2.7.2.3.1.6 薬物排泄の特徴

マスバランス試験（XL184-012）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、合計 81.09%の放射能が投与後 48 日目までに尿糞中から回収された。

2.7.2.3.2 薬物動態に対する内因性要因の影響

2.7.2.3.2.1 日本人及び外国人における薬物動態の比較

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、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（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。一方、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。このことから、同一用法用量の規定で本剤の投与を受けた外国人 RCC 患者と日本人 RCC 患者の Week 9 における血漿中カボザンチニブ濃度には大きな差異がないことが示された。

2.7.2.3.2.2 肝及び腎機能障害

肝又は腎機能障害を有する患者における本剤単回投与時のカボザンチニブの薬物動態を検討するため、臨床薬理試験 2 試験を実施した。

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_{∞} が健康成人と比べてそれぞれ 81%及び 63%高かった。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、軽度及び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影響を受けなかった。重度の肝機能障害及び腎機能障害患者を対象としたカボザンチニブの薬物動態の評価は行っていない。

2.7.2.3.2.3 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。

XL184-308 試験では、RCC 患者に本剤 60 mg を 1 日 1 回投与した。被験者には投与前の 2 時間と投与後の 1 時間にわたり絶食させた。前回の夕方の投与後約 8 時間以上経過した Day 29 及び Day 57 の投与前に、薬物動態評価用の血液検体を採取した。治験実施計画書に従い、1 日量 40 mg 又は 20 mg への用量減量が許可された。

XL184-020 試験では、外国人健康成人に、空腹時に本剤 20 mg、40 mg 又は 60 mg 錠を単回投与し、薬物動態評価用の血液検体を投与前と投与後 504 時間にわたる 20 回の時点で採取した。本解析に使用できた 381 例（RCC 患者 318 例、健康成人 63 例）の計 1779 の測定可能だったカボザンチニブ濃度のうち、基準とする回数の投与を実際に受けた 345 例（RCC 患者 282 例及び健康成人被験者 63 例）から収集したデータを用いて、本解析を実施した。

健康成人被験者を対象としたXL184-020試験のデータを用いてベースモデルの構築を開始し、続いてRCC患者を対象としたXL184-308試験のデータが入手可能になった時点でモデルを更新した。年齢、性別、人種、ベースラインのBMI、ベースラインのヘモグロビン値、ベースラインの総ビリルビン値、ベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ値、ベースラインの血清アルブミン値、ベースラインのクレアチニンクリアランス値及び患者集団の種類（健康成人またはRCC患者）など、選択した共変量の影響を評価した。

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、カボザンチニブの薬物動態を十分に説明することができた。

検討した共変量の中から、CL/Fに対する性別及び人種（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CL/Fが21%低く、アジア人被験者は白人被験者と比べてCL/Fが27%低かった。白人女性及びアジア人男性におけるパラメータ（C_{min}、C_{max}及びAUC_{24}）の推定値を、本解析の結果に基づく白人男性対照群での値と比較した結果を表2.7.2.3-1に示す。アジア人（n=21）及び女性（n=101）は統計学的に有意ではあったものの、白人女性及びアジア人男性と白人男性との差は大きくなかった。さらに、この解析に含まれていたアジア人女性は少数（n=3）であったが、これらの3例のアジア人女性の個々のみかけのクリアランス及びAUCの値は、他のすべての被験者から得られた値の範囲内に収まっていた。

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、V_zは約319 L、定常状態のCL/Fは約2.2 L/hと推定された。CL/Fの被験者間変動（CV%）は46%と推定された。

表2.7.2.3-1 性別（女性）及び人種（アジア人）に関する定常状態における薬物動態パラメータの推定値並びに白人男性対照に対するパラメータ推定値の比

種類	基準条件	比較条件	
	白人男性	白人女性	アジア人男性
定常状態のC_{min} (ng/mL)	654.5	852.4	933.3
定常状態のC_{max} (ng/mL)	905.4	1105.1	1186.4
定常状態のAUC_{24} (h*ng/mL)	18195.8	22994.0	24948.2
基準に対するC_{min}の比 (90%CI)	1	1.30 (1.19, 1.41)	1.43 (1.16, 1.78)
基準に対するC_{max}の比 (90%CI)	1	1.22 (1.14, 1.30)	1.31 (1.12, 1.57)
基準に対するAUC_{24}の比 (90%CI)	1	1.26 (1.17, 1.36)	1.37 (1.14, 1.68)

注：定常状態での曝露量の測定値は、本剤60 mg錠の1日1回投与後の最終的な共変量モデルに基づいてシミュレーションしたものである。

Source: XL184-308.PopPK.001(5.3.3.5-1), Table 13

2.7.2.3.3 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

2.7.2.3.3.1 薬物相互作用

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値が最小であったCYP2C8への臨床での阻害作用を検討するためにXL184-008試験を実施した。CYP2C8の基質であるロシグリタゾンについて、カボザンチニブ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。したがって、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。

In vitro 試験において、カボザンチニブはCYP3A4代謝の基質となることが示唆されている。XL184-007 試験において、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、カボザンチニブのクリアランスが低下し、カボザンチニブの曝露量が増加した（AUC 増加率の範囲：34%～38%）。また XL184-006 試験において、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、カボザンチニブの曝露量が減少した（AUC 減少率の範囲：76%～77%）。したがって、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、本剤服用中の患者において有効性の低下又は安全性の悪化の懸念がある。ただし、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。

XL184-018 試験において、エソメプラソール 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。したがって、本剤は PPI など、胃内 pH を上昇させる薬剤と併用しても、臨床的に重要な薬物相互作用が生じるリスクは低いことが示唆された。

2.7.2.3.3.2 食事の影響

XL184-004 試験において、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 試験は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、本試験成績を基に海外第 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ことから、臨床においても本剤は空腹時に投与することが推奨される。

2.7.2.3.4 曝露－反応解析（PFS）

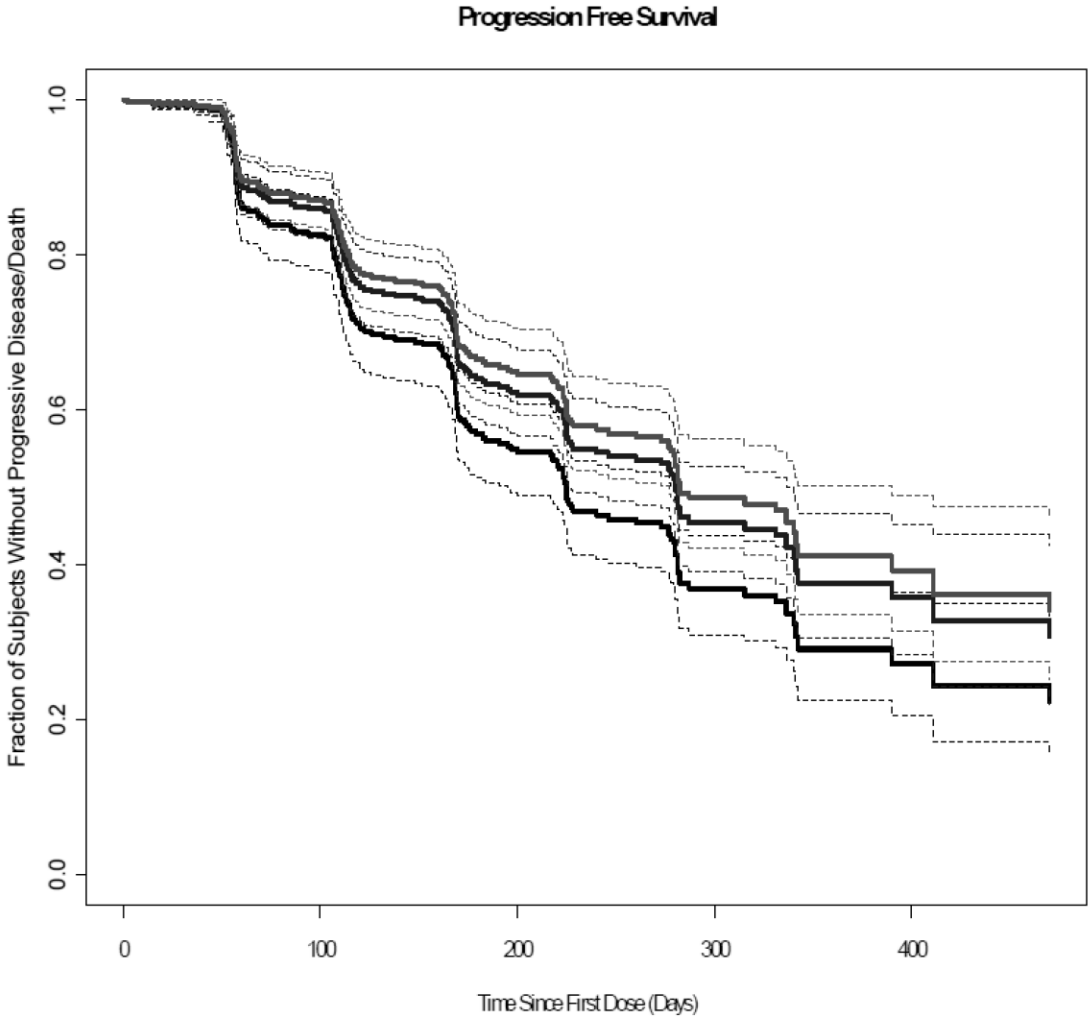
様々なカボザンチニブの曝露指標を用いた事前の検討の結果、評価時点から 3 週間前の血漿中カボザンチニブ濃度の推定値の平均値が最もよく PFS ハザード比を説明しかつ唯一の統計学的に有意な指標であった。評価 3 週間前の血漿中カボザンチニブ濃度平均値と PFS の関係を E_{max} モデルを用いて評価した。

E_{max} モデルでは評価 3 週間前の血漿中カボザンチニブ濃度が 50～3000 ng/mL の範囲において、一定間隔で EC_{50} 値を設定して適切な EC_{50} 値を探索した。線形モデルと比較して E_{max} モデルの方が統計学的に有意な推定モデルを得た。E_{max} モデルでは 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、E_{max} 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時の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。定常状態時の血漿中カボザンチニブ濃度値を 25、375 及び 1125 ng/mL としたときの PFS に対する推定ハザード比を表 2.7.2.3-2 に示した。曝露量が高くなるにつれて、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かった（図 2.7.2.3-1）。母集団薬物動態解析によりクリアランスの CV%は 46%と

