目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
AE	有害事象
AUC	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
AUC_{∞}	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
CBR	臨床的ベネフィット率
CR	完全奏効
CTCAE	有害事象共通用語規準
CTEP	がん治療評価プログラム
CV%	変動係数（%）
CYP	チトクローム P450
C_{max}	最高血漿中濃度
DLT	用量制限毒性
EC_{50}	50%有効濃度
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
E_{max}	最大効果
FAS	full analysis set
FT4	遊離サイロキシン
HIF	低酸素誘導因子
IC_{50}	50%阻害濃度
IFN-α	インターフェロン-α
IL-2	インターロイキン 2
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
IRC	独立画像評価委員会
ITT	intent-to-treat
Ki	阻害定数
MET	肝細胞増殖因子受容体
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MTC	甲状腺髄様癌
MTD	最大耐量
mTOR	哺乳類ラパマイシン標的蛋白質
NSCLC	非小細胞肺癌
ORR	客観的奏効率
OS	全生存期間
PD	進行
PD-1（-L1、L2）	programmed cell death immune receptor 1 (ligand 1, ligand 2)
PDGFR	血小板由来増殖因子受容体
PFS	無増悪生存期間
PITT	primary endpoint intent-to-treat
PK	薬物動態
PPES	手掌・足底発赤知覚不全症候群
PR	部分奏効
QT	心電図における Q 波から T 波までの時間
QTc	補正 QT
QTcF	Fridericia 法による補正 QT

略号	略していない表現又は説明
$R_{ac(AUC)}$	累積係数（AUC）
RCC	腎細胞癌
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RP2D	第 2 相試験推奨用量
RPLS	可逆性後白質脳症症候群
SRE	骨関連事象
TEAE	治験薬投与後に発現した有害事象
TKI	チロシンキナーゼ阻害剤
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
VEGF	血管内皮細胞増殖因子
VEGFR	血管内皮細胞増殖因子受容体
VEGFR-TKI	血管内皮細胞増殖因子受容体型チロシンキナーゼ阻害剤
VHL	von Hippel-Lindau

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の概要

XL184（一般名：カボザンチニブリンゴ酸塩、以下、本剤）は、腫瘍の増殖、生存、血管新生､浸潤及び転移において特に重要な役割を担っている受容体型チロシンキナーゼ（RTK）である肝細胞増殖因子（HGF）受容体（MET）、血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）及び AXL を同時に阻害する新規作用機序の薬剤である。

本剤は、米国 Exelixis 社が創製し、種々のがんに対する治療薬として開発されている。本剤の錠剤（製品名：Cabometyx™）は、腎細胞癌（RCC）の治療薬として米国、欧州連合（EU）及び韓国等で、また、肝細胞癌の治療薬として米国及び EU で承認されている。本剤のカプセル剤（製品名：Cometriq™）は、甲状腺髄様癌の治療薬として米国及び EU で承認されている。

2.5.1.2 申請効能・効果

本申請における本剤の効能・効果（案）は、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」である。

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 RCC について

（1）疫学

腎がんの全症例の約 90%が RCC である[1]。日本における腎がん・尿路がん（膀胱がんを除く）の罹患数は、2013 年 24,865 人、2014 年 25,322 人と増加傾向にある。死亡数も、2013 年 8,594 人、2014 年 8,793 人、2015 年 9,153 人、2016 年 9,350 人、2017 年 9,470 人と増加傾向にある。2018 年の罹患数は 31,600 人（がん全体の 3.1%）、死亡数は 10,000 人（がん全体の 2.6%）と推定されている。また、腎がん・尿路がんの罹患数は、女性より男性で多く、60 歳以上が多い[2]。

RCC の危険因子は、喫煙、肥満、高血圧、高血糖、腎疾患、ウイルス性肝炎等が報告されている。また、職業上のリスクとして、有機溶媒、カドミウム、アスベストを使用する環境での労働が危険因子と報告されている[3]。

（2）病態

RCC は多様な組織型を包含しており、淡明細胞型 RCC（約 65%～75%）が最も多く、1 型及び 2 型乳頭状 RCC（約 15%～20%）がこれに続き、これら以外にも嫌色素性 RCC（約 5%～7%）、集合管癌、腎髄質癌、転座型腎癌等のまれな亜型が含まれる[4]。RCC の組織型及びステージ分類の定義について、国内外（日本と欧米）で大きな差異はない。

組織型はそれぞれ異なる遺伝子異常と関連しており、臨床経過も異なる。淡明細胞型 RCC は近位尿細管上皮に由来し、典型的には淡明な細胞質と大きい明瞭な核を認める。また、腫瘍抑制蛋白である von Hippel-Lindau（VHL）の機能低下を特徴とする。

2.5.1.3.2 RCC における VEGFR、MET 及び AXL の重要性

淡明細胞型 RCC では、主に腫瘍抑制遺伝子 VHL の変異により低酸素誘導因子（HIF）の分解能が低下し、これによって VEGF シグナル伝達経路の活性が亢進し腫瘍血管新生が誘導されることが知られている[5]。VHL 遺伝子変異は、遺伝する場合もあれば孤発的に獲得される場合もある。VEGFR2 は、内皮細胞に発現し、腫瘍血管新生の過程における重要な VEGF シグナル伝達メディエータとして広く知られている。MET 及び AXL は、RCC を含む複数の癌において腫瘍細胞の増殖、浸潤、転移、腫瘍血管新生の促進に重要な役割を果たす RTK である[6]。

VEGFR と同様に MET と AXL はどちらも、HIF がその発現を制御しているため、VHL 欠損細胞においても活性化が亢進する。VHL を欠損した RCC 細胞株では、MET 又は AXL の阻害によって細胞生存率と浸潤性が低下することから、これらの RTK はともに RCC において重要な分子であると考えられている。この知見と一致して、RCC 患者では MET 若しくは AXL の発現亢進又は活性化の亢進が予後不良と関連していることが示されている[7]。

さらに、非臨床試験において、VEGF シグナル伝達経路阻害薬の投与後に獲得される耐性は、VEGF シグナル伝達経路以外の血管新生及び浸潤を促進するシグナル伝達経路（MET 経路を含む）の活性化によりもたらされることが示唆されている[6],[8]。また、AXL も MET を介して VEGF シグナル伝達経路阻害薬に対する耐性に関与していると考えられている[6]。

腫瘍の生存や増殖にとって重要なシグナル伝達経路を阻害することにより、阻害されていない他のシグナル伝達経路の活性化が誘導されることがある。これを介した腫瘍細胞の恒常性維持による抗腫瘍効果からのエスケープが、治療抵抗性の原因と考えられている。

RCC における MET 及び AXL シグナル伝達経路の重要性を考慮すると、VEGFR に加えてこれら 2 つの受容体を阻害することにより、VEGFR のみ阻害したときの抗腫瘍効果を上回る効果が得られる可能性がある。

2.5.1.3.3 RCC に対する治療の現状

（1）治療方針

RCC 患者に対する治療方針は国内外で大差なく[3],[9],[10],[11]、転移の有無にかかわらず外科切除が検討され、転移を有する RCC については外科切除後の集学的治療が推奨されている。

RCC は、一般的に画像検査による腫瘍の検出により診断される。限局期に診断された場合でも根治切除術施行後に 20%～30%程度の患者が再発する[9]。症状は通常後期まで出現せず、症状がみられた時点で腫瘍はすでに拡大し転移している可能性がある。腫瘍の増大による症状として、血尿、側腹部痛、不明熱、触知可能な腫瘤がみられる。ときに区域性虚血又は腎茎圧迫のため高血圧がもたらされる。進行 RCC 患者では、転移部位及びその範囲に応じた合併症がみられる。転移による症状には、気道狭窄、静脈血栓塞栓症、骨痛、骨関連事象（SRE）等があり、さらに、腫瘍随伴症候群（高血圧、高カルシウム血症、内分泌系、肝胆道系及び筋神経系の障害等）が生活の質に影響を及ぼす[12],[13]。進行 RCC 患者では疾患の経過中に脳転移をきたすこともあり、その場合は神経症状が出現し、生存期間が短縮する[14]。転移を有する RCC 患者の全生存期間（OS）中央値は、予後リスク分類別では、高リスク群で 7.8 ヵ月、中リスク群で 22.5 ヵ月、低リスク群で 43.2 ヵ月との報告がある[15]。

限局性症例に対する標準治療は腎部分切除術又は根治的腎摘除術である。進行例でもperformance status が良好な場合は、腫瘍関連症状を軽減するために腎摘除術が施行されることがある[16]。腎摘除術後には、周術期のリスクに加えて、多くの患者で慢性腎疾患が発生することも問題となっている[17]。

（2）治療薬

分子標的薬の登場以前、RCC の集学的治療はサイトカイン療法に限られていた。インターフェロンα（IFN-α）やインターロイキン 2（IL-2）療法による客観的奏効率（ORR）は 5%～27%程度と報告されており、有効性が期待できるのは一部の患者に限られていた。

近年、分子標的薬等が承認され、日本では、2008 年に RCC に対して承認されたソラフェニブ及びスニチニブ以降、エベロリムス、テムシロリムス、パゾパニブ、アキシチニブ、ニボルマブ、イピリムマブ・ニボルマブ併用療法が承認され、欧米とほぼ同様の治療が施行されている。日本の診療ガイドライン[3]では、淡明細胞型腎細胞癌の一次分子標的治療について、Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC）予後リスク分類の favorable、intermediate リスクに対してはスニチニブ、パゾパニブが、poor リスクについてはテムシロリムスとスニチニブが推奨されている。分子標的薬既治療後の二次治療以降については、アキシチニブ、アキシチニブが使用しにくい状況ではソラフェニブが推奨され、チロシンキナーゼ阻害薬抵抗性患者に対してはエベロリムスが推奨されている。また、血管新生阻害薬による治療後の二次治療以降については、ニボルマブも推奨されている。

分子標的薬等が承認され治療効果が改善されてきているが、これらの薬剤の大半は、無増悪生存期間（PFS）の延長効果に基づいて承認されており、プラセボ又は IFN を対照薬とした検証試験による承認も含まれる（表 2.5.1.3-1 及び表 2.5.1.3-2 参照）。また、ORR、PFS、OS のすべてについて統計学的有意に優れた有効性を示した薬剤はない。悪性疾患を対象とする薬剤の治療効果の指標として、延命効果を評価する OS は重要であるが、特に一次治療においては後続の治療による影響を受ける可能性が高いと考えられる。これに対し、OS のサロゲートエンドポイントとして用いられる PFS は、後続の治療による影響を受けない生命予後の評価項目として重要である。

また、一般的に、患者の RCC リスク分類や前治療の種類によって治療薬の有効性に差異がみられるため、検証試験結果の解釈には対象集団の背景に留意する必要がある。

1）一次治療

進行 RCC に対する一次治療薬として、2019 年 2 月時点で国内外で承認されている分子標的薬及びその検証試験結果を表 2.5.1.3-1 に示した。

表 2.5.1.3-1　RCC に対する国内外の既承認分子標的薬
（一次治療：分子標的薬による前治療歴のない患者を適応症とする薬剤）

薬剤名（薬理作用）	承認状況			対象（予後リスク分類別）	主要評価項目	試験の結果概要（承認申請時）
	米国	欧州	日本			
カボザンチニブ（VEGFR・MET・AXL 阻害）	✓	✓		IMDC 中・高リスク分類	PFS	スニチニブ対照（2.5.4.2.2 項参照） · PFS：8.6 vs 5.3 (month)、HR=0.48、p=0.0008 · OS：30.3 vs 21.0 (month)、HR=0.74、p=0.1700 · ORR：20 vs 9 (%)、p=0.0406
ソラフェニブ（Raf キナーゼ阻害、VEGFR 阻害）	✓	✓	✓	MSKCC 低・中リスク分類	OS	プラセボ対照[18] · OS の中間解析では統計学的有意差を示さなかったが（p=0.015）、HR=0.71（95%CI：0.54～0.94）とソラフェニブ群で 29%の延長を示した（クロスオーバーを許容） · PFS：168 vs 84 (day)、HR: 0.51、p<0.000001 注：対象はサイトカイン療法又は IFN の前治療歴のある患者である。
スニチニブ（腫瘍細胞増殖抑制、血管新生抑制）	✓	✓	✓	MSKCC 低・中リスク分類（高リスク：6%）	PFS	IFN-α 対照[19] · PFS：11 vs 5 (month)、HR=0.42、p<0.001 · ORR：31 vs 6 (%)、p<0.001 · OS は未確定（最終解析では有意な延長を示さず）
テムシロリムス（腫瘍細胞増殖抑制、血管新生抑制）	✓	✓	✓	MSKCC 中・高リスク分類	OS	IFN-α 対照[20] · OS：10.9 vs 7.3 (month)、HR=0.73、p=0.008 · PFS：5.5 vs 3.1 (month)、p<0.001 · ORR：8.6 vs 4.8 (%)
パゾパニブ（VEGFR 阻害、PDGFR 阻害、c-KIT 阻害）	✓	✓	✓	MSKCC 低・中リスク分類（高リスク：3%）	PFS	プラセボ対照[21] · PFS：9.2 vs 4.2 (month)、HR=0.46、p<0.0001 · ORR：30 vs 3 (%)、p<0.001 · OS：有意な延長を示さず 注：対象はサイトカインによる前治療歴のある患者を含む。
				MSKCC 全リスク分類	PFS	スニチニブ対照、非劣性試験[22] · PFS：8.4 vs 9.5 (month)、HR=1.05 · OS：28.4 vs 29.3 (month)、HR=0.91、p=0.28 · ORR：31 vs 25 (%)、p=0.03
イピリムマブ・ニボルマブ併用療法（CTLA-4 結合阻害）・（がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性の増強）	✓	✓	✓	IMDC 中・高リスク分類	ORR、PFS、OS	スニチニブ対照[23] · OS：未達 vs 26.0 (month)、HR=0.63、p<0.001 · ORR：42 vs 27 (%)、p<0.001 · PFS：11.6 vs 8.4 (month)、有意な延長を示さず
ベバシズマブ・IFN 併用療法（VEGF 阻害）・（細胞増殖抑制作用／ヒト NK 活性増強）	✓	✓		MSKCC 全リスク分類	OS	ベバシズマブ・IFN-α2a vs プラセボ+IFN-α2a[24] · PFS：10.2 vs 5.4 (month)、HR=0.63、p=0.0001 · ORR：31 vs 13 (%)、p=0.0001 · OS：有意な延長を示さず PFS に基づいて FDA に承認された
				MSKCC 全リスク分類	OS	ベバシズマブ・IFN-α2b vs IFN-α2b[25] · PFS：8.5 vs 5.2 (month) · ORR：25.5 vs 13.1 (%) · OS：有意な延長を示さず

IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

スニチニブは、国内外で、RCC 患者の一次治療に頻用されている薬剤である[31]。一次治療について承認された薬剤の多くが、その検証試験でプラセボや IFN を対照としていたが、パゾパニブ、イピリムマブ・ニボルマブ併用療法では標準的治療薬であるスニチニブを対照としていた。

ソラフェニブの検証試験ではプラセボを対照として OS の有意な延長は示されなかったが、クロスオーバーが許容されていたことによる交絡の可能性を否定できなかった。

スニチニブ及びパゾパニブの検証試験では、PFS 中央値は 11 ヵ月及び 8.4～9.2 ヵ月であった。PFS 及び OS の評価の際には、被験者のリスク分類を考慮する必要がある。両剤の試験には全リスク分類の患者が参加しており、低リスク分類の患者（スニチニブの試験：38%、パゾパニブの試験：27%～39%）の予後の長さが PFS に反映されていると考えられている。中・高リスク分類のみが登録されたテムシロリムスの検証試験では、PFS 中央値は 5.5 ヵ月であった。

最近欧米及び日本で承認されたイピリムマブ・ニボルマブ併用療法は、スニチニブを対照として OS の延長を示したが、後続の治療の影響を受けない PFS については有意差を示さなかった。なお、骨転移及び肝臓転移を有する被験者における OS はそれぞれ HR : 0.71 (95%CI : 0.47～1.08）及び HR：0.64 (0.42～0.96)であった[23]。

2）二次治療以降

進行 RCC に対する二次治療以降の治療薬として、2019 年 2 月時点で国内外で承認されている分子標的薬及びその検証試験結果を表 2.5.1.3-2 に示した。

表 2.5.1.3-2　RCC に対する国内外の既承認分子標的薬
（二次治療以降：分子標的薬による前治療歴を有する患者を適応症とする薬剤）

薬剤名（薬理作用）	承認状況			対象（予後リスク分類別）	主要評価項目	試験の結果概要（承認申請時）
	米国	欧州	日本			
カボザンチニブ（VEGFR・MET･AXL 阻害）	✓	✓		MSKCC 全リスク分類	PFS	エベロリムス対照（2.5.4.2.1 項参照） · PFS：7.4 vs 3.8 (month)、HR=0.59、P<0.001 · OS：21.4 vs 16.5 (month)、HR=0.67、P=0.0003 · ORR：17 vs 3 (%)、P<0.001
エベロリムス（腫瘍細胞増殖抑制、血管新生抑制）	✓	✓	✓	MSKCC 全リスク分類	PFS	プラセボ対照[26] · PFS：4.01 vs 1.87 (month)、HR=0.30、p<0.001（2nd 中間解析） · OS：有意な延長を示さず（クロスオーバーを許容）
アキシチニブ（腫瘍細胞増殖抑制、VEGFR 阻害）	✓	✓	✓	MSKCC 全リスク分類	PFS	ソラフェニブ対照[27],[28] · PFS：6.7 vs 4.7 (month)、HR=0.665、p<0.0001 · OS：有意な延長を示さず · ORR：19 vs 9 (%)、p=0.0001
レンバチニブ・エベロリムス併用療法（腫瘍細胞増殖抑制、血管新生抑制）・（腫瘍細胞増殖抑制、血管新生抑制）	✓			MSKCC 全リスク分類	PFS	レンバチニブ・エベロリムス vs エベロリムス[29] · PFS：14.6 vs 5.5 (month)、HR=0.40、p=0.0005 · OS：25.5 vs 15.4 (month)、HR=0.51、p=0.024

表 2.5.1.3-2　RCC に対する国内外の既承認分子標的薬（二次治療以降：分子標的薬による前治療歴を有する患者を適応症とする薬剤）（続き）

薬剤名（薬理作用）	承認状況			対象（予後リスク分類別）	主要評価項目	試験の結果概要（承認申請時）
	米国	欧州	日本			
ニボルマブ（がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性の増強）	✓	✓	✓	MSKCC 全リスク分類	OS	エベロリムス対照[30] · OS：25.00 vs 19.55 (month)、HR=0.73、p=0.0018 · PFS：4.60 vs 4.44 (month)、HR=0.88、p=0.11 · ORR：25.1 vs 5.4 (%)

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

XL184-308 試験立案時、VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤（VEGF シグナル伝達経路阻害薬）による治療歴を有する RCC に対して海外で最も用いられている薬剤はエベロリムスであった[31]。プラセボを対照としたエベロリムスの検証試験では、OS について統計学的な有意差は認められなかった。ただし、クロスオーバーが許可されていたことによる OS の結果への交絡の可能性を否定できない。重要な点として、VEGF シグナル伝達経路阻害薬による前治療歴を有する被験者ではエベロリムスの活性は限定的であった[32]。

アキシチニブの検証試験では、ソラフェニブを対照として統計学的に有意な PFS の延長及び高い ORR が示されたが、OS の最終解析では、試験期間中のクロスオーバーは許容されていなかったにもかかわらず、統計学的に有意な差は認められなかった。VEGF シグナル伝達経路阻害薬による前治療歴を有する被験者ではアキシチニブの活性は比較的低くなる傾向があり、スニチニブによる前治療歴を有する被験者では、アキシチニブの PFS は、有意差はあるもののソラフェニブに近い値まで低下した[27]。さらに、スニチニブによる前治療歴を有する被験者では、スニチニブによる前治療歴を有しない被験者と比較してアキシチニブ群及びソラフェニブ群の両群とも OS 中央値が短く、さらにアキシチニブ群の方がソラフェニブ群よりも短かった[33]。このことから、スニチニブによる治療後の患者では、アキシチニブ、ソラフェニブのいずれも治療効果が低い傾向が示された。

レンバチニブ・エベロリムスの併用療法は、第 2 相試験においてエベロリムス単剤を対照に PFS 及び OS の統計学的に有意な延長を示し、米国において承認された。しかし、現時点では EU 及び日本において未承認である。

ニボルマブは、エベロリムスを対照に統計的に有意な OS の延長及び高い ORR を示した。ただし、PFS についてはエベロリムス群と同程度であり、統計学的に有意な延長はみられなかった。転移臓器別では、骨転移及び肝臓転移を有する被験者における OS は HR（95%CI）：0.72（0.47～1.09）及び 0.81（0.55～1.18）であった[34]。リスク分類別では、高リスク分類で OS の高い有効性を示したものの、低・中リスク分類では有効性が低かった〔低、中、高リスク分類の HR（95%CI）：0.89（0.59～1.32）、0.76（0.58～0.99）、0.47（0.30～0.73）〕[35]。

2.5.1.3.4 RCC 治療における課題と新規治療薬の必要性

複数の治療選択肢が存在するにもかかわらず、ほぼすべての進行 RCC 患者が最終的には原疾患で死亡に至っている。RCC 患者の予後に関する課題の一つに、既存の治療法に対する耐

性がある。未治療の RCC 患者の約 25%は VEGF シグナル伝達経路阻害薬に対する自然耐性を有しており、VEGF 標的療法によってベネフィットが得られず[36]、一次治療の有効性は限定的である。また、自然耐性のない患者についても、その大半が分子標的療法施行後に耐性を獲得し、中央値で 5～11 ヵ月後には病勢進行がみられる（表 2.5.1.3-1 参照）。また、二次治療以降についても、VEGF シグナル伝達経路阻害薬により耐性を獲得することが非臨床試験で示されており、実際に、VEGF シグナル伝達経路阻害薬による前治療歴を有する RCC 患者における、免疫チェックポイント阻害剤も含めた分子標的薬による二次治療の PFS 中央値は比較的短い（表 2.5.1.3-2 参照）。したがって、腫瘍の耐性機序を克服する新規の治療法により、大きなベネフィットがもたらされる可能性がある。

RCC の早期には、特徴的な症状はなく、検診等の画像診断で偶発的に診断されることが多い。一方、遠隔転移した腫瘍によって発見されることもある。転移臓器は、肺が最も多く（進行 RCC 患者の約 45%～50%）、次いで骨及び肝臓が多い（約 30%及び約 20%）。骨への転移では、疼痛や病的骨折による QOL 低下が問題となる。RCC に対して既承認の分子標的薬による治療を受けた 2027 例の患者を対象としたレトロスペクティブ研究において、骨や肝臓への転移を有する患者の予後が不良であり、骨や肝臓への転移のない、肺転移を有する患者より予後が短いことが報告されている。International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium（IMDC）リスク分類別の転移部位に関する部分集団解析によると、いずれのリスク分類群においても骨や肝臓に転移を有する部分集団で統計学的有意に OS が短いことが示された[37]。最近承認された、一次治療としてのイピリムマブ・ニボルマブ併用療法及び二次治療以降のニボルマブ単剤療法では、それぞれ骨転移又は肝臓転移を有する部分集団においても OS の延長を示したものの、有効な薬剤は限られており、これらの転移を有する患者に対して有効な新規の薬剤が必要とされる。

2.5.1.3.5 非臨床試験に基づく本剤の開発意義

本剤は、腫瘍の増殖、生存、血管新生、浸潤及び転移に関与する VEGFR2、MET 及び AXL を同時に阻害することによって抗腫瘍効果をもたらす新規作用機序の薬剤である。本剤はさらに、VEGFR1、VEGFR3、RET、ROS1、MER、KIT、TRKB、TYRO3、FLT-3、TIE-2、RON 等、その他の複数の RTK に対しても阻害作用を有している。

薬力学試験で得られたデータから、本剤は in vivo 及び／又は in vitro で MET、VEGFR 及び AXL を阻害することが示された。また、in vitro で複数の細胞モデルにおいて、標的とする RTK の活性を強力に阻害し、細胞内での主要標的のリン酸化阻害に関する IC_{50} 値（活性を 50%阻害する濃度）は<3～372 nmol/L であった。本剤の経口投与により、ヌードマウスで増殖させたヒト肺腫瘍異種移植片における MET リン酸化阻害、マウス肝臓における MET リン酸化阻害及びマウス肺組織における VEGFR2 リン酸化阻害がみられた。受容体リン酸化阻害の持続時間は比較的長く、MET 及び VEGFR2 阻害は XL184 の単回投与 10 時間後も持続していた。本剤の投与は、異種移植腫瘍においても強力な血管新生阻害作用をもたらし、投与開始後 24 時間以内に表面血管の崩壊がみられた。これらの作用に基づいて、様々な腫瘍モデルにおいて、腫瘍増殖の抑制や腫瘍縮小効果が認められている（2.6.2.1 項、2.6.2.2 項及び 2.6.2.6 項参照）。

RCC 患者において、予後不良との関連があり、患者の QOL 低下にも繋がる骨や肝臓への転移が問題となっている。本剤では、多様な非臨床骨転移モデルにおいても抗腫瘍活性がみられた。マウス多発性骨髄腫モデルにおいて、腫瘍－骨界面の溶骨性病変領域と破骨細胞数を減少させ、造骨性及び／又は溶骨性の特徴を示す多数の前立腺癌異種移植モデルにおいて、抗腫瘍効果と骨保護効果も示した。また、本剤は、前立腺癌異種移植モデルにおいて、骨スキャン放射性トレーサーの造骨性病変への集積も大幅に低下させた。肝臓転移抑制効果についても、膵神経内分泌腫瘍自然発生トランスジェニックマウスモデルにおいて、本剤は肝転移を抑制し、VEGF 阻害剤よりも生存期間を延長した。AXL 及び MET は腫瘍の浸潤及び転移に関与することが知られており、VEGF 阻害剤と比較した本剤の優れた肝臓転移抑制効果は、MET 及び AXL を同時に阻害することによってもたらされると推察される（2.6.2.2 項及び 2.6.2.6 項参照）。

