表 2.7.6.17-5　本剤の最終投与後 30 日以内の死亡及び死因
（Continuous Cabozantinib Data Set 及び Post Placebo Cross-over Data Set）

Survival status		Continuous Cabozantinib N=526 n (%)	Post Placebo Cross-over[b] N=53 n (%)
Alive		472 (89.7)	45 (84.9)
Expired[a]		54 (10.3)	8 (15.1)
Cause of death	死因		
Acute peritonitis	急性腹膜炎	1 (0.2)	0
Bilateral pneumonia	両側性肺炎	1 (0.2)	0
Enterocutaneous fistula	腸管皮膚瘻	1 (0.2)	0
Gastrointestinal bleed	胃腸出血	1 (0.2)	0
Hemorrhage	出血	1 (0.2)	0
Multiple system organ failure	多臓器不全	1 (0.2)	0
Died suddenly, cause unknown	突然死、原因不明	0	1 (1.9)
Perforated bowel	腸管穿孔	1 (0.2)	0
Pneumonia	肺炎	1 (0.2)	0
Possible respiratory compromise	呼吸困難の疑い	1 (0.2)	0
Progressive disease	病勢の進行	43 (8.2)	7 (13.2)
Respiratory insufficiency	呼吸不全	1 (0.2)	0
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.2)	0
Unexplained death	原因不明の死	1 (0.2)	0

a This table summarizes deaths reported in the clinical database.
b Placebo subjects who crossed over to receive cabozantinib treatment.
Source: 総括報告書　Table 41

表 2.7.6.17-6　重篤な有害事象（全体の発現割合が 2%以上）
（Continuous Cabozantinib Data Set）

Preferred Term	基本語	Continuous Cabozantinib N=526 n (%)
Number of Subjects With at Least One Event		223 (42.4)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	23 (4.4)
Dehydration	脱水	17 (3.2)
Pneumonia	肺炎	16 (3.0)
Diarrhoea	下痢	15 (2.9)
Vomiting	嘔吐	15 (2.9)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	12 (2.3)
Nausea	悪心	12 (2.3)
Renal failure acute	急性腎不全	11 (2.1)

Abbreviation: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA 16.0 used for coding.
Source: 総括報告書　Table 42

（4）注目すべき有害事象

本試験では、本剤の他試験で報告されている腎障害／蛋白尿、肝胆道系障害、QT 延長、血栓塞栓性イベント、顎骨壊死／顎骨壊死に関連する可能性のある有害事象、胃腸穿孔／瘻孔、出血性イベントについて検討した。また、2.7.6.17.2.5（5）及び 2.7.6.17.2.5（6）に示した結果を以下の項に補足した。

1）腎障害及び蛋白尿

腎不全は 526 例中 13 例（2.5%）、急性腎不全は 18 例（3.4%）に発現した。Grade 3 以上の腎不全は 5 例（1.0%）に発現した。Grade 3 以上の急性腎不全は 12 例（2.3%）に発現し、このうち 1 例（黒色腫コホート）の事象は Grade 5 であった。蛋白尿は 526 例中 34 例（6.5%）に発現した。Grade 3 以上の蛋白尿は 4 例（0.8%）に発現した。この他に、Grade 3 のネフローゼ症候群が膵癌コホートの 1 例に発現した。

本剤投与後の腎機能検査で Grade 3 以上のクレアチニン増加が 526 例中 6 例（1.1%）に認められ、Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した被験者は 25 例（4.8%）であった。

2）肝胆道系障害

肝胆道系障害（SOC）の有害事象は 526 例中 42 例（8.0%）に発現した。Grade 3 以上の肝胆道系障害（SOC）の有害事象として、Grade 3 の事象が 12 例（2.3%）、Grade 4 の事象が 2 例（0.4%）〔高ビリルビン血症：2 例（0.4%）、肝不全：1 例（0.2%）〕、Grade 5 の事象が 3 例（0.6%）〔肝不全：黒色腫、HCC 及び MBC コホートの各 1 例（0.2%）〕に発現した。

薬物性肝障害の基準である Hy’s Law に合致した被験者はいなかった。

本剤投与後の肝機能検査で認められた Grade 3 以上の検査値異常（ベースラインは Grade 3 未満）は、ALT 増加〔22 例（4.2%）〕、AST 増加〔31 例（5.9%）〕、総ビリルビン増加〔12 例（2.3%）〕及びアルカリホスファターゼ（ALP）増加〔26 例（4.9 %）〕であった。

3）QT 延長

心電図 QT 延長は 526 例中 3 例（0.6%）に認められ、このうち 1 例の事象が Grade 3 であった。

4）血栓塞栓性イベント

全体で最も多く発現した血栓塞栓性イベントに関連する有害事象は、肺塞栓症〔29/526 例（5.5%）〕で、いずれの事象も Grade 4 であった。各コホートでの肺塞栓症の発現割合は概して約 4%～5%であり、CRPC コホートでの発現割合は 9.5%（17 例）であった。次に多く発現した血栓塞栓性イベントに関連する有害事象は、深部静脈血栓症〔4.4%（23 例）〕であった。Grade 3 以上の深部静脈血栓症は 17 例（3.2%）に発現し、いずれの事象も Grade 3 であった。この他に、全体の発現割合が 1%（5 例）以上の血栓塞栓性イベントに関連する有害事象は急性心筋梗塞〔1.0%（5 例）〕のみであり、被験者数の内訳は NSCLC 及び CRPC コホートで各 2 例、並びに胃癌／GEJ 癌コホートで 1 例であった。

5）顎骨壊死及び顎骨壊死に関連する可能性のある有害事象

顎骨壊死は 526 例中 3 例（0.6%）に発現し、いずれの事象も CRPC コホート〔3/171 例（1.8%）〕での発現であった。Grade 3 以上の顎骨壊死として Grade 3 の事象が 1 例（0.2%）に発現した。この他に、顎骨壊死に関連する可能性のある有害事象は、口腔内痛〔68 例（12.9%）〕、顎痛〔9 例（1.7%）〕、歯膿瘍〔6 例（1.1%）〕、歯感染〔4 例（0.8%）〕及び骨壊死〔1 例（0.2%）〕

であり、Grade 3 以上の事象は口腔内痛〔2 例（0.4%）〕及び顎痛〔1 例（0.2%）〕でいずれも Grade 3 であった。

6）胃腸穿孔及び瘻孔

胃腸穿孔に関連する有害事象は 526 例中 8 例（1.5%）に発現した。内訳は腸管穿孔〔4 例（0.8%）〕、憩室穿孔〔2 例（0.4%）〕、気腹及び直腸穿孔〔各 1 例（0.2%）〕であり、いずれの事象も Grade 3 以上であった。このうち Grade 5 の事象は卵巣癌コホートの 1 例に発現した腸管穿孔のみであった。

瘻孔に関連する有害事象は 526 例中 2 例（0.4%）に発現した。卵巣癌コホートの 1 例に Grade 5 の腸管皮膚瘻、黒色腫コホートの 1 例に Grade 1 の胃瘻が発現した。

7）出血性イベント

全体の発現割合が 1%（5/526 例）以上の出血性イベントに関連する有害事象は、血尿〔3.4%（18 例）〕、直腸出血〔3.0%（16 例）〕、喀血〔1.7%（9 例）〕、胃腸出血〔1.1%（6 例）〕、吐血及び腟出血〔各 1.0%（5 例）〕であり、このうち Grade 3 以上の事象は胃腸出血〔1.0%（5 例）〕及び血尿〔0.2%（1 例）〕であった。出血性イベントに関連する Grade 5 の有害事象は、胃腸出血（膵癌コホート 1 例）、上部消化管出血（HCC コホート 1 例）及び出血（NSCLC コホート 1 例）であった。

（5）臨床検査

本剤投与後の血液学的検査で、全体で 5%（27/526 例）以上の被験者に認められた Grade 3 又は Grade 4 の異常は、リンパ球数減少〔15.4%（81 例）〕のみであった。

本剤投与後の血液生化学検査で、全体で 5%（27/526 例）以上の被験者に認められた Grade 3 又は Grade 4 の異常は、リパーゼ増加〔12.2%（64 例）〕、ALP 増加〔8.4%（44 例）〕、ナトリウム減少〔8.2%（43 例）〕、リン酸塩減少〔7.4%（39 例）〕及び AST 増加〔6.3%（33 例）〕であった。

（6）バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

本剤投与後の血圧測定で、収縮期血圧が 140 mmHg 超かつ拡張期血圧が 90 mmHg 超に連続して 2 回合致した被験者は 526 例中 46 例（8.7%）であった。本剤投与後にベースラインから収縮期血圧が 30 mmHg 以上上昇した被験者は 126 例（24.0%）であり、本剤投与後にベースラインから拡張期血圧が 20 mmHg 以上上昇した被験者は 148 例（28.1%）であった。高血圧（PT）が認められた被験者は 127 例（24.1%）であり、このうち 55 例（10.5%）の事象は Grade 3 であった。

本剤投与後にベースラインから体重が 10%以上減少した被験者は 526 例中 143 例（27.2%）であった。体重減少（PT）により本剤の投与を中止した被験者は 3 例（0.6%）であった。

本剤投与後に認められた心電図異常として、失神（PT）が 5/526 例（1.0%）〔Grade 3 以下：4 例（0.8%）、Grade 4 の心停止：1 例（0.2%）〕及び心電図 QT 延長（PT）が 3 例（0.6%）〔Grade 1、Grade 2 及び Grade 3：各 1 例（0.2%）〕に認められた。

本剤投与後にベースラインからECOG PSが1以上悪化した被験者は、526例中262例（49.8%）であり、このうち2以上悪化した被験者は58例（11.0%）であった。

2.7.6.17.3 結論

本試験は、進行性固形がん患者を対象とした本剤の有効性及び安全性を評価する第2相RDT試験であった。本試験の結果、CRPC、卵巣癌及びHCCを含む複数のがんに対する本剤の臨床効果を示す予備的なエビデンスが得られた。本試験で認められた有害事象は、受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療を受ける進行性固形がん患者に予測される有害事象と同様であった。また、本試験で認められた毒性は、本剤の減量／休薬及び標準的な臨床管理により、概ねコントロールが可能であった。

2.7.6.18 国際共同第 3 相試験（XL184-301 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-4（参考）

治験の標題

An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 versus Placebo in Subjects with Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer

治験実施医療機関

90 施設（23 ヵ国）

公表文献

・Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013;31:3639-46.
・Schlumberger M, Elisei R, Müller S, Schöffski P, Brose M, Shah M, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. Ann Oncol. 2017;28:2813-9.

試験期間

2008 年 9 月 10 日（最初の被験者の登録日）～2014 年 8 月 28 日（最終解析のデータカットオフ日）

試験の種類

第 3 相試験

2.7.6.18.1 試験方法

2.7.6.18.1.1 試験の目的

［主目的］

・切除不能、局所進行性又は転移を有する甲状腺髄様癌（MTC）患者を対象として、カボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）が PFS に及ぼす効果を、プラセボと比較して評価する。

［副目的］

・本剤が OS に及ぼす効果をプラセボと比較して評価する。
・RECIST version 1.0 に基準の定義、前提、解釈などを加えた modified RECIST（mRECIST）に基づいて、本剤を投与したときの ORR 及び奏効期間をプラセボと比較して評価する。〔本試験で用いた mRECIST は独立画像評価委員会（IRC）によって作成された。〕
・予後バイオマーカーとして、本剤を投与したときの血清中カルシトニン及び癌胎児性抗原（CEA）濃度をプラセボと比較して評価する。
・生殖細胞系列における RET 遺伝子変異及び／又は腫瘍 DNA 配列変異と本剤の効果の関連性について評価する。

・本剤の薬力学的作用を評価する。
・本剤を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
・本剤を投与したときの薬物動態を評価する。

［探索的目的］

・MD アンダーソン症状評価票（MDASI）甲状腺癌症状モジュールに基づいて、本剤を投与したときの被験者による自己評価項目及び症状の程度をプラセボと比較して評価する。

2.7.6.18.1.2 試験デザイン

本試験は、切除不能、局所進行性又は転移を有する MTC 患者を対象とした第 3 相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験である。病勢の進行が確認された約 315 例の MTC 患者を登録する計画とした。本試験は、スクリーニング期、治験薬投与期及び追跡調査期から構成された。

スクリーニング期終了後、すべての適格基準を満たした被験者を、2 : 1 の比で本剤 140 mg 1 日 1 回投与又はプラセボ 1 日 1 回投与のいずれかにランダムに割り付け、二重盲検下で投与した。割付因子は登録時の年齢（65 歳以下 vs 65 歳超）及びチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による前治療歴（あり vs なし）とした。本試験では投与群間でのクロスオーバーは許容しなかった。

治験薬投与期では 4 週間を 1 サイクルとした。ランダム化後は、12 週（±5 日）ごとに放射線画像診断による腫瘍評価を行い、mRECIST に基づき治験責任医師又は治験分担医師によって進行（PD）と判定されるまで評価を継続した。

mRECIST に基づき治験責任医師又は治験分担医師によって PD と判定された被験者、許容できない毒性が認められた被験者、又は治験実施計画書に規定されたその他の基準に該当した被験者については、治験薬の投与を中止し追跡調査期へ移行することとした。PD 以外の理由で治験薬の投与を中止した場合は、PD と判定されるまで腫瘍評価、薬力学的作用評価用検体の採取、カルシトニン、CEA、甲状腺刺激ホルモン及び遊離サイロキシンの測定並びに MDASI による評価を継続した。

治験実施計画書改訂第 3 版で、盲検解除後、プラセボの投与を受けていた被験者は治験薬以外の抗がん治療を継続できることとした。また、治験実施計画書改訂第 4 版以降は、PD と判定された後も、被験者に治験薬の継続による臨床的ベネフィットがあると治験責任医師又は治験分担医師によって判断され、当該被験者が後続の全身抗がん治療を必要としない場合は、治験薬の投与を継続できることとした。