推定されており、定常状態の血漿中濃度が比較的高い、カボザンチニブのクリアランスの低い患者の実際の治療においては減量により適切な用量となる可能性があるが、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は損なわれないと考えられた。

図 2.7.2.3-1 各カボザンチニブ血漿中濃度値において推定された PFS に対する生存曲線



黒: 375 ng/mL; 青: 750 ng/mL ; 赤: 1125 ng/mL にカボザンチニブ濃度を設定した場合
破線は 95%CI
Source: XL184-308.ER.001(5.3.3.5-2), Figure 12

表 2.7.2.3-2　各カボザンチニブ血漿中濃度値における PFS に対する推定ハザード比

対照: 25 ng/mL[a]	ハザード比	95%CI 下限	95%CI 上限
375 ng/mL	0.22	0.16	0.31
750 ng/mL	0.18	0.12	0.25
1125 ng/mL	0.16	0.11	0.24
対照: 375 ng/mL	ハザード比	95%CI 下限	95%CI 上限
375 ng/mL	1.00	1.00	1.00
750 ng/mL	0.79	0.75	0.83
1125 ng/mL	0.72	0.67	0.77
対照: 1125 ng/mL	ハザード比	95%CI 下限	95%CI 上限
375 ng/mL	1.39	1.29	1.49
750 ng/mL	1.10	1.07	1.12
1125 ng/mL	1.00	1.00	1.00

a: EC_{20}に相当するため対照として設定した。
Source: XL184-308.ER.001(5.3.3.5-2), Table 14

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 参考文献

該当なし。

目次

略号一覧表 4
2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験 5
2.7.3.1.2 試験デザイン及び方法 7
2.7.3.1.3 対象集団 9
2.7.3.1.4 有効性の評価項目 12
2.7.3.1.5 有効性の解析 15
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.3.2.1 XL184-308 試験（海外第 3 相試験） 24
2.7.3.2.2 A031203 試験（海外第 2 相試験） 24
2.7.3.2.3 Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験） 25
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.3.3.1 試験対象集団 26
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 39
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 57
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 71
2.7.3.4.1 開始用量 71
2.7.3.4.2 減量及び休薬 74
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 75
2.7.3.5.1 曝露状況 75
2.7.3.5.2 PFS 76
2.7.3.5.3 OS 76
2.7.3.5.4 奏効期間 77
2.7.3.6 参考文献 77
2.7.3.7 付録 79
2.7.3.7.1 部分集団解析の結果 79

表

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性の評価に用いた臨床試験の概要 6
表 2.7.3.1-2 相違点及び軽減措置 9
表 2.7.3.1-3 XL184-308 試験の主な選択基準 10
表 2.7.3.1-4 A031203 試験の主な選択基準 11
表 2.7.3.1-5 Cabozantinib-2001 試験の主な選択基準 11
表 2.7.3.1-6 有効性評価に用いた 3 試験の主な評価項目 12

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳（PFS の主解析時） （XL184-308 試験：ITT population 及び PITT population） 27
表 2.7.3.3-2 被験者の内訳（A031203 試験：ITT population） 28
表 2.7.3.3-3 被験者の内訳 （Cabozantinib-2001 試験：All Subjects Enrolled into the Treatment Period） 29
表 2.7.3.3-4 ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性 （XL184-308 試験：ITT population 及び PITT population） 30
表 2.7.3.3-5 ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性（A031203 試験:ITT population） 32
表 2.7.3.3-6 ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性 （Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set） 33
表 2.7.3.3-7 ベースライン時の疾患特性 （XL184-308 試験：ITT population 及び PITT population） 34
表 2.7.3.3-8 ベースライン時の疾患特性（A031203 試験：ITT population） 35
表 2.7.3.3-9 ベースライン時の疾患特性 （Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set） 36
表 2.7.3.3-10 主な前治療歴（XL184-308 試験：ITT population 及び PITT population） 37
表 2.7.3.3-11 主な前治療歴（Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set） 39
表 2.7.3.3-12 PFS（IRC 判定）（XL184-308 試験：PITT population） 41
表 2.7.3.3-13 主解析及び感度分析による PFS（XL184-308 試験） 42
表 2.7.3.3-14 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） 44
表 2.7.3.3-15 PFS（異なる PFS イベント及び打ち切りの定義を用いた解析）（A031203 試験：ITT population） 45
表 2.7.3.3-16 PFS（IRC 判定）（Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set） 47
表 2.7.3.3-17 OS（XL184-308 試験：ITT population） 48
表 2.7.3.3-18 OS（A031203 試験：ITT population） 50
表 2.7.3.3-19 OS（Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set） 51
表 2.7.3.3-20 RECIST 1.1 に基づく腫瘍縮小効果（IRC 判定） （XL184-308 試験：ITT population） 52
表 2.7.3.3-21 RECIST 1.1 に基づく腫瘍縮小効果（IRC 判定）（A031203 試験：ITT population） 54
表 2.7.3.3-22 RECIST 1.1 に基づく腫瘍縮小効果（IRC 判定） （Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set） 56
表 2.7.3.3-23 部分集団別の IRC 判定による ORR （Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set） 70
表 2.7.3.7-1 PFS の部分集団解析結果（IRC 判定）（XL184-308 試験：PITT population 及び ITT population） 80
表 2.7.3.7-2 PFS の部分集団解析結果（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） 84

表 2.7.3.7-3　OS の部分集団解析結果（XL184-308 試験：ITT population） 85
表 2.7.3.7-4　OS の部分集団解析結果（A031203 試験：ITT population） 87

図

図 2.7.3.3-1　Kaplan-Meier 無増悪生存曲線（IRC 判定）（XL184-308 試験：PITT population） 40
図 2.7.3.3-2　Kaplan-Meier 無増悪生存曲線　（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） 43
図 2.7.3.3-3　Kaplan-Meier 無増悪生存曲線（IRC 判定）（Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set） 46
図 2.7.3.3-4　Kaplan-Meier 生存曲線（XL184-308 試験：ITT population） 48
図 2.7.3.3-5　Kaplan-Meier 生存曲線（A031203 試験：ITT population） 49
図 2.7.3.3-6　Kaplan-Meier 生存曲線（Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set） 51
図 2.7.3.3-7　腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率（IRC 判定）　（XL184-308 試験：ITT population） 52
図 2.7.3.3-8　腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率（IRC 判定）　（A031203 試験：ITT population） 55
図 2.7.3.3-9　腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率（IRC 判定）（Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set） 56
図 2.7.3.3-10　部分集団別の IRC 判定による PFS のフォレストプロット　（XL184-308 試験：PITT population） 58
図 2.7.3.3-11　部分集団別の IRC 判定による PFS のフォレストプロット　（FDA による打ち切りの定義を用いた解析）（A031203 試験：ITT population） 63
図 2.7.3.3-12　部分集団別の OS のフォレストプロット（XL184-308 試験：ITT population） 64
図 2.7.3.3-13　部分集団別の OS のフォレストプロット（A031203 試験：ITT population） 68

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
AJCC	米国対がん合同委員会
Alliance	Alliance for Clinical Trials in Oncology
CBR	臨床的ベネフィット率
CI	信頼区間
CR	完全奏効
CRPC	去勢抵抗性前立腺癌
CT	コンピュータ断層撮影
CTCAE	有害事象共通用語規準
CTEP	がん治療評価プログラム
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EQ-5D-5L	EuroQol Health questionnaire instrument
FAS	full analysis set
FDA	米国食品医薬品局
FKSI-19	Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney-Symptom Index 19
HR	ハザード比
HRQOL	健康関連 QOL
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
IRC	独立画像評価委員会
ITT	intent-to-treat
KPS	Karnofsky Performance Status
LLN	基準値下限
MET	肝細胞増殖因子受容体
MRI	磁気共鳴画像法
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MTD	最大耐量
NCI	米国国立がん研究所
NPACT	治験実施計画書に規定されていない抗がん治療
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)
PFS	無増悪生存期間
PITT	primary endpoint intent-to-treat
PR	部分奏効
RCC	腎細胞癌
RDT	ランダム化治療中止
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RP2D	第 2 相試験での推奨用量
SD	安定
SRE	骨関連事象
ULN	基準値上限
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
XL184	本剤の開発コード

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験

本申請におけるカボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）の臨床的有効性の評価では、全身治療歴のある進行腎細胞癌（RCC）患者を対象とした海外第 3 相試験（XL184-308 試験）及び全身治療歴のない進行 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、全身治療歴のある進行 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。

XL184-308 試験は、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（VEGFR-TKI）による治療後に増悪した、転移を有する進行 RCC 患者を対象として、本剤とエベロリムスを比較したランダム化実薬対照非盲検試験であり、本試験成績に基づき、欧米で RCC の二次治療薬として承認を得ている。

A031203 試験は、全身治療歴のない、局所進行性又は転移を有する RCC 患者を対象として、本剤とスニチニブを比較したランダム化実薬対照非盲検試験であり、本試験成績に基づき、欧米で RCC の一次治療薬として承認を得ている。

Cabozantinib-2001 試験は VEGFR-TKI による治療後に増悪した、日本人進行 RCC 患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価した非盲検単群試験であり、本申請時点で実施中である。

RCC に対する有効性の主要な根拠は XL184-308 試験及び A031203 試験であるが、日本人での有効性の検討を目的に XL184-308 試験と同様の背景の患者集団を対象とし、同じ用法・用量を用いて実施した Cabozantinib-2001 試験の結果を有効性評価に含めた。