腫瘍の生存・増殖・浸潤及び遠隔転移に重要な特定のシグナル伝達経路を阻害すると、腫瘍の恒常性維持のために阻害されていないシグナル伝達経路の活性化が誘導され、耐性を獲得することが知られている。マウスモデルを用いた本剤の抗腫瘍効果の評価では、RCC の一次治療に頻用される VEGF シグナル伝達経路阻害剤であるスニチニブの投与により一旦腫瘍縮小効果が得られた後、腫瘍が増大傾向を示したが、この時期に本剤を投与することにより再び抗腫瘍効果が認められた。これは、本剤が VEGF シグナルのみならず、MET 及び AXL という主要な受容体下流のシグナルも同時に阻害する作用を有していることによってもたらされたと考えられる。また、このことは、RCC 領域において最も多く用いられている一次治療薬剤に対する耐性を有する RCC においても本剤が有効であることを示唆している（2.6.2.6 項参照）。

以上より、RCC の腫瘍細胞及びその環境において重要な機能を担う VEGFR、MET 及び AXL を同時に阻害する新規作用機序を有する本剤は、VEGF シグナル伝達経路のみを標的として阻害する薬剤と比較して上回る治療効果が得られると考えられる。また、前述のとおり、これらを同時に阻害することによって示されたと考えられる非臨床試験データから、既存の治療薬では十分な有効性が期待できない骨転移や肝臓転移を有する患者や、既存治療薬に対する耐性例において特に高い有効性が期待できると考えられ、本剤は RCC に対する新たな治療戦略として極めて有望である。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 臨床開発計画の概要

本申請に係る本剤の臨床開発プログラムを以下に示す。また、本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1 及び表 2.5.1.4-2 に示した。これらの臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及びヘルシンキ宣言を遵守して実施された。

（1）海外における臨床開発プログラム

進行性がん患者を対象とした第 1 相試験（XL184-001 試験）を実施し、本剤の安全性、忍容性、最大耐量（MTD）、用量制限毒性（DLT）及び薬物動態を検討した。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 を投与した甲状腺髄様癌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。用量漸増期では、13 種類の

投与レジメン（途中で剤形を散剤からカプセルへ変更）を検討し、28 日間連続投与レジメンでの MTD は 140 mg 1 日 1 回投与と決定された。MTD 拡大評価期では、甲状腺髄様癌患者に対する有効性が確認された。XL184-001 試験の成績を踏まえ、種々のがん種の患者を対象とした臨床試験が実施され、進行性固形がんを対象とした第 2 相試験（XL184-203 試験）では、9 種類のがんを対象にランダム化治療中止デザインで本剤（開始用量 100 mg）の有効性を検討し、去勢抵抗性前立腺癌、卵巣癌及び肝細胞癌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。

臨床薬理試験（生物薬剤学試験含む）11 試験を実施し、健康被験者、がん患者、腎機能障害患者、及び肝機能障害患者を対象に、本剤の薬物動態、薬物相互作用、製剤間（カプセル剤及び錠剤等）の生物学的同等性を検討した。このうち、XL184-008 試験では、RCC 及び分化型甲状腺癌患者を対象に、薬物相互作用の検討に加え、本剤（カプセル剤）の有効性及び安全性も検討し、前治療歴を有する進行 RCC 患者に対する臨床効果と許容可能な安全性プロファイルの予備的なエビデンスが得られた。なお、Thorough QT/QTc 試験は実施していないが、本申請では甲状腺髄様癌患者を対象とした第 3 相試験（XL184-301 試験）で QTc を評価したことから、催不整脈作用については当該成績を参考とすることとした。

二次治療以降の RCC に対する検証試験として、VEGF シグナル伝達経路阻害薬による治療後に増悪した転移を有する進行 RCC 患者を対象とした海外第 3 相試験（XL184-308 試験）を実施した。本試験では、ランダム化非盲検実薬対照のデザインで、本剤（錠剤、60 mg 1 日 1 回投与）とエベロリムス（10 mg 1 日 1 回投与）を比較した。主要評価項目は独立画像評価委員会（IRC）判定による PFS、副次評価項目は OS 及び IRC 判定による ORR とした。PFS の主解析（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）の結果、エベロリムス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。また、OS の最終解析（データカットオフ日：2015 年 12 月 31 日）では、エベロリムス群と比較して本剤群で統計学的に有意な OS の延長が認められた。ORR においても有意な差がみられた。また、部分集団解析では、前治療の種類・数、臓器転移の部位や数に関係なく概ね良好な結果が得られ、骨転移を有する被験者群において生命予後のリスクを減らすことが示唆された。安全性に関しては、本剤で認められた有害事象は支持療法及び用量調整によって管理可能な範囲であり、有害事象全体の発現割合はエベロリムス群と同程度であった。これらの結果に基づき、RCC の二次治療以降の治療薬として米国では 2016 年 4 月に、EU では 2016 年 9 月に承認された。

一次治療の RCC に対しては、全身療法の治療歴のない局所進行性又は転移を有する RCC 患者を対象とした第 2 相試験（A031203 試験）が実施された。本試験では、ランダム化非盲検実薬対照のデザインで、本剤（錠剤、60 mg 1 日 1 回投与）とスニチニブ（50 mg 1 日 1 回投与、4 週間投与後 2 週間休薬の 6 週間サイクル）を比較した。本試験は、米国国立がん研究所（NCI）がん治療評価プログラム（CTEP）主導で Alliance for Clinical Trials in Oncology（Alliance）によって実施され、良好な結果が得られたことから、Exelixis 社は米国食品医薬品局（FDA）との医薬品[redacted]相談を踏まえて、IRC による盲検下での放射線画像判定をレトロスペクティブに実施し、PFS 及び ORR の再解析を行い、本試験を承認申請用試験とした。主要評価項目は PFS、副次評価項目は OS 及び ORR とした。PFS 及び ORR について、Alliance による解析では医師判定に基づく結果を、Exelixis 社による解析では主に IRC 判定に基づく結果を用いた。また、PFS の解析では、Alliance が規定した打ち切りの定義（Alliance による

打ち切りの定義）を用いた解析に加え、治験実施計画書規定外の全身抗がん治療及び腫瘍未評価（欠測）を打ち切り項目に追加した FDA が推奨する打ち切りの定義（FDA による打ち切りの定義）を用いた解析も行った。主要評価項目である PFS について、FDA による打ち切りの定義を用いた、IRC 判定による PFS 解析（データカットオフ日：2016 年 9 月 15 日）の結果、スニチニブと比較して本剤で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。副次評価項目である ORR についてもスニチニブより統計学的有意に高い抗腫瘍効果が示され、OS についてもスニチニブより良好な傾向が示された。安全性に関しては、本剤の有害事象の発現割合はスニチニブと同程度で、認められた有害事象は、本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。これらの A031203 試験の成績に基づき、RCC の一次治療における治療薬として米国では 2017 年 12 月に、EU では 2018 年 5 月に承認された。

（2）国内における臨床開発プログラム

国内では、海外の第 1 相試験の成績を踏まえ、日本人の進行性又は転移性の固形がん患者を対象として、MTD 及び第 2 相試験推奨用量（RP2D）の決定を目的とした第 1 相試験（XL184-014 試験）が Exelixis 社により実施された。用量制限毒性（DLT）評価期では、本剤のカプセル剤（40、60 又は 80 mg）又は錠剤（40 又は 60 mg）を 1 日 1 回投与し、各製剤の MTD 及び RP2D を検討し、MTD はカプセル剤で 60 mg 1 日 1 回、RP2D は錠剤で 60 mg 1 日 1 回と決定された。また、本試験で日本人の薬物動態を検討した結果、非日本人の薬物動態（XL184-001 試験）と比較して明確な曝露量の差は示唆されなかった。

海外の臨床試験及び国内第 1 相試験成績を踏まえ、二次治療以降の RCC 患者に対する国内第 2 相試験（Cabozantinib-2001 試験）として、VEGF シグナル伝達経路阻害薬による治療後に増悪した日本人進行 RCC 患者を対象とした非盲検単群試験を実施した。本剤の有効性及び安全性は、主として海外の検証試験である XL184-308 試験で評価し、Cabozantinib-2001 試験では日本人での腫瘍縮小効果及び安全性、XL184-308 試験成績の外挿可能性について検討することとした。国内と欧米で RCC の診断及び治療方針に明確な差異がないことから、XL184-308 試験と同様の患者層を対象とし、同じ用法・用量（錠剤、60 mg 1 日 1 回投与）とした。主要評価項目は、XL184-308 試験では PFS であったのに対し、本試験では単群の第 2 相試験であることから、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン‐改訂版 version 1.1‐（RECIST 1.1）に基づく IRC 判定による ORR とした。ORR の主解析（データカットオフ日：2018 年 10 月 23 日）の結果、日本人 RCC 患者に対する有効性が確認され、安全性プロファイルも非日本人と大きな違いはなく、XL184-308 試験成績を日本人患者へ外挿することは可能と考えた。

RCC の一次治療薬としては、スニチニブを対照とした A031203 試験において、本剤のリスクを上回るベネフィットが示されたと判断され、欧米において承認された。未治療の日本人 RCC 患者を対象とした臨床試験は実施していないが、二次治療以降の RCC 患者について XL184-308 試験成績の日本人患者への外挿可能性が示されたことを考慮すると、未治療の RCC 患者についても A031203 試験成績は日本人患者へ外挿可能と考えられる。なお、リスクに関しては、一般的に治療ラインが多くなるほど臓器機能や全身状態が低下していくことが想定されるため、Cabozantinib-2001 試験で二次治療以降の日本人 RCC 患者において、海外と

同じ用法・用量で、海外と同様の安全性プロファイルが示されたことに基づき、未治療の日本人 RCC 患者における安全性については新たな懸念はないと考えられる。

以上より、一次治療及び二次治療以降のいずれについても、A031203 試験、XL184-308 試験及び Cabozantinib-2001 試験に基づいて総合的にベネフィット・リスク評価が可能と判断した。

表 2.5.1.4-1　臨床データパッケージの試験一覧（評価資料）

地域	試験番号 添付資料番号	相	対象患者	試験目的	試験デザイン	用法・用量 a)
海外	XL184-308 5.3.5.1-1	第 3 相	腎細胞癌（二次治療以降）	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 非盲検 実薬対照	1 日 1 回投与 本剤 60 mg（錠剤） エベロリムス 10 mg（錠剤）
海外	A031203 5.3.5.1-2	第 2 相	腎細胞癌（一次治療）	有効性 安全性	ランダム化 非盲検 実薬対照	1 日 1 回投与 本剤 60 mg（錠剤） スニチニブ 50 mg(カプセル剤)
国内	XL184-014 5.3.5.4-1	第 1 相	固形がん	安全性 忍容性 MTD RP2D 薬物動態 予備的有効性	非盲検 用量漸増 反復投与	1 日 1 回投与 用量漸増期： 40、60、80 mg（カプセル剤） 40、60 mg（錠剤） 非小細胞肺癌拡大評価期： 60 mg（錠剤）
国内	Cabozantinib-2001 5.3.5.2-1	第 2 相	腎細胞癌（二次治療以降）	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 単群	1 日 1 回投与 60 mg（錠剤）

RP2D：第 2 相試験推奨用量、MTD ：最大耐量
a)　本剤の用量は遊離塩基重量表記

表 2.5.1.4-2　臨床データパッケージの試験一覧（参考資料）

地域	試験番号 添付資料番号	相	対象患者	試験目的	試験デザイン	用法・用量 a)
海外	XL184-001 5.3.5.4-2	第 1 相	進行性がん（甲状腺髄様癌患者の部分集団を含む）	安全性 忍容性 MTD DLT 薬物動態 予備的有効性	非ランダム化 非盲検用量漸増	間欠投与(1 日 1 回 5 日間投与、9 日間休薬）： 0.064～9.22 mg/kg（散剤） 1 日 1 回連日投与： 140 mg 又は 212 mg（散剤） 140 mg 又は 200 mg（カプセル剤）
海外	XL184-203 5.3.5.4-3	第 2 相	去勢抵抗性前立腺癌、卵巣癌、非小細胞肺癌、肝細胞癌、黒色腫、乳癌、胃癌／食道胃接合部癌、小細胞肺癌、膵臓癌	安全性 有効性 薬物動態	ランダム化治療中止試験	1 日 1 回投与 導入期（12 週間）： 本剤 100 mg（カプセル剤） ランダム化期： 本剤 100 mg（カプセル剤） プラセボ（カプセル剤） 非盲検継続投与期： 本剤 100 mg（カプセル剤）
		第 2 相	去勢抵抗性前立腺癌、卵巣癌	安全性 有効性 薬物動態	非ランダム化 拡大試験	100 mg 又は 40 mg(カプセル剤) 1 日 1 回投与
海外	XL184-004 5.3.1.1-1	第 1 相	健康成人	食事の影響検討	非盲検 ランダム化 単回投与 2 期クロスオーバー	140 mg（カプセル剤）を空腹時又は食後に各期単回投与

