表 2.7.6.15-24　休薬に至った有害事象
〔錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕

Preferred Term	基本語	Molecularly Defined NSCLC Expansion N=20	All 60-mg Tablet Subjects[a] N=26
Any AE leading to dose interruption, n (%)		19 (95.0)	25 (96.2)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (30.0)	8 (30.8)
Decreased appetite	食欲減退	4 (20.0)	6 (23.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (20.0)	4 (15.4)
Nausea	悪心	2 (10.0)	3 (11.5)
Proteinuria	蛋白尿	3 (15.0)	3 (11.5)
Diarrhoea	下痢	2 (10.0)	2 (7.7)
Pneumonia	肺炎	1 (5.0)	2 (7.7)
Abdominal pain	腹痛	1 (5.0)	1 (3.8)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (5.0)	1 (3.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0)	1 (3.8)
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (3.8)
Dysmetropsia	視測障害	0	1 (3.8)
Embolism venous	静脈塞栓症	0	1 (3.8)
Fatigue	疲労	1 (5.0)	1 (3.8)
Gingival pain	歯肉痛	1 (5.0)	1 (3.8)
Hand fracture[b]	手骨折[b]	1 (5.0)	1 (3.8)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (5.0)	1 (3.8)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (5.0)	1 (3.8)
Hypotension	低血圧	1 (5.0)	1 (3.8)
Malaise	倦怠感	0	1 (3.8)
Performance status decreased	活動状態低下	1 (5.0)	1 (3.8)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (5.0)	1 (3.8)
Protein urine	尿蛋白	0	1 (3.8)
Stomatitis	口内炎	0	1 (3.8)
Vomiting	嘔吐	1 (5.0)	1 (3.8)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC=non-small cell lung cancer; RP2D=recommended Phase 2 dose.
In this table, the most common AEs are sorted in descending order of incidence by preferred term in the All 60-mg Tablet Subjects group.
A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category for that group.
Adverse events are coded using MedDRA v17.0 and graded by CTCAE v3.
a Includes all 6 subjects in the 60-mg tablet dose-escalation cohort and all 20 subjects in the NSCLC Expansion.
b Left-hand finger
Source: 総括報告書 Table 49

（8）DLT、MTD 及び RP2D

1）カプセル剤コホート

DLT 評価期中に認められた DLT を表 2.7.6.15-25 に示した。

カプセル剤の各コホート（40、60 及び 80 mg）に登録した最初の 3 例では DLT は認められなかった。しかし、DLT 評価期終了後に 80 mg コホートの 2 例に本剤の用量調整（減量又は休薬）に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群が発現したため、80 mg コホートに新たに 2 例を登録し評価した。その後、80 mg コホートに最初に登録した 3 例の予備的な薬物動態データから、日本人では、非日本人と比較して本剤の曝露量が高くなる可能性が示唆されたことから、80 mg コホートに追加した 2 例の用量を 60 mg に減量したうえで、60 mg コホート

に新たに 3 例を登録し評価した。その結果、60 mg コホートに新たに登録した 1 例に DLT である Grade 3 の高血圧が発現し、60 mg コホートでの DLT 発現が 6 例中 1 例以下となったことから、60 mg をカプセル剤の MTD に決定した。なお、80 mg コホートに追加された 1 例にも、60 mg への減量後に DLT（Grade 3 の高血圧）が発現した。

表 2.7.6.15-25　カプセル剤コホートで発現した DLT（Safety population）

Cohort Dose FBE Weight (malate salt weight)	Subject ID Age/Sex	Study Day	Dose-Limiting Toxicity	CTCAE Grade
60 mg (75 mg)	[redacted] 4[redacted]/Male	5	Hypertension	3
80 mg (100 mg)[a]	[redacted] 4[redacted]/Male	20	Hypertension	3

Abbreviations: CRC=cohort review committee; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLT=dose-limiting toxicity; FBE=freebase equivalent.
Note: The DLT Evaluation Period was from Study Day 1 through Day 29. These two DLTs occurred under Amendment 2 and would not have been considered DLTs under Amendment 4, dated 29 March 2012.
a Subject was dose-reduced to 60 mg on Day 6 prior to the event based on CRC recommendations for that cohort.
Source: 総括報告書 Table 35

2）錠剤コホート

DLT 評価期中に認められた DLT を表 2.7.6.15-26 に示した。

開始用量である 40 mg コホートに登録した最初の 3 例に DLT は認められなかった。60 mg コホートに登録した最初の 3 例中 1 例に DLT（Grade 2 の蛋白尿及び Grade 3 の静脈血栓症）が発現したため、60 mg コホートに新たに 3 例を登録し評価した。追加した 3 例では DLT が認められず、60 mg コホートでの DLT 発現が 6 例中 1 例以下となったことから、60 mg を錠剤の RP2D に決定した。なお、錠剤では 60 mg を超える用量を評価しない計画としたことから、錠剤では MTD ではなく RP2D とした。

表 2.7.6.15-26　錠剤コホートで発現した DLT（Safety population）

Cohort Dose	Subject ID Age/Sex	Study Day	Dose-Limiting Toxicity	CTCAE Grade
60 mg	[redacted] 6[redacted]/Male	15 29	Protein urine Embolism venous	2 3[a]

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLT=dose-limiting toxicity.
Note: the DLT Evaluation Period was from Study Day 1 through Day 29. Highest (worst) grade for the event is reported.
a Grade 2 venous embolism was reported for this subject on Study Day 29; the event increased to Grade 3 on Day 30.
Source: 総括報告書 Table 36

（9）臨床検査

1）用量漸増期の被験者

血液学的検査について、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフトした臨床検査項目は、好中球数〔43.5%（10/23 例）〕、白血球数〔30.4%（7/23 例）〕、リンパ球数〔26.1%（6/23 例）〕、血小板数〔8.7%（2/23 例）〕及びヘモグロビン〔4.3%（1/23 例）〕であり、いずれも低値へのシフトであった。Grade 3 以上の血液学的検査値異常はリンパ球数減少〔13.0%（3/23 例）〕及び好中球数減少〔4.3%（1/23 例）〕であった。

血液生化学検査について、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフトした主な臨床検査項目は、リン〔47.8%（11/23 例）〕、リパーゼ〔30.4%（7/23 例）〕、ALT〔26.1%（6/23 例）〕、アルブミン〔17.4%（4/23 例）〕、ALP 及びグルコース〔各 13.0%（3/23 例）〕であった。リン及びアルブミンは低値へのシフト、リパーゼ、ALT、ALP 及びグルコースは高値へのシフトであった。

Grade 3 以上の血液生化学検査値異常はリン減少〔13.0%（3/23 例）〕、リパーゼ増加、カリウム減少及びナトリウム減少〔各 8.7%（2/23 例）〕、アルブミン減少、ALP 増加及びマグネシウム増加〔各 4.3%（1/23 例）〕であった。Hy's Law の定義に合致する薬物性肝障害は認められなかった。

2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

血液学的検査について、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフトした臨床検査項目は、好中球数〔61.5%（16 例）〕、白血球数及びリンパ球数〔各 42.3%（11/26 例）〕、血小板数〔30.8%（8/26 例）〕、ヘモグロビン〔7.7%（2/26 例）〕であり、いずれも低値へのシフトであった。Grade 3 以上の血液学的検査値異常はリンパ球数減少〔23.1%（6/26 例）〕、好中球数減少〔19.2%（5/26 例）〕、白血球数減少及び血小板数減少〔各 3.8%（1/26 例）〕であった。

血液生化学検査について、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフトした主な臨床検査項目は、リン〔53.8%（14/26 例）〕、AST 及びリパーゼ〔各 26.9%（7/26 例）〕、ALT 及びカルシウム〔各 23.1%（6/26 例）〕、ビリルビン、グルコース、カリウム及びナトリウム〔各 11.5%（3/26 例）〕であった。リン、カルシウム、カリウム及びナトリウムは低値へのシフト、AST、リパーゼ、ALT、ビリルビン及びグルコースは高値へのシフトであった。

Grade 3 以上の血液生化学検査値異常は ALT 増加、カリウム減少及びナトリウム減少〔各 11.5%（3/26 例）〕、アミラーゼ増加、リパーゼ増加及びリン減少〔各 7.7%（2/26 例）〕、AST 増加、グルコース増加及びマグネシウム減少〔各 3.8%（1/26 例）〕であった。Hy's Law の定義に合致する薬物性肝障害は認められなかった。

（10）バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

1）用量漸増期の被験者

本剤投与後に、Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure（JNC）基準のステージ 1 及びステージ 2 に合致する高血圧がそれぞれ 12/23 例（52.2%）及び 1/23 例（4.3%）に認められたが、悪性高血圧の基準に合致した被験者はいなかった。

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

1 例に臨床的に問題となる心電図異常（異常 T 波）が認められたが、Grade 1 であり非重篤と判断された。

2）錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者

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

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

2 例に臨床的に問題となる心電図異常（異常 T 波及び完全右脚ブロックが各 1 例）が認められたが、いずれも Grade 1 であり非重篤と判断された。

2.7.6.15.3 結論

カプセル剤の MTD を 60 mg、錠剤の RP2D を 60 mg に決定した。薬物動態解析の結果、カプセル剤と錠剤の曝露量に臨床的に意味のある差はないと考えられた。

本試験で得られた安全性の結果及び薬物動態プロファイルは、非日本人を対象とした本剤の他試験の結果と同様であった。抗腫瘍活性はカプセル剤及び錠剤のいずれの用量レベルでも認められた。用量漸増期及び NSCLC 拡大コホート 1E（EGFR 遺伝子変異陽性）の NSCLC 患者で PR が認められた。

2.7.6.16 海外第 1 相試験（XL184-001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-2（参考）

治験の標題

A Phase 1 Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of XL184 Administered Orally to Subjects with Advanced Malignancies

治験実施医療機関

5 施設（米国）

公表文献

・Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, Forastiere AA, Cohen RB, Mehra R, et al. Activity of XL184, an Oral Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Medullary Thyroid Cancer. J Clin Oncol. 2011;29:2660-6.
・Kurzrock R, Sherman S, Pfister D, Cohen RB, Ball D, Hong D, et al. Long Term Results in a Cohort of Medullary Thyroid Cancer Patients in a Phase 1 Study of XL184 (BMS-907351), an Oral Inhibitor of MET, VEGFR2, and RET. J Clin Oncol. 2010;28:15s (suppl; abstr. 5502).

試験期間

2005 年 9 月 ■ 日（最初の被験者の登録日）～2012 年 7 月 ■ 日（最後の被験者の最終来院日）

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.16.1 試験方法

2.7.6.16.1.1 試験の目的

［主目的］

・進行性の悪性腫瘍患者を対象に、カボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）を経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
・本剤を経口投与したときの最大耐量（MTD）及び用量制限毒性（DLT）を決定する。
・進行性の悪性腫瘍患者を対象に、本剤を経口投与したときの血漿中薬物動態及び尿中排泄を評価する。

［副目的］

・進行性の悪性腫瘍患者を対象に、本剤を最長 1 年間経口投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する。
・本剤を反復投与したときの腫瘍縮小効果（抗腫瘍活性）を予備的に評価する。
・本剤の活性との薬力学的相関性を評価する。

［追加の副目的：MTD 拡大コホートのみ］

・進行性又は再発性の甲状腺髄様癌（MTC）患者での PFS 及び奏効期間を評価する。

・本剤の薬物動態及び薬力学的パラメータを詳細に検討する。
・RET 及び BRAF など、甲状腺癌に関連する遺伝子の伝達経路異常及び経路下流のシグナル伝達分子と臨床転帰との関連性を明らかにする。

［探索的目的］

・生体試料を用いて、本剤の薬力学的影響を評価する。

2.7.6.16.1.2 試験デザイン

本試験は、進行性の悪性腫瘍患者を対象とする、第 1 相非ランダム化非盲検用量漸増ヒト初回投与試験である。本試験は MTD の決定を目的とした用量漸増期及びカプセル剤の MTD を投与した MTC 患者の評価を主とする MTD 拡大評価期の 2 つのパートから構成された。

用量漸増期の被験者ごとのスケジュールは、スクリーニング期、DLT 評価期、継続投与期及び追跡調査期から構成された。スクリーニング期で適格性が確認された被験者に本剤を投与した。DLT 評価期は、4 週間〔2 週間（14 日間）を 1 サイクルとし、これを 2 サイクル繰り返す）〕とした。規定された評価時点に、安全性、薬物動態、放射線画像診断による腫瘍縮小効果及び本剤の臨床効果との薬力学的相関性を評価した。DLT 評価期中に病勢の進行又は本剤との因果関係が否定できない、許容できない毒性が認められなかった被験者については継続投与期に移行させた後、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき、2 週間を 1 サイクルとして最長 1 年間、本剤を投与した。投与期間が 1 年を超える場合は、治験依頼者の承諾を得ることとした。なお、継続投与期では、各被験者の DLT 評価期での投与量及び投与スケジュールに従って本剤の投与を継続したが、用量は MTD まで増量できることとした。

本剤の最終投与から 30 日（±4 日）後に、規定の評価（最終投与 30 日後の追跡調査来院）を行った。本剤の最終投与から 90 日及び 180 日（±15 日）後に、治験責任医師又は治験分担医師（又は指名された者）は、後続の治療、本剤との因果関係が否定できないと判断した重篤な有害事象を含む情報、並びに該当する場合は死亡日及び死因に関する情報を収集した。

本試験の用量漸増期では、標準的な 3 + 3 デザインを用いた。各用量コホートには 3～6 例を登録することとし、治験実施計画書の規定に従って用量漸増を行った。本試験開始時には、投与スケジュールを間欠投与（2.7.6.16.1.5 項参照）、剤形を powder-in-bottle（ボトル入り散剤）とし、0.064～9.22 mg/kg の用量で投与した（コホート 1～9）。その後、投与スケジュールを 1 日 1 回連日投与に変更し、140 又は 212 mg の用量で投与した（コホート 10 及び 11）。また、剤形を散剤からカプセル剤へ変更し、140 又は 200 mg の用量で投与した（コホート 12 及び 13）。用量漸増期では、各被験者の DLT 評価期での臨床的所見に基づき DLT の発現を観察し MTD（140 mg）を決定した。