本申請の臨床的有効性の評価に用いた試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す。

なお、各試験のデザイン、評価項目及び評価基準が異なることから、臨床的有効性の評価ではデータを併合せず、試験ごとに検討した。

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性の評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 施設 実施地域	実施状況	試験デザイン 対象疾患	有効性の評価項目	用法・用量 投与期間	有効性評価例数	添付資料番号 資料区分
XL184-308 173 施設 海外（米国、カナダ、欧州、アジア太平洋地域他、全 25 ヵ国）	完了	第 3 相、ランダム化、非盲検、実薬対照 VEGFR-TKI による治療後に増悪した、転移を有する進行 RCC	主要評価項目： · PFS（IRC 判定） 副次評価項目： · OS · ORR（IRC 判定）	本剤 60 mg 又はエベロリムス 10 mg を 1 日 1 回経口投与。 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、又は規定の投与中止理由のいずれかに該当するまで治験薬の投与を継続した。	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）	5.3.5.1-1 評価
A031203 77 施設 米国	完了	第 2 相、ランダム化、非盲検、実薬対照 全身治療歴のない、局所進行性又は転移を有する RCC	主要評価項目： · PFS[a] 副次評価項目： · OS · ORR[a]	6 週間を 1 サイクルとし、本剤 60 mg を 1 日 1 回、連日で経口投与する又はスニチニブ 50 mg を 4 週間 1 日 1 回経口投与し、2 週間休薬する。 PD 判定まで、治療不耐容となるまで、又は同意撤回まで治験薬の投与を継続した。	ITT population： 157 例（本剤群 79 例、スニチニブ群 78 例）	5.3.5.1-2 評価
Cabozantinib-2001 19 施設 日本	実施中	第 2 相、非盲検、単群 VEGFR-TKI による治療後に増悪した、日本人進行 RCC	主要評価項目： · ORR（IRC 判定） 副次評価項目： · CBR（IRC 判定） · PFS（IRC 判定） · OS	本剤 60 mg を 1 日 1 回経口投与。 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、又は規定の投与中止理由のいずれかに該当するまで治験薬の投与を継続した。	FAS： 35 例 Response-evaluable analysis set： 34 例	5.3.5.2-1 評価

CBR：臨床的ベネフィット率、FAS：full analysis set、IRC：独立画像評価委員会、ITT：intent-to-treat、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PD：進行、PFS：無増悪生存期間、PITT：primary endpoint intent-to-treat、RCC：腎細胞癌、VEGFR-TKI：血管内皮細胞増殖因子受容体型チロシンキナーゼ阻害剤

a 医師判定によるデータを用いた解析後に、IRC による画像判定をレトロスペクティブに行った。IRC 判定によるデータを用いて再解析を行った。

2.7.3.1.2 試験デザイン及び方法

2.7.3.1.2.1 XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

本試験は、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。4 地域（主な組入れ地域である北米及び欧州に加え、アジア太平洋／オーストラリア及び中南米）の 25 ヵ国、173 施設で被験者を登録した。主要評価項目は独立画像評価委員会（IRC）判定による無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は全生存期間（OS）及び IRC 判定による客観的奏効率（ORR）とした。

本試験では、PFS 及び OS のいずれの評価項目に対しても十分な検出力が確保できるよう被験者数を設定し、650 例の被験者を登録する計画とした。最初にランダム化された 375 例の被験者で 259 件以上の PFS イベントが発生した時点で PFS の主解析を行い、同時点に OS の中間解析及び ORR の解析を行う計画とした。また、規定の死亡イベント数（408 例）が発生した時点で OS の最終解析を行う計画とした。

すべての適格基準を満たした被験者を、1：1 で本剤 60 mg（遊離塩基重量、以下同様）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ランダムに割り付け、非盲検下で投与した。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 Memorial Sloan Kettering Cancer Center（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。

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治験薬の投与を継続した。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。

治験薬の投与中止決定日から 30 日後の追跡調査来院まではスケジュールに従って規定の評価を行った。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。なお、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）[2]に基づく腫瘍評価を、腫瘍評価の中止基準に該当するまで継続した。

2.7.3.1.2.2 A031203 試験（海外第 2 相試験）

本試験は、全身治療歴のない、局所進行性又は転移を有する RCC 患者を対象に本剤とスニチニブを比較した第 2 相ランダム化実薬対照非盲検試験である。米国の 77 施設で被験者を登録した。

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）による Investigational New Drug application に基づいて開始され、NCI-CTEP の出資を受けて Alliance for Clinical Trials in Oncology（Alliance）によって実施された。本剤の製造者である Exelixis 社は NCI-CTEP と共同研究開発契約を締結し、本試験の被験薬として本剤を提供した。Exelixis 社は本試験の実施に関与しておらず、Alliance による主要評価項目の主な解析時点（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なかったものの、Alliance による解析で良好な結果が得られた[3]ことから、Exelixis 社は Alliance と共同して、本試験のデータを入手し、事後評価を行い欧米での承認申請に用いた。Exelixis 社による事後評価には、IRC による盲検下でのレトロスペクティブな放射線画像判定の実施、抽出データにおける原データの確認、統計解析計画書の作成、総括報告書の作成が含まれる。

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。相違点及び採用した軽減措置を表 2.7.3.1-2 に示した。

主要評価項目は PFS、副次評価項目は OS 及び ORR であった。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。PFS については、Alliance 及び Exelixis 社による解析で異なる打ち切りの定義を用いた。各打ち切りの定義を 2.7.3.1.5.2（3）1）項に示した。

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。

すべての適格基準を満たした被験者を 1：1 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。割付因子は、ベースライン時の骨転移（あり vs なし）及び International Metastatic RCC Database Consortium（IMDC）リスク分類[4]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）〕であった。

RECIST 1.1 に基づく腫瘍評価で進行（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、治験薬の投与を継続した。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。また、後続の抗がん治療状況を記録することとした。

治験薬の初回投与後 Cycle 3 までは最低 2 週ごと、以降は追跡調査来院まで 6 週ごとに規定の評価を行った。RECIST 1.1 に基づく腫瘍評価は 12 週ごとに実施し、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方まで継続した。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することとし、被験者が死亡するまで、又はランダム化から 5 年後までのいずれか早い方まで調査を継続した。

表 2.7.3.1-2 相違点及び軽減措置

データ収集方法	軽減措置
治験薬投与のデータは、暦日付ではなく 6 週間の投与サイクルに基づく累積曝露量として収集した。したがって、用量変更日及び用量変更理由は入手されていない。 また、有害事象発現時の治験薬に対する処置（投与中止を含む）の実施日は記録していない。	より多くの患者集団を対象に実施した XL184-308 試験での該当するデータと比較した。 選定された施設（35 施設：被験者 63 名）で治験薬の割付、最終投与日及び投与中止理由について、Exelixis 社及び Alliance の監視下でレトロスペクティブに確認した結果を示した。さらに、Alliance による結果について、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の叙述を入手可能なすべてのデータとともに示した。
Alliance による打ち切りの定義では、後続の抗がん治療の実施又は放射線画像による腫瘍評価の欠測を打ち切り理由に含めなかった（2.7.3.1.5.2（3）1）項参照）。	PFS 及び ORR について、Alliance による打ち切りの定義に加え、FDA による打ち切りの定義に基づく解析を行った。 さらに、IRC 判定による結果を用いて PFS 及び ORR の解析をレトロスペクティブに行った。また、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（2.7.3.1.5.2（3）1）項参照）。
生存状況について、頻回で体系的なデータ収集は実施しなかった。治験実施計画書では、追跡調査の間隔を規定した。	OS のデータカットオフ日（2016 年 9 月 15 日）以降の 2017 年 1 月 13 日を追加の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。

FDA：米国食品医薬品局、IRC：独立画像評価委員会、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間

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

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。主要評価項目は RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による ORR、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。

本試験では、XL184-308 試験での IRC 判定による ORR の結果に基づき被験者数を設定し、約 35 例を登録する計画とした。

すべての適格基準を満たした被験者に本剤 60 mg を 1 日 1 回、非盲検下で投与した。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治験責任医師又は治験分担医師により判断された場合は本剤の投与を継続した。ただし、再度 PD と判定された場合には、その時点で本剤の投与を中止した。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。

本剤の最終投与から 30 日後の追跡調査来院まではスケジュールに従って規定の評価を行った。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。なお、RECIST 1.1 に基づく腫瘍評価及び健康関連 QOL 評価を、腫瘍評価の中止基準に該当するまで継続した。

2.7.3.1.3 対象集団

2.7.3.1.3.1 XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

主な選択基準を表 2.7.3.1-3 に示した。

本試験では、1 ライン以上の VEGFR-TKI による前治療歴を有する RCC 患者を登録した。なお、原疾患については、病勢の進行が確認されている、又は VEGFR-TKI の投与を 4 週間以上受け、最終投与後 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ていることとした。すべての選択・除外基準は 2.7.6.12.1.3 項に示した。

表 2.7.3.1-3　XL184-308 試験の主な選択基準

基準	説明
RCC の診断	組織学的又は細胞学的に淡明細胞を含む RCC と診断されている
病期（増悪の規定）	前治療の VEGFR-TKI の投与期間中に放射線画像診断により病勢の進行が確認されている、又は、VEGFR-TKI の投与を 4 週間以上受け、最終投与後 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ている
年齢	18 歳以上
Performance status	KPS のスコアが 70%以上
測定可能病変	RECIST 1.1 に基づき CT/MRI によって確認されている
RCC に対する前治療歴	VEGFR-TKI による 1 ライン以上の前治療歴がある
主な安全性	以下を含む臨床検査項目の結果に基づき、適切な臓器機能及び骨髄機能を有すると判断され、臨床的に問題となるコントロール不良の疾患を併発していない · ヘモグロビンが 9 g/dL（90 g/L）以上 · 血清クレアチニンが ULN の 2 倍以下又はクレアチニンクリアランス算出値が 30 mL/min 以上 脳転移又は硬膜外転移が確認されている場合は、適切に治療され、かつランダム化前の少なくとも 3 ヵ月間、症状が安定している。ランダム化時点で神経学的に無症状かつ副腎皮質ステロイドを投与されていない

CT：コンピュータ断層撮影、KPS：Karnofsky Performance Status、MRI：磁気共鳴画像法、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、ULN：基準値上限、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

2.7.3.1.3.2 A031203 試験（海外第 2 相試験）

主な選択基準を表 2.7.3.1-4 に示した。

本試験では、RCC に対する全身治療歴のない、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）RCC 患者を登録した。すべての選択・除外基準は 2.7.6.13.1.3 項に示した。