治験薬の最終投与から 30 日（+7 日）後に安全性評価のための追跡調査来院を実施し、以降は 12 週（±15 日）ごとに生存状況を含む追加情報を収集した。

なお、治験実施計画書改訂第 4 版で、本試験のすべての評価のために十分なデータを収集した後は、治験薬の投与を継続していた被験者を維持投与期へ移行させることを規定した。維持投与期では、治験実施計画書の投与中止基準に該当するまで治験薬の投与を継続し、標準治療に従って定期的な安全性評価を行った。維持投与期への移行後は、いずれのデータも臨床データベースへ登録されなかったが、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬の用量調整に至った有害事象の情報は収集した。

注：本 2.7.6.18 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。

2.7.6.18.1.3 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、XL184-301 試験　総括報告書　9.3 項に記載した。

［主な選択基準］

- 切除不能、局所進行性又は転移を有する MTC であることが組織学的に確認されている患者。mRECIST に基づく測定可能病変の有無は問わない〔治験実施計画書改訂第 1 版で、mRECIST に基づく測定可能病変を有さない被験者の登録は 31 例以内（全被験者の 10%以内）と規定した〕。
- 18 歳以上の患者。
- ECOG PS が 2 以下の患者。
- スクリーニング前 14 ヵ月以内の CT、MRI、骨スキャン又は X 線撮影による画像と比較して、スクリーニング時の画像で mRECIST に基づき PD と判定された患者（治験実施計画書改訂第 1 版までは、本基準について IRC の放射線科医が PD 判定を行う規定であった。治験実施計画書改訂第 2 版以降は、治験責任医師又は治験分担医師が PD 判定を行うこととした）。
- ランダム化前に投与された抗がん剤、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 第 3 版の Grade 1 以下まで回復している患者。
- 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 ULN の 1.5 倍以下（ジルベール症候群の患者は除く）、血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以下、ALT 及び AST が ULN の 2.5 倍以下。

［主な除外基準］

- ランダム化前 4 週以内に全身抗がん治療（例：化学療法、免疫療法、抗血管新生療法）を受けた患者。ランダム化前 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。
- 骨髄の 25%以上に対して放射線療法を受けた患者。
- ランダム化前 4 週以内に他の臨床試験用薬剤の投与を受けた患者。
- 脳転移又は脊髄圧迫が確認されている患者。ただし、ランダム化の 4 週前までに放射線療法による治療が完了しており、ステロイド及び鎮痙剤を 10 日間以上使用することなく症状が安定している場合は除外しない。
- 臨床的に問題となる吐血、2.5 mL を超える喀血の既往、肺出血又は気管支内病変の兆候を有する患者。
- 尿蛋白／クレアチニン比が 1 以上の患者。
- 以下を含む重篤な疾患を有する患者：
  適切な治療にもかかわらず認められる高血圧（スクリーニング時の血圧測定で 2 回以上、収縮期血圧が 140 mmHg を超える又は拡張期血圧が 90 mmHg を超える）、直近の外科的

手術による未回復の創傷、直近 3 ヵ月以内に認められた不整脈、症候性のうっ血性心不全、不安定狭心症、直近 6 ヵ月以内に認められた心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作。

2.7.6.18.1.4 計画被験者数

315 例

［設定根拠］

主要評価項目である PFS について、PFS が指数分布に従うこと及び比例ハザード性を仮定し、各投与群への割付け比率を 2 : 1 とした場合に、ハザード比を 0.571〔PD 若しくは死亡のリスクの 43%の減少、又は PFS の中央値の 75%の延長（8 ヵ月から 14 ヵ月への延長）に相当〕としたとき、両側有意水準 5%としたログランク検定を用いた解析で検出力を 90%確保するために必要な PFS イベント数は 138 件となった。

主要な副次評価項目である OS について、PFS の主解析時に中間解析（information fraction を 31%と仮定）を 1 回実施し、その後に主解析を実施する場合に、ハザード比を 0.667〔死亡リスクの 33.3%の減少、又は OS の中央値の 50%の延長（22 ヵ月から 33 ヵ月への延長）に相当〕としたとき、両側有意水準 4%としたログランク検定を用いた解析で検出力を 80%確保するために必要な死亡イベント数は 217 件となった。

本試験期間中に各評価項目に必要な規定イベント数に達するために、315 例（本剤群 210 例、プラセボ群 105 例）を登録する計画とした。

2.7.6.18.1.5 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 2 種のカプセル剤（20 mg カプセル、80 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。

本剤 140 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。治験薬の投与は、mRECIST に基づき治験責任医師又は治験分担医師によって PD と判定されるまで、許容できない毒性が認められるまで、又は治験実施計画書に規定されたその他の基準に該当するまで継続した。許容できない毒性が認められた場合は、治験実施計画書の規定に基づき治験薬の用量調整（減量又は休薬）を行った。治験実施計画書改訂第 4 版以降は、PD と判定された後も、被験者に治験薬の継続による臨床的ベネフィットがあると治験責任医師又は治験分担医師によって判断され、当該被験者が後続の全身抗がん治療を必要としない場合は、治験薬の投与を継続することとした。

2.7.6.18.1.6 評価項目及びその評価基準

［有効性］

ランダム化後、mRECIST に基づき PD と判定されるまで 12 週（±5 日）ごとに肝臓の MRI、並びに頭部、頚部、胸部及び腹部の MRI／CT による腫瘍評価を行った。また、スクリーニング／ベースライン時に骨病変が認められた被験者では、mRECIST に基づき PD と判定されるまで 12 週（±5 日）ごとに X 線、CT 又は MRI を用いて骨病変を評価した。スクリーニング／ベースライン時に骨病変が認められなかった被験者では、臨床上必要な場合（新病変が疑われる場合）のみ、骨スキャンを実施することとした。ランダム化後の放射線画像診断による腫瘍評価ではスクリーニング時と同じ手法を用いた。

放射線画像の判定に影響を及ぼす可能性のある、骨折／外傷、感染症、細胞学的所見、病理検査結果などの臨床情報を腫瘍評価時に記録した。

mRECIST に基づき抗腫瘍効果を評価した。治験責任医師又は治験分担医師判定による客観的奏効〔完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）〕は、最初の奏効判定から 28 日後以降に実施した後続の評価により確定された。治験薬の投与中止の決定など、被験者の管理のため、治験責任医師又は治験分担医師が PD 判定を行った。医師判定に加え、本試験の評価項目の主解析のため、盲検下で IRC が効果判定を行った。

［安全性］

安全性の評価項目には、有害事象、重篤な有害事象、死亡、標準的な臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、身体所見（バイタルサインを含む）及び 12 誘導心電図検査を含めた。有害事象について、治験責任医師又は治験分担医師が NCI CTCAE 第 3 版に基づき重症度及び治験薬との因果関係を判断した。治験薬の最終投与から 30 日後時点で未消失であった有害事象は、消失するまで、又は治験責任医師若しくは治験分担医師によって当該事象が安定／不可逆的となったと判断されるまで追跡した。また、治験薬の最終投与後 30 日の翌日以降に発現した有害事象については、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象のみ、同様に追跡することとした。臨床検査、身体所見（バイタルサイン測定を含む）及び 12 誘導心電図検査を規定の評価時点に実施した。心電図検査は薬物動態測定用血液検体の採取と同時点に行い、採血の直前に心電図測定を実施することとした。心電図検査結果はデジタル的に送信され、バリデートされた中央判定機関で判読された。

［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、血漿中カボザンチニブ濃度を測定した。

［臨床バイオマーカー］

規定の腫瘍評価と同時点に血清検体を採取し、血清中腫瘍マーカーであるカルシトニン及び CEA 濃度を評価した。また、規定の評価時点に血漿検体を採取し、本剤の作用機序に関連するバイオマーカーを解析した。さらに、スクリーニング時に腫瘍組織検体及び血液検体を採取し、1 塩基多型に関連する解析及び RET 遺伝子変異の評価を行った。

2.7.6.18.1.7 統計手法

［解析対象集団］

本試験の解析では主に以下の集団を用いた。

- ITT population
  ランダム化されたすべての被験者。
- Saftey population
  治験薬の投与を受けたすべての被験者。実際の投与に従って解析を行った。
- Uninterrupted 140 mg/day Dosing subset
  薬物動態評価日までの連日、規定どおりに治験薬 140 mg の投与を受けた被験者（減量又は休薬した被験者を除く）。

［有効性］

本試験では、主要評価項目を PFS、主な副次評価項目を OS 及び ORR とした。

主要評価項目であるPFSについて、315例以上の登録後かつ138件以上のPFSイベント〔mRECISTに基づくIRC判定によるPD又は死亡（いずれも打ち切り例を除く）〕が発生した時点で主解析を行う計画とした。治験責任医師又は治験分担医師判定による臨床的増悪又はPDは主解析に含めないこととした。PFSイベントの発生前に後続の抗がん治療（非標的病変に対する緩和的治療又はその他の局所療法を含む）を受けた被験者では、当該治療前かつ直近の適切な腫瘍評価実施日で評価を打ち切ることとした。ITT populationを対象にPFSの主解析を行った。

PFSは、ランダム化からmRECISTに基づくIRC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した。両側有意水準5%とした層別ログランク検定により本剤群とプラセボ群のPFSを比較した。層別因子にはランダム化に用いた層別因子と同じ因子を用いた。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。ランダム化と同じ層別因子を用いた層別Cox比例ハザードモデルにより、投与群間のハザード比を推定した。また、感度分析として、主解析と異なるPFSイベントの定義及び打ち切り手順を用いた解析を行った。

主要な副次評価項目であるOSは、ランダム化から死亡（死因を問わない）までの期間と定義した。ITT populationを対象に、両側有意水準4%とした層別ログランク検定により、本剤群とプラセボ群のOSを比較した。層別因子にはPFSの解析に用いた層別因子と同じ因子を用いた。Kaplan-Meier法を用いて各投与群のOS（中央値）を推定した。ランダム化と同じ層別因子を用いた層別Cox比例ハザードモデルにより、投与群間のハザード比を推定した。Lan-DeMetsの方法によるO'Brien-Fleming型のα消費関数を用いて、OSの解析における第一種の過誤確率を全体で4%に制御することとした。治験実施計画書では中間解析時の無効中止基準について規定しなかった。

主要な副次評価項目であるORRは、mRECISTに基づきIRCによって最良総合効果が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し、PFSの主解析と同時点に解析を行った。ITT populationのうち、ベースライン時に測定可能病変を有する被験者のみを対象とし、IRC判定に基づき解析を行った。ベースライン後の腫瘍評価の結果がない被験者はnon-responderとしてカウントした。両側有意水準を0.01とし、カイ二乗検定によりORRの帰無仮説に対する検定を行った。また、ランダム化と同じ層別因子を用いてCochran-Mantel-Haenszel法による層別解析を行った。各投与群のORRの点推定値並びに95%CI及び99%CIを算出した。

PFSの主解析結果で、本剤群とプラセボ群のPFSに統計学的有意差（両側有意水準5%）が認められた場合のみ、OS（両側有意水準4%）及びORR（両側有意水準1%）の検定を行うこととした。PFS及びORRについては、異なる部分集団間の有効性を探索的に評価するため、人口統計学的特性及びベースライン特性のカテゴリに基づく部分集団解析を行った。

［薬物動態］

Safety population及びUninterrupted 140 mg/day Dosing subsetのうち、本剤の投与を受けた被験者を対象に正式な薬物動態の解析を行った。血漿中カボザンチニブ濃度及び薬物動態パラメータについて、記述統計量を算出した。線形混合モデルを用いて、血漿中カボザンチニブ濃度とQTcの関連性を検討した。

［臨床バイオマーカー］

カルシトニン、CEA、sVEGFR2 及び可溶性 KIT（sKIT）の平均値について、投与群間及び投与前後間の差を対応のある t 検定又は対応のない t 検定により評価した。血漿中カボザンチニブ曝露量と sVEGFR 及び sKIT の関連性、並びに生化学的奏効と放射線画像診断による抗腫瘍効果の関連性を線形回帰により評価した。腫瘍の遺伝子型の結果及び腫瘍マーカーの生化学的奏効を要約した。

［安全性］

Safety population を対象に、安全性の解析を行った。すべての安全性データについて記述統計量を算出した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の初回投与日以降に発現した事象、又は治験薬の初回投与日時点で認められており、治験薬の初回投与日以降にその重症度が悪化した事象と定義した。治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した TEAE を解析に含めた。本試験では、TEAE を有害事象として要約した。

MedDRA 第 17.0 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、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の用量調整（減量又は休薬）に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象について、投与群ごとの SOC 及び PT 別の発現割合を NCI CTCAE の最大グレード別に集計した。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡及び治験薬の最終投与後 30 日の翌日以降の死亡について、死因別及び治験薬との因果関係別に要約した。また、臨床検査及びバイタルサイン（体重、収縮期／拡張期血圧）の結果を要約した。

心電図パラメータについて、記述統計量を算出した。個々の被験者ごとの平均値及びベースラインからの変化量の平均値を評価時点別に算出した。各評価時点における個々の被験者の平均値について投与群ごとに平均値を算出し、また変化量については両側 90%CI を算出した。本剤の投与を受けた被験者では、血漿中カボザンチニブ濃度に対するプラセボで補正したベースラインからの QTc 間隔の変化量について、濃度 - QTc 解析を行った。本解析では、被験者を切片及び濃度項の傾きに対するランダム効果とした線形混合モデルを用いた。本モデルに基づく推定値を用いて、片側 95%CI の上限を算出した。

2.7.6.18.2 試験成績

本試験では、計画被験者数の登録後に規定の PFS イベントが発生した時点で、主要評価項目である PFS の主解析を行った（データカットオフ日：2011 年 4 月 6 日）。PFS の解析と同時に、主要な副次評価項目である ORR の解析を行った。また、データカットオフ日を 2011 年 6 月 15 日として OS の中間解析を行った。

OS の中間解析結果で統計学的有意差は認められず、本試験の有効中止基準には合致しなかったことから、規定の死亡イベント数到達後に、OS の最終解析を行った（データカットオフ日：2014 年 8 月 28 日）。

また、治験実施計画書改訂第 4 版の規定により、本試験のすべての評価のために十分なデータを収集した時点で治験薬の投与を継続していた被験者は維持投与期へ移行した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

本項では、評価項目ごとに各解析結果を示した。

2.7.6.18.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

（1）被験者の内訳

本試験では計 330 例をランダム化し、本剤又はプラセボのいずれかに割り付けた。ランダム化された本剤群 219 例及びプラセボ群 111 例を ITT population に含め、このうち、治験薬の投与を受けた本剤群 214 例及びプラセボ群 109 例を Safety population に含めた。