表 2.5.1.4-2　臨床データパッケージの試験一覧（参考資料）（続き）

地域	試験番号 添付資料番号	相	対象患者	試験目的	試験デザイン	用法・用量 [a)]
海外	XL184-010 5.3.1.2-1	第 1 相	健康成人	錠剤及びカプセル剤の生物学的同等性の検討	非盲検 ランダム化単回投与 2 剤 2 期クロスオーバー	140 mg（錠剤）又は 140 mg（カプセル剤）を各期単回投与
海外	XL184-016 5.3.1.2-2	第 1 相	健康成人	[redacted] 及び [redacted] 結晶形の生物学的同等性の検討	非盲検 ランダム化 単回投与 2 剤 2 期クロスオーバー	80 mg（以下のカプセル剤）を各期単回投与。 [redacted] 結晶形及び [redacted] 結晶形含有（比率約 1：1）カプセル剤 主に [redacted] 結晶形含有カプセル剤
海外	XL184-012 5.3.3.1-1	第 1 相	健康成人男性	マスバランス検討	非盲検 単回投与	140 mg［^{14}C 標識、100 μCi］（液剤）単回投与
海外	XL184-020 5.3.3.1-2	第 1 相	健康成人	薬物動態の用量線形性の検討	非盲検 ランダム化 単回投与 並行群間比較	単回投与 第 1 群：20 mg（錠剤） 第 2 群：40 mg（錠剤） 第 3 群：60 mg（錠剤）
海外	XL184-003 5.3.3.3-1	第 1 相	肝機能障害患者 健康成人	薬物動態に対する肝機能障害の影響検討	非盲検 並行群間比較 単回投与	60 mg（カプセル剤）単回投与
海外	XL184-017 5.3.3.3-2	第 1 相	腎機能障害患者 健康成人	薬物動態に対する腎機能障害の影響検討	非盲検 並行群間比較 単回投与	60 mg（カプセル剤）単回投与
海外	XL184-006 5.3.3.4-1	第 1 相	健康成人	CYP3A4 誘導剤リファンピシンとの薬物相互作用検討	非盲検 2 剤投与単一シーケンス	本剤 140 mg（カプセル剤）単回投与 リファンピシン 600 mg(カプセル剤）1 日 1 回反復投与
海外	XL184-007 5.3.3.4-2	第 1 相	健康成人	CYP3A4 阻害剤ケトコナゾールとの薬物相互作用検討	非盲検 2 剤投与単一シーケンス	本剤 140 mg（カプセル剤）単回投与 ケトコナゾール 400 mg(カプセル剤）1 日 1 回反復投与
海外	XL184-008 5.3.3.4-3	第 1 相	固形がん： 腎細胞癌、分化型甲状腺癌	CYP2C8 基質ロシグリタゾンとの薬物相互作用検討 有効性及び安全性の検討	非盲検 2 剤投与単一シーケンス	本剤 140 mg（カプセル剤）を Day 2 から 1 日 1 回投与 ロシグリタゾン 4 mg を Day 1 に 1 回、Day 22 に 1 回の計 2 回投与
海外	XL184-018 5.3.3.4-4	第 1 相	健康成人	エソメプラゾールとの薬物相互作用検討 有効性及び安全性の検討	非盲検 2 剤投与単一シーケンス	100 mg（錠剤）単回投与
海外	XL184-301 5.3.5.4-4	第 3 相	甲状腺髄様癌	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	1 日 1 回投与 本剤 140 mg（カプセル剤） プラセボ（カプセル剤）

DLT：用量制限毒性、MTD：最大耐量

a)　本剤の用量は遊離塩基重量表記

2.5.1.4.2 規制当局との協議の概要

（1）海外の規制当局との協議

1）二次治療以降

20[redacted]年[redacted]月に、[redacted]規制当局から、[redacted]に関する科学的助言を受けた。[redacted]、[redacted]、[redacted]に同意した。[redacted]、[redacted]こととした。このことから、[redacted]、[redacted]、[redacted]の適切性について合意を得た。

本剤は、前治療を 1 ラインだけ受けた進行 RCC 患者の治療薬として、FDA から 2015 年 4 月及び 8 月にファストトラック指定及び画期的治療薬指定に指定され、2016 年 4 月に承認を取得した。欧州では、2015 年 10 月に RCC を適応症として迅速審査に指定され、2016 年 9 月に承認を取得した。

2）一次治療

スニチニブを対照とした海外第 2 相試験（A031203 試験）は、CTEP 主導で Alliance によって実施された。主要評価項目は医師判定による PFS であり、Alliance によって独立した解析が行われた。Alliance による PFS 解析では、治験実施計画書規定外の全身抗がん治療の使用や適切な腫瘍評価結果の欠測が打ち切りの定義に含まれていなかったこと、片側 p 値が採用されていたこと等の懸念点があった。

20[redacted]年[redacted]月に実施された FDA との医薬品[redacted]相談において、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]について合意に至った。さらに、FDA からの要求に従い、Exelixis 社は、PFS 及び ORR について IRC 判定に基づく結果も申請時に提出し、2017 年 12 月に承認を取得した。

欧州においても同様にベネフィットがリスクを上回ると判断され、条件を付すことなく 2018 年 5 月に承認を取得した。

（2）日本の規制当局との協議

国内の臨床試験計画及び申請に必要な臨床データパッケージの妥当性について確認するために、20[redacted]年[redacted]月に PMDA と[redacted]相談を実施した〔医薬品[redacted]相談（オーファン以外）、相談番号：[redacted]〕（1.13.2 参照）。当該[redacted]相談時の助言を踏まえ、VEGF シグナル伝達経路阻害薬による治療後に増悪した日本人進行 RCC 患者を対象とした国内第 2 相試験（Cabozantinib-2001 試験）を実施した。

なお、上記の[redacted]相談時には、[redacted]、[redacted]、[redacted]

[redacted]と判断され、欧米では進行 RCC 患者の一次治療薬として承認された。このような背景から、一次治療及び二次治療以降のいずれについても、A031203 試験、XL184-308 試験及び Cabozantinib-2001 試験に基づいて総合的にベネフィット・リスク評価が可能と判断し、本邦においても「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として承認申請を行うこととした。

2.5.1.5 参考文献

[1] Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International Variations and Trends in Renal Cell Carcinoma Incidence and Mortality. Eur Urol. 2015;67(3):519-30.

[2] 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」.
Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html（添付なし）

[3] 日本泌尿器科学会編. 腎癌診療ガイドライン 2017 年版. メディカルレビュー社. 2017.

[4] Inamura, K. Renal cell tumors: Understanding their molecular pathological epidemiology and the 2016 WHO classification. Int J Mol Sci. 2017;18(10).

[5] Turner KJ, Moore JW, Jones A, Taylor CF, Cuthbert-Heavens D, Han C, et al. Expression of hypoxia-inducible factors in human renal cancer: relationship to angiogenesis and to the von Hippel-Lindau gene mutation. Cancer Res. 2002;62(10):2957-61.

[6] Zhou L, Liu XD, Sun M, Zhang X, German P, Bai S, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. Oncogene. 2016;35(21):2687-97.

[7] Rankin EB, Fuh KC, Castellini L, Viswanathan K, Finger EC, Diep AN, et al. Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(37):13373-8.

[8] Shojaei F, Lee JH, Simmons BH, Wong A, Esparza CO, Plumlee PA, et al. HGF/c-Met acts as an alternative angiogenic pathway in sunitinib-resistant tumors. Cancer Res 2010;70(24):10090–100.

[9] Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(6):804-34.

[10] European Association of Urology [Internet]. EAU Guidelines Renal Cell Carcinoma 2018.
Available from: https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/（添付なし）

[11] Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. European Society for Medical Oncology. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v58-v68.

[12] Cella D. Beyond traditional outcomes: improving quality of life in patients with renal cell carcinoma. Oncologist. 2011;16 Suppl 2:23-31.

[13] Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. Rev Urol. 2002;4(4):163-70.

[14] Remon J, Lianes P, Martínez S. Brain metastases from renal cell carcinoma. Should we change the current standard? Cancer Treat Rev. 2012;38(4):249-57.

[15] Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013;14(2):141-8.

[16] Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol. 2004;171(3):1071-6.

[17] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351(13):1296-305.

[18] バイエル薬品株式会社,ネクサバール錠 200 mg インタビューフォーム, 2016 年 2 月改訂（改訂第 16 版）（添付なし）

[19] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):115-24.

[20] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(22):2271-81.

[21] Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010;28(6):1061-8.

[22] Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013;369(8):722-31.

[23] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;378(14):1277-90.

[24] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007;370(9605):2103-11.

[25] Frampton JE , Keating GM. Bevacizumab: in first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. BioDrugs. 2008;22(2):113-20.

[26] ノバルティスファーマ株式会社,アフィニトール錠インタビューフォーム. 2018 年 6 月改訂（第 14 版）（添付なし）

[27] Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011;378(9807):1931-9.

[28] Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(6):552-62.

[29] Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.

[30] 小野薬品工業株式会社,オプジーボ点滴静注インタビューフォーム 2017 年 3 月改訂（第 13 版）（添付なし）

[31] Signorovitch JE, Vogelzang NJ, Pal SK, Lin PL, George DJ, Wong MK, et al. Comparative effectiveness of second-line targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: synthesis of findings from two multi-practice chart reviews in the United States. Curr Med Res Opin. 2014;30(11):2343-53.

[32] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116(18):4256-65.

[33] EMA CHMP Assessment Report for INLYTA(Axitinib). 2012. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/inlyta-epar-public-assessment-report_en.pdf（添付なし）

[34] Escudier B, Sharma P, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2017;72(6):962-71.

[35] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373(19):1803-13.

[36] Heng DY, Mackenzie MJ, Vaishampayan UN, Bjarnason GA, Knox JJ, Tan MH, et al. Primary anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)-refractory metastatic renal cell carcinoma: clinical characteristics, risk factors, and subsequent therapy. Ann Oncol. 2012;23(6):1549-55.

[37] McKay RR, Kroeger N, Xie W, Lee JL, Knox JJ, Bjarnason GA, et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. Eur Urol. 2014;65(3):577-84.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

申請製剤は、遊離塩基重量として 20 mg 又は 60 mg（以下、用量は遊離塩基重量換算で記載する）のカボザンチニブリンゴ酸塩を含有するフィルムコーティング錠である。外国人健康成人を対象として実施した臨床薬理試験 4 試験において、本剤の生物薬剤学的特性を評価した。

2.5.2.1 薬物動態に及ぼす食事の影響

XL184-004 試験において、カボザンチニブリンゴ酸塩 140 mg（カプセル）の血漿中薬物動態に対する食事（高脂肪食）の影響を評価した。空腹時に投与した場合と比較して、高脂肪食によりカボザンチニブの C_{max} 及び AUC がそれぞれ 41%及び 57%増加した。

2.5.2.2 製剤間の生物学的同等性

2.5.2.2.1 結晶形の異なる原薬を含有するカプセル剤の生物学的同等性

XL184-016 試験では、カボザンチニブリンゴ酸塩の [redacted] 及び [redacted] 結晶形の混合物をおよそ 1 : 1 の比率で 80 mg 含有するカプセルを、主に [redacted] 結晶形を 80 mg 含有するカプセルと比較した。AUC については生物学的同等性の判定基準を満たしたのに対し、C_{max} については 90%CI の上限値（128.3%）が生物学的同等性の判定基準をわずかに超えていた。本結果から、生物学的同等性は得られなかったものの、カボザンチニブの薬物動態に関して結晶形の差異は臨床的に意味のある影響は及ぼさないと考えられた。

2.5.2.2.2 錠剤とカプセル剤の生物学的同等性

XL184-010 試験では、複数の臨床試験で使用されたカプセル剤と、海外第 3 相試験（XL184-308 試験）及び国内第 2 相試験（Cabozantinib-2001 試験）で使用した錠剤について、それぞれの相対的な曝露量を評価した。カボザンチニブリンゴ酸塩 140 mg を錠剤及びカプセル剤を単回投与したときの曝露量は、両製剤とも同程度であり、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何最小二乗平均の比（錠剤／カプセル剤）の 90%CI は、生物学的同等性の判定基準に収まっていた。しかし、C_{max} については、幾何平均値の比（錠剤／カプセル剤）の 90%CI の上限値（131.65%）が、生物学的同等性の判定基準に収まらなかった。したがって、これら製剤間で生物学的同等性を示すことはできなかった。

2.5.2.2.3 含量の異なる錠剤投与時の薬物動態

申請製剤である本剤 20 mg 及び 60 mg 錠間のヒト生物学的同等性試験は実施していない。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（薬食審査発 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日付）の「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき検討した結果、同ガイドラインの判定基準に基づくと、溶出試験によって本剤 20 mg 及び 60 mg 錠間の生物学的同等性を示すことができないことが明らかとなった。

海外第 1 相試験におけるカボザンチニブの PK の個体内変動を考慮すると、本剤 20 mg 錠と 60 mg 錠との間の生物学的同等性試験を実施するためには相当数の症例数が必要と見込まれたことから、ヒトを対象とした生物学的同等性試験を実施することは困難であると考えた。