表 2.7.3.1-4　A031203 試験の主な選択基準

基準	説明
RCC の診断	組織学的に淡明細胞を含む RCC と診断されている
病期	RCC に対する全身抗がん治療歴がない、局所進行性 RCC（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 RCC（AJCC 病期分類でステージ IV に相当）
リスク分類	IMDC 分類で中リスク又は高リスク
年齢	18 歳以上
Performance status	ECOG PS が 0～2
測定可能病変	RECIST 1.1 に基づき確認されている
RCC に対する前治療歴	RCC に対する全身治療歴がない
主な安全性	以下を含む臨床検査項目の結果に基づき、適切な臓器機能及び骨髄機能を有すると判断され、臨床的に問題となるコントロール不良の疾患がない ・ヘモグロビンが 9 g/dL（90 g/L）以上 ・血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下又はクレアチニンクリアランス算出値が 30 mL/min 以上 活動性の脳転移がない。脳転移が適切に治療され、ランダム化前の少なくとも 3 ヵ月間は安定している

AJCC：米国対がん合同委員会、ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status、IMDC：International Metastatic RCC Database Consortium、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、ULN：基準値上限

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

主な選択基準を表 2.7.3.1-5 に示した。

本試験では、1 ライン以上の VEGFR-TKI による前治療歴を有する日本人 RCC 患者を登録した。一部の臨床検査値、登録前の病態及び併用薬の制限等に関する基準を除き、本試験の基準は XL184-308 試験と概ね同様であった。すべての選択・除外基準は 2.7.6.14.1.3 項に示した。

表 2.7.3.1-5　Cabozantinib-2001 試験の主な選択基準

基準	説明
RCC の診断	組織学的又は細胞学的に淡明細胞を含む RCC と診断されている
病期（増悪の規定）	前治療の VEGFR-TKI の投与期間中に放射線画像診断により病勢の進行が確認されている、又は、VEGFR-TKI の投与を 4 週間以上受け、最終投与後 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ている
年齢	20 歳以上
Performance status	KPS のスコアが 70%以上
測定可能病変	RECIST 1.1 に基づき CT/MRI によって確認されている
RCC に対する前治療歴	VEGFR-TKI による 1 ライン以上の前治療歴がある
主な安全性	以下を含む臨床検査項目の結果に基づき、適切な臓器機能及び骨髄機能を有すると判断され、臨床的に問題となるコントロール不良の疾患を併発していない ・ヘモグロビンが 9 g/dL 以上 ・血清クレアチニンが ULN の 2 倍以下又はクレアチニンクリアランス算出値が 30 mL/min 以上 脳転移又は硬膜外転移が確認されている場合は、適切に治療され、かつ登録前の少なくとも 3 ヵ月間、症状が安定している。登録時点で神経学的に無症状かつ副腎皮質ステロイドを投与されていない

CT：コンピュータ断層撮影、KPS：Karnofsky Performance Status、MRI：磁気共鳴画像法、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、ULN：基準値上限、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

2.7.3.1.4 有効性の評価項目

有効性評価に用いた 3 試験の主な評価項目を表 2.7.3.1-6 に示し、詳細を以下に記述した。すべての評価項目及び評価項目の詳細は XL184-308 試験　総括報告書、A031203 試験　総括報告書及び Cabozantinib-2001 試験　総括報告書に記載した。

表 2.7.3.1-6　有効性評価に用いた 3 試験の主な評価項目

	XL184-308 試験	A031203 試験	Cabozantinib-2001 試験
主要評価項目	RECIST 1.1 に基づく PFS（IRC 判定）[a]	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 CBR（IRC 判定） RECIST 1.1 に基づく PFS（IRC 判定）

CBR：臨床的ベネフィット率、IRC：独立画像評価委員会、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
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 による解析では医師判定による結果を用いた。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 IRC 判定による結果を用いた。

2.7.3.1.4.1 XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

本試験では、主要評価項目は RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による PFS、副次評価項目は OS 及び RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による ORR とした。

（1）放射線画像診断による腫瘍評価（PFS 及び ORR）

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。

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。

胸部／腹部／骨盤部の CT（又は MRI）をスクリーニング時に実施し、ランダム化後は、最初の 12 ヵ月間は 8 週ごと（±5 日）、12 ヵ月の評価終了後は 12 週ごと（±7 日）に実施した。

脳の MRI（又は CT）をスクリーニング時に実施し、ランダム化後は、脳転移が確認されている被験者に対してのみ脳 MRI（又は CT）スキャンを必須とし、最初の 12 ヵ月間は 8 週ごと（±5 日）、12 ヵ月の評価終了後は 12 週ごと（±7 日）に実施した。

骨スキャンをスクリーニング時に実施し、ランダム化後は、骨転移が確認されている被験者に対してのみ骨スキャンを必須として、最初の 12 ヵ月間は 16 週ごと（±7 日）、12 ヵ月の評価終了後は 24 週ごと（±14 日）に実施した。骨スキャンの所見は、標的病変、非標的病変又は新病変の記録に用いないこととした。また、骨スキャンの結果は CT（又は MRI）の結果を裏付ける目的で用い、骨スキャンのみを RECIST 1.1 に基づく PD の判定に用いることは不可とした。

治験薬の投与、減量、休薬又は投与中止にかかわらず、治験実施計画書に規定されたスケジュールに従って、腫瘍評価を継続した。

PD 判定前又は PD 判定から 8 週以内に治験薬の投与を中止した被験者では、PD 判定から 8 週後（投与期間が 1 年を超える被験者では 12 週後）に最終の腫瘍評価を実施した。PD 判定後も 8 週を超えて治験薬を投与されていた被験者では（投与期間が 1 年を超える被験者では 12 週を超えて）、治験薬の投与中止まで腫瘍評価を継続した。

腫瘍評価は、RECIST 1.1 に基づき治験責任医師又は治験分担医師が判定を行った。また、PFS 及び ORR の解析を目的として、IRC がすべての放射線画像について盲検下で判定を行った。

臨床的有効性の評価では、主に IRC 判定による PFS 及び ORR について記述した。

（2）OS

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。

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、死亡若しくは同意撤回まで、又は治験依頼者が本試験におけるこれらのデータ収集の中止を決定するまで、8 週ごと（±7 日）に被験者を追跡し、生存状況及び後続の抗がん治療について調査した。

（3）骨関連事象

以下を骨関連事象（SRE）と定義した。

- 骨に対する放射線療法（骨標的放射性医薬品を含む）
- 病的骨折
- 脊髄圧迫
- 骨に対する外科的手術

治験責任医師又は治験分担医師はランダム化前 12 ヵ月以内に認められた SRE をベースラインとして記録した。ランダム化後は、各来院日に治験責任医師又は治験分担医師が SRE 発現の有無を評価し、発現が認められた場合は当該事象を記録することとした。

（4）バイオマーカー評価

規定の臨床検査の一環として、血清カルシウムを測定した。その他のバイオマーカー評価の詳細は XL184-308 試験　総括報告書に記載した。

また、肝細胞増殖因子受容体（MET）について予測バイオマーカーとしての探索的評価を行うため、スクリーニング期間に腫瘍組織（保存検体又は直近の生検による検体）を収集した。

（5）健康関連 QOL 評価

National Comprehensive Cancer Network-Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index（FKSI-19）及び EuroQol Health questionnaire instrument（EQ-5D-5L）質問票を用いて、被験者の自己報告による健康関連 QOL（HRQOL）の評価を行った。FKSI-19 質問票を用いて、RCC に関連する 19 の症状、痛みによる日常活動への影響及び健康状態などの QOL を評価した[5]。

EQ-5D-5L は EuroQol によって開発された健康状態評価の標準的な手法であり、本質問票を用いて、臨床状態の包括的評価及び経済的評価を行った[6]。

治験薬の初回投与後、6 ヵ月の評価終了までは 4 週ごと、以降は最終の腫瘍評価まで 8 週ごとに HRQOL を評価した。被験者は来院前に質問票への記入を完了する、又は来院時に記入する場合は実施医療機関のスタッフとの面会前に完了することとした。

2.7.3.1.4.2 A031203 試験（海外第 2 相試験）

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

（1）放射線画像診断による腫瘍評価（PFS 及び ORR）

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。

胸部 CT 及び腹部／骨盤部の CT（又は MRI）をスクリーニング時に実施し、ランダム化後は 12 週ごと（±10 日）に実施した。治験薬投与中止後の評価は、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方まで 12 週ごとに継続した。

脳の MRI（又は CT）をスクリーニング時に実施し、ランダム化後は、スクリーニング時の画像で脳転移が示唆された被験者、又は脳転移の徴候若しくは症状が認められた被験者に対してのみ実施した。評価時点は胸部／腹部／骨盤部の CT（又は MRI）と同じスケジュールとした。

骨スキャンをスクリーニング時に実施し、ランダム化後は、スクリーニング時の画像で骨転移が示唆された被験者､又は骨転移の徴候若しくは症状が認められた被験者に対してのみ、12 週ごと（±10 日）に実施した。治験薬投与中止後の評価は、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方まで 12 週ごとに継続した。

腫瘍評価は、RECIST 1.1 に基づき治験責任医師又は治験分担医師が判定を行った。また、承認申請用に PFS 及び ORR の再解析を目的として、盲検下での放射線画像判定を IRC がレトロスペクティブに実施した。

臨床的有効性の評価では、主に IRC 判定による PFS 及び ORR について記述した。

（2）OS

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。

OS を副次評価項目とした。PD 判定後は、被験者の死亡又はランダム化から 5 年後まで 6 ヵ月ごとに生存状況及び二次性悪性腫瘍の発症を調査した。

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

本試験では、主要評価項目は RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による ORR、副次評価項目は RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による CBR 及び PFS、並びに OS とした。

（1）放射線画像診断による腫瘍評価（ORR、CBR 及び PFS）

ORR は RECIST 1.1 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。

CBR は、RECIST 1.1 に基づく最良総合効果が CR、PR 又は SD（安定）と判定された被験者の割合と定義した。なお、SD は治験薬の初回投与から 8 週（51 日）以上経過後に判定することとした。

PFS は、初回投与日から 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。

XL184-308 試験と同様の手順を用い、規定のスケジュールに従って放射線画像診断（CT／MRI 及び骨スキャン）による腫瘍評価を実施した（2.7.3.1.4.1（1）項参照）。

RECIST 1.1 に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が効果及び増悪の判定を行った。本試験では、医師による PD 判定後も本剤の投与を継続する場合、PD 時点をベースラインと読みかえて、RECIST 1.1 に基づく腫瘍評価を継続した。新病変出現による PD 判定の場合は、当該新病変を非標的病変として評価を継続した。ただし、2 回目の PD 判定以降の腫瘍評価は不要とした。

