（2）一次治療薬としての有効性

A031203 試験では、全身治療歴のない進行 RCC 患者において、FDA による打ち切りの定義を用いた IRC 判定による PFS 及び ORR をレトロスペクティブに評価した結果、標準的治療薬と比較して統計学的に有意な PFS の延長及び ORR の改善を示した。OS についても一定の意義のある有効性を示したことから、本剤はこれらの患者に対して臨床的ベネフィットを有し、新規の治療選択肢になり得ると考える。

本剤は、標準的治療薬であるスニチニブに対して統計学的有意に PFS の延長を示した。

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、スニチニブ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。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。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、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、Cox の比例ハザードモデル及びログランク検定（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）であった。この検定における p 値は両側検定の p=0.024 に相当し、本結果は第 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、本剤の一次治療薬としての有効性を示すエビデンスと考える。

本剤は、標準的治療薬であるスニチニブに対して OS を延長した。

スニチニブ群と比較して、本剤群で OS の延長が認められた〔最終解析時、ハザード比：0.74、95%CI：0.47～1.14、p=0.1700（両側層別ログランク検定）〕。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。本剤は、スニチニブ群と比較して統計学的に有意な OS の延長を示さなかったが、ハザード比が 1 未満であったことは OS の改善に一定の意義を示したと考える。

本剤は、標準的治療薬であるスニチニブに対して高い ORR を示した。

IRC 判定による ORR は、スニチニブ群と比較して本剤群が 2 倍以上高かった〔本剤群：20%、スニチニブ群：9%、p=0.0406（両側層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）〕。

本剤は、部分集団によらず一貫した有効性を示した。

IRC 判定による PFS について、各投与群 20 例以上のすべての部分集団で、スニチニブ群と比較して本剤群で良好な結果（ハザード比：1 未満）が示され、全集団の結果と一致した。

A031203 試験にはリスク分類で低リスク群の患者は登録されなかったが、中・高リスク分類の両カテゴリーの患者において本剤の有効性が認められた。また、肝臓転移の有無別の部分集団解析は行われなかったが、骨転移を有する患者において本剤の有効性が認められた。

OS 及び IRC 判定による ORR の部分集団解析でも同様の結果が得られた。

（3）日本人患者における有効性

Cabozantinib-2001 試験では、全身治療歴のある日本人進行 RCC 患者において、XL184-308 試験と同等の ORR を示した。また、全リスク分類の RCC 患者及びその他の部分集団で、患者数が少ないため解釈に限界があるものの、XL184-308 試験と同様に、概ね一貫したベネフィットを示した。

本剤は、全身治療歴のある日本人進行 RCC 患者において高い ORR を示した。

IRC 判定に基づく ORR は 20.0%（90%CI：9.8%～34.3%）と高く、IRC により最良総合効果が PD と判定された患者の割合は 11.4%であった。標的病変の腫瘍サイズ変化の評価が可能であった 32 例中 29 例（90.6%）で腫瘍が縮小した。これらの結果は、XL184-308 試験と同様であり、また、ORR は治験実施計画書で規定した ORR 想定値（17%）及び閾値奏効率（3%）を上回っており、日本人 RCC 患者において高い腫瘍縮小効果が得られたと考える。

なお、IRC 判定に基づく CBR は 85.7%（95%CI：69.7%～95.2%）と高く、PFS の中央値は未達で、6 ヵ月無増悪生存率は 72.3%（95%CI：53.3%～84.6%）であり、XL184-308 試験の結果（55%）と比較して高かった。

本剤は、全身治療歴のある日本人進行 RCC 患者において、部分集団によらず一貫した有効性を示した。

IRC 判定による ORR の部分集団解析では、患者数が少ないため解釈に限界があるが、ほとんどの部分集団で全集団の結果と一致した。リスク分類別では、全リスク分類の患者において本剤の良好な有効性が認められ、前治療についても種類・数に関係なく本剤の良好な有効性が認められた。また、転移臓器についても、肺や肝臓転移を有する患者で本剤の有効性が認められた。