1）OS の中間解析時（データカットオフ日：2011 年 6 月 15 日）

データカットオフ時点で、治験薬の投与を継続していた被験者の割合は、本剤群で 44.7%（98/219 例）、プラセボ群で 13.5%（15/111 例）であった。

最も多かった治験薬の投与中止理由は医師判定による病勢の進行〔本剤群で 26.5%（58 例）及びプラセボ群で 60.4%（67 例）、以下同順〕であり、次いで病勢の進行に関連しない有害事象〔16.0%（35 例）及び 8.1%（9 例）〕及び被験者の希望〔4.1%（9 例）及び 11.7%（13 例）〕であった。死亡により治験薬の投与を中止した被験者の割合は本剤群〔5.0%（11 例）〕とプラセボ群〔4.5%（5 例）〕で同程度であった。

2）OS の最終解析時（データカットオフ日：2014 年 8 月 28 日）

データカットオフ時点で、治験薬の投与を継続していた被験者の割合は本剤群で 9.6%（21/219 例）であった。プラセボ群で投与を継続していた被験者はいなかった。

最も多かった治験薬の投与中止理由は医師判定による病勢の進行〔本剤群で 52.1%（114 例）及びプラセボ群で 65.8%（73 例）、以下同順〕であり、次いで病勢の進行に関連しない有害事象〔21.9%（48 例）及び 9.0%（10 例）〕であった。

2.7.6.18.2.2 被験者背景

（1）人口統計学及び他の基準値の特性

ITT population ではいずれの投与群も男性が多く、本剤群で 68.9%（151/219 例）、プラセボ群で 63.1%（70/111 例）であった。年齢の平均値は本剤群で 54.4 歳、プラセボ群で 53.8 歳であった。年齢別ではいずれの投与群も 65 歳以下が最も多く、本剤群で 78.5%（172 例）、プラセボ群で 77.5%（86 例）であった。人種別ではいずれの投与群も白人がほとんどであり、本剤群で 89.5%（196 例）、プラセボ群で 89.2%（99 例）であった。全般的に投与群間で人口統計学的特性に偏りはみられなかった。

ベースライン時の人口統計学的特性は ITT population と Safety population で同様であった。

（2）ベースライン時の疾患特性

ITT population では、いずれの投与群でも約半数の被験者でベースライン時の ECOG PS が 0 であり、本剤群で 56.2%（123/219 例）、プラセボ群で 50.5%（56/111 例）であった。ベースライン時に ECOG PS が 2 であった被験者は、本剤群で 4.1%（9 例）、プラセボ群で 9.9%（11 例）であった。

ベースラインでは、本剤群の 48.9%（107 例）及びプラセボ群の 55.9%（62 例）に、RET 遺伝子の変異陽性が認められたが、約 34%～35%の被験者では RET 遺伝子の変異状態が不明であった。全般的に投与群間でベースライン時の疾患特性に偏りはみられなかったが、標的

病変の径和の中央値（範囲）は、本剤群で 106.15 mm（10.7～420.2 mm）、プラセボ群で 88.80 mm（10.6～329.5 mm）であり、わずかに偏りがみられた。

MTC の初回診断からベースライン時までの期間の中央値（範囲）は本剤群で 3.59 年（0.1～33.7 年）及びプラセボ群で 4.41 年（0.2～48.4 年）であった。転移の診断からベースライン時までの期間の中央値（範囲）は本剤群で 1.94 年（0.0～33.7 年）及びプラセボ群で 2.04 年（0.0～29.2 年）、局所進行性の診断からベースライン時までの期間の中央値（範囲）は本剤群で 1.80 年（0.4～7.0 年）及びプラセボ群で 2.82 年（0.1～5.9 年）であった。

登録時の対がん米国合同委員会による病期分類は、いずれの群でも IVc が最も多く、本剤群で 95.9%（210 例）、プラセボ群で 94.6%（105 例）であった。最も多い転移部位はリンパ節であり、本剤群で 79.9%（175 例）、プラセボ群で 77.5%（86 例）であった。転移が認められた臓器及び解剖学的部位数は、2 以上が本剤群で 87.2%（191 例）及びプラセボ群で 86.5%（96 例）、0～1 が本剤群で 12.8%（28 例）及びプラセボ群で 13.5%（15 例）であり、両投与群で同程度であった。

ベースライン時の疾患特性は ITT population と Safety population で同様であった。

2.7.6.18.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目：PFS

1）主解析

本解析のデータカットオフ日を ITT population で 138 件の PFS イベントが発生した時点（2011 年 4 月 6 日）としたが、同日に 139 件目の PFS イベントが発生したため、本解析には 139 件を含めた。データカットオフ時点までに、PFS イベントが発生しなかった被験者では、規定の手順に従って評価を打ち切った。

本剤群の 219 例中 79 例（36.1%）に PFS イベントが発生し、内訳は 58 例（26.5%）が PD、21 例（9.6%）が死亡であった。プラセボ群では 111 例中 60 例（54.1%）に PFS イベントが発生し、内訳は 50 例（45.0%）が PD、10 例（9.0%）が死亡であった。

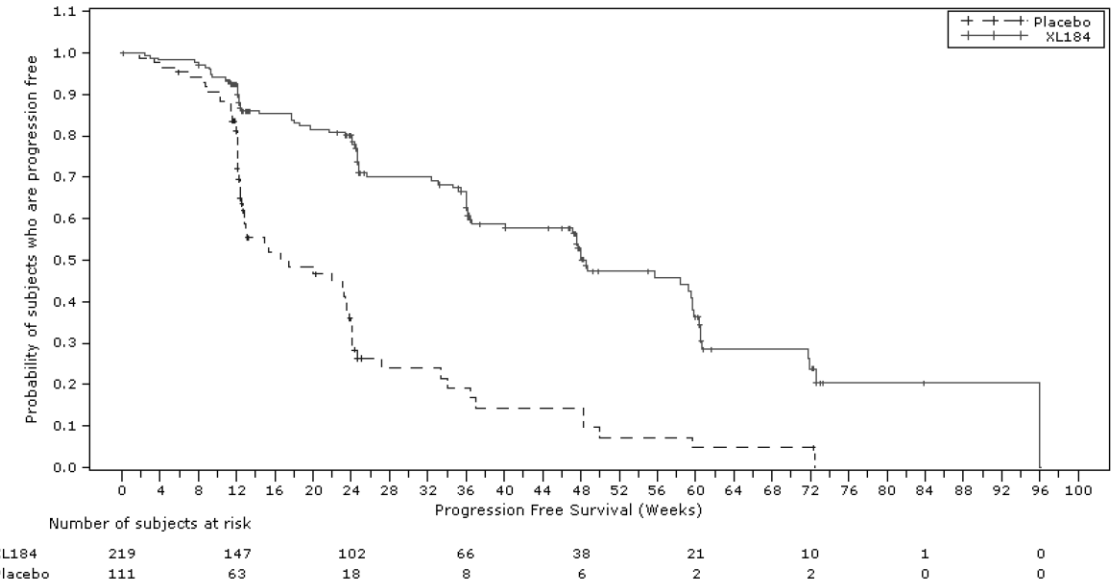
主解析の結果、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。層別因子（年齢及び TKI による前治療の有無）で調整したハザード比は 0.28〔95%CI：0.19～0.40、p<0.0001（層別ログランク検定）〕であった。Kaplan-Meier 法により推定された PFS の中央値は本剤群で 48.6 週（11.2 ヵ月）、プラセボ群で 17.4 週（4.0 ヵ月）であり、中央値の差は 31.2 週（7.2 ヵ月）と推定された。

Kaplan-Meier 法を用いて 3、6、9 及び 12 ヵ月時点の無増悪生存率を推定した結果、無増悪生存率は、いずれの評価時点でもプラセボ群と比較して本剤群で高かった。12 ヵ月無増悪生存率は本剤群で 47.3%、プラセボ群で 7.2%と推定された。

データカットオフ時点までの Kaplan-Meier 無増悪生存曲線を図 2.7.6.18-1 に示した。

プラセボ群では、大部分の被験者で Week 12 及び 24 までの早期に PD が認められたが、本剤群ではこの傾向はみられなかった。

図 2.7.6.18-1　Kaplan-Meier 無増悪生存曲線（データカットオフ日：2011 年 4 月 6 日）（ITT population）



Abbreviation: ITT=intent-to-treat
Source: 総括報告書　Figure 3

2）感度分析

ITT population を対象に主解析と異なる PFS イベントの定義及び打ち切り手順を用いて、規定の感度分析を行った。感度分析の結果、ハザード比の点推定値の範囲は 0.28～0.32 であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な PFS の延長が認められ、主解析結果の頑健性が示された。

Per-protocol population を対象に主解析と同じ手法を用いて IRC 判定による PFS の解析を行った結果、層別因子で調整したハザード比は 0.27（95%CI：0.19～0.39）であり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。Per-protocol population の結果は ITT population の結果と同様であった。

（2）副次評価項目

1）OS

① 中間解析（データカットオフ日：2011 年 6 月 15 日）

データカットオフ時点の死亡イベント数は 96 件であり、OS の最終解析に必要な規定死亡イベント数に対する割合は 44%（217 件に対して 96 件）であった。ITT population で死亡した被験者の割合は本剤群で 30.1%（66/219 例）、プラセボ群で 27.0%（30/111 例）であり、両投与群で同程度であった。

Kaplan-Meier 法により推定された OS の中央値は本剤群で 21 ヵ月であり、プラセボ群では推定不能であった。Kaplan-Meier 生存曲線では本剤群とプラセボ群に差は認められず、有効中止基準（中間解析時の仮説検定の棄却域：$p \leq 0.0009$）を満たさなかった。

② 最終解析（データカットオフ日：2014 年 8 月 28 日）

必要な規定死亡イベント数 217 件に対し、最終解析に含まれた死亡イベント数は 218 件であった。ITT population で死亡した被験者の割合は本剤群で 64.4%（141/219 例）、プラセボ群で 69.4%（77/111 例）であった。

Kaplan-Meier 法により推定された OS の中央値は本剤群で 26.6 ヵ月、プラセボ群で 21.1 ヵ月であり、中央値の差は 5.5 ヵ月と推定されたが、ハザード比は 0.85〔95%CI：0.64～1.12、p=0.2409（層別ログランク検定）〕であり、統計学的に有意な OS の延長は認められなかった。

2）ORR

ITT population を対象に PFS の主解析と同時点（データカットオフ日：2011 年 4 月 6 日）に ORR の解析を行った。ベースライン時に IRC 判定による測定可能病変を有していた被験者の割合は本剤群で 95%（208/219 例）、プラセボ群で 94%（104/111 例）であり、両投与群で同程度であった。ORR は本剤群で 27.9%（58 例）、プラセボ群で 0%であり、統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

本剤群の客観的奏効（CR 又は PR）までの期間の中央値は、63.7 週（95%CI：48.14～76.14 週）であった。最良総合効果が SD であった被験者での SD 持続期間の中央値（95%CI）は、本剤群で 47.1 週（36.00～48.71 週）、プラセボ群で 24.6 週（24.14～36.43 週）であった。

最良総合効果が PD であった被験者の割合はプラセボ群では 33.7%であったが、本剤群では 8.7%であった。また、本剤群の大部分の被験者で標的病変のサイズ縮小が認められた。

（3）部分集団解析

PFS について、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性に基づく部分集団解析の結果、プラセボ群と比較して全般的に良好な結果が得られた（ハザード比 1 未満）。また、各部分集団の ORR の範囲は 20.8%～35.3%であり、PFS の部分集団解析結果を支持するものであった。PFS の結果では、TKI による前治療歴及び RET 遺伝子の変異状態にかかわらず、延長が認められた。

OS の部分集団解析の結果、RET 遺伝子上の M918T 変異を有する部分集団では、OS の中央値が本剤群で 44.3 ヵ月、プラセボ群で 18.9 ヵ月であり、本剤群でより大きな延長が認められた。

2.7.6.18.2.4 薬物動態の評価

Safety population 及び Uninterrupted 140 mg/day Dosing Subset のうち、本剤の投与を受けた被験者のみを対象に正式な薬物動態の解析を行った。いずれの解析でも評価可能な薬物動態データのみを用いた。Cycle 1 Day 1（Day 1）及び Cycle 2 Day 1（Day 29）の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-1 に示した。

Day 29 のカボザンチニブ C_{max} 及び AUC_{0-6} は、Safety population と比較して Uninterrupted 140 mg/day Dosing Subset でわずかに高かった。Uninterrupted 140 mg/day Dosing Subset では、Day 29 の C_{max}（平均値）は Day 1 の 3.6 倍であり、C_{max} の変動係数は 43.2%、C_{max} に対する C_{min} の比は 0.640 であった。この結果から、本剤を 1 日 1 回連日投与したときに本剤が血漿

中に蓄積されること、及び定常状態では、本剤の血漿中蓄積率及び血漿中濃度の変動が少ないことが示された。

表 2.7.6.18-1　Cycle 1 Day 1 及び Cycle 2 Day 1 の血漿中薬物動態パラメータ（本剤を投与した被験者）

		Day 1 (C1D1)		Day 29 (C2D1)	
		N	XL184 PK Parameter	N	XL184 PK Parameter
$AUC_{(0-6)}$ (h•ng/mL)	Safety Population	200	2110 (43.5)	150	7190 (46.1)
	Uninterrupted 140 mg/day Dosing Subset[a]	200	2110 (43.5)	90	7880 (39.6)
C_{max} (ng/mL)	Safety Population	200	541 (42.4)	150	1510 (49.5)
	Uninterrupted 140 mg/day Dosing Subset[a]	200	541 (42.4)	90	1640 (43.2)
C_{max} (C2D1:C1D1 Ratio)	Safety Population	NA	NA	141	3.36 (73.8)
	Uninterrupted 140 mg/day Dosing Subset[a]	NA	NA	86	3.64 (66.2)
T_{max} (h)	Safety Population	200	2.3667 (1.00, 6.617)	150	2.00 (0, 6.667)
	Uninterrupted 140 mg/day Dosing Subset[a]	200	2.3667 (1.00, 6.617)	90	2.00 (0, 6.667)
C_{min} (ng/mL)	Safety Population	NA	NA	162	935 (51.2)
	Uninterrupted 140 mg/day Dosing Subset[a]	NA	NA	96	1020 (42.5)
C_{min}/C_{max} (C_{min}:C_{max} ratio)	Safety Population	NA	NA	150	0.606 (29.1)
	Uninterrupted 140 mg/day Dosing Subset[a]	NA	NA	90	0.640 (21.0)