カプセル剤の MTD 決定後に MTD 拡大コホートを設け、登録した被験者に本剤の MTD を投与した。MTD 拡大コホート（コホート 99）には、少なくとも 20 例の MTC 患者を登録する計画とした。

注：本 2.7.6.16 項では、投与量及び製剤のカボザンチニブ含有量を遊離塩基重量で表記した。

2.7.6.16.1.3 対象及び組入れ基準

以下に、本試験の主な組入れ基準を示した。すべての組入れ基準は、XL184-001 試験　総括報告書　9.3 項に記載した。

［主な選択基準］

- 転移を有する又は切除不能な固形がんであることが組織学的に確認されており、根治的な標準治療又は緩和的治療が存在しない又はそれらの治療に対して無効であった患者。
- 3 ヵ月以上の生存が見込まれる 18 歳以上の患者。
- ECOG PS が 2 以下の患者。
- 以下の臨床検査値に基づき、適切な臓器及び骨髄機能を有すると判断された患者：好中球絶対数が 1,500/mm^3 以上、血小板数が 100,000/mm^3 以上、ヘモグロビンが 9 g/dL 以上、ビリルビンが 1.5 mg/dL 以下、血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以下又は推定クレアチニンクリアランス値が 60 mL/min 以上、肝内病変がない患者では ALT 及び AST が基準値上限（ULN）の 2.5 倍以下、肝内病変を有する患者では ALT 及び AST が ULN の 5 倍以下。

MTD 拡大コホートには、外科的手術の適応とならない、転移を有する及び／又は局所進行性、又は局所再発性の MTC 患者を登録することとした。MTD 拡大コホートの主な選択基準には以下を含めた。

- RECIST version 1.0（RECIST 1.0）に基づき、測定可能病変を有する患者。

［主な除外基準］

- 本剤の初回投与前 4 週以内に化学療法又は免疫療法を受けた患者、本剤の初回投与前 6 週以内にニトロソウレア系薬剤又はマイトマイシン C の投与を受けた患者で、これらの治療に起因する毒性から回復（ベースライン又は Grade 1 以下まで〕していない患者。
- 本剤の初回投与前 4 週以内に放射線療法を受けた患者。
- 本剤の初回投与前 30 日以内に他の臨床試験用薬剤の投与を受けた患者。
- 登録の 4 週間前までに投与された臨床試験用薬剤又はその他の薬剤に起因する毒性が NCI CTCAE の Grade 1 以下まで回復していない患者。
- 脳転移が確認されている患者。
- 以下を含むコントロール不良の疾患を併発している（ただし、これらに限定されない）：進行性又は活動性の感染症、症候性のうっ血性心不全、高血圧、不安定狭心症、不整脈又は試験手順の遵守に影響を及ぼす可能性のある精神疾患／社会的状況。

2.7.6.16.1.4 計画被験者数

約 77 例を登録する計画とした。

被験者数は、MTD の決定に要した用量レベル数に依存するデザインであった。第 1 相用量漸増試験で一般的に用いられている 3 + 3 デザインに基づき、各用量コホートの被験者数を 3 例以上とした。MTD 拡大コホートでは被験者数を 25～28 例とし、20 例以上の MTC 患者を登録する計画とした。MTD を投与する被験者数は最大 34 例とした。本剤の主な毒性を確認するために十分な被験者数は 31 例と考えられた。MTD を投与する被験者を 31～34 例とした場合、よくみられる毒性（発現割合が 10%以上）が認められる確率が 96%以上〔$1-(1-0.10)^{31}$〕、最もよくみられる毒性（発現割合が 20%以上）が認められる確率が 99.9%以上〔$1-(1-0.20)^{31}$〕であった。

2.7.6.16.1.5 治験薬、投与方法、投与量及び投与期間

本試験では、本剤の散剤及びカプセル剤（20 mg カプセル、80 mg カプセル）を使用した。

散剤では、投与方法を間欠投与〔単回投与とその後 3 日間の休薬期間に続いて、5 日連続で 1 日 1 回投与した後、9 日間の休薬期間を置くか（コホート 1～5）、又は 1 日 1 回 5 日間投与した後、9 日間の休薬期間を置く（コホート 6～9）〕又は 1 日 1 回連日投与（コホート 10 及び 11）とした。散剤は滅菌水を用いて調製し、懸濁液として経口投与した。間欠投与では、各コホートの用量を 0.064、0.13、0.26、0.51、1.02、2.05、4.10、6.14 及び 9.22 mg/kg（コホート 1～9）とし、コホート 1（0.064 mg/kg）から投与を開始した。連日投与では、各コホートの用量を 140 mg（コホート 10）及び 212 mg（コホート 11）とした。

カプセル剤では、投与方法を 1 日 1 回連日経口投与とした。各コホートの用量を 140 mg〔コホート 12 及びコホート 99（MTD 拡大コホート）〕及び 200 mg（コホート 13）とした。

毒性が発現した場合には、治験実施計画書に規定した用量調整基準に基づき減量又は休薬を可とした。

DLT 評価期の 4 週間（2 週間を 1 サイクルとして 2 サイクル）の投与期間中に、病勢の進行又は本剤との因果関係が否定できない、許容できない毒性が認められなかった被験者では、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、本剤の投与を継続した。治験依頼者の承諾が得られた場合は、投与期間が 1 年を超えてもよいこととした。

2.7.6.16.1.6 評価項目及びその評価基準

［安全性］

安全性の評価には有害事象、重篤な有害事象、死亡、DLT、バイタルサイン、標準的な臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査など）、ACTH 刺激試験及び 12 誘導心電図検査を含めた。

［薬物動態］

規定の評価時点に薬物動態測定用血液検体を採取した。また、本剤の尿中排泄の評価を目的として、Cycle 1 Day 1 の本剤投与後に 24 時間蓄尿を実施し、尿検体を採取した。

［有効性］

規定の評価時点に腫瘍縮小効果の評価を行った。CT、MRI、陽電子放出断層撮影若しくは X 線撮影などの放射線画像診断、又は血清腫瘍マーカー測定値の変化を伴う臨床所見に基づき、標準的な腫瘍評価を行った。骨病変、軟膜髄膜病変、腹水、胸水又は心嚢水、皮膚又は肺のリンパ管炎、炎症性乳癌、CT 又は MRI で経過を追跡できない腹部腫瘤及び嚢胞性病変は測定不能病変とした。本剤投与後の評価には、スクリーニング時と同じ手法を用いた。

測定可能病変を有する固形がんの被験者では RECIST 1.0、リンパ腫を有する被験者では国際ワークショップ規準に基づき腫瘍評価を行った。測定不能病変のみを有する患者では、臨床所見、身体所見又は上記の放射線画像診断に基づき、腫瘍縮小効果を評価した。

［薬力学的作用及びバイオマーカー］

規定の評価時点にすべての被験者から血液検体を採取し、薬力学的作用及びバイオマーカーの解析を行った。MTD 拡大コホートの被験者からは腫瘍組織の保存検体を収集し、治験実施計画書改訂第 2 版以降はすべての被験者から任意で皮膚、毛髪又は腫瘍組織検体を収集した。血液及び組織検体を用いて、本剤の標的分子、関連するリガンドの濃度、循環腫瘍細胞

の濃度及び作用機序に関連するバイオマーカーを評価した。また、腫瘍組織検体を用いて、臨床的活性又は予後に影響を及ぼす可能性のある体細胞変異を評価した。

2.7.6.16.1.7 統計手法

［解析対象集団］

本試験では、登録されたすべての被験者からなる集団（Enrolled population）と本剤の投与を受けたすべての被験者からなる集団（Safety population）が同一であり、Safety population をすべての解析に用いた。本試験のデータは以下の 2 つのグループ別に要約した。

用量漸増期の被験者

・コホート 1～11〔MTD よりも低い用量を投与した被験者（散剤を投与したすべての被験者を含む）〕
・コホート 12（カプセル剤の MTD である 140 mg を投与した被験者）
・コホート 13（カプセル剤の最大投与量である 200 mg を投与した被験者）

MTD を投与した被験者

・MTD（カプセル剤の 140 mg）を投与したすべての被験者（コホート 12 及び MTD 拡大コホート 99）
・MTD（カプセル剤の 140 mg）を投与した MTC 被験者（コホート 12 の MTC 被験者及び MTD 拡大コホート 99）

［安全性の解析］

記述統計量を用いて安全性の結果を要約した。MedDRA 第 14.0 版を用いて有害事象及び重篤な有害事象を読み替え、SOC 及び PT 別の一覧を作成した。また、NCI CTCAE 第 3.0 版に基づく重症度別及び本剤との因果関係の有無別に有害事象を要約した。臨床検査値のベースラインからの変化を NCI CTCAE の Grade 別に要約した。

［薬物動態の解析］

薬物動態パラメータについて、用量及び投与方法別に、被験者数、平均値、中央値、標準偏差及び範囲などの記述統計量を算出した。また、用量別に尿中排泄量を算出した。

［有効性の解析］

有効性の解析は、MTD を投与したすべての被験者、MTD を投与した MTC 被験者、及び MTD 以外の用量を投与した被験者を対象に実施した。最良総合効果及び ORR について、頻度数及び割合を示し、Clopper-Pearsons 法を用いて正確な 90%CI を算出した。客観的奏効が認められた被験者の投与期間について、被験者数、平均値、中央値、標準偏差及び範囲などの記述統計量を示した。腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率を waterfall plot に示した。

2.7.6.16.2 試験成績

本試験では、20[redacted]年[redacted]月に最終被験者を登録後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日として総括報告書作成用の解析を行った。本項では、主にデータカットオフ時点のデータに基づき、各解析結果を示した。

2.7.6.16.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

（1）被験者の内訳

本試験では、85 例が登録され本剤の投与を受けた。データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 13 例が本試験を継続していた。データカットオフ後も本試験を継続していた 13 例のうち、8 例は継続試験（XL184-900 試験）に移行し、5 例は試験を中止した。

1）用量漸増期の被験者

用量漸増期全体で 56 例が本剤の投与を受け、データカットオフ時点までに 49 例（87.5%）が投与を中止した。投与中止の主な理由は病勢の進行であり、RECIST に基づく PD が 20 例（35.7%）、医師判断に基づく増悪が 11 例（19.6%）であった。その他の投与中止理由は、有害事象又は重篤な有害事象（死亡を除く）が 6 例（10.7%）、同意撤回及び治験責任医師又は治験分担医師の判断が各 4 例（7.1%）、死亡が 1 例（1.8%）であった。他の 3 例（5.4%）の投与中止理由は、「その他」として報告された。

2）MTD を投与した被験者

MTD を投与した被験者には 35 例が含まれ、このうち 25 例が MTC 被験者であった。データカットオフ時点までに 26 例（74.3%）が投与を中止した。投与中止の主な理由は有害事象又は重篤な有害事象（死亡を除く）が 11 例（31.4%）、病勢の進行（RECIST に基づく PD 又は医師判断に基づく増悪）が 8 例（22.9%）、同意撤回が 3 例（8.6%）、死亡が 1 例（2.9%）であった。他の 3 例（8.6%）の投与中止理由は、「その他」として報告された。

2.7.6.16.2.2 被験者背景

（1）人口統計学及び他の基準値の特性

1）用量漸増期の被験者

用量漸増期の被験者全体（56 例）の平均年齢は 55.8 歳（範囲：29～88 歳）であった。年齢層別の内訳は、65 歳未満が 39 例（69.6%）、65～74 歳が 15 例（26.8%）、75 歳以上が 2 例（3.6%）であった。男性は 42 例（75.0%）、女性は 14 例（25.0%）であった。人種の内訳は、白人が 46 例（82.1%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 6 例（10.7%）、アジア人が 3 例（5.4%）、その他が 1 例（1.8%）であった。民族の内訳は、非ヒスパニック又は非ラテン民族が 49 例（87.5%）、ヒスパニック又はラテン民族が 4 例（7.1%）、不明が 3 例（5.4%）であった。スクリーニング時の ECOG PS は、ほとんど〔52 例（92.9%）〕が 0 又は 1 であり、3 例（5.4%）が 2 であった。

2）MTD を投与した被験者

MTD を投与した被験者全体（35 例）の平均年齢は 55.1 歳（範囲：23～71 歳）であった。28 例（80.0%）が 65 歳未満であり、残りの 7 例（20.0%）は 65～74 歳であった。男性は 26 例（74.3%）、女性は 9 例（25.7%）であった。人種の内訳は、白人が 30 例（85.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 2 例（5.7%）、アジア人が 1 例（2.9%）、その他が 2 例（5.7%）であった。民族の内訳は、非ヒスパニック又は非ラテン民族が 30 例（85.7%）、ヒスパニッ

ク又はラテン民族が 2 例（5.7%）、不明が 3 例（8.6%）であった。スクリーニング時の ECOG PS は、過半数〔19 例（54.3%）〕が 0 であり、16 例（45.7%）が 1 であった。

（2）ベースライン時の疾患特性

1）用量漸増期の被験者

56 例中 13 例（23.2%）が MTC であり、43 例（76.8%）はその他のがん種であった。初回診断から本剤の初回投与までの期間（平均値）は 4.7 年であり、転移の初回診断から本剤の初回投与までの期間（平均値）は 3.0 年であった。

本試験登録前に、56 例中 28 例（50.0%）が全身抗がん治療歴及び放射線による治療歴の両方を有しており、22 例（39.3%）が全身抗がん治療歴のみを有していた。また、41 例（73.2%）が 2 レジメン以上の全身抗がん治療を受けていた。6 例（10.7%）には全身抗がん治療歴がなく、2 例（3.6%）は悪性腫瘍に対していずれの前治療（抗がん剤又は放射線による治療）も受けていなかった。

2）MTD を投与した被験者

35 例中 25 例（71.4%）が MTC であった。MTD を投与した被験者全体では、初回診断から本剤の初回投与までの期間（平均値）は 4.5 年であり、転移の初回診断から本剤の初回投与までの期間（平均値）は 3.1 年であった。MTC 被験者では、初回診断から本剤の初回投与までの期間（平均値）は 4.9 年であり、転移の初回診断から本剤の初回投与までの期間（平均値）は 3.3 年であった。

本試験登録前に、35 例中 11 例（31.4%）が全身抗がん治療歴及び放射線による治療歴の両方を有しており、6 例（17.1%）が全身抗がん治療歴のみを有していた。また、10 例（28.6%）が 2 レジメン以上の全身抗がん治療を受けていた。18 例（51.4%）には全身抗がん治療歴がなく、9 例（25.7%）は悪性腫瘍に対していずれの前治療（抗がん剤又は放射線による治療）も受けていなかった。