以上のとおり、全身治療歴のある日本人進行 RCC 患者を対象とした Cabozantinib-2001 試験において、日本人における有効性が確認され、XL184-308 試験の本剤群と類似した結果が得られた。

2.5.6.2.2 ベネフィットの結論

XL184-308 試験の結果から、全身治療歴のある全リスク分類の進行 RCC 患者に対する本剤の有効性が示された。また、A031203 試験の結果から、全身治療歴のない中・高リスク分類の進行 RCC 患者に対する本剤の有効性が示された。A031203 試験には、低リスク分類の RCC 患者が登録されなかったが、中・高リスク分類の患者で有効性が示されており、XL184-308 試験で示されたスニチニブによる治療歴のある患者層における本剤の有効性を踏まえると、中・高リスク分類の RCC 患者においてスニチニブを対照薬として示された本剤の有効性は、低リスク分類の RCC 患者においてもスニチニブと同等以上の有効性を有すると推察された。二次治療以降については、標準的治療薬を対照とした検証試験で、全リスク分類において一

貫した同様の有効性を示したのは本剤のみであることは、リスク分類による制限なしで本剤が治療選択肢となり得ることを示唆している。

また、前治療ラインの数やレジメンに関係なく本剤の有効性が示された。この結果は、非臨床試験で示された治療耐性獲得腫瘍に対する本剤の VGEFR/MET/AXL 阻害作用に基づく抗腫瘍効果（2.6.2.6 項参照）によって支持される。したがって、本剤は既承認薬に対して治療抵抗性となった患者層に広く有用であると考えられる。さらに、未治療の患者層でも既承認薬に対する自然耐性がみられることが問題視されており、そのような患者層においても本剤による治療のベネフィットが得られることが示唆された。

さらに、予後不良の一因である骨転移や肝臓転移を有する RCC 患者に対する本剤の有効性が示された。この結果は、非臨床試験で示された骨転移モデルにおける抗腫瘍効果、骨保護効果（2.6.2.2.4 項参照）、並びに肝臓転移抑制効果（2.6.2.2.4.8 項参照）によって支持される。

欧米では、本剤は、XL184-308 試験成績に基づき RCC の二次治療以降の治療薬として 2016 年に承認され、続いて、A031203 試験成績に基づく効能追加申請により一次治療の治療薬として米国では 2017 年に、EU では 2018 年に承認された。米国では一次治療についてもリスク分類の縛りなく承認された。進行 RCC に対する治療薬として、一次治療及び二次治療以降を対象に承認された薬剤は本剤のみであり、単剤レジメンで治療ラインによらず幅広く承認されたことは、本剤が RCC 治療薬として大きなベネフィットを有していることを示している。

国内では、Cabozantinib-2001 試験において、全身治療歴のある日本人進行 RCC 患者における有効性が確認され、XL184-308 試験の本剤群と類似した結果が得られた。XL184-308 試験及び Cabozantinib-2001 試験の薬物動態の解析結果から、同一用法・用量の規定で本剤の投与を受けた非日本人及び日本人の RCC 患者における薬物動態は類似していた（2.5.3.3.1 項参照）。また、RCC の組織型診断、ステージ分類及び治療方針に関して、国内外で差異はほとんどないため（2.5.1.3.1 項及び 2.5.1.3.3 項参照）、外因性民族的要因が本剤の有効性の評価に影響を与える可能性は低いと考えられる。XL184-308 試験における民族的要因についても、有効性（PFS、OS、ORR）の部分集団解析において一貫した有効性が示されていることから、RCC 患者に対する本剤の治療において、考慮すべき民族的要因はないと考えられ、日本人患者に XL184-308 試験成績を外挿することは可能と考える。したがって、全身治療歴のある日本人進行 RCC 患者においても、海外と同様に、リスク分類によらず、本剤の臨床的ベネフィットが得られると考える。

また、XL184-308 試験及び A031203 試験成績から海外では前治療ラインの数・レジメン及びリスク分類によらず本剤の有効性が示されたこと、全身治療歴を有する RCC 患者において 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、また、前述のとおり、RCC 患者に対する本剤の治療において考慮すべき民族的要因はないと考えられることから、全身治療歴のない日本人 RCC 患者を対象とした臨床試験は実施していないが、A031203 試験成績を全身治療歴のない日本人 RCC 患者へ外挿することは可能と考えられる。