Abbreviations: $AUC_{(0-6)}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 6 hours after dosing; C_{max}=maximum plasma concentration; C_{min}=minimum plasma concentration; CxDx=Cycle x Day x; NA=not applicable; T_{max}=time to reach C_{max}.
Pharmacokinetic parameters are displayed as mean (percent coefficient of variation [%CV]) except for T_{max};
T_{max} is displayed as median (min, max).
Note: Data are only reported for assessments that meet the analysis eligibility criteria. Differences in 'N' were due to differences in the specific requirements for the calculation of each PK parameter.
a The Uninterrupted 140 mg/day Dosing Subset is derived from the Safety Population by adding a requirement for uninterrupted 140 mg/day dosing up to and including the day of the PK visit. Results for the Uninterrupted 140 mg/day Dosing Subset are identical to the full Safety Population on C1D1 because, by definition, there were no holds or modifications prior to C1D1.
Source: 総括報告書　Table 33

2.7.6.18.2.5 臨床バイオマーカーの評価

カルシトニン及び CEA の減少が本剤群で認められたが、プラセボ群ではいずれも増加した。最良生化学的効果が SD 又は PD であった被験者と比較して、生化学的奏効が認められた被験者では客観的腫瘍縮小効果が認められた被験者の割合が高かった。Week 12 時点では、腫瘍の径和の変化率と生化学的奏効（カルシトニン又は CEA）との間に統計学的に有意な相関がみられた。

本剤投与後に、循環バイオマーカーである sVEGFR2 及び sKIT の著明な減少が認められた。この結果は本剤以外の抗 VEGFR2 阻害剤の投与時にも認められており、わずかではあるが血漿中曝露量と薬力学的効果との間に統計学的に有意な相関が認められた。

RET 遺伝子変異に関する評価結果が得られた 200 例中 159 例（79.5%）が変異陽性、41 例（20.5%）が変異陰性であった。130 例は RET 遺伝子の変異状態が不明であった。これらの部分集団解析の結果、いずれの部分集団でも、プラセボ群と比較して本剤群で PFS の延長が

認められた。ORR は RET 遺伝子の変異陰性の部分集団で 25.0%、RET 遺伝子の変異陽性の部分集団で 31.6%であり、RET 遺伝子の変異状態にかかわらず本剤による効果が認められた。

2.7.6.18.2.6 安全性の評価

別途明記する場合を除き、安全性の結果については OS の最終解析時点（データカットオフ日：2014 年 8 月 28 日）の解析結果を示した。また、重篤な有害事象については、OS の最終解析時点（データカットオフ日：2014 年 8 月 28 日）から治験薬の投与を継続していた被験者の維持投与期への移行（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの間に発現した事象も示した。

データカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた被験者の割合は本剤群で 9.6%（21/219 例）であり、プラセボ群で投与を継続していた被験者はいなかった。

（1）治験薬の曝露状況

投与期間の中央値は本剤群で 329.0 日（10.8 ヵ月）であり、25%の被験者で投与期間が 756.0 日（24.8 ヵ月）以上であった。

本剤群（214 例）で治験薬を 1 段階減量した被験者の割合は 82.2%（176 例）、2 段階減量した被験者の割合は 45.8%（98 例）であった。

（2）有害事象

有害事象発現割合は本剤群で 100%（214/214 例）、プラセボ群で 95.4%（104/109 例）であった。主な有害事象（本剤群の発現割合が 10%以上）を表 2.7.6.18-2 に示した。

本剤群で発現割合が 30%以上であった有害事象は、下痢（70.1%）、体重減少（57.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（52.8%）、食欲減退（49.1%）、悪心（46.7%）、疲労（42.5%）、味覚異常（35.0%）、毛髪変色（34.1%）及び高血圧（32.7%）であった。

Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は本剤群で 77.6%（166/214 例）、プラセボ群で 33.9%（37/109 例）であった。本剤群の Grade 3 又は Grade 4 の主な有害事象（発現割合が 10%以上）は、下痢（21.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（12.6%）、低カルシウム血症及びリパーゼ増加（各 10.7%）であった。

表 2.7.6.18-2　主な有害事象（本剤群の発現割合が 10%以上）
（最終解析時、Safety population）

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=214 n (%)			Placebo N=109 n (%)		
		CTCAE Grade			CTCAE Grade		
		All	3/4	5	All	3/4	5
Number of subjects with at least one AE		214 (100)	166 (77.6)	23 (10.7)	104 (95.4)	37 (33.9)	9 (8.3)
Diarrhoea	下痢	150 (70.1)	46 (21.5)	0	39 (35.8)	2 (1.8)	0
Weight decreased	体重減少	124 (57.9)	21 (9.8)	0	12 (11.0)	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	113 (52.8)	27 (12.6)	0	2 (1.8)	0	0
Decreased appetite	食欲減退	105 (49.1)	15 (7.0)	0	17 (15.6)	1 (0.9)	0
Nausea	悪心	100 (46.7)	4 (1.9)	0	23 (21.1)	0	0
Fatigue	疲労	91 (42.5)	21 (9.8)	0	33 (30.3)	3 (2.8)	0
Dysgeusia	味覚異常	75 (35.0)	1 (0.5)	0	6 (5.5)	0	0
Hair colour changes	毛髪変色	73 (34.1)	1 (0.5)	0	1 (0.9)	0	0
Hypertension	高血圧	70 (32.7)	19 (8.9)	0	5 (4.6)	0	0
Stomatitis	口内炎	64 (29.9)	5 (2.3)	0	3 (2.8)	0	0
Constipation	便秘	60 (28.0)	0	0	6 (5.5)	0	0
Vomiting	嘔吐	56 (26.2)	5 (2.3)	0	2 (1.8)	1 (0.9)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	54 (25.2)	7 (3.3)	0	4 (3.7)	0	0
Asthenia	無力症	53 (24.8)	14 (6.5)	0	16 (14.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52 (24.3)	11 (5.1)	0	6 (5.5)	2 (1.8)	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	51 (23.8)	4 (1.9)	0	6 (5.5)	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	51 (23.8)	23 (10.7)	0	5 (4.6)	0	0
Rash	発疹	49 (22.9)	2 (0.9)	0	11 (10.1)	0	0
Back pain	背部痛	47 (22.0)	9 (4.2)	0	16 (14.7)	1 (0.9)	0

表 2.7.6.18-2　主な有害事象（本剤群の発現割合が 10%以上）
（最終解析時、Safety population）（続き）

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=214 n (%)			Placebo N=109 n (%)		
		CTCAE Grade			CTCAE Grade		
		All	3/4	5	All	3/4	5
Number of subjects with at least one AE		214 (100)	166 (77.6)	23 (10.7)	104 (95.4)	37 (33.9)	9 (8.3)
Dysphonia	発声障害	47 (22.0)	0	0	11 (10.1)	0	0
Abdominal pain	腹痛	47 (22.0)	7 (3.3)	0	8 (7.3)	1 (0.9)	0
Pain in extremity	四肢痛	45 (21.0)	4 (1.9)	0	13 (11.9)	1 (0.9)	0
Dry skin	皮膚乾燥	43 (20.1)	0	0	3 (2.8)	0	0
Headache	頭痛	42 (19.6)	1 (0.5)	0	10 (9.2)	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	42 (19.6)	4 (1.9)	0	3 (2.8)	1 (0.9)	0
Dyspnoea	呼吸困難	40 (18.7)	6 (2.8)	0	20 (18.3)	11 (10.1)	0
Alopecia	脱毛症	38 (17.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
Arthralgia	関節痛	37 (17.3)	2 (0.9)	0	9 (8.3)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	36 (16.8)	2 (0.9)	0	13 (11.9)	2 (1.8)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	36 (16.8)	0	0	6 (5.5)	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	36 (16.8)	1 (0.5)	0	3 (2.8)	0	0
Cough	咳嗽	35 (16.4)	1 (0.5)	0	18 (16.5)	0	0
Dyspepsia	消化不良	34 (15.9)	1 (0.5)	0	2 (1.8)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	33 (15.4)	1 (0.5)	0	9 (8.3)	0	0
Dysphagia	嚥下障害	33 (15.4)	9 (4.2)	0	8 (7.3)	0	1 (0.9)
Lipase increased	リパーゼ増加	32 (15.0)	23 (10.7)	0	13 (11.9)	9 (8.3)	0
Muscle spasms	筋痙縮	32 (15.0)	1 (0.5)	0	5 (4.6)	0	0
Dry mouth	口内乾燥	31 (14.5)	0	0	9 (8.3)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	31 (14.5)	12 (5.6)	0	4 (3.7)	3 (2.8)	0

表 2.7.6.18-2　主な有害事象（本剤群の発現割合が 10%以上）
（最終解析時、Safety population）（続き）

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=214 n (%) CTCAE Grade All	3/4	5	Placebo N=109 n (%) CTCAE Grade All	3/4	5
Number of subjects with at least one AE		214 (100)	166 (77.6)	23 (10.7)	104 (95.4)	37 (33.9)	9 (8.3)
Oral pain	口腔内痛	30 (14.0)	1 (0.5)	0	1 (0.9)	0	0
Insomnia	不眠症	28 (13.1)	0	0	9 (8.3)	0	0
Pyrexia	発熱	26 (12.1)	1 (0.5)	0	7 (6.4)	0	0
Erythema	紅斑	26 (12.1)	2 (0.9)	0	2 (1.8)	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	26 (12.1)	0	0	1 (0.9)	0	0
Epistaxis	鼻出血	25 (11.7)	0	0	12 (11.0)	1 (0.9)	0
Glossodynia	舌痛	25 (11.7)	3 (1.4)	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	24 (11.2)	1 (0.5)	0	8 (7.3)	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	24 (11.2)	5 (2.3)	0	4 (3.7)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased[a]	血中アルカリホスファターゼ増加	24 (11.2)	0	0	3 (2.8)	1 (0.9)	0
Urinary tract infection[a]	尿路感染	23 (10.7)	2 (0.9)	0	3 (2.8)	0	0
Haemorrhoids[a]	痔核	22 (10.3)	1 (0.5)	0	4 (3.7)	0	0
Paraesthesia[a]	錯感覚	22 (10.3)	0	0	3 (2.8)	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Numbers are based on data-cutoff date of 28 August 2014.
Denominators for percentages are N, the total number of subjects in each treatment group.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Reported term not among the ≥ 10% of subjects in the cabozantinib group at the [redacted] 20[redacted] Safety Addendum cutoff date.
Source: 総括報告書補遺 2　Table 20

（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

Safety population ではデータカットオフまでに 214 例の死亡が報告された。内訳は、本剤群で 214 例中 138 例（64.5%）、プラセボ群で 109 例中 76 例（69.7%）であった。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は本剤群で 29 例（13.6%）、プラセボ群で 9 例（8.3%）であり、病勢の進行による死亡が最も多かった。

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡を表 2.7.6.18-3 に、本剤群で発現割合が 1%以上であった重篤な有害事象を表 2.7.6.18-4 に示した。

本剤群の病勢の進行以外の理由による死亡は 16 例（7.5%）であった。このうち、敗血症及び多臓器不全（1 例）、気管支肺炎、食道出血、突然死、出血、後天性気管食道瘻、心肺

不全、急性呼吸不全、食道癆及び死亡（各 1 例）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

重篤な有害事象の発現割合は本剤群で 53.3%（114/214 例）、プラセボ群で 23.9%（26/109 例）であった。本剤群で認められた主な重篤な有害事象（発現割合が 2%以上）は肺炎（4.2%）、肺塞栓症（3.3%）、低カルシウム血症及び粘膜の炎症（各 2.8%）、脱水、嚥下障害、高血圧及び肺膿瘍（各 2.3%）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で 39.3%（84 例）、プラセボ群で 6.4%（7 例）であった。本剤群で認められた治験薬との因果関係が否定できない主な重篤な有害事象（発現割合が 2%以上）は、肺塞栓症（3.3%）、粘膜の炎症（2.8%）、低カルシウム血症及び高血圧（各 2.3%）であった。また、データカットオフ時点（2014 年 8 月 28 日）で本剤の投与を継続していた 21 例では、データカットオフから維持投与期への移行（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの期間に、3 例に 5 件の重篤な有害事象が報告された。このうち 1 件（扁平上皮癌）は治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、当該被験者は皮膚の基底細胞癌の病歴を有していた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群で 23.4%（50/214 例）、プラセボ群で 9.2%（10/109 例）であった。治験薬の減量又は休薬に至った有害事象の発現割合は、本剤群で 87.4%（187 例）、プラセボ群で 22.0%（24 例）であった。