また、評価項目である ORR、CBR 及び PFS の解析を目的として、IRC がすべての放射線画像について判定を行った。

臨床的有効性の評価では、主に IRC 判定による ORR、CBR 及び PFS について記述した。

（2）OS

OS は、初回投与日から死亡（死因を問わない）までの期間と定義した。

最終投与から 30 日後の追跡調査来院以降は、XL184-308 試験と同様に被験者を追跡した〔2.7.3.1.4.1（2）項参照〕。

（3）HRQOL 評価

XL184-308 試験と同様、2 種類の質問票（FKSI-19 及び EQ-5D-5L）を用いて HRQOL の評価を行った〔2.7.3.1.4.1（5）項参照〕。

2.7.3.1.5 有効性の解析

2.7.3.1.5.1 XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

（1）解析対象集団

有効性の解析には以下の 2 つの集団を用いた。

・Primary endpoint intent-to-treat (PITT) population

最初にランダム化された 375 例の被験者。主要評価項目である PFS の主解析に本集団を用いた。ランダム化された投与群に従って解析を行った。

・Intent-to-treat (ITT) population

ランダム化されたすべての被験者。PFS の主解析を除く有効性の解析に本集団を用いた。ランダム化された投与群に従って解析を行った。

（2）対象被験者数

本試験の予定登録被験者数は 650 例とした。

本試験では、PFS 及び OS のいずれの評価項目に対しても十分な検出力が確保できるよう被験者数を設定した。PFS の評価には 259 件の PFS イベントが必要とされた。PFS の評価では 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、早期に増悪した被験者によるイベントに偏る可能性、及び 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 の解析にはすべての被験者（650 例）を含めることとした。

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、各投与群への割付比率を 1：1 とした場合に、ハザード比を 0.667 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 259 件となった。ハザード比 0.667 は、PD 若しくは死亡のリスクの 33.3%の減少、又は PFS の中央値の 50%の延長（5 ヵ月から 7.5 ヵ月への延長）に相当する。

この条件下で、最初にランダム化された 375 例に 259 件のイベントが発生した場合に統計学的有意差が検出できる最小の臨床効果は PFS の 27.8%の延長（5 ヵ月から 6.39 ヵ月への延長：ハザード比 0.783）であった。

（3）統計手法

1）PFS

① 主解析

主要評価項目である PFS について、PITT population で 247 件（計画では 259 件以上）の PFS イベントが発生した時点で主解析を行った（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）〔詳細は 2.7.6.12.2.3（1）1）項参照〕。RECIST 1.1 に基づく IRC による PD 判定のみを本解析に含め、臨床的増悪及び医師による PD 判定は PFS イベントとみなさなかった。単回の欠測又は適切でない腫瘍評価結果は無視することとし、いずれの値も補完しなかった。

主解析では、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（中央値）及び 95%CI を推定した。ランダム化に用いた割付因子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。

p 値が統計学的に有意かつハザード比（λ cabozantinib/λ everolimus）が 1 未満の場合に、「本剤群とエベロリムス群の PFS に差がない」とする帰無仮説が棄却され、本剤群の PFS がエベロリムス群と比較して延長することが結論付けられる。

PFS の主解析に用いた打ち切りの定義は以下とした。

・ランダム化後、PFS イベントの発現よりも前に治験実施計画書に規定されていない抗がん治療（NPACT）（全身治療若しくは局所治療、又は骨以外への放射線療法を含む）を

受けた被験者では、後続の NPACT の治療開始日より前、かつ直近の適切な腫瘍評価日で PFS の評価を打ち切りとする。

- ランダム化後、PFS イベントの発現よりも前に腫瘍切除術（既存の骨病変に対する緩和的処置を除く）を受けた被験者では、手術日より前、かつ直近の適切な腫瘍評価日で PFS の評価を打ち切りとする。
- データカットオフ時点で PFS イベントを発現していない（及び他の理由により評価打ち切りとなっていない）被験者では、データカットオフ日より前、かつ直近の適切な腫瘍評価日で PFS の評価を打ち切りとする。
- 2 回以上連続で適切な腫瘍評価が欠測となった直後に PFS イベントを発現した被験者では、欠測／不適切な評価より前、かつ直近の適切な腫瘍評価日で PFS の評価を打ち切りとする。
  - 2 回以上連続で適切な腫瘍評価が欠測となった直後に適切な腫瘍評価を実施し、総合効果が安定（SD）、PR 又は CR と判定された場合、欠測期間中に無増悪であったことを示す十分な臨床上のエビデンスとみなし、当該欠測の評価は考慮しない。

適切な腫瘍評価の結果のみを、PD 判定日又は打ち切り日の判断に用い、RECIST 1.1 に基づき、総合効果（CR、PR、SD 又は PD）を評価した。

別途、明確に PD と判定されない限り、腫瘍評価のデータが部分的に欠測であった場合、又は個々の詳細な腫瘍病変評価で病変が不明瞭であった場合は総合効果を「評価不能」とし、適切でない腫瘍評価とみなした。

② 補足的な解析

補足的な解析として、主解析と異なる PFS イベントや打ち切りの定義に基づき、主解析と同じ手法を用いて、以下に示す PFS の感度分析を行った。詳細は XL184-308 試験　統計解析計画書に記載した。

- PFS2（uniform dates）：追跡調査スケジュールにおける本剤群とエベロリムス群間の確認バイアスを補正する。PD 判定日として、IRC によって記録された PD の日付ではなく、次の規定腫瘍評価日（規定腫瘍評価日間に評価された場合）の日付を用いる。
- PFS3（investigator claims）：PD 及び死亡に加え、臨床的増悪、腫瘍病変に対する外科手術及び NPACT の実施を PFS イベントに含める。
- PFS4：IRC 判定による PD ではなく、医師判定による PD を評価する（臨床的増悪は PFS イベントに含めない）。

PITT population を対象に、主解析（PFS1）に加えて、感度分析（PFS2～4）を行った。PFS1 については、ITT population を対象に同じ解析を行った。また、PITT population 及び ITT population を対象に部分集団解析を行った。

さらに、a）PD 又は後続の治療（NPACT、骨以外への放射線療法、腫瘍の外科的切除）実施前の腫瘍評価の中止、b）後続の治療実施前の医師判定による PD、及び c）PD 判定前の後続の治療実施に起因する可能性がある情報のある打ち切りの影響を探索的に評価するため、PITT population を対象に 4 種類の感度分析（PFS11～14）を行った。主解析（PFS1）で上記

a)～c)を理由として評価を打ち切った被験者に対して、PFS イベントの日付の定義を投与群間で異なるパターンに再設定した（XL184-308 試験　統計解析計画書　Table 7-2 参照）。

2）OS

副次評価項目である OS について、PFS の主解析と同時点に中間解析を行い、計画被験者数の組入れ後、規定の死亡イベント数に達した時点で最終解析を行う計画とした。この場合、ハザード比を 0.75 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 408 件となった。ハザード比 0.75 は、死亡リスクの 25%の減少、又は OS の中央値の 33%の延長（15 ヵ月から 20 ヵ月への延長）に相当する。

規定の中間解析（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、計画外の 2 回目の中間解析を行った（最終解析、データカットオフ日：2015 年 12 月 31 日）。また、2 回目の中間解析において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後、規定の死亡イベント数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）。

ITT population を対象に両側層別ログランク検定により、本剤群とエベロリムス群の OS 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。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制御した。

Kaplan-Meier 法を用いて各投与群の OS（中央値）及び 95%CI を推定した。ランダム化に用いた割付因子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。また、PITT population を対象に、ITT population と同じ手法を用いて解析を行った。

3）ORR

副次評価項目である ORR について、PFS の主解析と同時点に解析を行った。PFS の評価打ち切り前の結果のみを最良総合効果の解析に含めた。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。

ITT population を対象に、両側有意水準 1%としたカイ二乗検定により、本剤群とエベロリムス群の ORR を比較した。ランダム化に用いた割付因子の調整には Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いた。各投与群の点推定値及び正確な 95%CI を算出した。また、ITT population と同様、PTTT population でも同じ解析を行った。

ITT population 及び PITT population を対象に、IRC 判定による腫瘍サイズの最大変化率を投与群ごとに waterfall plot に示した。補足的な解析として、医師判定による腫瘍サイズの変化率も示した。

4）部分集団解析

PFS、ORR 及び OS について、あらかじめ規定した以下の部分集団を用いて探索的な解析を行った。

・年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、地域（北米、欧州、アジア太平洋、中南米）、人種（白人、非白人）
・MSKCC リスク分類〔低リスク（0）、中リスク（1）、高リスク（2～3）〕、IMDC リスク分類〔低リスク（0）、中リスク（1～2）、高リスク（3～6）〕、ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）（0、1）、腎摘除術歴（あり、なし）
・診断からランダム化までの期間（1 年未満、1 年以上）、VEGFR-TKI による前治療歴数（1 ライン、2 ライン以上）、初回の VEGFR-TKI の投与期間（6 ヵ月以下、6 ヵ月超）、直近の VEGFR-TKI による治療開始から放射線画像による増悪が認められるまでの期間（3 ヵ月未満、3 ヵ月以上）、PD-1/PD-L1/L2 を標的とする薬剤による前治療歴（あり、なし）
・IRC 判定によるベースライン時の径和（中央値未満、中央値以上）、転移病変が認められた臓器数（1、2、3 以上）、ベースライン時の脳転移（あり、なし）、ベースライン時の CT/MRI による骨転移（あり、なし）、内臓転移（あり、なし）、内臓転移及び骨転移（あり、なし）、腫瘍組織の MET 発現状態（高発現、低発現、不明）

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。

5）第一種の過誤確率の制御

PFS、OS 及び ORR の解析に伴う多重性の調整には、固定順検定法及び Bonferroni 法を用いた。両側有意水準 5%とした PFS の解析結果で、本剤群とエベロリムス群の PFS に統計学的有意差が認められた場合に、OS 及び ORR の検定を行うこととした。

両側有意水準 1%とし、ORR の解析を行った。また、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制御した。