そのため、本剤 20 mg 錠と 60 mg 錠との間の互換使用について、両製剤間の生物学的同等性が示されていないことから本剤 60 mg 投与時には、60 mg 錠のみを使用する必要がある旨を、添付文書を用いて、医療現場に適切に注意喚起する予定である（1.8.1 項及び 1.8.4 項参照）。

なお、XL184-020 試験において、本剤 20、40 及び 60 mg 錠剤各 1 剤を単回投与時の曝露量を相対的に評価した。その結果、カボザンチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の平均値は用量に概ね比例して増加することが示された。自然対数変換した用量に対して自然対数変換後の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} 値をプロットしたデータの傾きの 95%CI には 1 が含まれており、それらの薬物動態パラメータは用量に概ね比例していることが示唆されている。

2.5.2.3 参考文献

該当なし

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 カボザンチニブの臨床薬物動態

2.5.3.1.1 用量線形性

外国人健康成人を対象として、本剤 20、40 及び 60 mg 単回投与時の薬物動態パラメータを評価した（XL184-020 試験）。カボザンチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の平均値は用量に比例して増加し、対数変換したカボザンチニブの用量に対して、対数変換した C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}値をプロットした際の傾きの 95%CI には 1 が含まれていた。したがって、単回投与時の薬物動態パラメータ C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}について、用量に概ね比例していることが示唆されている。

2.5.3.1.2 反復投与時の蓄積性

日本人がん患者を対象とした XL184-014 試験において、本剤 60 mg 錠を反復投与した時の Day 19 における C_{max}、AUC_{last} の平均値は Day 1（初回投与日）と比較すると高く、蓄積係数 $R_{ac(AUC)}$の平均値は 5.7 倍であった。XL184-001 試験においても同様で、本剤 140 mg カプセルを反復投与した時の Day 19 における $R_{ac(AUC)}$の平均値は 5.4 倍であった。

2.5.3.2 カボザンチニブの吸収・分布・代謝・排泄

2.5.3.2.1 吸収

外国人健康成人に本剤 20、40 又は 60 mg 錠の単回投与を行った XL184-020 試験において、カボザンチニブの t_{max} の中央値は 3～4 時間であった。

2.5.3.2.2 分布

In vitro 試験においてカボザンチニブの血漿蛋白結合率を検討した結果、検討したすべての濃度（0.2、1.0、10.0 μmol/L）で 99.7%以上であった。

XL184-003 試験において肝機能障害を有する被験者の血液検体を用いて、また、XL184-017 試験において腎機能障害を有する被験者の血液検体を用いて、カボザンチニブの血漿蛋白結合率を *in vitro*（投与前の検体にカボザンチニブを添加）及び *in vivo*（投与後 4 時間の検体）で評価した結果、健康成人、肝機能障害患者、腎機能障害患者のカボザンチニブの血漿蛋白結合率はほぼ同様であった。

2.5.3.2.3 代謝

カボザンチニブの CYP 分子種特異的な代謝について *in vitro* 試験で評価した。CYP3A4 に対する中和抗体は、代謝物の生成を 80%以上阻害したのに対し、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 に対する中和抗体は、カボザンチニブの代謝物生成に影響を及ぼさなかった。CYP2C9 に対する中和抗体は、カボザンチニブの代謝物生成にごくわずかな影響を示した（20%未満の減少）。

XL184-012 において、[^{14}C]-カボザンチニブを単回経口投与した健康成人の血漿、尿及び糞中において 17 のカボザンチニブ代謝物が同定された（XL184-012 試験）。カボザンチニブ、主要代謝物である一水酸化及び硫酸抱合体（EXEL-1646/M9）、6-脱メチル化及びアミド結合加水分解体の硫酸抱合体（EXEL-1644/M2a）、*N*-オキシド（EXEL-5162/M19）及びアミド結

合加水分解体（EXEL-5366/M7）の相対的な血漿中放射能量（被験物質の AUC_{last}／カボザンチニブ＋主要代謝物の総 AUC_{last}）は、それぞれ 32.4%、13.8%、45.9%、4.9%及び 3.1%であった。

2.5.3.2.4 排泄

マスバランス試験（XL184-012 試験）において、投与した放射能量のうち平均で 27.29%及び 53.79%がそれぞれ尿中及び糞中に回収された。投与後 48 日目までの尿中及び糞中での回収率の総和の平均値は投与した総放射能量の 81.09%であった。

2.5.3.3 カボザンチニブの薬物動態に対する内因性要因の影響

2.5.3.3.1 日本人と外国人の薬物動態の違い

外国人 RCC 患者を対象に実施した海外第 3 相試験（XL184-308）及び日本人 RCC 患者を対象に実施した国内第 2 相試験（Cabozantinib-2001）両試験において、カボザンチニブの血漿中濃度を測定した。両試験における本剤の用法用量は 1 日 1 回 60 mg と設定され、有害事象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（休薬又は減量）を行った。

XL184-308 試験の血漿中カボザンチニブ濃度が測定可能であった被験者において、血漿中カボザンチニブ濃度の平均値は Week 5 の Day 1 で 1230 ng/mL、Week 9 の Day 1 で 949 ng/mL であった。それに対し、Cabozantinib-2001 試験の FAS の被験者において、血漿中カボザンチニブ濃度の平均値は Week 5 の Day 1 で 1617 ng/mL、Week 9 の Day 1 で 1041 ng/mL であった。Week 9 において両試験の被験者集団の血漿中カボザンチニブ濃度は類似していた。

2.5.3.3.2 肝及び腎機能障害

XL184-003 試験では、軽度及び中等度の肝機能障害患者において、カボザンチニブの AUC_{∞} は健康成人と比べてそれぞれ 81%及び 63%高かったが、C_{max} への肝機能の影響は認められなかった。一方、XL184-017 試験では、軽度又は中等度の腎機能障害患者において、カボザンチニブの AUC、C_{max} は健康成人と比べて臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.5.3.3.3 母集団薬物動態解析

外国人 RCC 患者（XL184-308 試験）及び外国人健康成人（XL184-020 試験）から収集されたデータを用いて、カボザンチニブの母集団薬物動態解析を実施した。

カボザンチニブの薬物動態は、吸収速度が異なる並行する 2 つの一次吸収過程（速い吸収と遅い吸収）を伴う 2 コンパートメントモデルにより説明することができた。白人男性の被験者では、予測される終末相半減期は約 99 時間と算出され、終末相の分布容積は約 319 L、定常状態での経口クリアランスは約 2.2 L/h と推定された。経口クリアランスの変動係数［CV%］は 46%と推定された。

経口クリアランスに対して性別と人種（アジア人）が統計学的に有意な共変量として選択された。女性被験者は男性被験者と比べて経口クリアランスが 21%低く、アジア人被験者は白人被験者と比べて 27%低かった。しかしながら、その差は大きくなく、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

2.5.3.4 カボザンチニブの薬物動態に対する外因性要因の影響

2.5.3.4.1 他剤のカボザンチニブ薬物動態に与える影響

強い CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール 400 mg/日の反復投与により、カボザンチニブの AUC が 34%～38%増加した（XL184-007 試験）。強い CYP3A4 誘導剤であるリファンピシン 600 mg/日の反復投与により、カボザンチニブの AUC が 76%～77%減少した（XL184-006 試験）。臨床において本剤を CYP3A4 の強い誘導剤や強い阻害剤と併用すると、カボザンチニブの血漿中曝露量をそれぞれ減少又は増加させる可能性があるが、強い CYP3A4 阻害剤と本剤の併用時におけるカボザンチニブの AUC の増加率はがん患者でみられる AUC の被験者間変動の範囲内であった。

また、エソメプラゾール 40 mg/日の反復投与により、カボザンチニブの曝露量は大きくは変化しなかった（XL184-018 試験）。したがって、本剤とプロトンポンプ阻害剤等の胃内 pH を上昇させる作用を有する薬剤を併用投与したときに臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

2.5.3.4.2 本剤の他剤の薬物動態に与える影響

ヒト肝ミクロソームを用いてカボザンチニブの CYP 阻害作用を検討した試験において Ki 値が最も小さかった CYP2C8 について臨床での阻害作用を検討した。本剤と CYP2C8 の基質であるロシグリタゾンを併用投与したとき、本剤の反復投与はロシグリタゾンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（XL184-008 試験）。従って、本剤は臨床において、CYP2C8 を含む各 CYP 分子種による薬物代謝に影響を及ぼさないと考えられる。

2.5.3.4.3 食事の影響

高脂肪食はカボザンチニブの曝露量を増加させる（C_{max} 及び AUC をそれぞれ 41%及び 57%）ことが示された（XL184-004 試験）。本試験では本剤の申請製剤とは異なるカプセル剤で食事の影響が検討されているが、本試験の結果を根拠として海外第 3 相試験（XL184-308 試験）、国内第 2 相試験（Cabozantinib-2001 試験）、海外第 2 相試験（A031203 試験）において空腹時投与として試験を実施している。

2.5.3.5 曝露－反応解析（PFS）

評価 3 週間前の血漿中カボザンチニブ濃度平均値と PFS の関係を Emax モデルを用いて評価し、EC_{50} 値を 100 ng/mL と設定した時に、最もよい推定モデルを得た。外国人患者において推定される本剤 20、40 及び 60 mg 反復投与時の定常状態における血漿中カボザンチニブ濃度はそれぞれ 375、750 及び 1125 ng/mL であり、これらの値は EC_{50} 値よりも高いことから、それぞれの用量を投与したときの PFS の値は、Emax モデルにおける曝露反応曲線の上部に位置することが示された。

得られたモデル推定値を用いて、外国人患者に本剤 20、40 及び 60 mg 反復投与時の定常状態血漿中カボザンチニブ濃度と予測される 375、750 及び 1125 ng/mL における PFS をシミュレーションした。高い曝露においてより高い有効性が得られる傾向が確認されたが、各血漿中濃度値における生存曲線に大きな差はなく、少なくとも海外第 3 相試験や国内第 2 相試験

で設定された 1 日用量 60 mg により達成される定常状態濃度は、曝露反応曲線の上部のプラトーな領域に位置し、減量によっても大きく有効性を損なわないと考えられた。

2.5.3.6 参考文献

該当なし。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

本申請における本剤の臨床的有効性の評価では、治療歴のある進行 RCC 患者を対象とした海外第 3 相試験（XL184-308 試験）及び未治療の進行 RCC 患者を対象とした海外第 2 相試験（A031203 試験）、日本人での有効性の検討として、治療歴のある進行 RCC 患者を対象とした国内第 2 相試験（Cabozantinib-2001 試験）の計 3 試験を用いた。

臨床的有効性の評価に用いた 3 試験の概略を表 2.5.4.1-1 に示した。

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた 3 試験の試験概要

試験番号	XL184-308 試験	A031203 試験	Cabozantinib-2001 試験
試験の相	第 3 相	第 2 相	第 2 相
実施地域	海外（米国他全 25 ヵ国）	海外（米国）	日本
対象	1 ライン以上の VEGFR-TKI による治療後に増悪した転移を有する進行 RCC 患者	RCC に対する全身抗がん治療歴がない、局所進行性（根治的な外科的手術又は放射線療法の適応とならない）又は転移を有する進行 RCC 患者	1 ライン以上の VEGFR-TKI による治療後に増悪した転移を有する進行 RCC 患者
試験デザイン	ランダム化、非盲検、実薬対照（エベロリムス）	ランダム化、非盲検、実薬対照（スニチニブ）	非盲検、単群
主要評価項目	RECIST 1.1 に基づく PFS（IRC 判定）[a]	〔Alliance による評価〕 医師判定による PFS [b] 〔承認申請を目的とした再解析〕 RECIST 1.1 に基づく PFS [b]	RECIST 1.1 に基づく ORR（IRC 判定）
副次評価項目	OS RECIST 1.1 に基づく ORR（IRC 判定）[a]	OS RECIST 1.1 に基づく ORR [b]	OS RECIST 1.1 に基づく PFS（IRC 判定） RECIST 1.1 に基づく CBR（IRC 判定）
データカットオフ日	PFS、ORR、OS（中間）： 2015 年 5 月 22 日 OS（2 回目：最終）： 2015 年 12 月 31 日 OS（追加）： 2016 年 10 月 2 日	〔Alliance による解析〕 PFS：2016 年 4 月 11 日 ORR：2016 年 8 月 1 日 OS：2016 年 9 月 15 日 〔承認申請を目的とした再解析〕 PFS、ORR：2016 年 9 月 15 日 OS：2017 年 1 月 13 日 OS（追加）： 2017 年 7 月 1 日	ORR、CBR、PFS、OS： 2018 年 10 月 23 日

CBR：臨床的ベネフィット率、IRC：独立画像評価委員会、PFS：無増悪生存期間、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、RECIST 1.1：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン - 改訂版 version 1.1 -

a PFS 及び ORR について医師判定による結果を用いて補足的な解析を行った。

b Alliance による解析では、Alliance による打ち切りの定義を用いた医師判定による結果を解析した。承認申請を目的とした解析では、レトロスペクティブに実施した FDA による打ち切りの定義を用いた IRC 判定による結果を解析した。