表 2.7.6.18-3　最終投与後 30 日以内の死亡（最終解析時、Safety population）

Subject No.	Age/Sex/Race	Days on Study Treatment	Days Since Last Dose	Grade 5 AE (Preferred Term)	Grade 5 の有害事象（基本語）	AE Relation to Study Drug	Primary Cause of Death
Treatment Group: Cabozantinib							
[redacted]	4[redacted]/M/White	1324	18	General physical health deterioration	全身健康状態低下	Not Related	Deterioration of general condition
[redacted]	5[redacted]/M/White	785	7	Respiratory failure	呼吸不全	Not Related	Pulmonary insufficiency
[redacted]	6[redacted]/F/White	674	17	General physical health deterioration	全身健康状態低下	Not Related	Progressive disease
[redacted]	5[redacted]/F/White	705	19	Bronchopneumonia	気管支肺炎	Not Related	Bronchopneumonia
[redacted]	5[redacted]/M/White	449	16	None Reported	不明	NA	Progressive disease
[redacted]	4[redacted]/M/White, Hispanic or Latino	542	1	Multi-organ failure	多臓器不全	Not related	Progressive disease
[redacted]	4[redacted]/M/White	381	22	Oesophageal haemorrhage	食道出血	Possibly related	Esophageal bleeding
[redacted]	5[redacted]/Male/Not Reported	83	1	None reported	不明	NA	Progressive disease
[redacted]	5[redacted]/Male/White	452	1	Multiorgan failure	多臓器不全	Not related	Progressive disease
[redacted]	4[redacted]/Male/Asian	255	4	None reported	不明	NA	Progressive disease
[redacted]	7[redacted]/Male/White	132	5	None reported	不明	NA	Progressive disease
[redacted]	5[redacted]/Male/White	89	10	Haemoptysis	喀血	Not related	Progressive disease
[redacted]	4[redacted]/Male/White	110	12	None reported	不明	NA	Progressive disease
[redacted]	8[redacted]/Male/White	25	15	None reported	不明	NA	Progressive disease
[redacted]	5[redacted]/Male/Black or African American	49	20	Multiorgan failure	多臓器不全	Not related	Progressive disease
[redacted]	8[redacted]/Female/White	98	28	None reported	不明	NA	Progressive disease
[redacted]	7[redacted]/Male/White	56	30	General physical health deterioration	全身健康状態低下	Not related	Progressive disease
[redacted]	6[redacted]/Male/White	17	0	Sudden death	突然死	Possibly	Sudden death
[redacted]	4[redacted]/Male/White	183	1	Haemorrhage	出血	Possibly	Haemorrhage
[redacted]	7[redacted]/Male/White	20	1	Septic shock	敗血症性ショック	Not related	Septic shock due to pneumonia
[redacted]	5[redacted]/Female/Asian	69	2	Sepsis, Multiorgan failure	敗血症、多臓器不全	Possibly	Septicaemia, multiorgan failure

表 2.7.6.18-3　最終投与後 30 日以内の死亡（最終解析時、Safety population）（続き）

Subject No.	Age/Sex/Race	Days on Study Treatment	Days Since Last Dose	Grade 5 AE (Preferred Term)	Grade 5 の有害事象（基本語）	AE Relation to Study Drug	Primary Cause of Death
[redacted]	6[redacted]/Male/White	119	3	Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	Not related	Aspiration pneumonia
	4[redacted]/Male/White	60	3	Bronchopneumonia	気管支肺炎	Possibly	Pneumonia, pneumomediastinum
	4[redacted]/Female/White	118	5	Acquired tracheo-oesophageal fistula	後天性気管食道瘻	Possibly	Acquired tracheo-oesophageal fistula
[redacted]	4[redacted]/Male/White	19	8	Cardiopulmonary failure	心肺不全	Possibly	After aspiration cardiac arrest reanimation – comatose
[redacted]	4[redacted]/Male/White	56	9	Acute respiratory failure	急性呼吸不全	Possibly	Acute respiratory failure
	4[redacted]/Female/Asian	36	14	Oesophageal fistula	食道瘻	Possibly	Sequelae of the esophageal cutaneous fistula
[redacted]	6[redacted]/Female/Not Reported	392	14	Respiratory failure	呼吸不全	Not related	Respiratory failure
[redacted]	5[redacted]/Male/White	452	16	Death	死亡	Possibly	Death NOS (Not otherwise specified
Treatment Group: Placebo							
[redacted][a]	2[redacted]/Male/White	356	15	General physical health deterioration	全身健康状態低下	Not related	Progressive disease
[redacted]	5[redacted]/Female/Black or African American	85	30	None reported	不明	NA	Progressive disease
[redacted]	6[redacted]/Male/White	63	10	None reported	不明	NA	Progressive disease
	6[redacted]/Female/White	21	12	Dysphagia	嚥下障害	Not related	Progressive disease
	4[redacted]/Male/White	11	1	Cardiopulmonary failure	心肺不全	Possibly	Progressive disease
	6[redacted]/Male/White	71	1	Pneumonia	肺炎	Not related	Progressive disease
	7[redacted]/Male/White	103	1	Shock	ショック	Not related	Shock
	5[redacted]/Male/White	15	0	Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	Not related	Acute respiratory distress syndrome
[redacted]	7[redacted]/Female/White	170	18	Pneumonia, General physical health deterioration	肺炎、全身健康状態低下	Possibly	General deterioration

Abbreviations: AE=adverse event; NA=not applicable; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Grade 5 AEs are coded based on MedDRA version 17.0.
a Death was reported after the [redacted] 20[redacted] cutoff of the Safety Addendum.
Source: 総括報告書補遺 2　Table 22 及び Table 23

表 2.7.6.18-4　本剤群で発現割合が 1%以上の重篤な有害事象（最終解析時、Safety population）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Cabozantinib N=214 n (%)	Placebo N=109 n (%)
Number of subjects with at least one AE		114 (53.3)	26 (23.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	38 (17.8)	7 (6.4)
Pneumonia	肺炎	9 (4.2)	4 (3.7)
Lung abscess	肺膿瘍	5 (2.3)	0
Peritonitis	腹膜炎	4 (1.9)	0
Sepsis	敗血症	4 (1.9)	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	3 (1.4)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	34 (15.9)	4 (3.7)
Dysphagia	嚥下障害	5 (2.3)	2 (1.8)
Abdominal pain	腹痛	4 (1.9)	0
Vomiting	嘔吐	4 (1.9)	1 (0.9)
Anal fistula	痔瘻	3 (1.4)	0
Diarrhoea	下痢	3 (1.4)	1 (0.9)
Large intestine perforation	大腸穿孔	3 (1.4)	0
Pancreatitis	膵炎	3 (1.4)	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (13.6)	7 (6.4)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	7 (3.3)	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	4 (1.9)	1 (0.9)
Acquired tracheo-oesophageal fistula	後天性気管食道瘻	3 (1.4)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	29 (13.6)	6 (5.5)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	6 (2.8)	0
Fatigue	疲労	4 (1.9)	1 (0.9)
Multi-organ failure	多臓器不全	4 (1.9)	0
Asthenia	無力症	3 (1.4)	2 (1.8)
Chest pain	胸痛	3 (1.4)	1 (0.9)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	3 (1.4)	2 (1.8)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	18 (8.4)	1 (0.9)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	6 (2.8)	0
Dehydration	脱水	5 (2.3)	1 (0.9)
Hypokalaemia	低カリウム血症	4 (1.9)	0
Vascular disorders	血管障害	12 (5.6)	1 (0.9)
Hypertension	高血圧	5 (2.3)	0
Hypotension	低血圧	3 (1.4)	0
Investigations	臨床検査	10 (4.7)	2 (1.8)
Lipase increased	リパーゼ増加	4 (1.9)	1 (0.9)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	13 (6.1)	0
Renal failure	腎不全	4 (1.9)	0
Nephrolithiasis	腎結石症	3 (1.4)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5 (2.3)	1 (0.9)
Thrombocytopenia	血小板減少症	3 (1.4)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (1.4)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (1.4)	0

Abbreviations: AE=adverse event; SAE=serious adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of subject summarization, a subject is counted once if the subject reported one or more events. SAEs are coded based on MedDRA version 17.0.
Source: 総括報告書補遺 2　Table 25

（4）注目すべき有害事象

本試験では、VEGF 経路阻害に関連する次の有害事象について本剤群とプラセボ群の発現割合を比較した：高血圧、出血、動脈及び静脈血栓症、胃腸穿孔、胃腸の瘻孔、腹部／骨盤部膿瘍、胃腸以外の瘻孔、蛋白尿、骨壊死、創傷治癒合併症及び可逆性後白質脳症症候群。

以下に、OS の中間解析（データカットオフ日：2011 年 6 月 15 日）時点の主な結果を示した。

プラセボ群では、高血圧、出血、静脈血栓症及び創傷治癒合併症を除き、VEGF 経路阻害に関連する事象は認められなかった。

胃腸穿孔又は胃腸の瘻孔が認められた被験者では、事象発現の素因として、炎症性疾患（クローン病、腸炎など）、臓器に影響を及ぼす広範囲にわたる複数回の手術歴及び胃腸穿孔のリスクを増加させる可能性のある併用薬の使用が挙げられた。

胃腸以外の瘻孔が認められた被験者では、危険因子として腫瘍による臓器（気管支及び気管を含む）への浸潤が考えられた。気管又は気道のその他の部位に瘻孔が認められた 6 例のうち、前治療として縦隔への放射線療法を受けていたのは 1 例のみであったことから、縦隔への放射線治療は危険因子ではないと考えられた。

肺出血が認められた被験者では、事象発現の素因として、腫瘍による気道への浸潤及び治験薬投与開始前の喀血の既往が挙げられた。

膿瘍は本剤群の 17 例に 18 件発現した。歯膿瘍は 7 例に発現したが、いずれも骨壊死は認められなかった。7 例中 1 例は副腎皮質ホルモン剤を併用していた。肺膿瘍は 3 例に発現し、いずれも肺転移を有していた。肛門膿瘍は 3 例に発現し、このうち 1 例では膿瘍発現前に下痢が認められていた。膿瘍の罹患部位が様々であることから、危険因子の特定は困難であった。

（5）臨床検査

以下に、OS の中間解析時点（データカットオフ日：2011 年 6 月 15 日）の結果を示した。

1）血液学的検査

プラセボ群（109 例）と比較して本剤群（214 例）で多く認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査異常は、白血球数減少〔本剤群で 2.3%（5 例）及びプラセボ群で 0.9%（1 例）、以下同順〕、リンパ球数減少〔16.4%（35 例）及び 11.0%（12 例）〕及び好中球数減少〔2.8%（6 例）及び 1.8%（2 例）〕であったが、このうち、リンパ球数減少を除き、本剤群で Grade 4 の事象はなかった。

2）血液生化学検査

プラセボ群（109 例）と比較して本剤群（214 例）で多く認められた Grade 3 又は Grade 4 の血液生化学検査異常は、ALT 増加〔本剤群で 6.1%（13 例）及びプラセボ群で 1.8%（2 例）、以下同順〕、カルシウム減少〔12.1%（26 例）及び 2.8%（3 例）〕、リン減少〔3.3%（7 例）及び 0.9%（1 例）〕及びカリウム減少〔4.2%（9 例）及び 2.8%（3 例）〕であったが、このうち、カルシウム減少を除き、いずれの投与群でも Grade 4 の事象はなかった。

本剤群の 4 例が Hy's Law の基準に合致したが、病勢の進行が認められた 3 例は肝内転移病変を有しており、1 例はジルベール病の病歴を有していたことから、いずれも薬物性肝障害と明確に示す症例ではなかった。

（6）バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

以下に、OS の中間解析時点（データカットオフ日：2011 年 6 月 15 日）の結果を示した。

収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg 以上変化した被験者の割合は、本剤群で 36.0%（77/214 例）、プラセボ群で 12.8%（14/109 例）であった。拡張期血圧がベースラインから 20 mmHg 以上変化した被験者の割合は本剤群で 46.7%（100 例）、プラセボ群で 11.0%（12 例）であった。

試験期間中に 10%を超える体重減少が認められた被験者の割合は本剤群で 43.0%、プラセボ群で 16.5%であった。10%を超える体重減少が認められた本剤群の被験者では、関連する事象として、下痢、食欲減退、嚥下障害、悪心／嘔吐及び腹痛が認められたが、因果関係を明確に関連付けることはできなかった。

心電図解析の結果、本剤投与開始後 4 週以内に、QTcF がベースラインから 10～15 msec の範囲で延長し、軽度から中等度の QTc 間隔延長が認められる可能性が示唆された。本剤群ではわずかに徐脈の傾向がみられた。臨床的に問題となる心拍数の変化はほとんど認められず、臨床的に問題となる PR 間隔及び QRS 間隔の変化は認められなかった。

2.7.6.18.3 結論

主要評価項目である PFS について、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められた。主要な副次評価項目である OS の最終解析では、本剤群とプラセボ群の OS に統計学的有意差は認められなかったものの、本剤群の中央値はプラセボ群に比べて 5.5 ヵ月延長した。

本試験で認められた毒性は全般的に他の VEGF 経路阻害剤及び TKI 投与時にみられる毒性と同様であり、支持療法、減量及び休薬で管理可能な範囲であった。

本試験の有効性及び安全性の結果から、本剤 140 mg 1 日 1 回投与による治療は、病勢の進行が確認された局所進行性又は転移を有する MTC 患者に対し、良好なベネフィット／リスクプロファイルを示した。

補遺：補遺 1. 死亡／重篤な有害事象の詳細

本申請の評価資料とした臨床試験で認められた本剤との因果関係が否定できない死亡及び日本人患者で認められた本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細を補遺 1 に示した。なお、すべての死亡及び重篤な有害事象の詳細については、各臨床試験の総括報告書に記載した。

（1）XL184-308 試験

XL184-308 試験の本剤との因果関係が否定できない死亡の詳細を以下に示した。

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	6[redacted] 歳／男性	試験治療	カボザンチニブ（錠剤）60 mg（QD）
重篤な有害事象 (注)（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	死亡／Grade 5／死亡		
対象疾患	腎細胞癌		
前治療	全身抗がん治療：パゾパニブ 放射線療法：なし 外科的手術：なし		
病歴	発声困難、蛋白尿、高血圧、低血圧、食欲不振、無力症、不眠症、腰痛（両側）、喫煙歴あり スクリーニング時の病変部位：腎臓、肝臓及び肺		
併用薬（ベースライン時）	オメプラゾール、prednisone、イブプロフェン、トラマドール、ロラゼパム、ramipril、カルベジロール		
経過・処置	Day 1：本剤 60 mg 投与開始。 Day 15：Grade 1 の不安を発現（Day 40 に消失）。 Day 91：透明の痰を伴う湿性咳嗽を発現。粘液溶解剤（N-アセチルシステイン）による治療を開始し、経過観察となった。 Day 93：Grade 3 の呼吸困難及び Grade 1 の咳嗽を発現、並びに Grade 2 の不安を再び発現し、被験者の自宅に救急医療チームが派遣された。初期診断は上気道感染の可能性及び不安／パニック発作であった。酸素飽和度は 93%～94%であり、上気道分泌が認められたが、発熱、異常呼吸音、心不全の徴候、不整脈及び胸痛は認められなかった。心電図検査は実施されず、不安に対するジアゼパムの投与などの治療を行った。救急医が被験者宅を離れた約 1 時間後に、重度の呼吸困難を発現したが、その他の症状は認められなかった。 Day 94：死亡。同日、原因不明の死亡により本剤の投与中止を決定した。本剤の最終投与日は Day 93 であった。剖検は実施されなかった。咳嗽、不安及び呼吸困難は Day 94 に消失と判断された。		
治験責任医師の見解	治験責任医師は、症状及び詳細な情報が限られていることから治験薬と当該有害事象との因果関係を否定することは困難であるため、死亡は本剤と関連ありと判断した。また、追跡調査時に、治験責任医師は救急レポートのデータポイントに基づくと、可能性のある死因として肺塞栓症が疑われると述べている。		
治験依頼者の見解	治験依頼者は、息切れ、咳嗽及び不安を初期症状とした肺塞栓症を可能性のある死因として評価した。血栓塞栓性イベントの危険因子として、腫瘍病変が大きかったこと（腎臓、肝臓及び肺）、過去の喫煙歴及び被験者の年齢が挙げられた。情報が限られていることから、明確な因果関係の評価は困難であるものの、本剤による治療が交絡因子となった可能性があると評価した。		

