 最初の被験者の初回来院月～電話による最後の追跡調査月（XL184-004、XL184-016、XL184-012、XL184-006、XL184-007）、最初の被験者の登録月～最後の被験者の完了月（XL184-010、XL184-020、XL184-003、XL184-017、XL184-008、XL184-018）、最初の被験者の登録月～OS の追加解析のデータカットオフ月（XL184-308）、最初の被験者の登録月～OS の解析のデータカットオフ月（A031203）、最初の被験者の同意取得月～主要解析のデータカットオフ月（Cabozantinib-2001）、最初の被験者のスクリーニング開始月～最後の被験者の最終評価月（XL184-014）、最初の被験者の登録月～最後の被験者の最終来院月（XL184-001）、最初の被験者の登録月～最後の被験者の最終評価月（XL184-203 RDT）、最初の被験者の登録月～最終解析のデータカットオフ月（XL184-301）。

2.7.6.1 海外第 1 相試験（XL184-004 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-1（参考）

治験の標題

A Phase 1, Open-Label, Randomized, Single-Dose, Two-Treatment, Two-Way Crossover Study to Assess the Effect of Food on the Bioavailability of XL184 (Cabozantinib) in Healthy Adult Subjects

治験実施医療機関

[redacted]（米国）

公表文献

なし

試験期間

最初の被験者の登録日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の初回来院日）
最後の被験者の完了日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（電話による最後の追跡調査日）

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.1.1 試験方法

2.7.6.1.1.1 試験の目的

［主目的］

健康成人を対象としてカボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）を単回投与したときの薬物動態に対する食事の影響を評価する。

［副目的］

健康成人を対象として空腹時又は食後に本剤を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.1.1.2 試験デザイン

本試験は、男女の健康成人を対象として食事の影響を評価する第 1 相非盲検ランダム化単回投与 2 期クロスオーバー試験である。各被験者は、本試験の適格性判定のための評価を実施するスクリーニング期と、ランダム化スケジュールに従って投与期 1 及び投与期 2 の Day 1 に空腹時又は食後に治験薬を投与する 2 つの投与期を完了した。各投与期の Day -1（チェックイン時）に被験者を実施医療機関に入院させた。各被験者のチェックイン質問票により、被験者が本試験に変わらず適格であることを確認した。治験薬として、各投与期の Day 1（0 時点）に本剤 140 mg（80 mg カプセル 1 個及び 20 mg カプセル 3 個）を単回経口投与した。

注：本 2.7.6.1 項では、投与量及びカプセルのカボザンチニブの含有量は遊離塩基重量で表記した。