以上より、海外と同様に、治療ライン及びリスク分類によらず、日本人進行 RCC 患者において、本剤の臨床的ベネフィットが得られると考える。

2.5.6.3 リスク

本剤の安全性は、主に、海外の RCC 患者を対象とした XL184-308 試験（海外第 3 相試験）及び A031203 試験（海外第 2 相試験）、日本人 RCC 患者を対象とした Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）、並びに日本人固形がん患者を対象とした XL184-014 試験（国内第 1 相試験）の結果に基づき検討した。

2.5.6.3.1 安全性の結果及びリスクの考察

（1）二次治療以降の治療薬としての安全性

XL184-308 試験では、安全性の最終解析時点（データカットオフ日：2016 年 10 月 2 日）で、ほぼすべての患者（本剤群 100%、エベロリムス群 99.7%）に有害事象が発現した。本剤群の主な有害事象（発現割合が 20%以上）は、下痢、疲労、悪心、食欲減退、PPES、高血圧、嘔吐、体重減少、便秘、味覚異常、甲状腺機能低下症、咳嗽、口内炎、発声障害、背部痛、呼吸困難、貧血及び粘膜の炎症であった。エベロリムス群と比較して本剤群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、下痢、疲労、悪心、食欲減退、PPES、高血圧、嘔吐、体重減少、味覚異常、甲状腺機能低下症、発声障害、AST 増加、ALT 増加及び低マグネシウム血症であった。

Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は、エベロリムス群（61%）よりも本剤群（71%）で高く、発現割合が 5%以上であった有害事象は、本剤群では、高血圧、下痢、疲労、PPES 及び貧血で、エベロリムス群では、貧血、疲労及び高血糖であった。

治験薬の最終投与後 30 日以内での病勢の進行以外の理由による死亡（本剤群 2.7%、エベロリムス群 3.7%、以下同順）、その他の重篤な有害事象（49%、48%）、治験薬の投与中止に至った有害事象（病勢の進行に関連する有害事象を除く）（15%、12%）の発現割合には両群で大きな違いはなかった。本剤との因果関係が否定できないと判断された主な重篤な有害事象は、下痢、肺塞栓症、疲労及び低ナトリウム血症であった。

本剤投与に伴う有害事象は、概ね減量・休薬と支持療法で管理された。

（2）一次治療薬としての安全性

A031203 試験では、安全性の解析時点（データカットオフ日：2016 年 9 月 15 日）で、ほぼすべての患者（本剤群 96%、スニチニブ群 99%、以下同順）に有害事象が発現した。本剤群の主な有害事象（発現割合が 20%以上）は、下痢、高血圧、疲労、AST 増加、ALT 増加、食欲減退、PPES、味覚異常、血小板数減少、口内炎、貧血、悪心、体重減少、消化不良、血中クレアチニン増加、低リン酸血症、甲状腺機能低下症、嘔吐、浮動性めまい、発声障害、低マグネシウム血症及び高血糖であった。スニチニブ群と比較して本剤群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、AST 増加、ALT 増加、高血圧、発声障害、下痢、甲状腺機能低下症、食欲減退、体重減少、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、味覚異常、皮膚乾燥、低マグネシウム血症、消化不良及び塞栓症であった。これらの Grade 3 以上の事象の発現割合には投与群間で大きな違いはなかった。

Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は両群で同程度（68%、65%）であり、Grade 3 又は Grade 4 で発現割合が 5.0%以上であった有害事象（solicited AEs 及び unsolicited AEs）は、本剤群では高血圧、下痢、低ナトリウム血症、低リン酸血症、PPES、塞栓症、疲労、ALT 増

加、食欲減退、低血圧、疼痛、口内炎及び失神であった。スニチニブ群では、高血圧、疲労、下痢、血小板数減少、低ナトリウム血症、低リン酸血症、口内炎、呼吸困難、リンパ球数減少及び高血糖であった。