2.7.6.16.2.3 有効性の評価

（1）医師判定による腫瘍縮小効果（最良総合効果及び ORR）

以下にデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の結果を示した。

1）MTD を投与したすべての被験者

MTD を投与した 35 例のうち、30 例がベースライン時に測定可能病変を有していた。30 例の最良総合効果の内訳は 7 例（23.3%）が部分奏効〔PR（確定）〕、21 例（70.0%）が安定（SD）、2 例（6.7%）が PD であった。PR が確定した 7 例はいずれも MTC 被験者であった。ORR の点推定値は 23.3%（7/30 例）であり、正確な 90%CI は 11.5%～39.4%と推定された。

ベースライン時に測定可能病変を有していた 30 例のうち、1 例ではスクリーニング検査直後に病勢の進行が認められたため、ベースライン後の腫瘍評価結果が得られなかった。この 1 例を除く、29 例のベースラインからの腫瘍サイズの変化率（中央値）は-23.3%（範囲：-51.5%～35.0%）であった。

MTC 以外の被験者で、最良総合効果が PR の被験者はいなかった。最良総合効果が SD であった 4 例の投与期間の範囲は 29～302 日であった。

2）MTD を投与した MTC 被験者

MTD を投与した MTC 被験者 25 例すべてがベースライン時に測定可能病変を有していた。25 例の最良総合効果の内訳は、7 例（28%）が PR（確定）、17 例（68%）が SD、1 例（4.0%）が PD であった。ORR の点推定値は 28%（7/25 例）であり、正確な 90%CI は 13.9%～46.2%と推定された。

ベースライン時に測定可能病変を有していた 25 例すべてで、ベースライン後の腫瘍評価結果が得られた。25 例のベースラインからの腫瘍サイズの変化率（中央値）は-25.0%（範囲：-51.5%～35.0%）であった。

最良総合効果で PR が確定された 7 例の投与期間の中央値は 429 日間（範囲：159～708 日以上）であった。3 例ではデータカットオフ時点で病勢の進行が認められておらず、いずれも本剤の投与を継続していた。最良総合効果が SD であった 17 例（68%）の投与期間の範囲は 5～691 日以上であった。17 例中 8 例では投与期間が 6 ヵ月を超えていた。また、データカットオフ時点で 3 例が本剤の投与を継続していた。

3）MTD 以外の用量を投与した被験者

MTD 以外の用量を投与した 50 例のうち、46 例がベースライン時に測定可能病変を有していた。46 例の最良総合効果の内訳は、3 例（6.5%）が PR（確定）、31 例（67.3%）が SD、9 例（19.6%）が PD であった。PR が確定した 3 例はいずれも MTC 被験者であった。なお、3 例（6.5%）ではベースライン後の腫瘍評価結果が得られなかった。

ベースライン後の腫瘍評価結果が得られた 43 例のベースラインからの腫瘍サイズの変化率（中央値）は-4.8%（範囲：-50.1%～175%）であった。

最良総合効果で PR が確定された 3 例（いずれも MTC 被験者）の投与期間の範囲は 145～1261 日以上であった。2 例ではデータカットオフ時点で病勢の進行が認められておらず、本剤の投与を継続していた。最良総合効果が SD であった 31 例（MTC 被験者 7 例及び MTC 以外の被験者 24 例）の投与期間の範囲は、MTC 被験者 7 例が 102～1089 日、MTC 以外の被験者 24 例が 19～655 日であった。

2.7.6.16.2.4 薬物動態の評価

間欠投与（2.7.6.16.1.5 項参照）スケジュールに基づき、散剤を経口投与したとき、0.064～9.22 mg/kg の用量範囲で、カボザンチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はほぼ用量比例的に増加した。$t_{1/2z}$ は長く、範囲は 80～172 時間であった。ただし、終末相でのデータが十分でないことから、$t_{1/2z}$ が過大評価されている可能性があり、この結果は慎重に解釈する必要がある。t_{max} の中央値は 1～24 時間であった。連日投与のスケジュールに基づき、散剤を 140～212 mg で反復経口投与したとき、Day 19 の蓄積率の範囲は 4.7～6.9 倍であり、高い蓄積性が認められた。

カプセル剤で 140 mg を投与したときの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$）の変動係数は 34%～43%であった。カプセル剤 140 mg 及び 200 mg の Day 1 又は Day 19 の t_{max} の中央値は本剤投与後 2～4 時間であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はカプセル剤 140 mg 及び 200 mg で同程度であり、用

量間の曝露量に明確な増加は認められなかったことから、本剤の吸収が飽和状態にある可能性が示唆された。Day 19 の平均蓄積率は 4.2～5.4 倍であり、高い蓄積性が認められた。連日投与のスケジュールでは Day 15 までに本剤の血漿中濃度は定常状態に達した。

DLT が認められた用量について検討した結果、本剤の曝露量と DLT の発現割合に相関性はみられなかった。

カプセル剤投与時の本剤の曝露量（用量で標準化した $AUC_{0\text{-}last}$ の平均値）は散剤投与時の曝露量の約 2 倍であった。

データが限られていたが、本剤の未変化体の尿中排泄率はごくわずか（0.05%未満）であった。

2.7.6.16.2.5 薬力学的作用の評価

本剤投与後、血漿中バイオマーカーである胎盤増殖因子、VEGF 及びエリスロポエチンの濃度は 2.1～3.7 倍まで増加し、可溶性 VEGF 受容体 2（sVEGFR2）の濃度は 29%減少した。皮膚組織検体を解析した結果、MTC 被験者では MET 及び RET のリン酸化が 40%減少するとともに、シグナル伝達メディエーターである AKT 及び ERK の主要な経路でのリン酸化も減少した。

多くの MTC 被験者で、本剤の投与と明確に関連するカルシトニン及び癌胎児性抗原（CEA）の減少が認められた。本剤投与後、カルシトニンの評価が可能であった 29 例中 20 例（69%）で、カルシトニンの生化学的完全奏効（正常化が確定）又は生化学的部分奏効（50%以上の減少が確定）が認められた。また、CEA の評価が可能であった 25 例中 8 例（32%）で CEA の生化学的完全奏効又は生化学的部分奏効が認められた。

MTC 被験者では、MTC に関連する RET 遺伝子変異の発現割合が高いことが確認された。RET 遺伝子変異状態の評価が可能であった MTC 被験者 27 例中 3 例では腫瘍組織内の RET をコード化する遺伝子に変異が認められなかったが、RECIST に基づく最良総合効果は 3 例中 2 例が PR、1 例が PD であった。

2.7.6.16.2.6 安全性の評価

（1）治験薬の曝露状況

以下にデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の結果を示した。データカットオフ後も本試験を継続していた 13 例の投与期間（本剤の初回投与から本試験での最終投与までの日数）の範囲は 813～2082 日であり、中央値は 1450 日であった。13 例中 8 例は継続試験（XL-184-900 試験）に移行し、本剤の投与を継続した。

1）用量漸増期の被験者

用量漸増期のすべての被験者（56 例）が本剤の投与を受けた。

用量漸増期全体の平均投与期間は 268.1 日であった。1 例あたりの平均投与サイクル数は 17.6 サイクル（1 サイクル 14 日間）であった。

2）MTD を投与した被験者

合計 35 例が本剤（MTD）の投与を受けた。

MTD を投与した被験者全体の平均投与期間は 319.9 日であった。1 例あたりの平均投与サイクル数は 21.1 サイクル（1 サイクル 14 日間）であった。全体の平均相対用量強度は 65.8%であった。

（2）有害事象

以下にデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の結果を示した。データカットオフ後も本試験を継続していた 13 例では、データカットオフ後の有害事象の発現傾向は、データカットオフ前と同様であった。

1）用量漸増期の被験者

主な有害事象（全体の発現割合が 10%以上）を表 2.7.6.16-1 に示した。

用量漸増期のすべての被験者（56 例）に有害事象が発現し、このうち 51 例（91.1%）に本剤との因果関係が否定できない有害事象が発現した。主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）は疲労（73.2%）、食欲減退（62.5%）、下痢（57.1%）、悪心（50.0%）、呼吸困難（39.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、便秘及び発疹（各 30.4%）であった。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は 56 例中 42 例（75.0%）に発現し、22 例（39.3%）に発現した有害事象は本剤との因果関係が否定できないと判断された。主な Grade 3 又は Grade 4 の有害事象（全体の発現割合が 10%以上）は、疲労（14.3%）、腹痛（12.5%）及びリパーゼ増加（10.7%）であった。Grade 4 の有害事象として、各 2 例に肺塞栓症及び低血圧、各 1 例に敗血症、敗血症性ショック、リパーゼ増加、脱水、不安、精神状態変化及び急性呼吸不全が発現し、このうち各 1 例に発現したリパーゼ増加及び肺塞栓症は本剤との因果関係が否定できないと判断された。

表 2.7.6.16-1　主な有害事象（全体の発現割合が 10%以上）（用量漸増期の被験者、Safety population）

		Cohorts 1-11 N=45				Cohorts 12 N=6				Cohorts 13 N=5				Total N=56			
		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4	
		All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fatigue	疲労	34	21	7	4	4	4	0	0	3	3	1	1	41	28	8	5
		(75.6)	(46.7)	(15.6)	(8.9)	(66.7)	(66.7)			(60.0)	(60.0)	(20.0)	(20.0)	(73.2)	(50.0)	(14.3)	(8.9)
Decreased appetite	食欲減退	25	14	1	0	5	4	0	0	5	4	0	0	35	22	1	0
		(55.6)	(31.1)	(2.2)		(83.3)	(66.7)			(100.0)	(80.0)			(62.5)	(39.3)	(1.8)	
Diarrhoea	下痢	24	20	2	2	4	3	0	0	4	3	0	0	32	26	2	2
		(53.3)	(44.4)	(4.4)	(4.4)	(66.7)	(50.0)			(80.0)	(60.0)			(57.1)	(46.4)	(3.6)	(3.6)
Nausea	悪心	22	15	0	0	5	5	1	1	1	1	0	0	28	21	1	1
		(48.9)	(33.3)			(83.3)	(83.3)	(16.7)	(16.7)	(20.0)	(20.0)			(50.0)	(37.5)	(1.8)	(1.8)
Dyspnoea	呼吸困難	19	0	3	0	2	0	0	0	1	1	0	0	22	1	3	0
		(42.2)		(6.7)		(33.3)				(20.0)	(20.0)			(39.3)	(1.8)	(5.4)	
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	9	1	1	2	2	0	0	4	3	1	1	17	14	2	2
		(24.4)	(20.0)	(2.2)	(2.2)	(33.3)	(33.3)			(80.0)	(60.0)	(20.0)	(20.0)	(30.4)	(25.0)	(3.6)	(3.6)
Constipation	便秘	10	2	0	0	4	2	0	0	3	0	0	0	17	4	0	0
		(22.2)	(4.4)			(66.7)	(33.3)			(60.0)				(30.4)	(7.1)		
Rash	発疹	10	9	0	0	3	1	0	0	4	4	1	1	17	14	1	1
		(22.2)	(20.0)			(50.0)	(16.7)			(80.0)	(80.0)	(20.0)	(20.0)	(30.4)	(25.0)	(1.8)	(1.8)
Back pain	背部痛	12	1	0	0	1	0	0	0	2	0	1	0	15	1	1	0
		(26.7)	(2.2)			(16.7)				(40.0)		(20.0)		(26.8)	(1.8)	(1.8)	
Hair colour changes	毛髪変色	11	11	0	0	3	3	0	0	1	1	0	0	15	15	0	0
		(24.4)	(24.4)			(50.0)	(50.0)			(20.0)	(20.0)			(26.8)	(26.8)		

表 2.7.6.16-1　主な有害事象（全体の発現割合が 10%以上）（用量漸増期の被験者、Safety population）（続き）

		Cohorts 1-11 N=45				Cohorts 12 N=6				Cohorts 13 N=5				Total N=56			
		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4	
		All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	13 (28.9)	13 (28.9)	2 (4.4)	2 (4.4)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	15 (26.8)	15 (26.8)	2 (3.6)	2 (3.6)
Vomiting	嘔吐	10 (22.2)	6 (13.3)	2 (4.4)	0	5 (83.3)	4 (66.7)	0	0	0	0	0	0	15 (26.8)	10 (17.9)	2 (3.6)	0
Cough	咳嗽	10 (22.2)	0	1 (2.2)	0	2 (33.3)	0	0	0	2 (40.0)	0	0	0	14 (25.0)	0	1 (1.8)	0
Anaemia	貧血	8 (17.8)	3 (6.7)	1 (2.2)	0	3 (50.0)	0	0	0	2 (40.0)	0	0	0	13 (23.2)	3 (5.4)	1 (1.8)	0
Abdominal pain	腹痛	10 (22.2)	1 (2.2)	6 (13.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	12 (21.4)	2 (3.6)	7 (12.5)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8 (17.8)	6 (13.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0	12 (21.4)	10 (17.9)	2 (3.6)	2 (3.6)
Weight decreased	体重減少	11 (24.4)	6 (13.3)	2 (4.4)	2 (4.4)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	12 (21.4)	6 (10.7)	3 (5.4)	2 (3.6)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	9 (20.0)	4 (8.9)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	11 (19.6)	5 (8.9)	0	0
Dysphonia	発声障害	7 (15.6)	2 (4.4)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (60.0)	1 (20.0)	0	0	11 (19.6)	3 (5.4)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	8 (17.8)	6 (13.3)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	11 (19.6)	8 (14.3)	0	0