2.5.4.1.1 XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

（1）試験デザイン及び方法

XL184-308 試験の試験デザイン、方法及び対象集団の詳細を 2.7.3.1.2.1 項及び 2.7.3.1.3.1 項に示した。

XL184-308 試験は、1 ライン以上の VEGFR-TKI による治療後に増悪した転移を有する進行 RCC 患者を対象に、本剤とエベロリムスを比較した第 3 相ランダム化実薬対照非盲検試験である。

対象は、VEGFR-TKI による直近の前治療薬の投与期間中又は前治療終了後 6 ヵ月以内に放射線画像診断により病勢の進行が確認された進行 RCC 患者とした。前治療の数には制限を設けず、他にサイトカイン、モノクローナル抗体（ベバシズマブなど）、PD-1 阻害剤、細胞傷害性薬剤などの抗腫瘍療法による治療歴がある場合も可とした。エベロリムス〔又はその他の TORC1/PI3K/AKT 阻害剤（テムシロリムスなど）〕又は本剤による治療歴は不可とした。

本試験の適格基準を満たした患者を、本剤 60 mg、1 日 1 回投与又はエベロリムス 10 mg 1 日 1 回投与のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けた。割付因子は、VEGFR-TKI による前治療歴数（1 ライン vs 2 ライン以上）及び MSKCC 予後リスク分類[1]に基づく予後因子数（0 vs 1 vs 2 又は 3）とした。mTOR 阻害剤であるエベロリムスは、欧米で二次治療以降の進行 RCC の治療薬として承認されており、二次治療以降の薬剤として広く使われている標準的な分子標的薬[2]であることから、本試験の対照薬と設定した。

治験薬の投与は、被験者が臨床的ベネフィットを受けていると治験責任医師又は治験分担医師により判断されている限り、許容できない毒性が認められるまで、後続の全身抗がん治療が開始されるまで、又は治験実施計画書に規定された治験薬の投与中止理由のいずれかに該当するまで継続した。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及び／又は休薬を可とした。投与群間での被験者のクロスオーバーは許容しなかった。

（2）有効性の評価方法

XL184-308 試験の有効性の評価方法の詳細を 2.7.3.1.4.1 項に示した。

腫瘍評価のための胸部／腹部／骨盤部の CT（又は MRI）を、試験参加の最初の 12 ヵ月間はランダム化から 8 週ごとに、その後は 12 週ごとに実施した。脳の MRI（又は CT）は同じスケジュールで脳転移が確認されている被験者に対してのみ実施した。骨スキャンは、骨転移が確認されている被験者に対してのみ最初の 12 ヵ月間は 16 週ごと、その後は 24 週ごとに実施した。

RECIST 1.1 に基づく腫瘍評価は、腫瘍評価の中止基準に該当するまで継続した。最後の腫瘍評価は、治験責任医師の判定で画像上の進行（PD）が確認された 8 週後（試験参加期間が 1 年を超えている場合は 12 週後）に実施することとし、PD の判定後も治験薬投与を継続する被験者については、治験薬投与を中止するまで腫瘍評価を継続した。これらの評価は、治験薬の投与、減量、中断、中止の有無にかかわらず実施することとした。また、治験薬の投与中止決定日から 30 日後の追跡調査来院以降は 8 週ごとに被験者と連絡を取り、生存状況及び後続の抗がん治療状況を調査した。

主要評価項目は IRC 判定による PFS とし、PFS は「ランダム化から RECIST 1.1 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。PFS は OS と異なり後続の治療による交絡を受けないこと、メタアナリシスで PFS と OS の相関性が認められている[3]こと、また、RCC の治療薬として承認された他の全身抗がん治療薬（スニチニブ、アキシチニブ等）の臨床試験においても主要評価項目として PFS が設定されていることから、PFS によって本剤の有効性を適切に評価できると判断し、主要評価項目に設定した。副次評価項目には全生存期間（OS）及び IRC 判定による客観的奏効率（ORR）とした。ORR は「RECIST 1.1 に基づき IRC によって最良総合効果が完全奏効（CR）又は部

分奏効（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腫瘍評価で CR 又は PR が確定した被験者の割合」と定義した。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。

（3）解析計画及び解析方法

XL184-308 試験の解析計画及び解析方法の詳細を 2.7.3.1.5.1 項に示した。

XL184-308 試験では、PFS 及び OS のいずれの評価項目についても十分な検出力が確保できるよう被験者数を設定し、予定登録被験者数は 650 例とした。PFS の評価には 259 件の PFS イベントが必要とされ、375 例で十分に評価可能と算出されたものの、OS の評価で十分な検出力を確保するためには 650 例が必要であると算出された。しかし、OS の評価に必要な被験者数で 259 件の PFS イベントが発生した時点で解析を行った場合、治験薬投与開始後早期に増悪した被験者によるイベントに偏る可能性と、PFS について長期の評価ができない可能性が考えられた。このため、少数の被験者を対象に、より長期かつ安定した PFS の観察をする目的で、PFS の主解析は、最初にランダム化された 375 例（PITT population）に 259 件以上の PFS イベントが発生し、かつ、650 例の登録が完了した後で実施することとした。OS の解析にはランダム化されたすべての被験者（ITT population）を含めることとした。

PFS の主解析は、PITT population で 247 件の PFS イベントが発生した時点で行った（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）。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エベロリムス群の PFS を比較した。層別因子にはランダム化に用いた割付因子と同じ因子を用いた。Kaplan-Meier 法を用いて各投与群の PFS の中央値及び 95%CI を推定した。ランダム化と同じ層別因子を用いた 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。

OS は、ITT population を対象とし、中間解析（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）の結果（information fraction 49%）を受け、最終被験者のランダム化から 13 ヵ月以上経過した時点で 2 回目の解析を行った（データカットオフ日：2015 年 12 月 31 日）。また、規定の死亡イベント数に到達後に追加解析を行った（データカットオフ日：2016 年 10 月 2 日）。

部分集団における有効性の差異を評価するため、PFS、ORR 及び OS について、人口統計学的特性、疾患特性及び割付因子のカテゴリに基づく部分集団解析を行った。また、前治療の VEGFR-TKI としてスニチニブ投与歴のみを有する部分集団及び前治療の VEGFR-TKI としてパゾパニブ投与歴のみを有する部分集団について事後解析を行った。

2.5.4.1.2 A031203 試験（海外第 2 相試験）

（1）試験デザイン及び方法

A031203 試験の試験デザイン、方法及び対象集団の詳細を 2.7.3.1.2.2 項及び 2.7.3.1.3.2 項に示した。

A031203 試験は、未治療の局所進行性又は転移を有する進行 RCC 患者を対象に本剤とスニチニブを比較する第 2 相ランダム化実薬対照非盲検試験である。本試験は、NCI-CTEP による Investigational New Drug application に基づいて開始され、NCI-CTEP が設立した Alliance によって実施された。本剤の製造販売会社である Exelixis 社は NCI-CTEP と共同研究開発契約を締結し、本試験の治験薬として本剤を提供した。Exelixis 社は本試験の実施には関与して

おらず、Alliance による主要評価項目の主解析時点（20[redacted]年[redacted]月）まで、本試験のデータを入手していなかった。本試験は申請を目的として実施されていなかったものの、Alliance による解析で良好な結果が得られた〔ハザード比 0.66、95%CI：0.46～0.95、p=0.012（片側ログランク検定）〕[4]ことから、Exelixis 社は Alliance と共同して、IRC による盲検下での放射線画像判定をレトロスペクティブに実施し、PFS 及び ORR の再解析を行い、本試験を欧米での承認申請用試験とした。また、本試験は医師主導の臨床試験であり、データの収集方法が一般的な企業主導治験で用いられている方法と一部異なったことから、これらの差異を軽減するために適切な措置を講じた（2.7.3.1.2.2 項参照）

対象は、RCC に対する全身抗がん治療歴がない、局所進行性（根治的な外科的手術又は放射線療法の適応とならない）又は転移を有する（米国対がん合同委員会病期分類でステージ IV に相当）進行 RCC 患者で、IMDC リスク分類で中リスク又は高リスクの患者とした。

規定したすべての適格基準を満たした被験者を 1：1 の比で本剤 60 mg 1 日 1 回投与（連日投与）又はスニチニブ 50 mg を 1 日 1 回投与（4 週間投与後 2 週間休薬の 6 週間サイクル）のいずれかにランダムに割り付け、非盲検下で投与した。スニチニブは、欧米で進行 RCC の一次治療薬として承認されており、広く使われている標準的な分子標的薬であることから、本試験の対照薬と設定した。割付因子は、ベースライン時の骨転移（あり vs なし）及び IMDC リスク分類[5]に基づくカテゴリ〔中リスク（1 又は 2 項目）vs 高リスク（3 項目以上）〕とした。

治験薬の投与は、RECIST 1.1 に基づく腫瘍評価で PD と判定されるまで、治療不耐容が認められるまで、又は被験者が同意を撤回するまで継続した。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及び／又は休薬を可とした。投与群間での被験者のクロスオーバーは許容しなかった。

（2）有効性の評価方法

A031203 試験の有効性の評価方法の詳細を 2.7.3.1.4.2 項に示した。

胸部 CT 及び腹部／骨盤部の CT（又は MRI）による腫瘍評価は 12 週ごとに実施した。脳の MRI（又は CT）は脳転移が確認されている被験者に対してのみ、骨スキャンは骨転移が確認されている被験者に対してのみ同じスケジュールで実施した。腫瘍評価は、治験薬の投与中止後も PD と判定されるまで又はランダム化から 5 年後までのいずれか早い時期まで継続した。PD 判定後は、6 ヵ月ごとに被験者を追跡し、生存状況及び二次性悪性腫瘍の発症を調査した。

主要評価項目は XL184-308 試験と同様に PFS とし、副次評価項目は OS 及び ORR とした。PFS は、ランダム化から RECIST 1.1 に基づく 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。ORR は RECIST 1.1 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腫瘍評価で CR 又は PR が確定した被験者の割合と定義した。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。

（3）解析計画及び解析方法

A031203 試験の解析計画及び解析方法の詳細を 2.7.3.1.5.2 項に示した。

PFS 及び ORR については、Alliance による解析では医師判定に基づく結果を、Exelixis 社による解析では主に IRC 判定に基づく結果を用いた。Exelixis 社による PFS の解析では、Alliance が規定した打ち切りの定義に、治験実施計画書規定外の全身抗がん治療及び腫瘍未評価（欠測）を打ち切り項目に追加した FDA が推奨する打ち切りの定義（FDA による打ち切りの定義）を用いた解析を行った。また、Exelixis 社による解析では、主要評価項目である PFS イベント数の増加を目的として、Alliance による PFS 解析のデータカットオフ日（2016 年 4 月 11 日）よりも後の 2016 年 9 月 15 日をデータカットオフ日に設定した。OS は、生存状況について厳密で体系的なデータ収集を実施していなかったため、2017 年 1 月 13 日をデータカットオフ日として、入手可能なすべての生存状況について解析を行った。さらに、2017 年 7 月 1 日までのデータを対象に追加解析を行った。

本試験では、主要評価項目である PFS に対して十分な検出力が確保できるよう被験者数を設定し、150 例の被験者を登録する計画とした。

PFS 及び ORR 解析結果の頑健性を評価するため、人口統計学的特性、疾患特性及び割付因子のカテゴリに基づく部分集団解析を行った。

以下の本試験の結果では、Exelixis 社による再解析結果を示した（Alliance による主な解析結果[4]は 2.7.6.13 項参照）。

2.5.4.1.3 Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）

（1）試験デザイン及び方法

Cabozantinib-2001 試験の試験デザイン、方法及び対象集団の詳細を 2.7.3.1.2.3 項及び 2.7.3.1.3.3 項に示した。

本試験は VEGFR-TKI による治療後に増悪した日本人進行 RCC 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価する第 2 相非盲検単群試験である。本剤の有効性及び安全性は、主として海外の検証試験である XL184-308 試験で評価し、本試験では日本人での腫瘍縮小効果及び安全性、さらに、国内と欧米で RCC の診断及び治療方針に明確な差異がないことから、XL184-308 試験成績の外挿可能性について検討することとした。このため、本試験では、XL184-308 試験と同様の患者層を対象とし、同じ用法・用量とした。

対象は、VEGFR-TKI による直近の前治療薬の投与期間中又は前治療終了後 6 ヵ月以内に放射線画像診断により病勢の進行が確認された進行 RCC 患者とした。前治療の数には制限を設けず、他にサイトカイン、モノクローナル抗体（ベバシズマブなど）、PD-1 阻害剤、細胞傷害性薬剤などの抗腫瘍療法による治療歴がある場合も可とした。エベロリムス〔又はその他の TORC1/PI3K/AKT 阻害剤（テムシロリムスなど）〕又は本剤による治療歴は不可とした。対象の選択及び除外基準は XL184-308 試験を参考に設定した。