注：因果関係が否定できない事象

（2）A031203 試験

A031203 試験の本剤との因果関係が否定できない死亡の詳細を以下に示した。

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	6[redacted] 歳／男性	試験治療	カボザンチニブ（錠剤）60 mg（QD）
重篤な有害事象 (注)（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	敗血症／Grade 5／死亡		
対象疾患	腎細胞癌		
前治療	転移巣切除：なし 腎摘出術：あり 放射線療法：あり〔骨（左大腿骨）〕		
病歴	骨関連疾患 スクリーニング時の転移部位：軟組織及び骨（骨転移 4 ヵ所超：脊柱、下肢、肋骨、腸骨）		
併用薬	デノスマブ		
経過・処置	Day 1：本剤 60 mg 投与開始。 Day 417：代謝及び栄養障害、並びに治療に関連する毒性増強のため、本剤を休薬。 Day 422：Grade 3 の四肢痛（下肢痛と記載）を再発（1 回目の発現：Cycle 1 期間中、2 回目の発現：Cycle 8 期間中）。 Day 424：カルシウム 9.1 mg/dL（基準範囲報告なし）。 Day 428：Grade 2 の塞栓症及び Grade 2 の低カルシウム血症を発現。近医の緊急治療室で下肢痛の検査が行われた（日付不明）。下肢のドップラー超音波検査結果で、最初は陰性とされていたが、同日に小さな深部静脈血栓症の所見ありに修正された。同日のカルシウム値の報告なし。Lovenox（エノキサパリンナトリウム）などによる治療が行われた。 Day 430：四肢痛、塞栓症及び低カルシウム血症に加え Grade 3 の神経系障害（精神状態変化と記載）及び敗血症（Grade 報告なし）のため入院。入院時のカルシウム値は 6.4 mg/dL。転移部位及び過去に髄内ロッド／釘を留置した部位である左脚に神経障害性疼痛を発現。静脈内カルシウム補給などによる治療及び下肢痛の検査が行われた。入院後からの低カルシウム血症に対する静脈内カルシウム補給により、患者の精神状態にある程度の改善が認められた。 Day 431：低カルシウム血症は消失。カルシウム 7 mg/dL。 Day 433：入院中に Grade 4 の結腸穿孔を発現。同日、骨盤の MRI 検査で、膿瘍を疑う液貯留が認められた。同日までの血液培養検査結果は陰性。 Day 434：膿瘍ドレナージを留置し、大腸菌陽性の悪臭を伴う化膿性滲出液を排液した。一般的な外科手術が検討された。感染源として腸管の微小穿孔が疑われた。外科的介入よりも感染症の内科的管理が推奨された。Zosyn（ピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウム）、バンコマイシン及び Flagyl（メトロニダゾール）などによる治療が行われた。ドレナージ留置後に若干の低血圧（血圧値報告なし）及び白血球数上昇が認められたが、輸液ボーラス及び抗生物質により改善が認められた。 Day 438：ALT 17 U/L、AST 14 U/L（基準範囲報告なし）。ベースライン時の ALT は 14（ULN 63）及び AST は 17（ULN 41）。 Day 440：腸管の微小穿孔に続発した敗血症による入院後、退院となり自宅での経口抗生物質（上記以外の経口抗生物質）の服用となった。 Day 441：Grade 2 の四肢浮腫を発現。 Day 442：低血圧、Grade 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Grade 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 3 の貧血を発現し、再入院となった。AST は 3575 U/L（経過中の最高値）。同日のヘモグロビン値の報告はなし。ベースライン時のヘモグロビンは 10.5 g/dL（基準範囲報告なし）。抗生物質（バンコマイシン及び Zosyn など）及び静脈内補液などによる治療が行われたが、これらの処置にもかかわらず低血圧（血圧値報告なし）が持続した。 Day 443：収縮期血圧が 70 台まで低下。集中治療室での治療が指示されたが、		

	患者の希望に従って家族が「緩和ケア」を行うことを決めた。ALT 1718 U/L（経過中の最高値〕、AST 2469 U/L。同日、治験責任医師により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、貧血及び四肢浮腫は消失と判断された。四肢痛（下肢痛）、塞栓症（深部静脈血栓症）、神経系障害（精神状態変化）及び結腸穿孔は消失しなかった。同日、本剤の最終投与から 26 日後、患者は敗血症により死亡した。剖検は実施されなかった。同日、試験期間中の被験者の死亡を主な理由として、本剤の投与中止を決定した。本剤の最終投与日は Day 417 であった。
治験責任医師の見解	治験責任医師は、敗血症、結腸穿孔、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び貧血は、重篤な有害事象であり、本剤と関連ありと判断した。
治験依頼者の見解	本剤の既知の安全性プロファイルに基づき、敗血症及び結腸穿孔は本剤と関連があるかもしれないと判断した。腹部膿瘍排液から大腸菌感染が確認された。結腸穿孔の要因の一つに原疾患の腎細胞癌が挙げられた。抗生物質による治療を実施したにもかかわらず、患者は敗血症の再発により重度の低血圧及び肝酵素の顕著な上昇を伴う肝不全を発現して死亡した。

注：因果関係が否定できない事象

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	6[redacted] 歳／男性	試験治療	カボザンチニブ（錠剤）60 mg（QD）
重篤な有害事象 (注)（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	急性腎不全／Grade 5／死亡		
対象疾患	腎細胞癌		
前治療	転移巣切除：なし 腎摘出術：あり 放射線療法：あり〔骨（右転子、右腸骨）、その他（右腹部切開線）〕		
病歴	疲労、胃食道逆流性疾患、高血圧、白内障、睡眠時無呼吸、動脈血栓性イベント（一過性脳虚血発作） スクリーニング時の転移部位：肺（右葉）、皮下組織／腹壁（右副腎窩部腫瘤、肝側の右腎窩部腫瘤、後右腎窩部）、骨（骨転移 2 ヵ所：下肢、骨盤）		
併用薬	Asasantin、ユビデカレノン、ヒドロコドン、ビタミン B12		
経過・処置	Day 1：本剤 60 mg 投与開始。同日から嘔吐を 2 回発現（Grade 報告なし）。 Day 4：Grade 1 の下痢を発現し、治験責任医師により重篤な有害事象と判断された。排便回数がベースライン時の 1 日 1 回から 1 日 4 回未満に増加し、オストミー排出量もベースラインから軽度に増加した。 Day 5：Grade 3 の血中クレアチニン増加及び Grade 3 の脱水のため入院。血清クレアチニン値はベースライン値の 3 倍超で、ULN の 3～6 倍であった。ベースライン時の血清クレアチニン値の報告なし。スクリーニング時の血清クレアチニンは 1.5 mg/dL（ULN 1.3 mg/dL）。静脈内補液などによる治療が行われた。脱水は消失した（日付不明）。同日、有害事象／副作用／合併症（血中クレアチニン増加及び脱水）を主な理由として、本剤の投与中止を決定した。同日が本剤の最終投与となった。 Day 7：急性腎不全（Grade 報告なし）のため入院。患者は透析及びこれ以上の治療を拒否した。 Day 12：重度の症状を伴う Grade 3 の血管炎（両脚）のため入院。ステロイドによる治療が行われた。 Day 24：ホスピスを退院。血中クレアチニン増加、下痢、疲労及び血管炎は消失しなかった。 Day 26：本剤の最終投与から 21 日後、患者は急性腎不全により死亡した。剖検実施の有無は不明。		
治験責任医師の見解	治験責任医師は、下痢、疲労、血中クレアチニン増加、脱水、急性腎不全及び血管炎は重篤な有害事象であり、本剤と関連ありと判断した。		
治験依頼者の見解	本被験者は、登録時のベースライン特性として複数の予後不良因子〔骨転移を有する腎癌及び PS 低下（ECOG PS 2）など〕を有していた。試験期間中に水分摂取量減少及び尿量減少が認められ、クレアチニン増加、疲労、日常生活の動作制限などの脱水症状を引き起こした。オストミー排出量の増加に加え、嘔吐及び排便回数の増加により、脱水状態は更に悪化した。補液の投与により初回の脱水は消失したが、その後の脱水のため本剤の投与を中止した。本剤の投与中止後、急性腎不全及び両脚の血管炎の徴候のため入院となった。両脚の血管炎に対してはステロイドが使われた。患者は透析を拒否し、本剤の投与中止から約 3 週間後に死亡した。本剤の投与中止後も下痢を伴うクレアチニン増加が持続し死に至ったため、脱水が急性腎不全の原因である可能性が最も高いと判断した。Asasantin の併用投与が急性腎不全の要因となった可能性があると評価した。本剤の投与中止後に血管炎の症状が認められたため、血管炎は、本剤による治療とは無関係である可能性が高いと判断した。血管炎は、泌尿生殖器癌患者における腫瘍随伴症候群と関連付けられている。本剤による治療が下痢、嘔吐、脱水及び疲労の要因となった可能性があると評価した。		

注：因果関係が否定できない事象

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	5[redacted] 歳／男性	試験治療	カボザンチニブ（錠剤）60 mg（QD）
重篤な有害事象（注）（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	空腸穿孔／Grade 5／死亡		
対象疾患	腎細胞癌		
前治療	転移巣切除：あり 腎摘出術：あり 放射線療法：なし		
病歴	疲労、糖尿病、高血糖 スクリーニング時の転移部位：膵臓周囲及び後腹膜 外科的手術：後腹膜リンパ節郭清、膵体尾部切除及び脾臓摘出		
併用薬	paracetamol、ヒトアルブミン、サルブタモール、acetylsalicylic acid、塩化カルシウム、グルコン酸カルシウム、クロルヘキシジン、グルコース、docusate、エノキサパリン、エピネフリン、ファモチジン、フェンタニル、鉄、フルコナゾール、ヒドロモルフォン、イブプロフェン、インスリン、ケタミン、硫酸マグネシウム、髄膜炎菌ワクチン、ペチジン、メトクロプラミド、ミダゾラム、モルヒネ、ネオスチグミン、ノルエピネフリン、オクトレオチド、オメプラゾール、オンダンセトロン、パントプラゾール、ピペラシリン・タゾバクタム、肺炎球菌ワクチン、プロメタジン、プロポフォール、ロクロニウム、センノシド A・B、スキサメトニウム、バソプレシン		
経過・処置	Day 1：本剤 60 mg 投与開始。 Day 23 頃：腹痛（Grade 報告なし）、息切れ（Grade 報告なし）、Grade 2 の食欲減退、Grade 2 の悪心及び Grade 1 の嘔吐を発現。 Day 29：Grade 4 の敗血症及び Grade 4 の空腸穿孔のため入院。胃腸障害のため本剤を休薬。 Day 30：Grade 4 の低カルシウム血症、Grade 4 の急性腎不全及び Grade 4 の呼吸不全を発現し、治験責任医師により重篤な（医学的に問題となる）有害事象と判断された。画像診断より、重度に拡張した小腸及び結腸ループ、小腸気腫並びに腸管虚血が懸念される門脈ガス血症が確認された。試験開腹で小腸を切除し検査した結果、穿孔した近位空腸を認め、隣接する腸を侵食する空腸腫瘤が確認された。血中カルシウム値及び腎機能に関連する臨床検査値の報告なし。ベースライン時のカルシウムは 9.5 mg/dL（基準範囲報告なし）、血清クレアチニンは 1 mg/dL（ULN 1.2 mg/dL）、及び尿蛋白／クレアチニン比は 0.29（単位適用なし、ULN 0.2）。術後は挿管を維持した。同日、積極的治療（介入）中の病勢の進行／再発を主な理由として、本剤の投与中止を決定した。本剤の最終投与日は Day 28 であった。 Day 31：クレアチニン値 3 倍増を伴う乏尿を発現。昇圧薬などによる治療が行われた。 Day 32：透析を開始。術中に得られた組織を培養した結果、クレブシエラ属菌及び大腸菌陽性であった。 Day 34：患者は抜管された。酸素飽和度は良好であり、発熱はなく、見当識が保たれていた。同日、呼吸不全は消失。透析は継続。 Day 38：患者及びその家族は積極的治療の中止を決断し、患者は緩和ケア病棟に移された。 Day 39：低カルシウム血症は消失。 Day 40：便のようなものが外科用ドレーンから排液されているのが確認され、以前認められた虚血性 S 状結腸からと思われる漏出を示唆した。同日、Grade 3 の高血糖と診断され、治験責任医師により重篤な（医学的に問題となる）有害事象と判断され、入院が指示された。インスリンなどによる治療が行われた。 Day 41：患者をベッドへ移動及びベッドから移動させることはできたが、その後無反応となった。同日、本剤の最終投与から 13 日後、患者は病勢の進行及び空腸穿孔（重症度を Grade 5 に変更）により死亡した。死亡時、急性腎不全、敗血症及び高血糖は持続していた。剖検は実施されなかった。		
治験責任医師の見解	治験責任医師は、空腸穿孔及び低カルシウム血症は重篤な有害事象であり、本剤と関連ありと判断した。		