その他の評価項目の解析及び部分集団解析は記述的な解析とした。

6）奏効期間

探索的評価項目である客観的奏効期間は、PR 又は CR 判定から 28 日後以降に実施した後続の腫瘍評価で PR 又は CR が確定した被験者において、最初の判定から RECIST 1.1 に基づき IRC によって PD と判定されるまでの期間と定義した。CR 又は PR と判定された被験者のみを本解析に含めた。PFS 評価に用いた打ち切りの定義〔2.7.3.1.5.2（3）1）項参照〕を適用し、打ち切り日を決定した。

客観的奏効期間（月）＝（PD 判定、死亡又は評価打ち切りのいずれか早い方の日－客観的奏効が最初に記録された日＋1）／30.4375

Kaplan-Meier 法を用いて各投与群の客観的奏効期間の中央値及び 95%CI を推定した。また、投与群を独立変数とし、ログランク検定と同じ層別因子を用いた Cox 比例ハザードモデルによりハザード比及び 95%CI を推定した。

7）その他の評価項目

その他の探索的評価項目については、ITT population 及び PITT population を対象に適切な検定（両側）を用いて解析を行った。ただし、多重性の調整は行わなかった。探索的評価項目の解析結果は記述的な位置づけとした。その他の探索的評価項目の詳細は XL184-308 試験総括報告書に記載した。

2.7.3.1.5.2 A031203 試験（海外第 2 相試験）

（1）解析対象集団

本試験では、ITT population（ランダム化されたすべての被験者）を対象にすべての有効性の解析を行った。

（2）対象被験者数

帰無仮説は「スニチニブ群に対する本剤群の PD 又は死亡のハザード比は 1.0 である（λ cabozantinib/λ sunitinib=1）」とし、対立仮説は「スニチニブ群に対する本剤群の PD 又は死亡のハザード比は 0.67 である（λ cabozantinib/λ sunitinib=0.67）」とした。ハザード比を 0.67 としたとき（PFS の中央値としてスニチニブ群 8 ヵ月及び本剤群 12 ヵ月を想定）、ログランク検定（片側第一種の過誤確率 0.12）を用いた解析で検出力を 85%確保するために必要な PFS イベント（PD 又は死亡）数は 123 件となった。また、PFS が指数分布に従うこと、24 ヵ月の登録期間内で 1 ヵ月あたりの登録被験者数が 5.8 例となること、及び試験終了後の PFS 追跡調査期間が 20 ヵ月となることを仮定した。スクリーニング脱落率（7%）を考慮して、計画被験者数を計 150 例とした。

（3）統計手法

申請を目的とした再解析のためのデータベース抽出日は 2017 年 1 月 13 日であったが、放射線画像及び安全性データの収集は 2016 年 9 月 15 日までであったため、PFS 及び ORR の評価には 2016 年 9 月 15 日までのデータを用いた。OS については、2017 年 1 月 13 日までのデータを用いた。さらに、2017 年 7 月 1 日までのデータを対象に OS の追加解析を行った。

1）PFS

主要評価項目である PFS の解析のデータカットオフ日は、123 件の PFS イベントが発生した時点とした。適用する PFS イベント（医師判定又は IRC 判定）や以下に示す打ち切りの定義によって各 PFS 解析のデータカットオフ日は異なることとなったが、PFS イベントが 123 件に満たない場合は、放射線画像データの最終収集日である 2016 年 9 月 15 日をデータカットオフ日とした。

主解析では、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スニチニブ群の 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（中央値）及び 95%CI を推定した。ランダム化に用いた割付因子と同じ層別因子を用いた Cox 回帰モデル及び層化調整しない Cox 回帰モデルによる解析を行い、ハザード比及び 95%CI を推定した。IRC 判定及び医師判定によるデータを用いて PFS の解析を行った。いずれの値も補完しなかった。

IRC 判定及び医師判定による PFS イベントについて、主解析とは異なる打ち切りの定義を用いて、補足的な解析を行った。この解析に用いた PFS イベント及び打ち切りの定義を以下に示す。

- Investigator claims：米国食品医薬品局（FDA）が推奨する打ち切りの定義（FDA による打ち切りの定義）及び Alliance が規定した打ち切りの定義（Alliance による打ち切りの定義）を用いた医師判定による PFS イベントの解析で、臨床アウトカムを PFS イベントとして追加する。
- Uniform dates：投与群間の腫瘍評価の実施頻度が異なる可能性を調整するため、FDA による打ち切りの定義及び Alliance による打ち切りの定義を用いた解析で、PD 判定日として規定腫瘍評価日の日付を用いる。

さらに、FDA による打ち切りの定義及び Alliance による打ち切りの定義に対して感度分析を行った。解析に用いた打ち切りの定義を以下に示す。

FDA による打ち切りの定義

放射線画像診断に基づく効果及び増悪の解析について、FDA ガイダンス[7]に従って以下の打ち切り手順を用いた。

- 総合効果が CR、PR、SD（non-CR/non-PD）又は PD と判定された適切な腫瘍評価の結果のみを PD 判定日又は打ち切り日の判断に用いる。
- ランダム化から PFS イベント発現までに NPACT（全身治療）を受けた被験者は、NPACT（全身治療）開始前かつ直近の適切な腫瘍評価日で PFS 評価を打ち切りとする。
- データカットオフ時点で PFS イベントを発現していない（及び他の理由により評価打ち切りとなっていない）被験者では、データカットオフ日より前、かつ直近の適切な腫瘍評価日で PFS の評価を打ち切りとする。ベースライン後の適切な腫瘍評価がない被験者ではランダム化の日を打ち切り日とする。
- 2 回以上連続（実施スケジュール上は 178 日超と定義）で適切な腫瘍評価が欠測となった直後に PFS イベントを発現した被験者では、欠測／不適切な評価より前、かつ直近の適切な腫瘍評価日で PFS の評価を打ち切りとする。ただし、直後の適切な腫瘍評価で、総合効果が SD、PR 又は CR と判定された場合、欠測期間中に無増悪であったことを示す十分な臨床上のエビデンスとみなし、当該欠測の評価は考慮しない。

Alliance による打ち切りの定義

データカットオフ時点で PFS イベントを発現していない（及び他の理由により評価打ち切りとなっていない）被験者では、直近の適切な腫瘍評価日で PFS の評価を打ち切った。ベースライン後の適切な腫瘍評価がない被験者ではランダム化の日を打ち切り日とした。Alliance による打ち切りの定義では、NPACT（全身治療）及び腫瘍評価の欠測／不適切な腫瘍評価を打ち切りの対象に含めなかった。

PFS の解析に用いた PFS イベント及び打ち切りの詳細を 2.7.6.13.1.7 項に記載した。

2）OS

申請を目的とした再解析のためのデータカットオフ時点（2017 年 1 月 13 日）で生存していた被験者又は追跡不能の被験者については、同意撤回日、データカットオフ日又は最終生

存確認日のうち、最も早い日付で OS の評価を打ち切った。OS の解析には PFS の解析と同一の手法を用いた。多重性の調整は行わなかった。

また、上記と同じ手法を用いて OS の追加解析（データカットオフ日：2017 年 7 月 1 日）を行った[8]。

3）ORR

ORR の解析では、PFS の各解析のデータカットオフと同時点のデータを用いた。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。Fisher の正確確率検定（両側）により、本剤群とスニチニブ群の ORR を比較した。また、Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、ランダム化に用いた割付因子を調整した。IRC 判定及び医師判定によるデータを用いて ORR の解析を行った。多重性の調整は行わなかった。

4）部分集団解析

医師判定による PFS（Alliance による打ち切りの定義）及び ORR、IRC 判定による PFS（FDA による打ち切りの定義）及び ORR、並びに OS について、あらかじめ規定した以下の部分集団を用いて探索的な解析を行った。

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、非白人）
- ベースライン時の ECOG PS（0、1 又は 2）、ベースライン時の骨転移（あり、なし）、IMDC リスク分類〔中リスク（1～2）、高リスク（3～6）〕、腫瘍組織の MET 発現状態（高発現、低発現、不明）

臨床的有効性の評価では、IRC 判定による PFS 及び ORR、並びに OS の結果について記述した。

5）奏効期間

奏効期間は、PR 又は CR 判定から 28 日後以降に実施した後続の腫瘍評価で PR 又は CR が確定した被験者での最初の判定から RECIST 1.1 に基づき PD と判定されるまでの期間と定義した。CR 又は PR が確定した被験者のみを本解析に含めた。主要評価項目である PFS の解析と同一の手法（Kaplan-Meier 法、Cox 回帰）を用いて奏効期間を算出した。また、解析には IRC 判定及び医師判定によるデータを用い、FDA による打ち切りの定義に従って打ち切り日を決定した。

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

（1）解析対象集団

有効性の解析には以下の 2 つの集団を用いた。

- Full analysis set（FAS）

  1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者。有効性の解析には、主に本集団を用いた。

- Response-evaluable analysis set

  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。有効性の副次的な解析に、本集団を用いた。

（2）対象被験者数

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、本試験では閾値を 3%とした。ORR の想定値を 17%、閾値奏効率を 3%とし、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 例が必要であった。さらに、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。

（3）統計手法

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）。

1）ORR

主要評価項目である RECICST 1.1 に基づく IRC 判定による ORR について、FAS を対象に主解析を行った。RECICST 1.1 に基づき、最良総合効果を CR（確定）、PR（確定）、SD、PD、評価不能及び欠測に分類し、要約した。ORR の点推定値及び正確な 90%CI（両側）を算出し、標的病変サイズの最大変化率について waterfall plot を示した。また、response-evaluable analysis set を対象に主解析と同じ手法を用いて副解析を行った。

2）CBR

CBR の解析では、ORR の解析と同じデータを用いた。FAS 及び response-evaluable analysis set を対象に CBR の点推定値及び正確な 95%CI（両側）を算出した。

3）PFS

PFS の解析では、Kaplan-Meier 法を用いて四分位数を推定し、6、12、18 及び 24 ヵ月時点の無増悪生存率を示した。本解析では、適切な腫瘍評価結果のみ（最良総合効果が CR、PR、SD 及び PD）を PD 及び打ち切りの決定に用いた。PFS 評価の打ち切りの定義は、XL184-308 試験と同じとした〔2.7.3.1.5.1（3）1）項参照〕。