表 2.7.6.16-1　主な有害事象（全体の発現割合が 10%以上）（用量漸増期の被験者、Safety population）（続き）

		Cohorts 1-11 N=45				Cohorts 12 N=6				Cohorts 13 N=5				Total N=56			
		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4	
		All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Dyspepsia	消化不良	8 (17.8)	5 (11.1)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	10 (17.9)	6 (10.7)	0	0
Headache	頭痛	7 (15.6)	1 (2.2)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (40.0)	0	0	0	10 (17.9)	1 (1.8)	0	0
Hypertension	高血圧	7 (15.6)	6 (13.3)	2 (4.4)	2 (4.4)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	10 (17.9)	8 (14.3)	3 (5.4)	3 (5.4)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	6 (13.3)	3 (6.7)	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	10 (17.9)	4 (7.1)	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	7 (15.6)	6 (13.3)	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	10 (17.9)	9 (16.1)	2 (3.6)	2 (3.6)
Pyrexia	発熱	7 (15.6)	0	1 (2.2)	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	10 (17.9)	0	1 (1.8)	0
Insomnia	不眠症	9 (20.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9 (16.1)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	7 (15.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (40.0)	0	0	0	9 (16.1)	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	6 (13.3)	6 (13.3)	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	9 (16.1)	9 (16.1)	0	0
Depression	うつ病	6 (13.3)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	8 (14.3)	0	0	0

表 2.7.6.16-1　主な有害事象（全体の発現割合が 10%以上）（用量漸増期の被験者、Safety population）（続き）

		Cohorts 1-11 N=45				Cohorts 12 N=6				Cohorts 13 N=5				Total N=56			
		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4	
		All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	7	2	3	1	1	0	1	0	0	0	0	0	8	2	4	1
		(15.6)	(4.4)	(6.7)	(2.2)	(16.7)		(16.7)						(14.3)	(3.6)	(7.1)	(1.8)
Lipase increased	リパーゼ増加	5	4	5	3	2	2	1	1	1	1	0	0	8	7	6	4
		(11.1)	(8.9)	(11.1)	(6.7)	(33.3)	(33.3)	(16.7)	(16.7)	(20.0)	(20.0)			(14.3)	(12.5)	(10.7)	(7.1)
Pruritus	そう痒症	7	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	8	2	0	0
		(15.6)	(2.2)			(16.7)	(16.7)							(14.3)	(3.6)		
ACTH stimulation	ＡＣＴＨ刺激	6	4	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	7	5	0	0
test abnormal	試験異常	(13.3)	(8.9)			(16.7)	(16.7)							(12.5)	(8.9)		
Anxiety	不安	5	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	7	1	1	0
		(11.1)	(2.2)	(2.2)		(33.3)								(12.5)	(1.8%)	(1.8)	
Arthralgia	関節痛	5	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0
		(11.1)				(33.3)								(12.5)			
Blood amylase	血中アミラー	5	4	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	7	6	3	2
increased	ゼ増加	(11.1)	(8.9)	(4.4)	(2.2)	(16.7)	(16.7)	(16.7)	(16.7)	(20.0)	(20.0)			(12.5)	(10.7)	(5.4)	(3.6)
Dysgeusia	味覚異常	4	3	0	0	2	1	0	0	1	1	0	0	7	5	0	0
		(8.9)	(6.7)			(33.3)	(16.7)			(20.0)	(20.0)			(12.5)	(8.9)		
Hypokalaemia	低カリウム血	4	0	1	0	3	1	0	0	0	0	0	0	7	1	1	0
	症	(8.9)		(2.2)		(50.0)	(16.7)							(12.5)	(1.8)	(1.8)	
Neutropenia	好中球減少症	6	5	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	7	6	1	0
		(13.3)	(11.1)	(2.2)						(20.0)	(20.0)			(12.5)	(10.7)	(1.8)	

表 2.7.6.16-1　主な有害事象（全体の発現割合が 10%以上）（用量漸増期の被験者、Safety population）（続き）

		Cohorts 1-11 N=45				Cohorts 12 N=6				Cohorts 13 N=5				Total N=56			
		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4	
		All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Abdominal distension	腹部膨満	5 (11.1)	0	1 (2.2)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	6 (10.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0
Dehydration	脱水	3 (6.7)	0	1 (2.2)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	6 (10.7)	1 (1.8)	2 (3.6)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	3 (6.7)	1 (2.2)	0	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	6 (10.7)	1 (1.8)	0	0
Myalgia	筋肉痛	3 (6.7)	2 (4.4)	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	6 (10.7)	5 (8.9)	0	0
Pain	疼痛	5 (11.1)	0	1 (2.2)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	6 (10.7)	0	1 (1.8)	0
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	5 (11.1)	5 (11.1)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	6 (10.7)	6 (10.7)	0	0
Tachycardia	頻脈	5 (11.1)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	6 (10.7)	0	0	0

Abbreviations: ACTH=adrenocorticotropic hormone; AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTD=maximum tolerated dose.

Data are sorted in order of decreasing incidence for the all AEs, all Grades column for the total group of the dose escalation phase.

There were no adverse events reported by ≥10% of subjects treated at the MTD that was a Grade 5 event.

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

MedDRA 14.0 was used for coding.

Source: 総括報告書　Table 34

2）MTD を投与した被験者

主な有害事象（全体の発現割合が 10%以上）を表 2.7.6.16-2 に示した。

MTD を投与したすべての被験者（35 例）に有害事象が発現し、このうち 34 例（97.1%）に本剤との因果関係が否定できない有害事象が発現した。主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）は、下痢（82.9%）、疲労（80.0%）、食欲減退（74.3%）、悪心（71.4%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び嘔吐（各 62.9%）、便秘（48.6%）、体重減少（45.7%）、発疹（42.9%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（37.1%）、ACTH 刺激試験異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、味覚異常、毛髪変色及び高血圧（各 34.3%）、口腔内痛（31.4%）であった。この結果は、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合が MTD を投与した被験者で高かったことを除き、用量漸増期の被験者の結果と同様であった。

Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は 35 例中 28 例（80.0%）に発現し、22 例（62.9%）に本剤との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が発現した。主な Grade 3 又は Grade 4 の有害事象（全体の発現割合が 10%以上）は、リパーゼ増加（22.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（20.0%）、疲労及び体重減少（各 17.1%）、下痢及び血中アミラーゼ増加（各 14.3%）、腹痛及び肺炎（各 11.4%）であった。Grade 4 の有害事象として、各 1 例に心停止、敗血症、敗血症性ショック、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、リパーゼ増加、脱水、精神状態変化、蛋白尿、肺塞栓症及び低血圧が発現し、このうちリパーゼ増加のみ本剤との因果関係が否定できないと判断された。

表 2.7.6.16-2　主な有害事象（全体の発現割合が 10%以上）
（MTD を投与した被験者、Safety population）

		MTC N=25				Total N=35			
		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4	
		All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Diarrhoea	下痢	23 (92.0)	20 (80.0)	5 (20.0)	3 (12.0)	29 (82.9)	25 (71.4)	5 (14.3)	3 (8.6)
Fatigue	疲労	21 (84.0)	19 (76.0)	5 (20.0)	3 (12.0)	28 (80.0)	26 (74.3)	6 (17.1)	4 (11.4)
Decreased appetite	食欲減退	18 (72.0)	17 (68.0)	1 (4.0)	0	26 (74.3)	23 (65.7)	2 (5.7)	1 (2.9)
Nausea	悪心	20 (80.0)	18 (72.0)	1 (4.0)	0	25 (71.4)	23 (65.7)	2 (5.7)	1 (2.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	18 (72.0)	18 (72.0)	7 (28.0)	7 (28.0)	22 (62.9)	22 (62.9)	7 (20.0)	7 (20.0)
Vomiting	嘔吐	17 (68.0)	12 (48.0)	1 (4.0)	0	22 (62.9)	16 (45.7)	1 (2.9)	0
Constipation	便秘	13 (52.0)	3 (12.0)	0	0	17 (48.6)	4 (11.4)	0	0
Weight decreased	体重減少	13 (52.0)	8 (32.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	16 (45.7)	10 (28.6)	6 (17.1)	3 (8.6)
Rash	発疹	11 (44.0)	7 (28.0)	0	0	15 (42.9)	9 (25.7)	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	12 (48.0)	12 (48.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	13 (37.1)	13 (37.1)	3 (8.6)	3 (8.6)
ACTH stimulation test abnormal	ＡＣＴＨ刺激試験異常	11 (44.0)	3 (12.0)	0	0	12 (34.3)	4 (11.4)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (40.0)	10 (40.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	12 (34.3)	12 (34.3)	1 (2.9)	1 (2.9)
Dysgeusia	味覚異常	10 (40.0)	9 (36.0)	0	0	12 (34.3)	11 (31.4)	0	0
Hair colour changes	毛髪変色	9 (36.0)	9 (36.0)	0	0	12 (34.3)	12 (34.3)	0	0
Hypertension	高血圧	8 (32.0)	6 (24.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	12 (34.3)	9 (25.7)	2 (5.7)	1 (2.9)
Oral pain	口腔内痛	10 (40.0)	9 (36.0)	0	0	11 (31.4)	10 (28.6)	0	0
Abdominal pain	腹痛	5 (20.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	10 (28.6)	2 (5.7)	4 (11.4)	0
Cough	咳嗽	8 (32.0)	0	1 (4.0)	0	10 (28.6)	0	1 (2.9)	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	6 (24.0)	1 (4.0)	0	0	10 (28.6)	2 (5.7)	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	9 (36.0)	9 (36.0)	7 (28.0)	7 (28.0)	10 (28.6)	10 (28.6)	8 (22.9)	8 (22.9)
Back pain	背部痛	6 (24.0)	1 (4.0)	0	0	9 (25.7)	1 (2.9)	0	0
Dehydration	脱水	3 (12.0)	0	0	0	9 (25.7)	1 (2.9)	3 (8.6)	0
Dysphagia	嚥下障害	7 (28.0)	3 (12.0)	0	0	9 (25.7)	4 (11.4)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	6 (24.0)	0	1 (4.0)	0	9 (25.7)	1 (2.9)	1 (2.9)	0
Pain in extremity	四肢痛	7 (28.0)	5 (20.0)	0	0	9 (25.7)	5 (14.3)	0	0
Pyrexia	発熱	5 (20.0)	0	2 (8.0)	0	9 (25.7)	0	2 (5.7)	0
Blood amylase increased	血中アミラーゼ増加	7 (28.0)	7 (28.0)	4 (16.0)	4 (16.0)	8 (22.9)	8 (22.9)	5 (14.3)	5 (14.3)
Dry skin	皮膚乾燥	8 (32.0)	8 (32.0)	0	0	8 (22.9)	8 (22.9)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	5 (20.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	0	8 (22.9)	2 (5.7)	3 (8.6)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	5 (20.0)	5 (20.0)	0	0	8 (22.9)	8 (22.9)	0	0
Arthralgia	関節痛	5 (20.0)	0	0	0	7 (20.0)	0	0	0
Dysphonia	発声障害	6 (24.0)	4 (16.0)	0	0	7 (20.0)	4 (11.4)	0	0

表 2.7.6.16-2　主な有害事象（全体の発現割合が 10%以上）
（MTD を投与した被験者、Safety population）（続き）

		MTC N=25				Total N=35			
		All Grades		Grades 3 or 4		All Grades		Grades 3 or 4	
Preferred Term	基本語	All n (%)	Related n (%)	All n (%)	Related n (%)	All n (%)	Related n (%)	All n (%)	Related n (%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	5 (20.0)	3 (12.0)	0	0	7 (20.0)	4 (11.4)	0	0
Dry mouth	口内乾燥	5 (20.0)	4 (16.0)	0	0	6 (17.1)	5 (14.3)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (20.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	0	6 (17.1)	5 (14.3)	1 (2.9)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	5 (20.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	6 (17.1)	3 (8.6)	2 (5.7)	1 (2.9)
Myalgia	筋肉痛	5 (20.0)	4 (16.0)	0	0	6 (17.1)	5 (14.3)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	6 (24.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	6 (17.1)	5 (14.3)	1 (2.9)	1 (2.9)
Pneumonia	肺炎	5 (20.0)	0	4 (16.0)	0	6 (17.1)	0	4 (11.4)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	5 (20.0)	0	0	0	6 (17.1)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (20.0)	0	0	0	6 (17.1)	1 (2.9)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	4 (16.0)	3 (12.0)	0	0	5 (14.3)	4 (11.4)	0	0
Anxiety	不安	2 (8.0)	0	0	0	5 (14.3)	0	0	0
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	5 (20.0)	1 (4.0)	0	0	5 (14.3)	1 (2.9)	0	0
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	3 (12.0)	1 (4.0)	0	0	5 (14.3)	1 (2.9)	0	0
Chills	悪寒	4 (16.0)	1 (4.0)	0	0	5 (14.3)	1 (2.9)	0	0
Glossodynia	舌痛	5 (20.0)	4 (16.0)	0	0	5 (14.3)	4 (11.4)	0	0
Headache	頭痛	4 (16.0)	1 (4.0)	0	0	5 (14.3)	1 (2.9)	0	0
Insomnia	不眠症	3 (12.0)	1 (4.0)	0	0	5 (14.3)	1 (2.9)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	4 (16.0)	3 (12.0)	0	0	5 (14.3)	3 (8.6)	0	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (12.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	4 (11.4)	2 (5.7)	1 (2.9)	1 (2.9)
Alopecia	脱毛症	4 (16.0)	4 (16.0)	0	0	4 (11.4)	4 (11.4)	0	0
Anaemia	貧血	1 (4.0)	0	0	0	4 (11.4)	1 (2.9)	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	4 (11.4)	2 (5.7)	0	0
Dyspepsia	消化不良	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	4 (11.4)	3 (8.6)	0	0
Haemorrhoids	痔核	4 (16.0)	1 (4.0)	0	0	4 (11.4)	1 (2.9)	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	4 (16.0)	0	0	0	4 (11.4)	0	0	0
Hypotension	低血圧	3 (12.0)	0	0	0	4 (11.4)	0	1 (2.9)	0
Pain	疼痛	3 (12.0)	0	0	0	4 (11.4)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	3 (12.0)	1 (4.0)	0	0	4 (11.4)	1 (2.9)	0	0
Tachycardia	頻脈	2 (8.0)	0	0	0	4 (11.4)	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	4 (16.0)	2 (8.0)	0	0	4 (11.4)	2 (5.7)	0	0

Abbreviations: ACTH=adrenocorticotropic hormone; AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTC=medullary thyroid cancer; MTD=maximum tolerated dose.

Data are sorted in order of decreasing incidence for the all AEs, all Grades column of the total group treated at the MTD (175 mg, capsules).

There were no adverse events reported by ≥10% of subjects treated at the MTD that was a Grade 5 event.

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

MedDRA 14.0 was used for coding.