治験依頼者の見解	本被験者は、登録時に膵臓及び後腹膜に転移を有していた。スクリーニング時に放射線画像診断で膵臓周囲及び後腹膜の遺残腫瘍が確認された。本剤投与開始から約 4 週間後、腹痛などの胃腸症状が 1 週間続いたため入院となった。放射線画像で小腸穿孔が示唆されたので、試験開腹で小腸を切除し検査した結果、病勢の進行を示す穿孔した近位空腸を認め、隣接する腸を侵食する空腸腫瘤が確認された。小腸穿孔による敗血症のため、呼吸不全及び急性腎不全が発現した。手術からの初期回復後、約 10 日後に術後の腹腔内合併症又は病勢の進行により死亡した。時間的関連性より、本剤による治療が空腸穿孔の要因となった可能性があると評価した。

注：因果関係が否定できない事象

（3）Cabozantinib-2001 試験

日本人を対象としたCabozantinib-2001試験の本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の詳細を以下に示した。

被験者番号	[redacted]	人種	アジア人（日本人）
年齢／性別	6[redacted]歳／男性	試験治療	カボザンチニブ（錠剤）60 mg（QD）
重篤な有害事象（MedDRA基本語）／重症度／転帰	胆嚢炎（胆嚢炎）(注)／Grade 3／回復		
対象疾患	腎細胞癌		
前治療	全身抗がん治療：アキシチニブ、アベルマブ 放射線療法：なし 外科的手術：右腎摘除術		
既往歴	結腸ポリープ		
合併症	背部痛、変形性関節症		
治験薬投与量・投与経過	60 mg：Day 1～56〔肝機能障害（Grade 3）発現のためDay 57～91休薬〕 40 mg：Day 92～継続		
併用薬	レボチロキシンナトリウム水和物、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ケトプロフェン		
経過・処置	Day 1：本剤60 mg投与開始。 Day 57：AST 194、ALT 311を認め、肝機能障害（Grade 3）のため本剤の休薬開始。 Day 64：AST 55、ALT 103まで改善したが、T-Bil 1.6に上昇傾向あるため休薬継続。 Day 68：胆嚢炎と診断され緊急入院。PTGBD施行。 Day 82：PTGBD tube抜去。 Day 83：上腹部超音波、上部内視鏡実施し問題なし。 Day 84：回復のため退院。		
治験責任医師の見解	胆嚢炎：関連あり 本事象について、本剤との合理的因果関係は否定しきれない。		
治験依頼者の見解	本剤投与後の事象発現であり、時間的関連性を有する。		

注：因果関係が否定できない事象

被験者番号	[redacted]	人種	アジア人（日本人）
年齢／性別	6[redacted]歳／女性	試験治療	カボザンチニブ（錠剤）60 mg（QD）
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	膵酵素上昇（膵酵素増加）(注)／Grade 4／回復 脳浮腫（脳浮腫）／Grade 4／回復 頚椎骨転移部病的骨折（病的骨折）／Grade 3／未回復		
対象疾患	腎細胞癌		
前治療	全身抗がん治療：スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、インターロイキン‐2、ニボルマブ、シクロホスファミド水和物 放射線療法：あり（乳癌） 外科的手術：左腎摘除術、皮下乳腺腫瘤摘出術、乳房扇状部分切除術、腋窩郭清（左胸部）		
既往歴	乳癌		
合併症	甲状腺機能低下症、不眠症、アレルギー性鼻炎、下痢、高血圧、脂質異常症		
治験薬投与量・投与経過	60 mg：Day 1～25〔手掌・足底発赤知覚不全症候群発現のため Day 26～46 休薬〕 40 mg：Day 47～48（膵酵素上昇のため Day 49～95 休薬） 20 mg：Day 96～継続		
併用薬	レボチロキシンナトリウム水和物、ヘパリン類似物質、ロスバスタチンカルシウム、ボノプラザンフマル酸塩、アジルサルタン、ベタメタゾン、ロキソプロフェンナトリウム水和物		
経過・処置	Day 1：治験薬として本剤 60 mg 投与開始。 Day 15：高血圧（Grade 2）、肝機能障害（Grade 1）、ヘモグロビン増加（Grade 2）により降圧剤の投与を開始した。 Day 26：被験者から電話にて、足が痛く歩けない旨連絡あり。電話にて本日より休薬を指示した。 Day 29：手足症候群（Grade 2）持続中のため、引き続き休薬を指示した。休薬に伴い、降圧剤も休薬とした。 Day 36：中央検査結果の ALT 値が 2 回連続で上昇しており、また、アミラーゼ・リパーゼの値も上昇しており、急性膵炎の疑いもあるため、規定外にて臨床検査を行った。アミラーゼ 939 U/L、P 型アミラーゼ 832 U/L、リパーゼ 796.1 U/L であった。膵酵素上昇及び原因検索のため、本日より入院とした。 Day 39：入院後絶食としていたが、食事開始した。 Day 41：食事開始後にアミラーゼの再上昇（612 U/L）あり、絶食。 Day 46：アミラーゼ値の変動が緩やかであり、自覚症状もなく、膵炎との臨床的判断が難しいため、事象名を「膵酵素上昇」と変更した。アミラーゼ値は改善傾向であり、手足症候群も Grade 1 以下に改善。 Day 47：本剤の投与を再開（40 mg）。 Day 49：膵酵素再上昇あり、本剤を休薬。 Day 63：アミラーゼ値、リパーゼ値改善傾向であり、自覚症状もないため、退院。今後は外来にて経過観察とした。 Day 92：家族から、言葉が出にくく会話が成立しない、握力が低下してものを落としているとの連絡があり、来院。 臨床検査及び頭部 CT を実施。脳転移の増大、それに伴う脳浮腫と判断し入院。脳浮腫治療を開始。ベタメタゾン錠（朝食後）投与開始。 Day 95：フォローの頭部造影 MRI、胸腹部造影 CT 実施。すべての転移巣が増大傾向。アミラーゼ 73U/L、リパーゼ 24.7 U/L と基準値内となった。脳浮腫は本剤との因果関係がなく、投薬による膵臓への影響よりも、休薬による脳転移増大によるデメリットが大きいと判断し、本剤の投与再開と判断した。 Day 96：本剤の投与を再開（20 mg）。 Day 103：脳外科と相談し、転院しガンマナイフ治療を施行することとした。 Day 107：ガンマナイフ施行にあたり他院外来受診。転院し、ガンマナイフ施行、再入院予定となった。 Day 110：他院にて、脳内 11 ヵ所の転移病変に対し、辺縁線量 20Gy にてガンマナイフ治療を施行した。治療経過は問題ないとのことであった。 Day 111：再入院。 Day 118：退院をもって軽快とした。 Day 133：脳外科受診。ステロイド 1 mg に減量。 Day 178：背部痛の訴えは以前よりあり、ロキソニンを処方していたが、昨日より頚部痛が増強し、本日家族同伴のもと救急受診となった。頭部及び頚椎の CT		

	を行い脳外科、整形外科にコンサルタントした。その結果、頚椎 C6、7 の骨転移部位の骨折が判明し入院となった。頚部痛は C6 椎体の病的骨折によるものと考えられ、両手のしびれもそれによるものと考えられる。疼痛コントロールとして、オキシコンチン 10 mg/日の投与を開始した。 頚椎骨転移部病的骨折により入院。 Day 189：脳外科受診。CT 画像及び症状より脳浮腫改善傾向。 Day 245：脳外科受診。CT 画像及び症状より脳浮腫の悪化認めず。
治験責任医師の見解	膵酵素上昇：関連あり 本剤の投与開始後に発現した事象であるため、因果関係は否定できないが、膵臓転移による影響も原因の一つとして考えられる。 脳浮腫：関連なし 原疾患の悪化によるものであり、本剤との因果関係は否定できる。 Day 245：脳浮腫の悪化認めず、転帰を回復とする。 頚椎骨転移部病的骨折：関連なし 原疾患の悪化によるものであり、本剤との因果関係は否定できる。
治験依頼者の見解	膵酵素増加については本剤投与後の事象発現であり、時間的関連性を有するが、膵転移の影響も考えられる。 脳浮腫及び病的骨折については、報告者の見解どおり本剤との関連はないと考える。

注：因果関係が否定できない事象

被験者番号	[redacted]	人種	アジア人（日本人）
年齢／性別	6[redacted]歳／男性	試験治療	カボザンチニブ（錠剤）60 mg（QD）
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	気管支肺炎（肺炎）(注)／Grade 3／回復		
対象疾患	腎細胞癌		
前治療	全身抗がん治療：インターフェロン α、スニチニブ 放射線療法：なし 外科的手術：左腎摘除術		
既往歴	－		
合併症	脂肪肝、甲状腺機能低下症、高血圧、歯周病、便秘、胆石症、味覚異常、胆嚢ポリープ、齲歯		
治験薬投与量・投与経過	60 mg：Day 1～40（下痢発現のため Day 41～56 休薬） 40 mg：Day 57～76（下痢継続のため Day 77～84 休薬） 20 mg：Day 85～106（発熱のため Day 107～140 休薬） 20 mg：Day 141～継続		
併用薬	レボチロキシンナトリウム水和物、テルミサルタン、アムロジピンベシル酸塩、レバミピド、ロペラミド塩酸塩、耐性乳酸菌製剤、ジフルプレドナート、アセトアミノフェン、セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物、コデインリン酸塩水和物、半夏瀉心湯、セフトリアキソンナトリウム水和物、モキシフロキサシン塩酸塩		
経過・処置	Day 1：治験薬として本剤 60 mg 投与開始。 Day 42：下痢のため本剤を休薬指示。 Day 43：ツムラ半夏瀉心湯エキス顆粒投与開始。 Day 57：下痢軽快したため本剤を 40 mg に減量して投与再開。 Day 76：被験者より電話にて下痢が持続していると連絡あり。担当医は本剤の休薬を指示した。 Day 85：下痢（Grade 1）まで改善。本剤の用量を 20 mg として投与再開。 Day 107：規定外来院にて発熱の訴えあり（夜間に 39 度台）。治験責任医師は本剤の休薬を指示した。 Day 110：規定（W17D1）の造影 CT 検査にて右肺気管支炎像あり。 Day 121：規定外来院にて右肺の胸膜部痛の訴えあり。フロモックス内服も、気管支肺炎の増悪あり、抗生剤加療のため入院となった。採血（CRP：7.31 mg/dL）、胸部レントゲン施行。セフトリアキソン Na 静注投与開始。 Day 126：胸部レントゲン検査の結果及び炎症反応が改善傾向（CRP：2.03 mg/dL）のため、退院を予定したが、退院後も数日抗生剤内服が必要となるため、治験依頼者に併用禁止薬であるアベロックスの使用について確認した。 Day 128：セフトリアキソン Na 静注終了（Day 127）。経過良好のため退院となった。 Day 134：治験依頼者より併用に問題ないと確認後、アベロックスを内服開始した（Day 134～140）。 Day 141：呼吸器症状軽快したため、本剤の用量を 20 mg として投与再開。 Day 169：呼吸器症状、感冒症状消失し、造影 CT 検査の画像上も肺野の炎症像の改善認め、転帰を回復とした。		
治験責任医師の見解	肺炎：関連あり 本剤の投与開始後に発現した事象であり、また未知の事象であるため因果関係は否定できない。		
治験依頼者の見解	本剤投与後の事象発現であり、時間的関連性を有する。		

注：因果関係が否定できない事象

（4）XL184-014 試験

日本人を対象としたXL184-014試験の本剤との因果関係が否定できない死亡及び重篤な有害事象の詳細を以下に示した。

被験者番号	[redacted]	人種	アジア人（日本人）
年齢／性別	7[redacted]歳／女性	試験治療	カボザンチニブ（錠剤）60 mg（QD）
重篤な有害事象(注)（MedDRA基本語）／重症度／転帰	呼吸不全／Grade 5／死亡 下痢／Grade 3／未回復 低血圧／Grade 2／回復 食欲減退／Grade 3／未回復 呼吸困難／Grade 3／未回復 高血圧／Grade 4／未回復 活動状態低下／Grade 3、Grade 4／未回復		
対象疾患	非小細胞肺癌		
病歴	呼吸困難、高血圧、ヘモグロビン減少、下肢浮腫、高脂血症、不眠症、内痔核、十二指腸潰瘍、顔面紅斑、左頚部発赤、虹彩炎、結膜炎、両側性眼瞼浮腫、子宮筋腫、卵巣嚢腫、左踵骨骨折		
前治療	全身抗がん治療：エルロチニブ塩酸塩、カルボプラチン、ペメトレキセドナトリウム水和物、ドセタキセル 放射線療法：なし 外科的手術：右肺全摘除、NDAA		
併用薬（ベースライン時）	在宅酸素療法、アムロジピンベシル酸塩、ブロチゾラム、プラバスタチンナトリウム、ヘパリン類似物質、尿素、ラクトミン／酪酸菌／糖化菌 、レボフロキサシン水和物、イオパミドール、ファモチジン、プロクトセディル軟膏 、ヘパリンナトリウム、トスフロキサシントシル酸塩水和物、フルオロメトロン		
経過・処置	Day 1：本剤60 mg投与開始。 Day 2：血圧は129/78 mmHg。 Day 8：高血圧がベースライン時のGrade 2からGrade 3に増悪した。オルメサルタン メドキソミル及びトリクロルメチアジドなどによる治療が行われた。また、アムロジピンベシル酸塩の投与が継続された。 Day 15：Grade 1の下痢を発現。塩酸ロペラミドが4日間投与された。 Day 29：血圧は108/61 mmHg。同日、下痢がGrade 3に増悪した。 Day 32：下痢に対し塩酸ロペラミドの投与を再開。 Day 38：高血圧は消失した。同日、下痢及びGrade 2の低血圧のため入院。SAE（重篤な有害事象）報告書によると、血圧は66/43 mmHg。同日、Grade 2の食欲不振及びGrade 2の脱水を発現。低血圧のため本剤を休薬、オルメサルタン メドキソミル、トリクロルメチアジド及びアムロジピンベシル酸塩の投与を中止。下痢に対して塩酸ロペラミドの継続投与、下痢及び食欲不振に対してリン酸チアミンジスルフィド／シアノコバラミン／ピリドキシン塩酸塩、ビーフリード輸液及びソリタ−T3号輸液の投与、下痢、食欲不振及び脱水に対してラクテック注の投与、並びに悪心に対してドンペリドンの投与などによる治療が行われた。数日中に血圧は改善したが、下痢が持続したため、入院期間が延長された。 Day 43：食欲不振は消失し、ドンペリドンの投与を中止。 Day 44：血圧は123/65 mmHg。 Day 45：下部消化管内視鏡検査の結果、異常は認められなかった。便の一般細菌培養及びウイルス培養検査の結果は陰性。下痢はGrade 1に改善した。 Day 46：脱水は消失し、Grade 1の腸憩室及びGrade 1の大腸ポリープと診断された。いずれの事象も未消失と判断された。 Day 47：血圧は101/59 mmHg、低血圧は消失した。 Day 50：Grade 2の高血圧を再発。同日、高血圧に対してアムロジピンベシル酸塩の投与を再開。 Day 51：クレアチニン増加、下痢、悪心及び低血圧のため、本剤を40 mgに減量して投与を再開した。 Day 52：下痢は消失した。 Day 55：Grade 1の下痢を再発。下痢に対して塩酸ロペラミドの継続投与などによる治療が行われたが、未消失であった。 Day 61：悪心に対してドンペリドンをDay 67まで投与。		