本試験の適格基準を満たした患者に本剤 60 mg を 1 日 1 回、非盲検下で投与した。治験薬の投与は、被験者が臨床的ベネフィットを受けていると治験責任医師又は治験分担医師により判断されている限り、許容できない毒性が認められるまで、後続の全身抗がん治療が開始されるまで、又は治験実施計画書に規定された投与中止理由のいずれかに該当するまで本剤の投与を継続した。RECIST 1.1 に基づき PD と判定された後も、臨床的ベネフィットが潜在的リスクを上回ると判断された場合は、再度 PD と判定されるまで本剤の投与を継続可能と

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。

（2）有効性の評価方法

Cabozantinib-2001 試験の有効性の評価方法の詳細を 2.7.3.1.4.3 項に示した。

XL184-308 試験と同様の手順を用い、腫瘍評価のための胸部／腹部／骨盤部の CT（又は MRI）を、試験参加の最初の 12 ヵ月間は投与開始日から 8 週ごとに、その後は 12 週ごとに実施した。脳の MRI（又は CT）は同じスケジュールで脳転移が確認されている被験者に対してのみ実施した。骨スキャンは、骨転移が確認されている被験者に対してのみ最初の 12 ヵ月間は 16 週ごと、その後は 24 週ごとに実施した。RECIST 1.1 に基づく腫瘍評価は、腫瘍評価の中止基準に該当するまで継続した。また、治験薬の最終投与から 30 日後の追跡調査来院以降は 8 週ごとに被験者と連絡を取り、生存状況及び後続の抗がん治療状況を調査した。

主要評価項目は RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による ORR とした。細胞傷害性抗がん剤の臨床試験において、特に第 2 相試験では、腫瘍のサイズ縮小は一定の臨床的ベネフィットであるとの考えに基づき、ORR が主要評価項目として一般的に使用されてきた。XL184-308 試験においても、本剤群では、エベロリムス群と比較して統計学的に有意な PFS（主要評価項目）及び OS の改善に加え、ORR でも統計学的に有意な改善が得られており、本試験の主要評価項目として妥当と判断した。副次評価項目は IRC 判定による臨床的ベネフィット率（CBR）、IRC 判定による PFS 及び OS とした。CBR は「RECIST 1.1 に基づく最良総合効果が CR、PR 又は SD と判定された被験者の割合」と定義した。

（3）解析計画及び解析方法

Cabozantinib-2001 試験の解析計画及び解析方法の詳細を 2.7.3.1.5.3 項に示した。

本試験の予定登録被験者数は約 35 例とした。XL184-308 試験で、IRC 判定による ORR が本剤群で 17%（95%CI：13%～22%）、エベロリムス群で 3%（95%CI：2%～6%）であったことから、ORR の想定値を 17%、閾値奏効率を 3%とした。有意水準を片側 5%とした二項検定において検出力を 80%確保するためには 32 例が必要であり、脱落率を 10%と仮定して、約 35 例の被験者を本試験に組み入れる計画とした。

本試験では、最終被験者が 2 回目の腫瘍評価を終了した時点で、1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者集団（FAS）を対象にすべての有効性の解析を行った（データカットオフ日：2018 年 10 月 23 日）。有効性の副次的な解析には、FAS のうち、ベースライン時に測定可能病変を有し、ベースライン後に 1 回以上腫瘍評価を受けたすべての被験者集団（Response-evaluable analysis set）を用いた。また、ORR について、人口統計学的特性、疾患特性及び前治療のカテゴリに基づく部分集団解析を行った。

2.5.4.2 全有効性試験の結果

臨床的有効性の評価に用いた 3 試験の主な試験結果を表 2.5.4.2-1 に要約した。以下に試験ごとの結果を示す。

表 2.5.4.2-1　有効性評価に用いた 3 試験の主な試験結果

試験番号	XL184-308 試験	A031203 試験	Cabozantinib-2001 試験
有効性解析対象被験者	PITT population：375 例（本剤群：187 例、エベロリムス群：188 例） ITT population：658 例（本剤群：330 例、エベロリムス群：328 例）	ITT population：157 例（本剤群：79 例、スニチニブ群：78 例）	FAS：35 例
主要評価項目	RECIST 1.1 に基づく PFS（IRC 判定）	RECIST 1.1 に基づく PFS（IRC 判定）	RECIST 1.1 に基づく ORR（IRC 判定）
データカットオフ日	PFS、ORR、OS（中間）： 2015 年 5 月 22 日 OS（2 回目：最終）： 2015 年 12 月 31 日 OS（追加）： 2016 年 10 月 2 日	PFS、ORR： 2016 年 9 月 15 日 OS： 2017 年 1 月 13 日 OS（追加）： 2017 年 7 月 1 日	ORR、CBR、PFS、OS： 2018 年 10 月 23 日
PFS（中央値）（RECIST 1.1 に基づく IRC 判定）	PITT population 本剤群：7.4 ヵ月、 エベロリムス群：3.8 ヵ月 HR：0.59〔95%CI：0.46～0.76、p<0.001（両側層別ログランク検定）〕	本剤群：8.6 ヵ月、 スニチニブ群：5.3 ヵ月 HR：0.48〔95%CI：0.31～0.74、p=0.0008（両側層別ログランク検定）〕	NE （95%CI：7.4 ヵ月～NE）
ORR（RECIST 1.1 に基づく IRC 判定）	ITT population 本剤群：17%、 エベロリムス群：3%、 p<0.001（非層別カイ二乗検定）	本剤群：20%、 スニチニブ群：9%、 p=0.0406（両側層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）	20% （90%CI：9.8%～34.3%）
OS（中央値）	ITT population （最終）本剤群：21.4 ヵ月、 エベロリムス群：16.5 ヵ月 HR：0.67〔95%CI：0.53～0.83、p=0.0003（両側層別ログランク検定）〕 （追加）本剤群：21.4 ヵ月、 エベロリムス群：17.1 ヵ月 HR：0.70〔95%CI：0.58～0.85、p=0.0002（両側層別ログランク検定）〕	本剤群：30.3 ヵ月、 スニチニブ群：21.0 ヵ月 HR：0.74〔95%CI：0.47～1.14、p=0.1700（両側層別ログランク検定）〕 （追加）本剤群：26.6 ヵ月、 スニチニブ群：21.2 ヵ月 HR：0.80（95%CI：0.53～1.21）	NE
CBR	－	－	85.7% （95%CI：69.7%～95.2%）

CBR：臨床的ベネフィット率、FAS：full analysis set、HR：ハザード比、IRC：独立画像評価委員会、ITT：intent-to-treat、NE=not estimable、PITT：primary endpoint intent-to-treat、PFS：無増悪生存期間、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、RECIST 1.1：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン - 改訂版 version 1.1 -
－評価せず

2.5.4.2.1 XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

（1）被験者の内訳

XL184-308 試験の被験者の内訳の詳細を 2.7.3.3.1.1（1）項に示した。

XL184-308 試験では、1 ライン以上の VEGFR-TKI による前治療歴のある進行 RCC 患者を登録した。計 658 例（本剤群 330 例、エベロリムス群 328 例）がランダム化され、治験薬投与前に試験を中止したエベロリムス群の 5 例を除く、計 653 例（本剤群 330 例、エベロリムス群 323 例）に治験薬が投与された。PFS の主解析時点（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）で治験薬の投与を継続していた被験者は、エベロリムス群（20%）と比較して本剤群（40%）が多かった。本剤群が多かった主な理由としては、PD 及び臨床的増悪により治験薬

の投与を中止した被験者の割合がエベロリムス群で高かったことが考えられた。その他の中止理由は本剤群とエベロリムス群で同様であり、有害事象（病勢の進行に関連する有害事象を除く）により治験薬投与を中止した被験者の割合はいずれも低かった（いずれも 10%未満）。投与期間の中央値（Safety population）は本剤群で 32 週、エベロリムス群で 19 週であり、本剤群の方が長かった。

ランダム化された 658 例を ITT population とした。ITT population のうち、最初にランダム化された 375 例（本剤群 187 例、エベロリムス群 188 例）を PITT population として、PFS の主解析を行った。

（2）被験者背景

XL184-308 試験の被験者背景の詳細を 2.7.3.3.1.2（1）、2.7.3.3.1.3（1）及び 2.7.3.3.1.4（1）項に示した。

XL184-308 試験は非盲検試験であるが、ランダム化されており、ITT population の人口統計学的特性、疾患特性及び前治療歴は、投与群間に偏りはみられなかった。MSKCC 予後リスク分類では全カテゴリの被験者が登録された（両投与群で、低リスクが約 46%、中リスクが約 42%、高リスクが約 13%）。各投与群の被験者の 80%超がステージ IV で、約 30%が 2 剤以上の前治療歴を有していた。主な転移病変部位は、両投与群とも肺、リンパ節、肝臓及び骨であった。前治療はスニチニブの投与を受けた被験者が最も多く（約 60%）、約 5%の被験者が抗 PD-1 抗体薬、抗 PD-L1/L2 抗体薬の投与を受けていた。各投与群の約 15%が MET 高発現であった。

PITT population の被験者背景も ITT population と同様であった。

（3）有効性の結果

1）PFS（主要評価項目）

XL184-308 試験の PFS の結果の詳細を 2.7.3.3.2.1（1）項に示した。

主要評価項目である IRC 判定による PFS の主解析（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）の結果を表 2.5.4.2-2 に示した。エベロリムス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。層別因子で調整したハザード比は 0.59〔95%CI：0.46～0.76、p<0.001（両側層別ログランク検定）〕であり、PD 又は死亡のリスクが 41%減少した。Kaplan-Meier 法により推定された PFS の中央値は本剤群で 7.4 ヵ月、エベロリムス群で 3.8 ヵ月であり、中央値の差は 3.6 ヵ月と推定された。Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存率を推定した結果、6 ヵ月無増悪生存率は本剤群で 55%、エベロリムス群で 34%と推定され、12 ヵ月無増悪生存率は本剤群で 29%、エベロリムス群で 15%と推定された。

主要評価項目とした PFS は、治療の割付について盲検化された IRC が判定した評価であること、医師判定による PFS などの一連の感度分析でも主解析と同様の結果であったことから、主解析の頑健性が示されたと考える。また、PFS の延長は、他の臨床的ベネフィットの傾向（SRE の既往がある被験者における SRE 発現率の低下、赤血球輸血の頻度低下など）によって裏付けられた（2.7.6.12.2.3（3）項参照）。

表 2.5.4.2-2 PFS（IRC 判定）（XL184-308 試験：PITT population）

	Cabozantinib N=187	Everolimus N=188
Number (%) of Subjects		
Censored	66 (35)	62 (33)
Event	121 (65)	126 (67)
Death	8 (4.3)	13 (6.9)
Documented progression	113 (60)	113 (60)
Duration of progression-free survival (months)		
Median (95%CI) [a]	7.4 (5.6, 9.1)	3.8 (3.7, 5.4)
p-value (stratified log-rank test)[b]	<0.001	
Hazard ratio (95%CI; stratified)[c]	0.59 (0.46, 0.76)	
Landmark estimates	Cabozantinib N=187	Everolimus N=188
6 months	55%	34%
12 months	29%	15%
18 months	20%	NE
24 months	NE	NE

Abbreviations: CI=confidence interval; IRC=independent radiology committee, NE=not estimable; PFS=progression-free survival; PITT=primary endpoint intent-to-treat.
a Median is based on Kaplan-Meier estimates.
b Stratification factors were prior VEGFR-targeting TKI therapy (1 vs 2 or more) and Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic criteria (0 vs 1 vs 2 or 3).
c Estimated using the Cox proportional hazard model adjusted for stratification factors. HR<1 indicates PFS in favor of cabozantinib.
Source: 表 2.7.3.3-12

2）OS

XL184-308 試験の OS の結果の詳細を 2.7.3.3.2.2（1）項に示した。

ITT population で実施した OS の最終解析時点（データカットオフ日：2015 年 12 月 31 日）では、OS の中央値は本剤群で 21.4 ヵ月、エベロリムス群で 16.5 ヵ月であり、エベロリムス群と比較して本剤群で統計学的に有意な OS の延長が認められた〔ハザード比：0.67、95%CI：0.53～0.83、p=0.0003（両側層別ログランク検定）〕。また、追加解析（データカットオフ日：2016 年 10 月 2 日）でも同様の結果が得られた。

OS は、治験責任医師や IRC による解釈の影響を受けない客観的な評価項目であるが、PFS と異なり、一般的にクロスオーバーの有無や後治療の影響を受ける。本試験では投与群間のクロスオーバーは許容しなかったため、クロスオーバーによる OS の解析結果への影響はなかった。病勢進行後の後治療は、エベロリムス群の方が本剤群と比較して放射線療法以外の全身療法（本剤群 50%、エベロリムス群 55%）又は外照射療法（本剤群 18%、エベロリムス群 23%）を受けた被験者が多かった。特に、エベロリムス群では本剤群と比べて VEGFR-TKI の投与を受けた被験者が多く（本剤群 24%、エベロリムス群 47%）、本剤群では市販されているエベロリムスの投与を受けた被験者が多かった（本剤群 29%、エベロリムス群 4.6%）。したがって、本剤群では後続の治療を受けた被験者が対照群よりも少なく、本剤群の有意な OS 延長は、後治療によってもたらされたものではないことが示唆された。