治験薬の最終投与後 30 日以内での死亡は、本剤群ではスニチニブ群よりも低く（5%、11%）、治験薬の最終投与後 30 日の翌日以降の死亡は両群で同程度（44%、49%）であった。治験薬の最終投与後 30 日の翌日以降の死亡の多くは病勢の進行に起因するものであった。重篤な有害事象の発現割合は両群で同程度（49%、51%）であり、本剤との因果関係が否定できないと判断された主な重篤な有害事象は、高血圧、下痢、PPES 及び塞栓症であった。治験薬の投与中止に至った有害事象（病勢の進行に関連する有害事象を含む）の発現割合も両群で同程度（21%、22%）であった。

本剤投与に伴う有害事象は、概ね減量・休薬と支持療法で管理された。

（3）日本人患者における安全性

Cabozantinib-2001 試験では、安全性の解析時点（データカットオフ日：2018 年 10 月 23 日）で、すべての患者に有害事象が発現し、主な有害事象（発現割合が 20%以上）は、PPES、下痢、高血圧、蛋白尿、口内炎、味覚異常、肝機能異常、AST 増加、食欲減退、倦怠感、体重減少、ALT 増加、便秘及び発熱であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 68.6%で、このうち発現割合が 5.0%以上であった有害事象は、高血圧、PPES、下痢、蛋白尿、肝機能異常、食欲減退、疲労、リパーゼ増加、高カルシウム血症及び腎細胞癌であった。データカットオフ時点までに 3 例が死亡したが、このうち、本剤の最終投与後 30 日以内での死亡は 1 例で、病勢の進行に起因することから、本剤との因果関係は否定された。他の 2 例も病勢の進行に起因する死亡であった。重篤な有害事象の発現割合は 25.7%であり、本剤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は、胆嚢炎、肺炎及び膵酵素増加であった。治験薬の投与中止に至った有害事象（病勢の進行に関連する有害事象を除く）の発現割合は 5.7%と低かった。

Cabozantinib-2001 試験での平均 1 日用量の中央値は 26 mg（用量強度の中央値は 43%）で、有害事象により減量した患者は 85.7%、休薬した患者は 77.1%であった。Cabozantinib-2001 試験では多くの患者で用量調整が必要となったが、有害事象により本剤の投与を中止した患者は少なく、また、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は、投与期間に違いはあるものの、XL184-308 試験及び A031203 試験と大きな違いはなかった。したがって、本剤投与に伴う有害事象は、概ね用量調整と支持療法で管理されたと考える。

2.5.6.3.2 臨床的に重要な有害事象の管理

VEGFR-TKI 等の類薬との関連が認められており、重篤な転帰に至る可能性がある事象又は継続的なモニタリングが必要と判断される事象を臨床的に重要な有害事象とした。

RCC 患者を対象とした XL184-308 試験、A031203 試験又は Cabozantinib-2001 試験で、消化管穿孔・瘻孔、出血（Grade 3 以上）、血栓塞栓症、高血圧、創傷治癒合併症、顎骨壊死、蛋白尿を含む腎障害及び肝障害等の臨床的に重要な有害事象が認められた。RPLS は、いずれの試験でも発現しなかったが、本剤を用いた他の臨床試験や市販後の使用経験ではまれに発

現している（発現割合は 0.5%未満）こと及び他の VEGF シグナル伝達経路阻害薬の重要な有害事象として知られていることから、本剤投与後に RPLS が発現する可能性は否定できない。

これらのリスクを最小限に抑えるためには、有害事象の発現をモニタリングし、適切に用量を調整する必要がある。また、患者における既知の危険因子についての評価も重要である。消化管穿孔・瘻孔に対しては、本剤の投与にあたって腫瘍の消化管浸潤や消化管の炎症、過去の消化管手術の既往、再発性の下痢、放射線治療歴等既知の潜在的危険因子について確認が必要である。重度の出血の危険因子として、主要血管への腫瘍の浸潤があるため、病巣の解剖学的部位の確認が必要である。直近の静脈又は動脈血栓塞栓症の既往は、血栓塞栓症に対する既知の危険因子である。静脈又は動脈塞栓症の既往を有する患者に対しては、本剤投与にあたって注意が必要である。本剤は創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置の前には本剤の投与を中断することが望ましい。本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があるので、本剤の投与前に口腔内の診察を行い、侵襲的な歯科処置はできる限りすませておくことが望ましい。高血圧、蛋白尿を含む腎障害及び肝障害は、日常の診察や臨床検査によってモニタリング可能であり、適切な用量調整を行うことが重要である。