	Day 68：ベースライン時より認められている呼吸困難に対してジヒドロコデインリン酸塩／dl-メチルエフェドリン塩酸塩／クロルフェニラミンマレイン酸塩の投与を開始。 Day 71：Grade 3 の食欲不振が再発し、下痢は Grade 3 に増悪した。同日、悪心及び食欲不振のため、本剤の投与を休薬。悪心に対してポラプレジンク及びグラニセトロン塩酸塩、並びに食欲不振に対してフィジオ 35 輸液などによる治療が行われた。悪心は未消失。 Day 74：アムロジピンベシル酸塩の投与を中止。 Day 82：呼吸困難に対してモルヒネ塩酸塩水和物の投与を開始。 Day 89：高血圧が Grade 4 に増悪した。呼吸困難がベースライン時の Grade 1 から Grade 3 に増悪した。さらに、Grade 3 の活動状態低下及び Grade 2 の心不全を発現。SAE 報告書によると、酸素 1.5 L（経路不明）投与下で酸素飽和度は 65%であったが、安静時の酸素飽和度は 92%に改善した。血圧は 181/104 mmHg。胸部 X 線検査の結果、左肺野に粒状影の増強及び肋骨横隔膜角鈍化が認められた。胸部 CT の結果、著明な変化は認められなかった（比較した診断報告書は未入手）。臨床検査の結果、脳性ナトリウム利尿ペプチドは 115.2 pg/mL（基準範囲：0.0～19.4 pg/mL、ベースライン時 15.7 pg/mL）。心電図検査の結果、非特異的 T 波異常が認められた。呼吸困難に対して酸素吸入及びモルヒネ塩酸塩水和物の継続投与、高血圧に対してアムロジピンベシル酸塩、ニフェジピン及びフロセミドの投与、心不全に対してフロセミドの投与、並びに食欲不振に対してラクテック G 輸液の投与などによる治療が行われた。ジヒドロコデインリン酸塩／dl-メチルエフェドリン塩酸塩／クロルフェニラミンマレイン酸塩の投与を中止。心不全、呼吸困難及び高血圧は未消失であった。 Day 90：食欲不振は Grade 2 に改善したが、未消失であった。酸素飽和度は酸素 0.8～1.0 L 投与下で 100%、血圧は 164/103 mmHg。 Day 92：心エコーの結果、正常な左心室収縮、軽度の左心室肥大及び中等度の肺高血圧症（右心室収縮期圧 65.1 mmHg）が認められた。被験者は右肺全摘除後の状態であり、心臓が右側に大きく偏位していたため、心尖部へのアプローチは困難であった。心電図検査の結果、ST‐T 変化を伴う左心室肥大が認められたが、著明な変化は認められなかった。胸部 X 線検査では、陰影が認められたが、わずかに改善していた。同日、高血圧に対してニフェジピンを増量、ニトログリセリンの投与を開始。アムロジピンベシル酸塩の投与を中止。 Day 93：活動状態低下が Grade 4 に増悪した。酸素飽和度は酸素 0.8～1.5 L 投与下で 95%、血圧は 158/91 mmHg。 Day 95：被験者が緩和ケアを受けることを選択したため、本剤の投与を中止。本剤の最終投与日は Day 70 であった。 Day 96：呼吸不全を発現。呼吸不全に対してメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム及びアセタゾラミドナトリウムなどによる治療が行われた。同日、被験者は呼吸不全により死亡した。
治験責任医師の見解	治験責任医師は、Grade 3 の下痢、低血圧、Grade 3 の食欲減退、呼吸困難、Grade 4 の高血圧、Grade 3/4 の活動状態低下及び呼吸不全は重篤な有害事象であり、本剤と関連ありと判断した。低血圧の他の要因として、アムロジピンベシル酸塩、オルメサルタン メドキソミル及びトリクロルメチアジドの併用、並びに下痢が挙げられた。 治験責任医師は、呼吸不全の要因として薬剤誘発性高血圧、原疾患の悪化及び虚血性疾患の可能性を挙げた。CT 検査では病変の拡大は認められず、心電図及び心エコーでは心機能が維持されていることが認められた。呼吸不全は、高血圧による心臓への負荷の影響によるものと考えられた。
治験依頼者の見解	治験依頼者は、本剤の投与との時間的関連性に基づき、当該事象は本剤と関連があるかもしれないと判断した。 低血圧の原因として、下痢による脱水が関与した可能性が考えられ、さらに事象発現時に被験者が服用していた複数の降圧剤の関与も考えられた。 食欲減退及び下痢は、活動状態低下の原因となった可能性があり、また原疾患である非小細胞肺癌の関与も考えられた。 死亡に至った呼吸不全は、本剤の投与中止の 20 日後に発現した。活動状態低下が呼吸不全に関与した可能性が考えられ、さらに原疾患である非小細胞肺癌及び右肺全摘除の手術歴も要因として挙げられた。

注：因果関係が否定できない事象

被験者番号	[redacted]	人種	アジア人（日本人）
年齢／性別	5[redacted] 歳／男性	試験治療	カボザンチニブ（カプセル剤）80 mg（QD）
重篤な有害事象 (注)（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	吐血／Grade 3／回復 貧血／Grade 4／回復 メレナ／Grade 3／回復		
対象疾患	十二指腸癌		
病歴	慢性胃炎、痔核、癌疼痛、末梢性ニューロパチー、白癬		
前治療	全身抗がん治療：フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン、イリノテカン、パクリタキセル 放射線療法：なし 外科的手術：なし		
併用薬（ベースライン時）	ロキソプロフェンナトリウム水和物、ジクロフェナク、テプレノン、ランソプラゾール、ファモチジン、イオパミドール		
経過・処置	Day 1：本剤 80 mg 投与開始。 Day 14：Grade 1 の血便を発現。 Day 15：Grade 1 の貧血を発現。ヘモグロビンは 101 g/L。 Day 16：血便は消失。 Day 36：Grade 3 の吐血及び「ふらふら感」を発現。直腸検査の結果、痔核が認められた。 Day 37：貧血が Grade 4 に増悪したため、入院。同日、ロキソプロフェン及びファモチジンの投与を中止。 Day 38：ヘモグロビンは 7.7 g/dL（基準範囲：13.7～17.4 g/dL）。上部消化管内視鏡検査の結果、食道炎及び明らかな出血は認められなかったが、十二指腸癌、胃潰瘍（病期：H2）及び胃粘膜びらんが認められた。同日、慢性胃炎に対しオキセサゼイン、胃炎予防のためレバミピド、並びに吐血及びメレナに対しカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物の投与を開始。 Day 39：慢性胃炎に対しオメプラゾールを 1 日間、吐血に対しメナテトレノンを 2 日間投与した。また、この他に貧血に対して照射赤血球液（白血球除去済み）による輸血（合計 4 単位）などの治療が行われた。 Day 40：慢性胃炎に対しランソプラゾールの投与を再開し、ジクロフェナク及びオキセサゼインの投与を中止した。 Day 41：Grade 3 のメレナを発現。ヘモグロビンは 4.4 g/dL 及び血小板数は 16.2 x10000/uL（基準範囲：13.1～36.5 x10000/uL）。その後 2 日間に渡り、さらに合計 8 単位の濃厚赤血球液による輸血及び補液が実施された。同日、レバミピドの投与を中止した。 Day 42：吐血及びメレナは消失。 Day 48：カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物の投与を中止。同日実施された下部消化管内視鏡検査では、明らかな出血源は認められなかった。 Day 49：上部消化管内視鏡検査が実施されたが、明らかな出血源は認められなかった。 Day 55：吐血及びメレナの予防のため、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物の投与を再開及びトラネキサム酸の投与を開始した。 Day 69：貧血は消失。 Day 70：患者は退院し帰宅した。		
治験責任医師の見解	治験責任医師は、吐血、貧血及びメレナは重篤な有害事象であり、本剤と関連ありと判断した。SAE 報告書によると、治験責任医師は当該有害事象は本剤とおそらく関連なしと評価したが、本剤との因果関係を完全に否定することはできなかった。また、治験責任医師は貧血について、患者の原疾患である十二指腸癌（潰瘍の肛門側からの出血）に起因すると考えられるメレナ及び吐血によるものであると報告した。		
治験依頼者の見解	治験依頼者は、本剤の投与との時間的関連性に基づき、吐血及び貧血は本剤と関連があるかもしれないと判断した。しかし、交絡因子として患者の原疾患である十二指腸癌が挙げられた。さらに、患者は病歴として胃炎を有しており、ジクロフェナク（重篤な消化管出血のリスクを上昇させることが知られている非ステロイド性抗炎症薬）が本剤の投与開始前から事象発現時まで投与されていた。		

注：因果関係が否定できない事象

被験者番号	[redacted]	人種	アジア人（日本人）
年齢／性別	6[redacted] 歳／男性	試験治療	カボザンチニブ（カプセル剤）60 mg（QD）
重篤な有害事象 (注)（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	腸閉塞／Grade 2／回復		
対象疾患	消化管間質性腫瘍		
病歴	脂肪腫、高尿酸血症		
前治療	全身抗がん治療：イマチニブ、スニチニブ、BI6727 放射線療法：後腹膜（緩和療法）、肝臓（緩和療法） 外科的手術：胃局所切除、再発腫瘍の切除、脾摘、左上腹部内臓全摘、左副腎摘除		
併用薬（ベースライン時）	アロプリノール、イオパミドール		
経過・処置	Day 1：本剤 60 mg 投与開始。 Day 149：Grade 2 の腸閉塞のため入院。検査時、腹痛の訴えはなかった。前日より発熱が認められ、体温は 39.1°C であった。報告によると、Day 147 から排便がなかった。胸部 X 線検査の結果、肺炎は認められなかった。腹部 X 線検査の結果、腸内ガスが認められた。治験責任医師は、本事象は小腸の癒着による機械的閉塞に起因する腸管運動の低下又は本剤の投与によるものと判断した。絶食及びラクテック注による補液などによる治療が行われた。 Day 150：腸閉塞、下痢及び手足症候群のため、本剤を休薬。X 線検査の結果、大腸に多量のガスを認めたが、小腸にガスの貯留はほとんどなく、異常は認められなかった。食事の摂取を再開。 Day 154：X 線検査の結果、異常は認められず、本剤の投与を同用量（60 mg）で再開した。 Day 155：腸閉塞は消失し、患者は退院した。		
治験責任医師の見解	治験責任医師は、腸閉塞は重篤な有害事象であり、本剤と関連ありと判断したが、患者の原疾患が原因である可能性が最も高いと報告した。		
治験依頼者の見解	治験依頼者は、本剤の投与との時間的関連性に基づき、腸閉塞は本剤と関連があるかもしれないと判断した。原疾患である腹部の消化管間質性腫瘍、複数の腹部外科手術歴及び後腹膜の放射線治療歴が本事象の原因となった可能性があると評価した。		

注：因果関係が否定できない事象

被験者番号	[redacted]	人種	アジア人（日本人）
年齢／性別	6[redacted]歳／男性	試験治療	カボザンチニブ（錠剤）60 mg（QD）
重篤な有害事象[注]（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	尿蛋白／Grade 1／回復 静脈塞栓症／Grade 3／未回復		
対象疾患	膵癌		
病歴	高血圧、胃潰瘍、ヘリコバクター・ピロリ感染、頻尿、歯周炎、神経感覚障害、嚥下困難、不安神経症		
前治療	全身抗がん治療：ゲムシタビン、テガフール／ギメラシル／オテラシルカリウム、WT4869 放射線療法：なし 外科的手術：胃切除、膵頭十二指腸切除術		
併用薬（ベースライン時）	コハク酸ソリフェナシン、イオパミドール、ロラゼパム		
経過・処置	Day 1：本剤 60 mg 投与開始。 Day 15：Grade 2 の尿蛋白を発現。尿検査の結果、尿蛋白 2+及び尿潜血 1+であった。 Day 23：尿検査の結果、尿蛋白 3+であった。 Day 24：尿蛋白のため、本剤を休薬。 Day 29：左上肢浮腫を発現し、Grade 2 の静脈塞栓症と診断された。同日、尿蛋白は Grade 1 になった。 Day 30：超音波検査及び CT スキャンの結果、左鎖骨下静脈血栓症及び静脈塞栓症が Grade 3 に増悪したことが確認され、入院となった。ヘパリン及びワルファリンなどによる治療が行われた。尿蛋白及び静脈塞栓症のため、本剤の休薬を継続。 Day 33：尿蛋白は消失。 Day 34：ヘパリンの投与を中止。 Day 35：静脈塞栓症は Grade 2 になった。 Day 40：静脈塞栓症のため、本剤の投与を中止。本剤の最終投与日は Day 23 であった。 Day 42：患者は退院した。ワルファリンの投与は継続された。静脈塞栓症は未消失。		
治験責任医師の見解	治験責任医師は、Grade 3 の静脈塞栓症及び Grade 1 の尿蛋白は重篤な有害事象であり、本剤と関連ありと判断した。		
治験依頼者の見解	治験依頼者は、治験責任医師の評価に同意し、当該事象は本剤と関連があるかもしれないと判断した。臨床試験でカボザンチニブが投与された被験者において、尿蛋白及び血栓塞栓症の有害事象が報告されている。また、静脈塞栓症の交絡因子として膵癌が挙げられた。		

注：因果関係が否定できない事象