Source: 総括報告書　Table 36

（3）死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

以下にデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の結果を示した。データカットオフ後も本試験を継続していた13例では、データカットオフ後の本剤の最終投与後30日以内の死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は、データカットオフ後に2例に3件（虫垂炎、穿孔性虫垂炎、椎間板突出）報告され、そのうち、同一被験者に発現した虫垂炎と穿孔性虫垂炎は本剤との因果関係が否定できないと判断された。また、本剤の投与中止に至った有害事象は、データカットオフ後に1例に2件（血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加）報告され、いずれも本剤との因果関係が否定できないと判断された。

1）用量漸増期の被験者

本剤の最終投与後30日以内の死亡を表2.7.6.16-3に、重篤な有害事象を表2.7.6.16-4に示した。

本剤の最終投与後30日以内に4例の死亡が報告された。いずれも死因は原疾患の悪性腫瘍によるものと判断され、本剤との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、56例中28例（50.0%）に59件発現し、5例（8.9%）に1件以上の本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した。内訳は、イレウス、直腸周囲膿瘍、直腸膿瘍及び肺塞栓症が各1例（1.8%）、悪心及び皮膚感染が1例（1.8%）であった。

本剤の投与中止に至った有害事象は、56例中6例（10.7%）に7件発現した〔腸間膜静脈血栓症、瘻孔、敗血症、疲労、高血圧、悪心及び皮膚感染（各1例）〕。

本剤の減量又は休薬に至った有害事象は、56例中29例（51.8%）に発現した。

表2.7.6.16-3　最終投与後30日以内の死亡（用量漸増期の被験者、Safety population）

Subject No.	Age/Sex/Race	Tumor Type	Days on Study	Days Since Last Dose	Reason for Death
[redacted]	4[redacted]/Male/White	Gastric	25	30	Disease progression
	5[redacted]/Female/White	Colorectal	64	7	Progressive disease
	6[redacted]/Female/White	Head and neck	30	19	Tongue cancer
	6[redacted]/Male/White	MTC	142	29	Disease progression

Abbreviation: MTC=medullary thyroid cancer.
Source: 総括報告書　Table 37

表 2.7.6.16-4　重篤な有害事象（用量漸増期の被験者、Safety population）

		Cohorts 1-11 N=45		Cohorts 12 N=6		Cohorts 13 N=5		Total N=56	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All n (%)	Related n (%)	All n (%)	Related n (%)	All n (%)	Related n (%)	All n (%)	Related n (%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (17.8)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	10 (17.9)	2 (3.6)
Abdominal pain	腹痛	4 (8.9)	0	0	0	0	0	4 (7.1)	0
Diarrhoea	下痢	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	2 (4.4)	0	0	0	0	0	2 (3.6)	0
Ileus	イレウス	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
Large intestine perforation	大腸穿孔	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Nausea	悪心	1 (2.2)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)
Pancreatitis chronic	慢性膵炎	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Pancreatitis relapsing	再発性膵炎	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Vomiting	嘔吐	2 (4.4)	0	0	0	0	0	2 (3.6)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (13.3)	0	0	0	0	0	6 (10.7)	0
Disease progression	疾患進行	4 (8.9)	0	0	0	0	0	4 (7.1)	0
Fatigue	疲労	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0

表 2.7.6.16-4　重篤な有害事象（用量漸増期の被験者、Safety population）（続き）

		Cohorts 1-11 N=45		Cohorts 12 N=6		Cohorts 13 N=5		Total N=56	
System Organ Class	器官別大分類	All	Related	All	Related	All	Related	All	Related
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (17.8)	2 (4.4)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	10 (17.9)	3 (5.4)
Empyema	蓄膿	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Infection	感染	2 (4.4)	0	0	0	0	0	2 (3.6)	0
Perirectal abscess	直腸周囲膿瘍	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
Pneumonia	肺炎	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Rectal abscess	直腸膿瘍	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
Sepsis	敗血症	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (1.8)	0
Septic shock	敗血症性ショック	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Skin infection	皮膚感染	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Investigations	臨床検査	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (6.7)	0	0	0	0	0	3 (5.4)	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Malnutrition	栄養障害	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0

表 2.7.6.16-4　重篤な有害事象（用量漸増期の被験者、Safety population）（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Cohorts 1-11 N=45 All n (%)	 Related n (%)	Cohorts 12 N=6 All n (%)	 Related n (%)	Cohorts 13 N=5 All n (%)	 Related n (%)	Total N=56 All n (%)	 Related n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (4.4)	0	0	0	0	0	2 (3.6)	0
Back pain	背部痛	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Fistula	瘻孔	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Metastatic pain	転移部痛	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (1.8)	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (1.8)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Renal failure	腎不全	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (15.6)	1 (2.2)	1 (16.7)	0	0	0	8 (14.3)	1 (1.8)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (4.4)	0	0	0	0	0	2 (3.6)	0
Epistaxis	鼻出血	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Pleural effusion	胸水	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	2 (4.4)	1 (2.2)	1 (16.7)	0	0	0	3 (5.4)	1 (1.8)
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Respiratory failure	呼吸不全	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Vascular disorders	血管障害	3 (6.7)	0	0	0	1 (20.0)	0	4 (7.1)	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	2 (4.4)	0	0	0	0	0	2 (3.6)	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (1.8)	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (2.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0

Abbreviation: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Note: Reported adverse events were coded using MedDRA v14.0.

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

Source: 総括報告書　Table 39

2）MTD を投与した被験者

本剤の最終投与後 30 日以内の死亡を表 2.7.6.16-5 に、重篤な有害事象を表 2.7.6.16-6 に示した。

本剤の最終投与後 30 日以内に 2 例の死亡が報告された。治験責任医師又は治験分担医師により死因は原疾患の悪性腫瘍によるものと判断され、本剤との因果関係は否定された。しかし、1 例（被験者番号：[redacted]）については症例検討の際に死因を原疾患と明確に判断することが困難であり、死因を心肺停止とした。

重篤な有害事象は、35 例中 22 例（62.9%）に 34 件発現し、6 例（17.1%）に 7 件の本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現した〔イレウス、直腸周囲膿瘍、甲状腺機能低下症、高ビリルビン血症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、悪心及び皮膚感染（各 1 例）〕。

本剤の投与中止に至った有害事象は、35 例中 11 例（31.4%）に 16 件発現した〔敗血症、皮膚感染、肺炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、腎不全、肺塞栓症、シュードモナス感染、細菌性下痢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、下痢及び食欲不振（各 1 例）、悪心及び疲労（各 2 例）〕。

本剤の休薬又は減量に至った有害事象は、35 例中 24 例（68.6%）に発現した。

表 2.7.6.16-5　最終投与後 30 日以内の死亡（MTD を投与した被験者、Safety population）

Subject No.	Age/Sex/Race	Tumor Type	Days on Study	Days Since Last Dose	Reason for Death
[redacted]	6[redacted]/Male/White	Colorectal	205	20	Rectal cancer
	5[redacted]/Male/White	MTC	90	17	Cardio-respiratory arrest

Abbreviations: MTC=medullary thyroid cancer; MTD=maximum tolerated dose.
Source: 総括報告書　Table 38

表 2.7.6.16-6　重篤な有害事象（MTD を投与した被験者、Safety population）

		MTC N=25		Total N=35	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All n (%)	Related n (%)	All n (%)	Related n (%)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (12.0)	0	3 (8.6)	0
Cardiac arrest	心停止	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Eye disorders	眼障害	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
Diplopia	複視	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (12.0)	0	7 (20.0)	2 (5.7)
Abdominal pain	腹痛	1 (4.0)	0	3 (8.6)	0
Ascites	腹水	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
Duodenal obstruction	十二指腸閉塞	0	0	1 (2.9)	0
Gastric fistula	胃瘻	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
Ileus	イレウス	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Nausea	悪心	1 (4.0)	0	2 (5.7)	1 (2.9)
Vomiting	嘔吐	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (5.7)	0
Disease progression	疾患進行	0	0	2 (5.7)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (8.0)	1 (4.0)	2 (5.7)	1 (2.9)
Cholelithiasis	胆石症	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (2.9)	1 (2.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (24.0)	1 (4.0)	8 (22.9)	2 (5.7)
Bacterial diarrhoea	細菌性下痢	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
Diverticulitis	憩室炎	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
Lung abscess	肺膿瘍	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
Lung infection pseudomonal	シュードモナス菌性肺感染	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
Perirectal abscess	直腸周囲膿瘍	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (2.9)	1 (2.9)
Pneumonia	肺炎	2 (8.0)	0	2 (5.7)	0
Sepsis	敗血症	0	0	1 (2.9)	0
Septic shock	敗血症性ショック	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
Skin infection	皮膚感染	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (2.9)	0
Compression fracture	圧迫骨折	0	0	1 (2.9)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (2.9)	0
Dehydration	脱水	0	0	1 (2.9)	0

表 2.7.6.16-6　重篤な有害事象（MTD を投与した被験者、Safety population）（続き）

		MTC N=25		Total N=35	
System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	All n (%)	Related n (%)	All n (%)	Related n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (2.9)	0
Metastatic pain	転移部痛	0	0	1 (2.9)	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (4.0)	0	2 (5.7)	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	1 (2.9)	0
Convulsion	痙攣	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0)	0	4 (11.4)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (4.0)	0	1 (2.9)	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0	1 (2.9)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (4.0)	0	2 (5.7)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (2.9)	1 (2.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (2.9)	1 (2.9)

Abbreviations: MTC=medullary thyroid cancer; MTD=maximum tolerated dose.
Note: Reported adverse events were coded using MedDRA v14.0.
At each level of summarization, a subject was counted once if the subject reported one or more events.
Source: 総括報告書　Table 40

（4）DLT 及び MTD

用量漸増期中に認められたすべての DLT を表 2.7.6.16-7 に示した。

6 例に 8 件の DLT が発現した。2 例以上に発現した DLT は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び粘膜の炎症であった。

コホート 9 の 3 例中 2 例に DLT が発現したことから、9.22 mg/kg を散剤の間欠投与での最大投与量（MAD）とした。続くコホート 10 の用量として、曝露量がコホート 8（6.14 mg/kg 散剤）と同程度となることが予測される 140 mg 連日投与を選択した。コホート 10 では DLT の発現は認められなかった。

コホート 11 の 10 例中 2 例に DLT が発現したことから、212 mg/kg を散剤の連日投与での MAD とした。続くコホート 12 の用量として、カプセル剤の 140 mg 連日投与を選択した。コホート 12 では DLT の発現は認められなかった。

コホート 13 の 5 例中 2 例に DLT が発現し、いずれも用量を 140 mg に減量したことから、カプセル剤の連日投与では 200 mg を MAD とし、140 mg を MTD に決定した。

表 2.7.6.16-7　すべての DLT（用量漸増期の被験者、Safety population）

Cohort Dose/Schedule	Subject ID Age/Sex/Race	Study Day	Dose-Limiting Toxicity (Preferred Term) （基本語）	CTCAE Grade
Cohort 9 9.22 mg/kg PIB Intermittent	[redacted]/ 2[redacted]/Male/White	23	Alanine aminotransferase increased アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3
		23	Aspartate aminotransferase increased アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3
		23	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome 手掌・足底発赤知覚不全症候群	3
	[redacted]/ 4[redacted]/Male/White	15	Lipase increased リパーゼ増加	3
Cohort 11 212 mg PIB Daily	[redacted]/ 3[redacted]/Female/White	7	Mucosal inflammation 粘膜の炎症	2
	[redacted] 5[redacted]/Female/White	26	Mucosal inflammation 粘膜の炎症	3
Cohort 13 200 mg capsule Daily	[redacted]/ 6[redacted]/Male/White	22	PPE 手掌・足底発赤知覚不全症候群	3
	[redacted]/ 7[redacted]/Male/White	15	Aspartate aminotransferase increased AST 増加	3

Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLT=dose-limiting toxicity; PIB=powder-in-bottle;.
Note: DLTs were defined in the dose escalation phase.
Source: 総括報告書　Table 35

（5）臨床検査

以下にデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の結果を示した。データカットオフ後も本試験を継続していた 13 例では、データカットオフ後に安全性上問題となる異常は認められなかった。

1）用量漸増期の被験者

血液学的検査について、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した主な臨床検査項目〔被験者の割合が 10%以上（6/56 例）〕は、リンパ球数〔26.8%（15 例）〕、好中球数〔23.2%（13 例）〕及び白血球数〔16.1%（9 例）〕であった。最も発現割合の高かった Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値異常は、リンパ球数減少〔26.8%（15 例）〕であった。

血液生化学検査について、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した主な臨床検査項目〔被験者の割合が 10%以上（6/56 例）〕は、リン〔55.4%（31 例）〕、アルブミン〔25.0%（14 例）〕、カルシウム及びリパーゼ〔各 23.2%（13 例）〕、AST〔16.1%（9 例）〕、総ビリルビン及び ALT〔各 10.7%（6 例）〕であった。最も発現割合の高かった Grade 3 又は Grade 4 の血液生化学検査値異常は、リパーゼ増加〔21.4%（12 例）〕であった。

Grade 3 以上の尿検査値異常は、Grade 3 の尿蛋白上昇（1 例）のみであった。

2）MTD を投与した被験者

血液学的検査について、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した主な臨床検査項目〔被験者の割合が 10%以上（4/35 例）〕は、リンパ球数〔37.1%（13 例）〕、好中球数〔25.7%（9 例）〕及び白血球数〔22.9%（8 例）〕であった。最も発

現割合の高かった Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値異常は、好中球数減少〔25.7%（9 例）〕であった。

血液生化学検査について、本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した主な臨床検査項目〔被験者の割合が 10%以上（4/35 例）〕は、カルシウム〔45.7%（16 例）〕、リン〔37.1%（13 例）〕、リパーゼ〔31.4%（11 例）〕、ALT〔22.9%（8 例）〕、AST〔20.0%（7 例）〕、カリウム、総ビリルビン及びアミラーゼ〔各 11.4%（4 例）〕であった。最も発現割合の高かった Grade 3 又は Grade 4 の血液生化学検査値異常は、リパーゼ増加〔25.7%（9 例）〕であった。

Grade 3 以上の尿検査値異常は認められなかった。

（6）バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

用量漸増期の被験者及び MTD を投与した被験者のいずれの集団でも、バイタルサイン及び身体所見の結果に特筆すべき傾向はみられず、心電図の結果についても安全性シグナルは認められなかった。

2.7.6.16.3 結論

MTC 患者での ORR は 28%であり、RET 遺伝子の変異状態にかかわらず、臨床的有効性が認められた。薬物動態の結果では、経口バイオアベイラビリティが確認され、また、用量線形性も認められた。半減期が長く、1 日 1 回投与が可能であることが示された。MTD に決定したカプセル剤の 140 mg を 1 日 1 回投与した被験者の 69%が有害事象により本剤を減量又は休薬したが、データカットオフ時点での投与期間の中央値は 197～429 日であり、多くの被験者では有害事象の適切な管理が可能であったことが示された。本試験では致死的な毒性の発現は少なく、本剤の最終投与後 30 日以内に 6 例が死亡したが、いずれも本剤との因果関係は否定された。また、本剤との因果関係が否定できない Grade 4 の有害事象の発現は、本試験に登録された 85 例中 3 例のみであった。本試験の結果から、本剤が進行性 MTC 患者にとって有益な治療の選択肢となる可能性が示唆され、後続の臨床試験の実施の妥当性が示された。

2.7.6.17 海外第 2 相試験（XL184-203 RDT 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-3（参考）

治験の標題

A Randomized Discontinuation Study of XL184 in Subjects with Advanced Solid Tumors

治験実施医療機関

42 施設（米国：26 施設、ベルギー：8 施設、イスラエル：4 施設、台湾：4 施設）

公表文献

Smith DC, Smith MR, Sweeney C, Elfiky AA, Logothetis C, Corn PG, et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial. J Clin Oncol. 2013;31:412-9.