以上を踏まえ、本剤の添付文書では、高血圧、蛋白尿、創傷治癒、顎骨壊死に関しては「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起する。消化管穿孔・瘻孔、出血、血栓塞栓症、高血圧、RPLS に関しては「重大な副作用」として、下痢及び PPES は「その他の副作用（10%以上）」として注意喚起する。また、消化管穿孔・瘻孔、出血、血栓塞栓症、高血圧に関しては「特定の背景を有する患者に関する注意」としても注意喚起する。

2.5.6.3.3 リスクの結論

XL184-308 試験及び A031203 試験において、本剤の安全性は他の VEGFR-TKI と同様であり、特段の懸念はなかった。これらの試験で本剤投与に伴って発現した有害事象は、概ね用量調整（減量・休薬）及び支持療法で管理可能であった。また、これらの試験間での本剤群の安全性の結果は同様であり、治療ラインによる本剤の安全性プロファイルの違いはないと考える。

Cabozantinib-2001 試験及び XL184-014 試験に基づく日本人患者の安全性の結果は、XL184-308 試験及び A031203 試験の結果と大きな違いはないと考えられる。非日本人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象も認められたが、これらは適切なモニタリング、用量調整及び支持療法により管理可能であった。したがって、日本人患者において臨床的に問題となる新たな安全性上の懸念は認められず、日本人患者の安全性プロファイルは非日本人患者の安全性プロファイルと同様であると考える。

また、一般的に一次治療の患者の方が二次治療以降の患者よりも臓器機能や全身状態が保たれていると想定されること、XL184-308 試験及び A031203 試験では治療ラインの違いによる安全性プロファイルに違いがなかったこと、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から、一次治療の日本人 RCC 患者においても、安全性に懸念はないと考えられる。

以上から、日本人の進行 RCC 患者においても治療ラインによらず、用量調整及び支持療法等により、本剤のリスクは管理可能であると考える。

本剤投与に伴うリスクについては、情報提供及び注意喚起を行うために、添付文書の「使用上の注意」に記載するとともに、適正使用ガイドを作成し、医療従事者に配布することで管理する。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

スニチニブ及びエベロリムスに対する本剤の優越性は、VEGFR に加えて MET と AXL を阻害する本剤の新規作用機序を反映したものであると考えられる。ただし、両試験ともに、本剤の PFS の改善は腫瘍における MET の発現量に関係なく観察された。進行 RCC に対する二次治療以降のレジメンで、OS、PFS、ORR の 3 つの重要な評価項目をすべて改善し、各リスク分類の患者部分集団において、一貫した有効性を示したのは本剤のみである。また、一次治療及び二次治療以降を対象とする臨床試験において、治療ラインによらず有効性が示されたのは本剤のみである。さらに、予後不良の一因である骨転移や肝臓転移を有する RCC 患者で有効性が示された。特に骨転移を有する患者におけるハザード比は、これらの転移がみられない患者におけるハザード比と比較して優れており、既承認薬では示されなかった良好な結果である。また、本剤投与により、骨吸収マーカーである I 型コラーゲン C 末端架橋テロペプチド（CTx）の低下及び骨形成マーカーである骨型アルカリフォスファターゼ（BSAP）の一過性の上昇がみられたが、この反応はエベロリムス群においてはみられていない。これは、本剤が腫瘍細胞による骨破壊の抑制作用を有していることを示唆しており、特に骨転移を有する RCC 患者に対して良好な治療選択肢となると考えられる[3]。これらの頑健な有効性の結果により、RCC 治療における本剤の幅広いベネフィットが示された。