4）OS

OS の解析では、FAS を対象に PFS と同じ手法を用いて解析を行った。データカットオフ時点で生存していた被験者では、データカットオフ日又は直近の生存確認日のいずれか早い方で OS の評価を打ち切った。

5）部分集団解析

IRC 判定による ORR について、あらかじめ規定した以下の部分集団を用いて解析を行った。

- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）
- 診断から登録までの期間（1 年未満、1 年以上）、直近の VEGFR-TKI による治療開始から放射線画像による増悪が認められるまでの期間（3 ヵ月未満、3 ヵ月以上）、VEGFR-TKI による前治療歴数（1 ライン、2 ライン以上）、初回の VEGFR-TKI の投与期間（6 ヵ月

以下、6 ヵ月超）、PD-1/PD-L1/L2 を標的とする薬剤による前治療歴（あり、なし）、スニチニブ投与歴のみ（あり、なし）、パゾパニブ投与歴のみ（あり、なし）

- ベースライン時の IRC 判定による転移臓器（骨転移、肺転移、肝転移、肺又は肝転移、肺又は肝転移かつ骨転移、脳転移）（あり、なし）、転移病変が認められた臓器数（1、2、3 以上）、IRC 判定によるベースライン時の標的病変の径和（中央値未満、中央値以上）
- ベースライン時の MSKCC リスク分類（0、1、2 又は 3）、IMDC（Heng）リスク分類（低リスク、中リスク、高リスク）、ベースライン時の ECOG PS（0、1、2 以上）、腎摘除術歴（あり、なし）、ベースライン時の好中球・リンパ球比

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

ランダム化された 658 例を ITT population（本剤群 330 例及びエベロリムス群 328 例）とし、このうち、最初にランダム化された 375 例（本剤群 187 例及びエベロリムス群 188 例）を PITT population とした。

PITT population で実施した 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。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）〕であった。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。

PFS の主解析と同時点に OS の中間解析及び ORR の解析を行った。OS の中間解析結果で統計学的有意差は認められなかったものの、エベロリムス群と比較して本剤群での OS の延長傾向が確認されたことから、OS についての 2 回目の中間解析（計画外）を計画し、解析を行った。

ITT population で実施した OS の最終解析（データカットオフ日：2015 年 12 月 31 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 OS の延長が認められた。層別因子で調整したハザード比は 0.67〔95%CI：0.53～0.83、p=0.0003（両側層別ログランク検定）〕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 21.4 ヵ月、エベロリムス群で 16.5 ヵ月であり、中央値の差は 4.9 ヵ月と推定された。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〔ハザード比 0.70（95%CI：0.58～0.85）〕。

ITT population で実施した解析の結果、ORR（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）は本剤群で 17%（95%CI：13%～22%）、エベロリムス群で 3%（95%CI：2%～6%）であった（p<0.001、非層別カイ二乗検定）。客観的奏効はすべて PR であった。客観的奏効までの期間の中央値は、本剤群で 1.91 ヵ月（範囲：1.6～11.0 ヵ月）、エベロリムス群で 2.14 ヵ月（範囲：1.9～9.2 ヵ月）であった。本試験の詳細を 2.7.6.12 項に記載した。

2.7.3.2.2 A031203 試験（海外第 2 相試験）

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 とした。

Alliance による解析[3]

Alliance による打ち切りの定義を用いた、医師判定による PFS 解析（データカットオフ日：2016 年 4 月 11 日）の結果、スニチニブ群と比較して本剤群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。層別因子で調整したハザード比は 0.66〔95%CI：0.46～0.95、p=0.012（片側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 8.2 ヵ月、スニチニブ群で 5.6 ヵ月と推定された。

OS の解析（データカットオフ日：2016 年 9 月 15 日）の結果、Kaplan-Meier 法により推定された OS の中央値は本剤群で 30.3 ヵ月、スニチニブ群で 21.8 ヵ月であり、層別因子で調整したハザード比は 0.80（95%CI：0.50～1.26）であった。

医師判定による ORR（データカットオフ日：2016 年 8 月 1 日）は本剤群で 46%（95%CI：34%～57%）、スニチニブ群で 18%（95%CI：10%～28%）であった。

Exelixis 社による解析

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 0.48〔95%CI：0.31～0.74、p=0.0008（両側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 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。

OS の解析（データカットオフ日：2017 年 1 月 13 日）の結果、Kaplan-Meier 法により推定された 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、中央値の差は 9.3 ヵ月と推定された。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。また、OS の追加解析（データカットオフ日：2017 年 7 月 1 日）でも、同様の結果が得られた〔ハザード比 0.80（95%CI：0.53～1.21）〕[8]。

IRC 判定による ORR（データカットオフ日：2016 年 9 月 15 日）は本剤群で 20%（95%CI：12.0%～30.8%）、スニチニブ群で 9%（95%CI：3.7%～17.6%）であった。両投与群で確定された客観的奏効はすべて PR であった。ランダム化から客観的奏効までの期間の中央値は、本剤群で 4.91 ヵ月（範囲：2.6～10.9 ヵ月）、スニチニブ群で 5.78 ヵ月（範囲：2.6～22.3 ヵ月）であった。本試験の詳細を 2.7.6.13 項に記載した。

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

本剤の投与を受けた 35 例を FAS とし、このうち、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 34 例を response-evaluable analysis set とした。

本試験では、最終被験者の 2 回目の腫瘍評価が終了した時点で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）。

FAS を対象とした解析の結果、ORR は 20.0%（90%CI：9.8%～34.3%)であり、90%CI の下限（9.8%）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。客観的奏効までの期間の中央値は、5.45 ヵ月（範囲：3.5～7.4 ヵ月）であった。

Response-evaluation amalysis set を用いた解析でも同様の結果が得られた。

FAS での CBR は 85.7%（95%CI：69.7%～95.2%）であり、最良総合効果が SD であった被験者の割合は 65.7%（23 例）であった。Response-evaluable analysis set での CBR は FAS での値と同程度（88.2%）であった。

Kaplan-Meier 法による解析の結果、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%）であった。

また、同様に Kaplan-Meier 法を用いた解析の結果、OS の中央値は未達であった。本試験の詳細を 2.7.6.14 項に記載した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

（1）XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

PFS の主解析時（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示した。

ランダム化された 658 例（本剤群 330 例及びエベロリムス群 328 例）のうち、エベロリムス群の 5 例がランダム化後に治験薬の投与を受けなかった。本剤群ではランダム化されたすべての被験者が治験薬の投与を受けた。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は、本剤群で 133 例（40%）及びエベロリムス群で 67 例（20%）であった。治験薬投与中止の主な理由は PD 及び臨床的増悪であった。

治験薬の投与を継続していた被験者の割合は、エベロリムス群と比較して本剤群で高かった。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主な理由として考えられた。その他の治験薬投与中止理由は本剤群とエベロリムス群で同様であり、病勢の進行を除く有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は低かった。

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、投与期間の平均値はそれぞれ 33 週及び 24 週であった。

ランダム化された 658 例を ITT population（本剤群 330 例及びエベロリムス群 328 例）とし、このうち、最初にランダム化された 375 例（本剤群 187 例及びエベロリムス群 188 例）を PITT population とした。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳（PFS の主解析時）
（XL184-308 試験：ITT population 及び PITT population）

	ITT population		PITT population	
	Cabozantinib N=330 n (%)	Everolimus N=328 n (%)	Cabozantinib N=187 n (%)	Everolimus N=188 n (%)
Subjects who discontinued study treatment	197 (60)	261 (80)	131 (70)	155 (82)
Primary reason for discontinuation from study treatment				
Adverse event (excluding AEs of disease progression)	32 (9.7)	31 (9.5)	21 (11)	20 (11)
Clinical deterioration	28 (8.5)	51 (16)	18 (9.6)	29 (15)
Lack of efficacy	3 (0.9)	0	2 (1.1)	0
Lost to follow-up	0	0	0	0
Protocol violation	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
Physician decision	5 (1.5)	2 (0.6)	4 (2.1)	2 (1.1)
Withdrawal by subject	6 (1.8)	11 (3.4)	3 (1.6)	7 (3.7)
Sponsor decision	0	1 (0.3)	0	0
Progressive disease	122 (37)	158 (48)	82 (44)	92 (49)
Other	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
Discontinued study follow-up	93 (28)	123 (38)	68 (36)	85 (45)
Primary reason for discontinuation from study follow-up				
Death	87 (26)	108 (33)	63 (34)	73 (39)
Withdrawal by subject	5 (1.5)	14 (4.3)	4 (2.1)	11 (5.9)
Lost to follow-up	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
Sponsor decision	0	0	0	0
Other	0	0	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; ITT=intent-to-treat; PITT=primary endpoint intent-to-treat; SAE=serious adverse event.
Clinical deterioration comprises AEs or SAEs related to disease progression. Subjects with missing end of treatment or end of study dates are not summarized as having discontinued study treatment or study follow-up, respectively.
Source: XL184-308 試験　総括報告書 Table 14.1.3.1、Table 14.1.3.2

（2）A031203 試験（海外第 2 相試験）

データカットオフ時点（2016 年 9 月 15 日）の被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示した。

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）のうち、本剤群の 1 例及びスニチニブ群の 6 例は治験薬投与前に試験を中止した。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は、本剤群で 10 例（13%）、スニチニブ群で 2 例（3%）であった。

治験薬投与中止の主な理由は両投与群で同様であり、病勢の進行（本剤群 56%及びスニチニブ群 53%、以下同順）及び有害事象（20%及び 21%）が多かった。

投与期間の中央値（Safety population）は、本剤群で 6.5 ヵ月（範囲：0.2～28.7 ヵ月）、スニチニブ群で 3.1 ヵ月（範囲：0.2～25.5 ヵ月）であった（本結果には有害事象による休薬期間及びスニチニブ群で規定された投与サイクルごとの休薬期間を含む）。