試験期間

2009 年 9 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日）～2013 年 5 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終評価日）

試験の種類

第 2 相試験

2.7.6.17.1 試験方法

本試験は、9 種類のがんを対象に本剤の臨床効果を評価することを目的としてランダム化治療中止（RDT）デザインで開始されたが、その後、治験実施計画書が改訂され、非ランダム化拡大パートが追加された。本 2.7.6.17 項では、RDT パートについてのみ記述した。

2.7.6.17.1.1 試験の目的

［主目的］

・進行性固形がん患者を対象に、カボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）の有効性を評価する。

［副目的］

・進行性固形がん患者を対象に、本剤の安全性及び忍容性を評価する。
・疾患関連遺伝子又は蛋白質（例えば MET 及びその下流のシグナル分子）を介したシグナル伝達経路の異常と臨床転帰の関連性を評価する（本目的に対する解析は実施していない）。
・本剤の薬物動態及び薬力学的特徴を明らかにする。

［探索的目的］

・本剤の臨床効果に関連する代替バイオマーカーを特定する（本目的に対する解析は実施していない）。

2.7.6.17.1.2 試験デザイン

本試験は、進行性固形がん患者を対象として本剤の有効性及び安全性を評価する第 2 相 RDT 試験である。対象としたがん種は、去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）、黒色腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、膵癌、胃癌／食道胃接合部（GEJ）癌、肝細胞癌（HCC）、小細胞肺癌（SCLC）、卵巣癌及び転移を有する乳癌（MBC）の計 9 種類である。

本試験の RDT パートは導入期及びランダム化期（又は非盲検継続投与期）から構成された。

［導入期（12 週間）］

導入期の主目的は、ランダム化期に移行させる適切な被験者を特定することであった。適格性が確認されたすべての進行性固形がん被験者に本剤を開始用量 100 mg/日（遊離塩基重量）で 1 日 1 回 12 週間、非盲検下で投与した。腫瘍評価は、Week 6 及び 12 に実施した。

導入期終了時点で、安定（SD）が認められた被験者をランダム化期に移行させた。客観的奏効〔完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）〕が認められた被験者は非盲検継続投与期に移行し本剤の投与を継続した。進行（PD）が認められた被験者は本剤の投与を中止した。導入期での有効性は治験監視委員会がモニタリングした。

データの継続的な解析を行い、各コホート（がん種別）への被験者登録の継続、さらにランダム化期への移行継続又は非盲検試験への切替え（ランダム化期の中止）について治験監視委員会が決定することを治験実施計画書で規定した。

［ランダム化期（又は非盲検継続投与期）］

導入期終了時点で SD が認められた被験者をランダム化期に移行させ、1：1 の比で本剤又はプラセボ 1 日 1 回投与のいずれかにランダムに割り付け、盲検下で投与した。ランダム化後に PD が確認された場合は、投与を中止し盲検を解除した。盲検解除の結果、プラセボ群の被験者と判明した場合は、実薬投与を受けられるよう本剤群へのクロスオーバーの機会を与えた。本剤群の被験者と判明した場合は、本剤の投与を中止した。

導入期終了時点で CR 又は PR が確定した被験者（又は未確定でも可）にはランダム化は行わず非盲検継続投与期へ移行させ本剤の非盲検投与を継続した。

非盲検試験への切替え（ランダム化期の中止）後は、すべての被験者に本剤の非盲検投与を開始し、治験実施計画書に規定した中止の基準に合致するまで投与を継続した。

治験薬の投与中止後は、投与中止の決定日から 30 日（+7 日）後に被験者の来院日を設けた。

注：本 2.7.6.17 項では、投与量及び製剤のカボザンチニブ含有量を遊離塩基重量で表記した。

2.7.6.17.1.3 対象及び組入れ基準

以下に、本試験の RDT パートの主な組入れ基準を示した。すべての組入れ基準は、総括報告書　9.3 項に記載した。

［主な選択基準］

・病理学的検査及び放射線画像診断により進行性、再発性又は転移を有する固形がんであることが確定診断された患者。対象としたがんを以下に示し、がん種別に全身抗がん治療歴（術前補助療法、補助療法及びホルモン療法は除く）の回数制限も示した。

1 回以下の標準的な前治療歴を有する以下のがん患者：

a. 神経内分泌腫瘍を除く膵臓腺癌。
b. アンドロゲン非依存性前立腺腺癌。本剤の初回投与の 4 週（フルタミド及び megestrol acetate の場合）又は 6 週（ビカルタミド及び nilutamide の場合）以上前までに抗アンドロゲン薬による治療を中止していること（注：前治療の全身抗がん治療は 1 レジメンのみ許容する）。
c. コア生検又は血管造影法を含む適切な画像法（CT 又は MRI）により診断された HCC、かつ、肝硬変及び／又は慢性ウイルス性肝炎（B 型又は C 型）を有し、血清中 α-フェトプロテインが 400 ng/mL 以上の患者。
d. カルチノイドを除く胃腺癌／GEJ 腺癌。

2 回以下の標準的な前治療歴を有する以下のがん患者：

a. 皮膚黒色腫、粘膜黒色腫又はブドウ膜黒色腫。免疫療法及び／又は全身抗がん治療を受けた患者も可。
b. SCLC（組織学的亜型は問わない）。
c. 上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌又は卵管癌。測定可能病変を有する患者で、再発の既往があり、初回再発時に白金製剤による治療を受けていない期間が 12 ヵ月以下の患者。又は、初回の全身抗がん治療完了時に持続病変を有していた患者。

3 回以下の標準的な前治療歴を有する以下のがん患者：

a. エストロゲン受容体陽性乳癌又は炎症性乳癌（ホルモン受容体の状態は問わない）。本剤の初回投与の 4 週（フルベストラント）又は 2 週（他の内分泌療法）以上前に治療を中止していること。
b. NSCLC（組織学的亜型は問わない）。
c. 上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌又は卵管癌。測定可能病変を有する患者で、再発の既往があり、初回再発時に白金製剤による治療を受けていない期間が 12 ヵ月超の患者。

- スクリーニング時に、modified RECIST version 1.0（mRECIST 1.0）に基づいて CT、MRI、骨スキャン又は X 線撮影により PD が確認された患者。
- これまでの放射線療法で放射線照射領域外であった病変で、mRECIST 1.0 に基づいて CT、MRI 及び／又は骨スキャンで測定が可能な病変を 1 つ以上有する患者。
- 脱毛症、爪の変化及びその他の臨床的に問題とならない有害事象を除き、前治療に関連する毒性がベースライン又は NCI CTCAE の Grade 1 まで回復している患者。
- 同意取得時に 18 歳以上の患者。
- ECOG PS が 0～1 の患者。
- 以下の臨床検査値に基づき、適切な臓器及び骨髄機能を有すると判断された患者。
  a. 好中球絶対数が 1,500/mm^3 以上。
  b. 血小板数が 100,000/mm^3 以上（注：HCC 患者は 60,000/mm^3 以上）。
  c. ヘモグロビンが 9 g/dL 以上。
  d. 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下。
  e. 血清アルブミンが 2.8 g/dL 超。
  f. 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下、クレアチニンクリアランス算出値が 60 mL/min 以上又は糸球体ろ過率が 40 mL/min 超。

g. ALT 及び AST が ULN の 2.5 倍以下（肝障害がない場合）又は ULN の 5 倍以下（肝障害がある場合）。

［主な除外基準］

- 本剤の初回投与前 4 週以内に全身抗がん治療（臨床試験用薬剤による治療を含む）を受けた患者、本剤の初回投与前 6 週以内にニトロソウレア系薬剤若しくはマイトマイシン C の投与を受けた患者、又は本剤の初回投与前 6 週以内にモノクローナル抗体の投与を受けた患者。注：前立腺癌患者で黄体形成ホルモン放出ホルモン又はゴナドトロピン放出ホルモンの投与を受けている場合は当該薬剤の投与継続を許容する。
- 本剤の初回投与前 14 日以内に放射線療法を受けた患者。
- 本剤の初回投与前 28 日以内又は化合物／活性代謝物の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間内にその他の臨床試験用薬剤の投与を受けた患者。
- 以下を含むコントロール不良で重大な疾病を併発している（ただし、これらに限定されない）患者：全身治療を要する持続性又は活動性感染症、症候性うっ血性心不全、コントロール不良の高血圧（降圧薬でコントロールできず収縮期血圧 140 mmHg 超又は拡張期血圧 100 mmHg 超が持続）、臨床的に問題となる創傷、臓器移植の既往、不安定狭心症、本剤の初回投与前 3 ヵ月以内の脳卒中、本剤の初回投与前 3 ヵ月以内の心筋梗塞、本剤の初回投与前 6 ヵ月以内の血栓塞栓症、本剤の初回投与前 3 ヵ月以内の静脈瘤出血、NCI CTCAE の Grade 3 以上のその他の出血、本剤の初回投与前 4 週以内の大手術、臨床的に問題となる不整脈、及び腸閉塞又は吸収不良症候群の既往。
- 過去 2 年以内に全身抗がん治療を要する別の悪性腫瘍の診断を受けた患者。ただし、非黒色腫皮膚癌及び子宮頸部上皮内癌は除く。

2.7.6.17.1.4 計画被験者数

最大 200 例（各コホートの計画登録被験者数）、70 例（各コホートの目標ランダム化被験者数）

［設定根拠］

ランダム化期で各コホート（がん種別）の被験者を 1 : 1 の比で本剤投与又はプラセボ投与のいずれかに割り付ける場合に、PFS のハザード比を 0.5 と仮定したとき、両側有意水準を 0.1 として検出力を 80%確保するために必要な PFS イベント数は 52 件となった。PFS イベント 52 件を達成するため、各コホートで 70 例の被験者をランダムに割り付ける計画とした。この条件下で、統計学的有意差を示す最小の臨床効果は PFS の 58.7%の延長（ハザード比 0.63）であった。

ランダム化被験者数が各コホートで 70 例となるように、各コホートの登録被験者数を最大 200 例とする計画としていたが、治験監視委員会によるデータの検討結果及び本剤の臨床効果を考慮して、各コホートのランダム化被験者数が目標数に達する前に、すべてのコホートで本試験の RDT パートへの被験者登録を終了させた。

2.7.6.17.1.5 治験薬、投与方法、投与量及び投与期間

本試験では、被験薬として本剤の 3 種のカプセル剤（19.7 mg カプセル、50 mg カプセル、60 mg カプセル）、対照薬として本剤に対応するプラセボを使用した。

導入期及び非盲検継続投与期の被験者には、本剤を 1 日 1 回非盲検下で経口投与した。ランダム化期の被験者には、本剤又はプラセボを 1 日 1 回盲検下で経口投与した。本剤の開始用量は 100 mg/日とした。有害事象が発現した場合には、治験実施計画書に規定した用量調整基準に基づき減量又は休薬を可とした。ランダム化期で本剤群に割り付けられた被験者は、ランダム化前の導入期終了時点での投与量で本剤の投与を継続した。

ランダム化期でプラセボ群に割り付けられ、その後本剤群へのクロスオーバーにより本剤を投与された被験者も含め、PD 又は許容できない毒性が認められるまで本剤の投与を継続することとした。

2.7.6.17.1.6 評価項目及び評価基準

［有効性］

主要評価項目

・導入期：mRECIST 1.0 に基づく医師判定による ORR

○ 12 週間の導入期間中に、mRECIST 1.0 に基づき最良総合効果が CR 又は PR と判定され、かつ最初の判定から 28 日後以降に実施した後続の評価で CR 又は PR が確定した被験者の割合と定義される。

・ランダム化期：mRECIST 1.0 に基づく医師判定による PFS

○ PFS は、ランダム化から mRECIST 1.0 に基づく医師判定による PD 又は死亡（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間と定義される。

副次評価項目

・Week 12 の疾患安定化率（DSR）

○ 導入期で投与を受け、Week 12 で最良総合効果が CR、PR 又は SD と判定された被験者の割合と定義される。

・12 週間の導入期での最良総合効果

・客観的奏効期間

○ 客観的奏効期間は、客観的奏効（mRECIST 1.0 に基づき CR 又は PR と判定され、かつ最初の判定から 28 日後以降に実施した後続の評価で CR 又は PR が確定した場合）と最初に判定された日から PD と判定される日までの期間と定義される。

・初回投与からの PFS（区分的解析）

・前立腺特異抗原のベースラインからの変化（CRPC コホートのみ）

［安全性］

安全性の評価項目には、有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査及び併用薬を含めた。有害事象の重篤性、重症度及び治験薬との因果関係の有無を治験責任医師又は治験分担医師が判定した。NCI CTCAE 第 3.0 版を用いて、有害事象の重症度を判定した。

［薬物動態］

試験期間中の規定の評価時点で、すべての被験者から薬物動態測定用血液検体を採取し、血漿中カボザンチニブ濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を用いて測定した。