3）ORR

XL184-308 試験の ORR の結果の詳細を 2.7.3.3.2.3（1）項に示した。

ITT population で実施した IRC 判定による ORR（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）もエベロリムス群と比較して本剤群の方が統計学的に有意に高かった（本剤群：17%、エベロリムス群：3%、非層別カイ二乗検定で p<0.001）。層別検定でも同様の結果が得られた。客観的奏効はすべて PR であった。最良総合効果が PD であった被験者の割合がエベロリムス群と比較して本剤群で低かったことから、本試験の対象集団では本剤による治療に対して抵抗性を示す患者の割合が低いことが示唆された。ベースライン後に標的病変の腫瘍サイズの縮小が認められた被験者の割合はエベロリムス群（48%）と比較して、本剤群（75%）で高かった。

以上より、全身治療歴のある進行 RCC 患者を対象とした XL184-308 試験では、IRC 判定による PFS、OS 及び ORR いずれも、エベロリムスと比較して本剤で統計学的に有意な差が認められた。

2.5.4.2.2 A031203 試験（海外第 2 相試験）

（1）被験者の内訳

A031203 試験の被験者の内訳の詳細を 2.7.3.3.1.1（2）項に示した。

A031203 試験では、未治療の局所進行性又は転移を有する進行 RCC 患者を登録した。計 157 例（本剤群 79 例及びスニチニブ群 78 例）がランダム化され、治験薬投与前に試験を中止した本剤群の 1 例及びスニチニブ群の 6 例を除く、計 150 例（本剤群 78 例及びスニチニブ群 72 例）に治験薬が投与された。PFS の主解析時点（データカットオフ日：2016 年 9 月 15 日）で治験薬の投与を継続していた被験者は、スニチニブ群（3%）と比較して本剤群（13%）が多かった。治験薬投与中止の主な理由は両群とも病勢の進行及び有害事象で、同意を撤回した被験者が本剤群と比較してスニチニブ群で多かった。投与期間の中央値（Safety population）は、本剤群で 6.5 ヵ月、スニチニブ群で 3.1 ヵ月であり、本剤群の方が長かった。

ランダム化された 157 例（本剤群 79 例及びスニチニブ群 78 例）を ITT population として有効性の解析を行った。

（2）被験者背景

A031203 試験の被験者背景の詳細を 2.7.3.3.1.2（2）、2.7.3.3.1.3（2）及び 2.7.3.3.1.4（2）項に示した。

A031203 試験は非盲検試験であるが、ランダム化されており、ITT population の被験者背景は、投与群間で偏りはみられなかった。A031203 試験の人口統計学的特性及び疾患特性は XL184-308 試験の結果と概ね同様であった。各投与群とも、IMDC リスク分類で中リスク及び高リスク分類の RCC 患者はそれぞれ 81%及び 19%であった。主な転移病変部位は、肺及びリンパ節（いずれも被験者の 50%以上）、骨転移（約 39%）であった。約 40%の被験者が MET 高発現であった。なお、VEGFR 及び AXL の発現量については評価を実施していない。

（3）有効性の結果

1）PFS（主要評価項目）

A031203 試験の PFS の結果の詳細を 2.7.3.3.2.1（2）項に示した。

主要評価項目である、FDA による打ち切りの定義を用いた IRC 判定による PFS について解析した結果（データカットオフ日：2016 年 9 月 15 日）を表 2.5.4.2-3 に示した。スニチニブ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、層別因子で調整したハザード比は 0.48〔95%CI：0.31～0.74、p=0.0008（両側層別ログランク検定）〕であり、PD 又は死亡のリスクが 52%減少した。Kaplan-Meier 法により推定された PFS の中央値は本剤群で 8.6 ヵ月、スニチニブ群で 5.3 ヵ月であり、中央値の差は 3.3 ヵ月と推定された。Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存率を推定した結果、各評価時点の無増悪生存率はスニチニブ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 43.1%、スニチニブ群で 21.1%と推定された。

主要評価項目とした PFS は、治療の割付について盲検化された IRC が判定した評価であること、主解析とは異なる手法を用いて補足的に行った解析及び感度分析でも主解析と同様の結果であったことから、主解析の頑健性が示されたと考える。また、最初に実施された Alliance による解析で、Alliance による打ち切りの定義を用いた医師判定による PFS について、ログランク検定（有意水準：片側 12%、検出力：85%）により本剤群とスニチニブ群を比較した結果、ハザード比は 0.66〔95%CI：0.46～0.95、p=0.012（ログランク検定）〕であった[4]。この検定における p 値は両側検定の p=0.024 に相当し、上述の FDA による打ち切りの定義を用いた IRC 判定による PFS の両側検定での p 値も p=0.0008 であったことから、本試験の結果は第 3 相試験における一般的な有意水準（$p<0.05$）を満たすものであり、本剤の有効性を示すエビデンスと考えられる。

表 2.5.4.2-3　PFS（IRC 判定及び FDA による打ち切りの定義を用いた解析）
（A031203 試験：ITT population）

	Cabozantinib N=79	Sunitinib N=78
Number (%) of subjects		
Censored	36 (46)	29 (37)
Event	43 (54)	49 (63)
Death	3 (4)	6 (8)
Documented progression	40 (51)	43 (55)
Duration of progression free survival (months)[a]		
Median (95%CI)	8.6 (6.8, 14.0)	5.3 (3.0, 8.2)
2-sided log-rank p-value: stratified[b]	0.0008	
Hazard ratio (95%CI); stratified[b,c]	0.48 (0.31, 0.74)	

Landmark Estimates (% of subjects event-free)	Cabozantinib N=79	Sunitinib N=78
3 months	79.7	64.2
6 months	63.1	41.5
12 months	43.1	21.1
18 months	31.4	8.0
21 months	28.7	5.4

Abbreviations: CI=confidence interval; FDA=Food and Drug Administration; IMDC=International Metastatic RCC Database Consortium; IRC=Independent Radiology Committee; ITT=intent-to-treat; IxRS=interactive voice/web response system; PFS=progression-free survival.
FDA-recommended censoring rules are described in Section 2.7.3.1.5.2（3）1）
a Median is based on Kaplan-Meier survival estimates.
b Stratification factors per IxRS comprise IMDC risk categories (intermediate risk, poor risk) and bone metastasis (yes, no).
c Estimated using the Cox proportional hazard model adjusted for stratification factors per IxRS. Hazard ratio <1 indicates PFS in favor of cabozantinib.
Source: 表 2.7.3.3-14

2）OS

A031203 試験の OS の結果の詳細を 2.7.3.3.2.2（2）項に示した。

ITT population で実施した OS（副次評価項目）の最終解析（データカットオフ日：2017 年 1 月 13 日）では、OS の中央値は本剤群で 30.3 ヵ月、スニチニブ群で 21.0 ヵ月であり、OS の中央値の差は 9.3 ヵ月と推定された。ただし、データが不完全であるため、OS の中央値付近で打ち切りが著明に多くみられたことから、本結果は慎重に解釈すべきである。層別因子で調整したハザード比は 0.74〔95%CI：0.47～1.14、p=0.1700（両側層別ログランク検定）〕であった。OS 追跡調査期間の中央値は 28.9 ヵ月であった。その後に実施された追加解析（データカットオフ日：2017 年 7 月 1 日）でも同様の結果であった。

OS は、治験責任医師や IRC による解釈の影響を受けない客観的な評価項目であるが、PFS と異なり、一般的にクロスオーバーの有無や後治療の影響を受ける。本試験では投与群間のクロスオーバーは許容しなかったため、クロスオーバーによる OS の解析結果への影響はなかった。病勢進行後の後治療は、非放射線の全身抗がん剤治療を受けた被験者の割合は両群で同程度（本剤群 57%、スニチニブ群 58%）であり、OS に対する後治療の影響は両群間で違いはないと考えられた。

3）ORR

A031203 試験の ORR の結果の詳細を 2.7.3.3.2.3（2）項に示した。

IRC 判定による ORR（副次評価項目）は、スニチニブ群と比較して本剤群の方が高く、投与群間の差は 11.3%であった〔本剤群：20%、スニチニブ群：9%、p=0.0406（両側層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）〕。最良総合効果が PD であった被験者の割合はスニチニブ群（29%）と比較して本剤群（18%）で低く、ランダム化から客観的奏効までの期間の中央値は、スニチニブ群（5.78 ヵ月）と比較して本剤群（4.91 ヵ月）で短かった。ベースライン後に標的病変の腫瘍サイズの縮小が認められた被験者の割合は、スニチニブ群（50%）と比較して本剤群（80%）で高かった。

以上より、全身治療歴のない進行 RCC 患者を対象とした A031203 試験では、IRC 判定による PFS でスニチニブと比較して本剤で統計学的に有意な差が認められ、さらにスニチニブと比較して本剤で OS の延長及び高い ORR が認められた。

2.5.4.2.3 Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）

（1）被験者の内訳

Cabozantinib-2001 試験の被験者の内訳の詳細を 2.7.3.3.1.1（3）項に示した。

35 例が本試験に登録され、治験薬が投与された。データカットオフ時点（2018 年 10 月 23 日）で 35 例中 24 例（68.6%）が本剤の投与を継続していた。投与中止の主な理由は PD（5 例）及び有害事象（2 例）であった。投与期間の中央値は 27 週であった。

本剤の投与を受けた 35 例すべてを FAS に含めた。このうち、ベースライン後の腫瘍評価結果がない 1 例を除いた 34 例を response-evaluable analysis set に含めた。

（2）被験者背景

Cabozantinib-2001 試験の被験者背景の詳細を 2.7.3.3.1.2（3）、2.7.3.3.1.3（3）及び 2.7.3.3.1.4（3）項に示した。

Cabozantinib-2001 試験の人口統計学的特性及び疾患特性は XL184-308 試験の結果と概ね同様であった。MSKCC 予後リスク分類では全カテゴリの被験者が登録された（低リスクが約 31%、中リスクが約 54%、高リスクが約 14%）。すべての被験者がステージ IV で、主な転移病変部位は、肺、リンパ節、肝臓及び骨であった。約 30%が 2 剤以上の前治療歴を有しており、前治療はスニチニブの投与を受けた被験者が最も多かった（約 70%）。また、抗 PD-1 抗体薬及び抗 PD-L1/L2 抗体薬の投与を受けた被験者の割合（約 40%）が、XL184-308 試験（約 5%）よりも高かった。

（3）有効性の結果

1）ORR（主要評価項目）

Cabozantinib-2001 試験の ORR の結果の詳細を 2.7.3.3.2.3（3）項に示した。

主要評価項目である IRC 判定による ORR の主解析（データカットオフ日：2018 年 10 月 23 日）の結果を表 2.5.4.2-4 に示した。ORR は 20.0%（90%CI：9.8%～34.3%）で、90%CI の下限値は事前に規定した閾値である 3%を超えていた。客観的奏効はすべて PR であった。最

良総合効果が PD であった被験者の割合は低く（11.4%）、XL184-308 試験（12%）と同程度であった。ほとんどの被験者（32 例中 29 例）で、ベースライン後に腫瘍サイズの縮小が認められた。Response-evaluable analysis set を用いた ORR の副解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.5.4.2-4　RECIST 1.1 に基づく腫瘍縮小効果（IRC 判定）
（Cabozantinib-2001 試験：FAS）

	Overall N=35
Best overall response, n (%)	
Confirmed complete response (CR)	0
Confirmed partial response (PR)	7 (20.0)
Stable disease (SD)*	23 (65.7)
Progressive disease (PD)	4 (11.4)
Not evaluable	0
Missing	1 (2.9)
Objective response rate (ORR)	
n (%)	7 (20.0)
90%CI	(9.783, 34.305)

Abbreviations: CI=confidence interval; FAS=full analysis set; IRC=independent radiology committee; RECICT 1.1=Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1.
*: Include 1 subject whose best overall response was Non-CR/Non-PD
Source: 表 2.7.3.3-22

2）CBR

Cabozantinib-2001 試験の CBR の結果の詳細を 2.7.6.14.2.3（2）1）項に示した。

IRC 判定に基づく CBR は 85.7%（95%CI：69.7%～95.2%）と高かった。

3）PFS

Cabozantinib-2001 試験の PFS の結果の詳細を 2.7.3.3.2.1（3）項に示した。

IRC 判定に基づく PFS の中央値は未達であり、95%CI の下限は 7.4 ヵ月、上限は推定不能であった。6 ヵ月無増悪生存率は 72.3%（95%CI：53.3%～84.6%）であり、XL184-308 試験（55%）よりも高かった。

4）OS

Cabozantinib-2001 試験の OS の結果の詳細を 2.7.3.3.2.2（3）項に示した。

データカットオフ時点（2018 年 10 月 23 日）までの死亡イベント数は 3 件で、OS の中央値は未達であった。

以上より、全身治療歴のある日本人進行 RCC 患者を対象とした Cabozantinib-2001 試験で、XL184-308 試験と同等の高い ORR が認められ、日本人患者における有効性が確認された。