日本人患者においても、Cabozantinib-2001 試験を用いて検討された XL184-308 試験の外挿可能性に基づき、海外と同様に、治療ライン及びリスク分類によらず、本剤の臨床的ベネフィットが得られると考える。また、これらの結果が単剤レジメンで達成されたのは、安全性の観点からも特筆すべき点である。

本剤のリスクに関しては、XL184-308 試験及び A031203 試験で対照薬として設定した標準的治療薬と同様に、減量・休薬で概ね管理可能であった。また、日本人患者の安全性プロファイルは、非日本人患者の安全性プロファイルと同様であり、非日本人と比較して日本人で発現割合が高かった有害事象も適切なモニタリング、用量調整及び支持療法により管理可能であり、日本人において臨床的に問題となる安全上の懸念はないと考える。

以上より、本剤の臨床的ベネフィットはそのリスクを大きく上回っていると結論できる。

XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験のいずれにおいても、本剤の開始用量は 60 mg であり、有害事象の管理のため 2 段階（40 及び 20 mg）の減量を可能とした。用量調整に対応するために、販売する本剤の錠剤の含量は 60 及び 20 mg とする予定である。

結論

申請適応症である「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に対して様々な治療の試みがなされてきたが、患者の大半は治療の過程で病勢進行をきたし、結果的に死亡に至る。国内外ともに、既存の治療選択肢が存在するものの、薬剤耐性の問題、骨転移や肝臓転移を有する患者に対して有効な薬剤が乏しいといった臨床上の課題が存在する。特に、骨転移について

は予後不良と関連があるだけではなく、疼痛や病的骨折により患者本人及び介護者へ精神的・身体的な負担を与えることもあり、有効性が期待できる治療薬の登場が強く望まれている。

本剤は、米国及びEU等において、未治療又はVEGFR-TKIによる治療歴のあるRCC患者に対する治療薬として既に承認されており、日本においても本剤による治療機会を提供することが求められている。

これまでRCCの治療薬として承認された薬剤には、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、パゾパニブ等のVEGFR阻害作用を有する薬剤が複数存在する。一方、本剤はVEGFRに加えてMET及びAXLを阻害する作用も有しており、腫瘍の増殖・生存・血管新生・浸潤・転移に関与する主要なシグナル伝達を同時に阻害する、新規作用機序を有する薬剤である。

本剤は、XL184-308試験において、二次治療以降の治療薬としてエベロリムスと比較して前治療の数やレジメンに関係なく高い有効性を示し、A031203試験において、一次治療薬としてスニチニブに対して優位な有効性を示した。したがって、本剤は、進行RCC患者を対象とした臨床試験において、未治療又は既治療の別なく、標準的治療薬を対照に有効性を示した初めての薬剤となる。また、いずれのリスク分類においても一貫した有効性が期待でき、さらに、薬剤耐性を有する患者及び予後不良に関連する骨転移や肝臓転移を有する患者においても有効性が期待できると考える。これらの優れたベネフィットが「単剤レジメン」によって達成できた点についても、安全性の管理の観点から好ましいと考える。

これらのベネフィットは、Cabozantinib-2001試験を用いて検討されたXL184-308試験の外挿可能性に基づき、非日本人患者と同様に日本人患者においても示されると考える。リスクについても、用量調整及び支持療法により管理可能である。

以上、本剤は、60 mg 1日1回、経口投与の推奨用法・用量で、日本人に対して良好なベネフィット・リスクのプロファイルを示したことから、申請効能・効果である「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」患者の治療において、標準的治療に位置づけられる臨床的に意義のある新規作用機序の抗悪性腫瘍剤であると判断した。また、現状の治療における課題に応える本剤は、新たな治療選択肢として貢献すると考える。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.6.6 参考文献

[1] Axitinib [Inlyta®] CDER Medical Review 2012. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202324Orig1s000MedR.pdf（添付なし）

[2] 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.

[3] Escudier B, Powles T, Motzer RJ, Olencki T, Arén Frontera O, Oudard S, et al. Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR Trial. J Clin Oncol. 2018;36(8):765-72.

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.5 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.2.3 参考文献に記載

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

2.5.3.6 参考文献に記載

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.6 参考文献に記載

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.5.9 参考文献に記載

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載