2.7.6.17.1.7 統計手法

［解析対象集団］

本試験では、Safety population 及び Randomized population を主要な解析対象集団とした。Safety population は、本剤の投与を受けたすべての被験者と定義した。本剤の投与を受けた時点を登録と定義したため、有効性の解析対象集団は設定せず、Safety population を対象に主な有効性の解析を行った。Randomized population は、本剤投与又はプラセボ投与に割り付けられたすべての Safety population の被験者と定義し、ランダム化期が中止される前までにランダム化されたすべての被験者のランダム化期のデータを含めた。また、Safety population のサブセットデータとして Continuous Cabozantinib Data Set を設定し、Safety population のデータからプラセボ群に割り付けられた被験者のランダム化後の安全性データを除いたデータとした。

［有効性］

主要評価項目として、導入期での ORR 及びランダム化期での PFS を評価した。導入期での ORR は、Safety population を用いて解析した。ランダム化期では、Randomized population を用いてログランク検定により本剤群とプラセボ群の PFS を比較し、Kaplan-Meier 法を用いて各投与群の PFS（中央値）及び 95%CI を推定した。また、治療のみを共変量とした Cox 回帰モデルによる解析を行い、ハザード比を推定した。

初回投与からの PFS（試験期間全体の PFS）は、Safety population を用いて区分的な手法を用いて推定した。本剤投与開始から最初の 12 週間の PFS はすべての被験者のデータを用いて推定した。Week 12 からの PFS は、本剤を継続して投与された 2 つのグループ（非盲検継続投与期に移行して本剤の投与を継続したグループ及びランダム化期で本剤群に割り付けられたグループ）のデータから加重平均により推定した。加重平均の算出では、非盲検継続投与期の被験者数と本剤群に割り付けられた被験者数の割合を重みとした。

［安全性］

Safety population を対象に安全性の解析を行った。MedDRA 第 16.0 版を用いて有害事象を読み替えた。有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、重症度別の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合、並びに臨床検査の結果を要約した。なお、本 2.7.6.17 項では、特段の記載がない限り、Continuous Cabozantinib Data Set を用いて各コホートの結果を合計した全体の結果を示した。

［薬物動態］

RDT パートの血漿中カボザンチニブ濃度を評価時点別及びコホート別（がん種別）に要約した。要約統計量の算出には、薬物動態測定用血液検体の採取直前の連続 15 日間で本剤 100 mg/日の投与を 15 回中少なくとも 14 回受けていた被験者のデータのみを用いた。

2.7.6.17.2 試験成績

2.7.6.17.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

（1）被験者の内訳

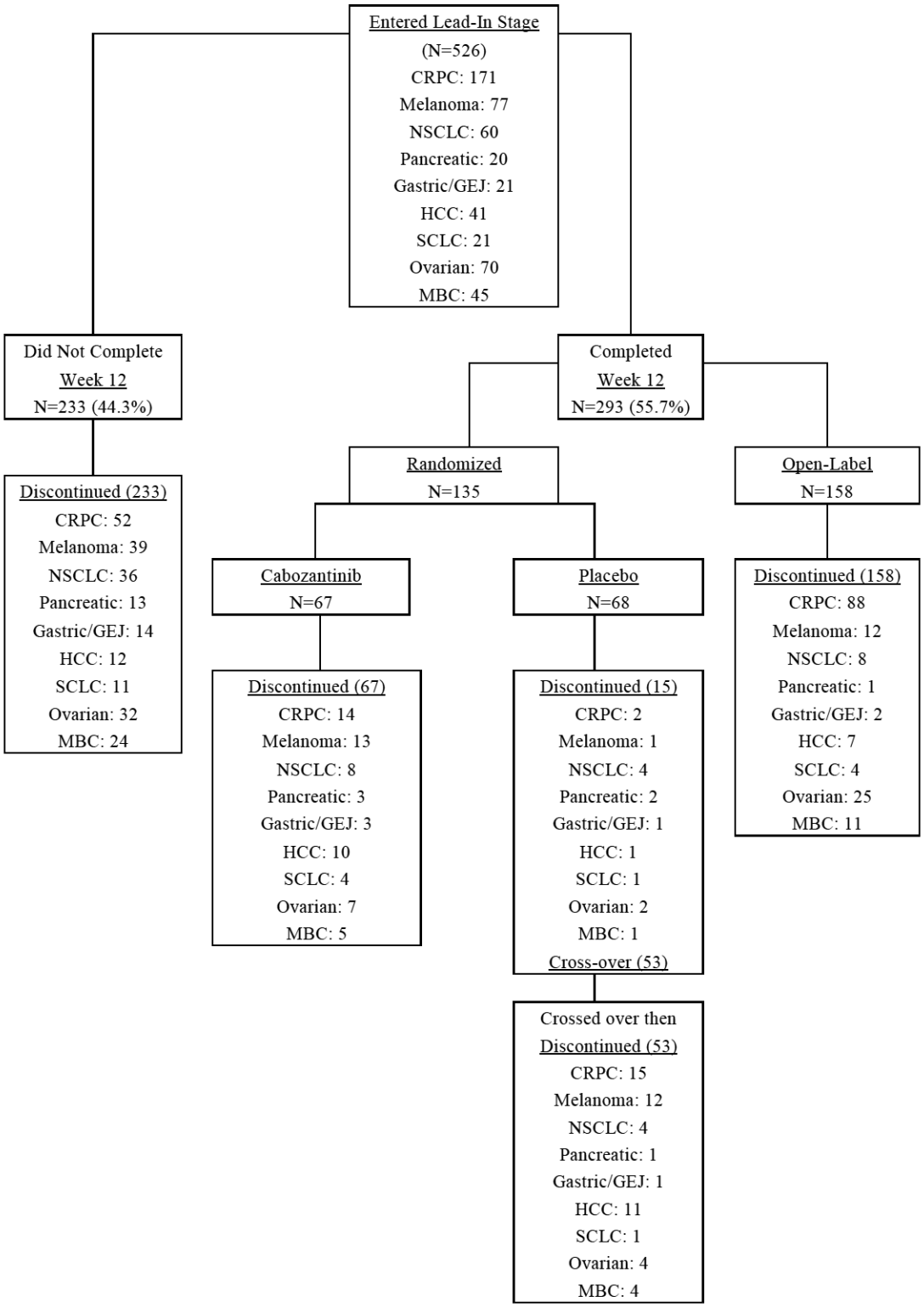
本試験の RDT パートの内訳を図 2.7.6.17-1 に示した。

本試験では、計 526 例の被験者が本剤の投与を 1 回以上受け、12 週間の導入期に登録された（Safety population 及び Continuous Cabozantinib Data Set : 526 例）。コホート別（がん種別）

の被験者の内訳は、CRPC が 171 例、黒色腫が 77 例、卵巣癌が 70 例、NSCLC が 60 例、MBC が 45 例、HCC が 41 例、胃癌／GEJ 癌が 21 例、SCLC が 21 例及び膵癌が 20 例であった。このうち 233 例（44.3%）が導入期完了前に本剤の投与を中止した。導入期を完了した被験者 293 例中 135 例がランダム化期で本剤群（67 例）又はプラセボ群（68 例）に割り付けられた（Randomized population：135 例）。残りの 158 例は、導入期で CR 又は PR が認められたため又はランダム化期が中止となったため、ランダム化されることなく非盲検継続投与期に移行した。ランダム化期でプラセボ群に割り付けられた被験者のうち、53 例が PD 後又は非盲検試験への切替え後に本剤群へクロスオーバーされ、非盲下で本剤を投与された。

登録されたすべての被験者（526 例）で治験薬の投与が中止された。最も多かった投与中止理由は、病勢の進行〔mRECIST 1.0 に基づく PD が 286 例（54.4%）、医師判断に基づく増悪が 53 例（10.1%）〕であり、次いで有害事象又は重篤な有害事象が 107 例（20.3%）であった。

図 2.7.6.17-1　RDT パートの内訳



Abbreviations: CRPC=castration-resistant prostate cancer; GEJ=gastroesophageal junction; HCC=hepatocellular carcinoma; MBC=metastatic breast cancer; NSCLC=non-small cell lung cancer; SCLC=small cell lung cancer.
Source: 総括報告書　Figure 3

2.7.6.17.2.2 被験者背景

（1）人口統計学及び他の基準値の特性

Safety population 全体（526 例）での年齢の中央値は、64 歳（範囲：26～90 歳）であった。65 歳超であった被験者は 240 例（45.6%）、男性は 316 例（60.1%）及び白人は 452 例（85.9%）であった。ECOG PS が 0 及び 1 であった被験者はそれぞれ 244 例（46.4%）及び 278 例（52.9%）であった。

（2）ベースライン時の疾患特性

Safety population での初回診断から本剤の初回投与までのコホート別期間の中央値は 1.0 年（SCLC 及び HCC コホート）～6.9 年（CRPC コホート）の範囲であった。ベースライン時のがんステージ、転移の程度及び組織学的所見はコホート（がん種）によって大きく異なった。前治療で最も多く使用された抗がん剤は、タキサン系〔250/526 例（47.5%）〕であった。

2.7.6.17.2.3 有効性の評価

（1）導入期の医師判定による ORR 及び Week 12 の DSR

医師判定による腫瘍縮小効果の結果を表 2.7.6.17-1 に示した。

導入期の主要評価項目である ORR は、コホート別で 0%（0/20 例、膵癌コホート）～21.7%（15/70 例、卵巣癌コホート）の範囲であった。ORR は CRPC、黒色腫及び HCC コホートで約 5%、並びに NSCLC 及び MBC コホートで 10%～14%であった。胃癌／GEJ 癌及び SCLC コホートでは、客観的奏効（CR 又は PR）が確定した被験者は各 1/21 例（4.8%）のみであった。

副次評価項目である Week 12 の DSR は、コホート別で 33.3%（胃癌／GEJ 癌コホート）、35.0%（膵癌コホート）及び 38.3%（NSCLC コホート）～65.5%（CRPC コホート）及び 65.9%（HCC コホート）の範囲であった。黒色腫、MBC、卵巣癌及び SCLC コホートでの Week 12 の DSR は 40%～50%であった。

表 2.7.6.17-1　導入期の mRECIST 1.0 に基づく腫瘍縮小効果（医師判定、Safety population）

	CRPCa N=171	Melanomaa N=77	Ovariana,b N=70	NSCLCa N=60	MBCa,c N=45	HCCa N=41	Gastric/GEJ N=21	SCLC N=21	Pancreatic N=20
Best Overall Response, n (%)									
Confirmed CR	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0
Confirmed PR	8 (4.7)	4 (5.2)	14 (20.3)	6 (10.0)	6 (13.6)	2 (4.9)	1 (4.8)	1 (4.8)	0
SD	129 (75.4)	43 (55.8)	35 (50.7)	29 (48.3)	25 (56.8)	31 (75.6)	8 (38.0)	12 (57.1)	11 (55.0)
PD	19 (11.1)	19 (24.7)	9 (13.0)	12 (20.0)	9 (20.5)	3 (7.3)	10 (47.6)	7 (33.3)	5 (25.0)
Unable to evaluate	1 (0.6)	0	3 (4.3)	1 (1.7)	0	1 (2.4)	0	0	0
Missing	14 (8.2)	11 (14.3)	7 (10.1)	12 (20.0)	4 (9.1)	4 (9.8)	2 (9.5)	1 (4.8)	4 (20.0)
ORR (CR+PR)									
n (%)	8 (4.7)	4 (5.2)	15 (21.7)	6 (10.0)	6 (13.6)	2 (4.9)	1 (4.8)	1 (4.8)	0
95%CI, %	(2.0, 8.7)	(1.8, 12.4)	(13.1, 32.4)	(4.4, 20.3)	(6.0, 25.7)	(0.9, 16.1)	(0.2, 21.8)	(0.2, 21.8)	(0, 15.4)
DSR at Week 12 (ORR+SD)									
n (%)	112 (65.5)	33 (42.9)	35 (50.0)	23 (38.3)	21 (46.7)	27 (65.9)	7 (33.3)	9 (42.9)	7 (35.0)
95%CI, %	(58.0, 72.3)	(32.0, 54.7)	(38.5, 61.5)	(26.1, 51.8)	(31.7, 61.6)	(50.0, 79.5)	(14.6, 55.1)	(21.8, 66.0)	(15.4, 58.9)

Abbreviations: CI=confidence interval; CR=complete response; CRPC=castration-resistant prostate cancer; DSR=disease stabilization rate; GEJ=gastroesophageal junction; HCC=hepatocellular carcinoma; MBC=metastatic breast cancer; mRECIST=modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; NSCLC=non-small cell lung cancer; ORR=objective response rate; PD=progressive disease; PR=partial response; SCLC=small cell lung cancer; SD=stable disease.

Best overall response was the proportion of subjects treated in the Lead-In Stage with CR or PR through the Week 12 tumor assessment, DSR was the proportion of subjects treated in the Lead-In Stage with an overall response of CR, PR and SD at the Week 12 tumor assessment.

a For subjects who achieved the best response of a confirmed CR/PR, the first response date and confirmation date may occur at different study stages. Only first CR/PR occurrence is being summarized.

b Subject [redacted] was excluded from the analysis during the lead-in stage due to lack of measurable disease at baseline.

c Subject [redacted] was excluded from the analysis during the lead-in stage due to lack of measurable disease at baseline.

Source: 総括報告書　Table 19

（2）ランダム化期の医師判定による PFS

ランダム化期の主要評価項目である医師判定による PFS の解析結果を表 2.7.6.17-2 に示した。

ランダム化期で PFS イベントが多かったコホートは CRPC（本剤群で 9 件及びプラセボ群で 11 件、以下同順）、黒色腫（7 件及び 11 件）及び HCC（9 件及び 9 件）であった。これらコホートの Kaplan-Meier 法により推定された PFS の中央値は、CRPC コホートの本剤群で 5.5 ヵ月及びプラセボ群で 1.4 ヵ月（以下、同順）、黒色腫コホートで 4.5 ヵ月及び 2.8 ヵ月、HCC コホートで 2.5 ヵ月及び 1.4 ヵ月であり、プラセボ群と比較して本剤群で PFS の延長が認められた。NSCLC コホートでは、PFS の投与群間差は認められなかった〔本剤群及びプラセボ群ともに 2.4 ヵ月（中央値）〕。その他のコホートでは、PFS イベント数が少なすぎて意味のある結論に達することができなかった。

表 2.7.6.17-2　ランダム化期の mRECIST 1.0 に基づく PFS（医師判定、Randomized population）

	CRPC		Melanoma		Ovarian		NSCLC		MBC		HCC		Gastric/GEJ		SCLC		Pancreatic	
	Cabo. N=14	Placebo N=17	Cabo. N=13	Placebo N=13	Cabo. N=7	Placebo N=6	Cabo. N=8	Placebo N=8	Cabo. N=5	Placebo N=5	Cabo. N=10	Placebo N=12	Cabo. N=3	Placebo N=2	Cabo. N=8	Placebo N=8	Cabo. N=3	Placebo N=3
Number (%) of subjects																		
Censored	5 (35.7)	6 (35.3)	6 (46.2)	2 (15.4)	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (40.0)	0	1 (10.0)	3 (25.0)	2 (66.7)	0	5 (62.5)	6 (75.0)	1 (33.3)	2 (66.7)
Event	9 (64.3)	11 (64.7)	7 (53.8)	11 (84.6)	5 (71.4)	4 (66.7)	4 (50.0)	6 (75.0)	3 (60.0)	5 (100.0)	9 (90.0)	9 (75.0)	1 (33.3)	2 (100.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	2 (66.7)	1 (33.3)
Log-rank test	p=0.001		p=0.148		p=0.004		p=0.928		p=0.002		p=0.659		p=0.0896		p=0.207		p=0.083	
Hazard Ratio (95%CIs)[a]	0.135 (0.035, 0.523)		0.466 (0.161, 1.350)		UE		0.941 (0.251, 3.538)		UE		0.815 (0.313, 2.121)		UE		0.237 (0.021, 2.674)		UE	
KM estimate (months)																		
25th percentile	4.0	1.2	2.7	1.4	3.9	1.3	1.3	1.4	5.1	0.7	1.3	1.3	2.33	0.72	1.94	0.85	1.5	0.7
Median (95%CIs)	5.5 (4.01, 8.54)	1.4 (1.25, 2.73)	4.5 (1.84, 15.41)	2.8 (1.45, 5.45)	4.9 (3.91, 13.63)	1.4 (1.28, UE)	2.4 (1.35, 2.89)	2.4 (1.38, 2.66)	6.9 (5.09, 13.50)	1.1 (0.20, 1.38)	2.5 (1.31, 6.80)	1.4 (1.31, 4.17)	UE (2.33, UE)	1.0 (0.72, 1.38)	5.5 (1.94, 6.93)	1.5 (0.85, 2.23)	2.8 (1.45, 2.76)	0.7 (UE, UE)
75th percentile	8.5	2.7	14.9	5.5	13.6	1.6	2.9	2.7	13.5	1.3	6.8	4.2	UE	1.4	6.9	2.2	2.8	0.7

Abbreviations: Cabo.=cabozantinib; CI=confidence interval; CRPC=castration-resistant prostate cancer; GEJ=gastroesophageal junction; HCC=hepatocellular carcinoma; KM=Kaplan-Meier; MBC=metastatic breast cancer; mRECIST=modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; NSCLC=non-small cell lung cancer; PFS=progression-free survival; SCLC=small cell lung cancer; UE=unable to estimate.
a Hazard ratio (95%CI) for cabozantinib group compared with the placebo group in Randomized Stage (positive values favor cabozantinib).
Source: 総括報告書　Table 22

（3）初回投与からの PFS（区分的解析）

副次評価項目である初回投与からの PFS（試験期間全体）の解析結果を表 2.7.6.17-3 に示した。

区分的な解析方法を用いて Kaplan-Meier 法により推定された PFS の中央値は、コホート別で 1.4 ヵ月（胃癌／GEJ 癌コホート）～6.8 ヵ月（CRPC コホート）の範囲であった。6 ヵ月無増悪生存率は、コホート別で 0.0%（膵癌コホート）～55.0%（CRPC コホート）の範囲であった。

表 2.7.6.17-3　試験期間全体の区分的解析法による PFS（医師判定、Safety population）

	CRPC N=171	Melanoma N=77	Ovarian N=70	NSCLC N=60	HCC N=41	MBC N=45	Gastric/GEJ N=21	SCLC N=21	Pancreatic N=20
PFS estimate (months)									
25th percentile	3.9	1.4	2.7	1.4	3.6	1.4	1.3	1.4	1.3
Median	6.8	2.8	5.5	4.0	5.2	4.3	1.4	3.4	2.7
75th percentile	9.7	6.9	11.0	5.7	9.3	8.1	UE	8.2	5.5
% subjects progression-free at 6 months	55.0	34.6	48.4	17.9	32.8	36.2	25.7	34.0	0.0

Abbreviations: CRPC=castration-resistant prostate cancer; GEJ=gastroesophageal junction; HCC=hepatocellular carcinoma; MBC=metastatic breast cancer; NSCLC=non-small cell lung cancer; PFS=progression-free survival; SCLC=small cell lung cancer; UE=unable to estimate.

Source: 総括報告書　Table 23

2.7.6.17.2.4 薬物動態の評価

薬物動態測定用血液検体より血漿中カボザンチニブ濃度の測定結果が 1 つでも得られた被験者は 521 例であった。このうち、血漿中カボザンチニブ濃度がほぼ定常状態と考えられる 257 例（薬物動態測定用血液検体の採取直前の連続 15 日間で本剤 100 mg/日の投与を 15 回中少なくとも 14 回受けていた被験者）のデータを用いて要約統計量を算出した。本剤 100 mg/ 日投与の Week 6 終了時の投与前の定常状態の血漿中カボザンチニブ濃度の幾何平均値は、MBC コホートで 1,180 ng/mL、胃癌／GEJ 癌コホートで 916 ng/mL、HCC コホートで 781 ng/mL、黒色腫コホートで 1,010 ng/mL、NSCLC コホートで 1,060 ng/mL、卵巣癌コホートで 1,130 ng/mL、膵癌コホートで 864 ng/mL、CRPC コホートで 881 ng/mL 及び SCLC コホートで 954 ng/mL であり、すべてのコホートで同程度であった。Week 6 終了時の投与前の定常状態の血漿中カボザンチニブ濃度の変動係数は、コホート別で 47.6%～89.1%の範囲であった。血漿中カボザンチニブ濃度は、定常状態濃度が予測されていた Week 6 終了時（十分な薬物動態測定用血液検体数を採取する最初の規定時点）までに定常状態に達した。

2.7.6.17.2.5 安全性の評価

（1）治験薬の曝露状況

全体（全コホートの合計）の投与期間の中央値は 86.0 日（範囲：4～1232 日）、平均 1 日投与量の中央値は 69.84 mg（範囲：15.4～100.0 mg）であった。コホート別（がん種別）の投与期間の中央値は 43.0 日（胃癌／GEJ 癌コホート）～113.0 日（CRPC コホート）、平均 1 日投与量の中央値は 65.12 mg（CRPC コホート）～96.10 mg（胃癌／GEJ 癌コホート）の範囲であった。

（2）有害事象

全体の発現割合が 10%以上の有害事象を表 2.7.6.17-4 に示した。

有害事象の発現割合は全体で 99.6%（524/526 例）であり、本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 96.4%（507 例）であった。全体の発現割合が 20%以上の有害事象は、疲労（65.6%）、下痢（60.3%）、悪心（51.9%）、食欲減退（51.5%）、嘔吐（37.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（34.0%）、便秘（32.5%）、体重減少（31.4%）、味覚異常（29.7%）、発声障害（27.0%）、高血圧（24.1%）、腹痛（24.0%）、無力症（22.4%）及び呼吸困難（20.7%）であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は全体で 74.5%（392/526 例）であり、本剤との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 53.0%（279 例）であった。主な Grade 3 以上の有害事象（全体の発現割合が 5%以上）は、疲労（12.4%）、下痢及び高血圧（各 10.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（8.7%）、無力症（6.1%）、肺塞栓症、腹痛及び脱水（各 5.5%）であった。Grade 4 の有害事象の発現割合は 12.0%（63 例）であった。最も多く発現した Grade 4 の有害事象は肺塞栓症〔5.5%（29 例）〕であり、次いでリパーゼ増加〔1.0%（5 例）〕、低ナトリウム血症〔0.8%（4 例）〕、急性心筋梗塞、呼吸不全及び敗血症〔各 0.6%（3 例）〕、背部痛、憩室穿孔、呼吸困難、高ビリルビン血症、低血糖症、疼痛及び胸水〔各 0.4%（2 例）〕であった。

表 2.7.6.17-4　主な有害事象（全体の発現割合が 10%以上）（Continuous Cabozantinib Data Set）

		Continuous Cabozantinib N=526	
Preferred Term	基本語	All n (%)	Grade≥3 n (%)
Number of Subjects With at Least One Event		524 (99.6)	392 (74.5)
Fatigue	疲労	345 (65.6)	65 (12.4)
Diarrhoea	下痢	317 (60.3)	55 (10.5)
Nausea	悪心	273 (51.9)	16 (3.0)
Decreased appetite	食欲減退	271 (51.5)	26 (4.9)
Vomiting	嘔吐	196 (37.3)	18 (3.4)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	179 (34.0)	46 (8.7)
Constipation	便秘	171 (32.5)	11 (2.1)
Weight decreased	体重減少	165 (31.4)	11 (2.1)
Dysgeusia	味覚異常	156 (29.7)	0
Dysphonia	発声障害	142 (27.0)	0
Hypertension	高血圧	127 (24.1)	55 (10.5)
Abdominal pain	腹痛	126 (24.0)	29 (5.5)
Asthenia	無力症	118 (22.4)	32 (6.1)
Dyspnoea	呼吸困難	109 (20.7)	21 (4.0)
Rash	発疹	102 (19.4)	5 (1.0)
Stomatitis	口内炎	99 (18.8)	4 (0.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	94 (17.9)	16 (3.0)
Pain in extremity	四肢痛	90 (17.1)	11 (2.1)
Cough	咳嗽	88 (16.7)	2 (0.4)
Dry mouth	口内乾燥	87 (16.5)	0
Dizziness	浮動性めまい	87 (16.5)	4 (0.8)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	84 (16.0)	4 (0.8)
Dehydration	脱水	84 (16.0)	29 (5.5)
Headache	頭痛	80 (15.2)	4 (0.8)
Back pain	背部痛	79 (15.0)	15 (2.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	78 (14.8)	4 (0.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	71 (13.5)	10 (1.9)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	70 (13.3)	2 (0.4)
Oral pain	口腔内痛	68 (12.9)	2 (0.4)
Anaemia	貧血	66 (12.5)	21 (4.0)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	66 (12.5)	2 (0.4)
Dyspepsia	消化不良	64 (12.2)	2 (0.4)
Hypokalaemia	低カリウム血症	64 (12.2)	15 (2.9)
Urinary tract infection	尿路感染	64 (12.2)	7 (1.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	60 (11.4)	1 (0.2)
Thrombocytopenia	血小板減少症	58 (11.0)	11 (2.1)
Muscle spasms	筋痙縮	56 (10.6)	0
Dry skin	皮膚乾燥	54 (10.3)	0

Abbreviation: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA 16.0 used for coding.
Source: 総括報告書　Table 37

（3）死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

Continuous Cabozantinib Data Set及びランダム化期でプラセボ群に割り付けられその後本剤群へクロスオーバーされた被験者（本項では Post Placebo Cross-over Data set と表記）におけ

る本剤の最終投与後 30 日以内の死亡及び死因を表 2.7.6.17-5 に示した。また、全体の発現割合が 2%以上の重篤な有害事象を表 2.7.6.17-6 に示した。

Continuous Cabozantinib Data Set では、本剤の最終投与後 30 日以内に 54/526 例（10.3%）の死亡が報告された。43 例（8.2%）の死因は病勢の進行であったが、このうち 1 例に病勢の進行に加えて多臓器不全も死因として報告された。残りの 11 例（2.1%）の死因は、急性腹膜炎、両側性肺炎、腸管皮膚瘻、胃腸出血、出血、腸管穿孔、肺炎、呼吸困難の疑い、呼吸不全、敗血症性ショック及び原因不明の死〔各 1 例（0.2%）〕であった。また、Post Placebo Cross-over Data set では、本剤の最終投与後 30 日以内に 8/53 例（15.1%）の死亡が報告された。7 例（13.2%）の死因は病勢の進行であり、残りの 1 例の死因は原因不明の突然死であった。この他に、ランダム化期でプラセボ投与中であった 1 例が脳内出血により死亡した。

重篤な有害事象の発現割合は 42.4%（223/526 例）であった。全体の発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、血栓塞栓性イベント〔肺塞栓症（4.4%）、深部静脈血栓症（2.3%）〕、胃腸イベント〔脱水（3.2%）、嘔吐及び下痢（各 2.9%）、悪心（2.3%）〕、感染性イベント〔肺炎（3.0%）〕、腎及び尿路障害〔急性腎不全（2.1%）〕であった。本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合は 16.3%（86 例）であった。全体の発現割合が 1%以上の本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、肺塞栓症〔3.0%（16 例）〕、下痢〔2.1%（11 例）〕、嘔吐及び悪心〔各 1.9%（10 例）〕、脱水〔1.3%（7 例）〕、深部静脈血栓症〔1.0%（5 例）〕であった。

本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合は 21.7%（114/526 例）であった。全体の発現割合が 1%以上の本剤の投与中止に至った有害事象は、疲労〔2.7%（14 例）〕、食欲減退〔1.9%（10 例）〕、無力症〔1.3%（7 例）〕、悪心及び手掌・足底発赤知覚不全症候群〔各 1.1%（6 例）〕、腹痛〔1.0%（5 例）〕であった。

本剤の減量又は休薬に至った有害事象の発現割合は 74.1%（390/526 例）であった。全体の発現割合が 5%以上の本剤の減量又は休薬に至った有害事象は、疲労〔19.8%（104 例）〕、下痢〔16.0%（84 例）〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔15.2%（80 例）〕、食欲減退〔10.1%（53 例）〕、悪心〔9.5%（50 例）〕、嘔吐〔8.0%（42 例）〕、高血圧〔7.4%（39 例）〕及び無力症〔5.5%（29 例）〕であった。