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 とした。

表 2.7.3.3-2　被験者の内訳（A031203 試験：ITT population）

	Cabozantinib N=79 n (%)	Sunitinib N=78 n (%)
Subjects on study treatment at data cutoff	10 (13)	2 (3)
Subjects who discontinued study treatment	69 (87)	76 (97)
Primary reason for discontinuation from study treatment:[a]		
Disease Progression (relapse during active treatment)	44 (56)	41 (53)
Adverse Event	16 (20)	16 (21)
Alternative Therapy	1 (1)	1 (1)
Other Complicating Disease	1 (1)	1 (1)
Death on study	2 (3)	3 (4)
Withdrawal by subject during protocol therapy	3 (4)	7 (9)
Withdrawal by subject prior to protocol therapy	1 (1)	6 (8)
Other	1 (1)	1 (1)
Subjects in survival follow-up	40 (51)	29 (37)
Subjects lost to follow-up	0	0
Subjects who withdrew consent from all follow-up visits	1 (1)	6 (8)

Abbreviation: ITT=intent-to-treat.
a Categories as collected on the case report form.
Source: A031203 試験　総括報告書 Table 10

（3）Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）

データカットオフ時点（2018 年 10 月 23 日）の被験者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示した。

本剤の投与を受けた 35 例のうち、データカットオフ時点で 24 例（68.6%）が投与を継続していた。本剤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（Safety analysis set）は 27 週（範囲：5.1～43.0 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。

表 2.7.3.3-3 被験者の内訳

（Cabozantinib-2001 試験：All Subjects Enrolled into the Treatment Period）

	Overall N=35 n (%)
Receiving Study Drug	24 (68.6)
Discontinued Study Drug	11 (31.4)
Reason for Discontinuation of Study Drug[a]	
Death	1 (9.1)
AE	2 (18.2)
Clinical Deterioration	1 (9.1)
Protocol Deviation	0
PD	5 (45.5)
Lack of Efficacy	0
Study Terminated by Sponsor	0
Pregnancy	0
Withdrawal by Subject	1 (9.1)
Lost to Follow-up	0
Physician Decision	1 (9.1)
Other	0
Remaining in Posttreatment Period	7 (20.0)
Discontinued Posttreatment Period	4 (11.4)
Reason for Discontinuation of the Posttreatment Period[b]	
Death	3 (75.0)
Study Terminated by Sponsor	0
Withdrawal by Subject	1 (25.0)
Lost to Follow-up	0
Other	0

Abbreviations: AE=adverse event; PD= progressive disease.

a The denominator is the subject who discontinued the study drug.

b The denominator is the subject who discontinued in the Posttreatment Period.

Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 10.a

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

（1）XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-4 に示した。

ITT population において投与群間で人口統計学的特性及び他の基準値の特性に偏りはみられなかった。また、PITT population の結果も同様であった。

各投与群の約 40%が 65 歳以上であり、全被験者の約 75%が男性であった。大部分の被験者が北米又は欧州で登録された。従来、サイトカイン療法を受けた RCC 患者の予後予測に用いられてきた MSKCC リスク分類による全カテゴリ（低・中・高リスク）の被験者が登録された。各投与群の約 55%が中リスク又は高リスクであった。なお、二次治療まで分子標的療法を受けた RCC 患者の予後予測分類として見直された Heng らによる IMDC リスク分類でも MSKCC リスク分類と同様に低・中・高リスクの 3 カテゴリに分類される。各投与群の約 80%が中リスク又は高リスクであった。

表 2.7.3.3-4　ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性

（XL184-308 試験：ITT population 及び PITT population）

	ITT population		PITT population	
Subject Characteristic	Cabozantinib N=330	Everolimus N=328	Cabozantinib N=187	Everolimus N=188
Age (years)				
Mean (standard deviation)	61.7 (9.51)	61.1 (10.50)	61.2 (9.29)	61.1 (10.39)
Median (range)	62.5 (32, 86)	62.0 (31, 84)	62.0 (36, 83)	61.0 (31, 84)
Age Category (years), n (%)				
<65	196 (59)	198 (60)	118 (63)	116 (62)
≥65	134 (41)	130 (40)	69 (37)	72 (38)
65 to <75	107 (32)	94 (29)	56 (30)	54 (29)
75 to <85	26 (7.9)	36 (11)	13 (7.0)	18 (9.6)
≥85	1 (0.3)	0	0	0
Sex, n (%)				
Male	253 (77)	241 (73)	142 (76)	130 (69)
Female	77 (23)	86 (26)	45 (24)	57 (30)
Missing	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
Race[a], n (%)				
White	269 (82)	263 (80)	157 (84)	147 (78)
Asian	21 (6.4)	26 (7.9)	12 (6.4)	20 (11)
Black or African American	6 (1.8)	3 (0.9)	4 (2.1)	2 (1.1)
Other	19 (5.8)	13 (4.0)	10 (5.3)	6 (3.2)
Not reported	15 (4.5)	22 (6.7)	4 (2.1)	12 (6.4)
Missing	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	19 (5.8)	18 (5.5)	12 (6.4)	10 (5.3)
Not Hispanic or Latino	278 (84)	273 (83)	160 (86)	160 (85)
Not reported	33 (10)	36 (11)	15 (8.0)	17 (9.0)
Missing	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
Geographic region, n (%)				
Europe	167 (51)	153 (47)	83 (44)	84 (45)
North America	118 (36)	122 (37)	76 (41)	64 (34)
Asia Pacific	39 (12)	47 (14)	25 (13)	36 (19)
Latin America	6 (1.8)	6 (1.8)	3 (1.6)	4 (2.1)

表 2.7.3.3-4　ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性
（XL184-308 試験：ITT population 及び PITT population）（続き）

	ITT population		PITT population	
Subject Characteristic	Cabozantinib N=330	Everolimus N=328	Cabozantinib N=187	Everolimus N=188
Randomization Stratification Factors per CRF[b], n (%)				
Prior VEGFR-TKI=1	235 (71)	229 (70)	137 (73)	136 (72)
Prior VEGFR-TKI≥2	95 (29)	99 (30)	50 (27)	52 (28)
MSKCC risk factors=0 (favorable)[c]	150 (45)	150 (46)	80 (43)	83 (44)
MSKCC risk factors=1 (intermediate)	139 (42)	135 (41)	80 (43)	75 (40)
MSKCC risk factors=2 or 3 (poor)	41 (12)	43 (13)	27 (14)	30 (16)
Prior VEGFR-TKI=1, MSKCC risk factors=0	102 (31)	100 (30)	55 (29)	59 (31)
Prior VEGFR-TKI=1, MSKCC risk factors=1	107 (32)	103 (31)	64 (34)	58 (31)
Prior VEGFR-TKI=1, MSKCC risk factors=2 or 3	26 (7.9)	26 (7.9)	18 (9.6)	19 (10)
Prior VEGFR-TKI≥2, MSKCC risk factors=0	48 (15)	50 (15)	25 (13)	24 (13)
Prior VEGFR-TKI≥2, MSKCC risk factors=1	32 (9.7)	32 (9.8)	16 (8.6)	17 (9.0)
Prior VEGFR-TKI≥2, MSKCC risk factors=2 or 3	15 (4.5)	17 (5.2)	9 (4.8)	11 (5.9)
Heng Prognostic Criteria[d], n (%)				
0 adverse factors (favorable risk)	66 (20)	62 (19)	38 (20)	33 (18)
1-2 adverse factors (intermediate risk)	210 (64)	214 (65)	114 (61)	120 (64)
3-6 adverse factors (poor risk)	54 (16)	52 (16)	35 (19)	35 (19)
Karnofsky performance status (KPS),[e] n (%)				
100	99 (30)	74 (23)	57 (30)	35 (19)
90	127 (38)	142 (43)	72 (39)	81 (43)
80	75 (23)	90 (27)	43 (23)	56 (30)
70	29 (8.8)	22 (6.7)	15 (8)	16 (8.5)

Abbreviations: CRF=case report form; Hgb=hemoglobin; ITT=intent-to-treat; LLN=lower limit of normal; MSKCC=Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PITT=primary endpoint intent-to-treat; TKI=tyrosine kinase inhibitor; ULN=upper limit of normal; VEGFR=vascular endothelial growth factor receptor.

a Subjects could report more than one race.

b These data are sourced from the clinical database and not the interactive voice recognition/web response system.

c KPS <80%, Hgb <13 g/dL for males and <11.5 g/dL for females, corrected serum calcium >ULN.

d Hemoglobin <LLN, corrected calcium >ULN, KPS <80%, time from initial diagnosis to initiation of therapy of <1 year, absolute neutrophil count >ULN, and platelets >ULN.

e KPS: 100 (normal activity), 90 (normal activity, minor signs and symptoms), 80 (normal activity with effort, some signs and symptoms), 70 (unable to carry on normal activity or to work, cares for self).

Source: XL184-308 試験　総括報告書 Table 15

（2）A031203 試験（海外第 2 相試験）

ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-5 に示した。

A031203 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性は XL184-308 試験の結果と概ね同様であったが、リスク分類については、IMDC 分類の中リスク又は高リスク分類の RCC 患者のみが登録された。

表 2.7.3.3-5　ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性
（A031203 試験：ITT population）

Subject Characteristic	Cabozantinib N=79	Sunitinib N=78
Age (years)		
Mean (standard deviation)	62.0 (9.39)	63.6 (11.00)
Median (range)	63.0 (40, 82)	64.0 (31, 87)
Age Category (years), n (%)		
<65	45 (57)	42 (54)
≥65	34 (43)	36 (46)
65 to <75	27 (34)	22 (28)
75 to <85	7 (9)	13 (17)
≥85	0	1 (1)
Sex, n (%)		
Male	66 (84)	57 (73)
Female	13 (16)	21 (27)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	0	1 (1)
Not Hispanic or Latino	76 (96)	76 (97)
Not reported	3 (4)	1 (1)
Race, n (%)		
White	70 (89)	75 (96)
Black or African American	3 (4)	2 (3)
Asian	2 (3)	0
Other categories[a]	5 (6)	1 (1)
Randomization Stratification Factors per IxRS, n (%)		
Bone metastases (yes)[b]	29 (37)	28 (36)
Bone metastases (no)	50 (63)	50 (64)
IMDC category (intermediate risk, 1-2 risk factors)	64 (81)	63 (81)
IMDC category (poor risk, ≥3 risk factors)	15 (19)	15 (19)
Bone metastases (yes), IMDC criteria (intermediate), n (%)	22 (28)	20 (26)
Bone metastases (yes), IMDC criteria (poor), n (%)	7 (9)	8 (10)
Bone metastases (no), IMDC criteria (intermediate), n (%)	42 (53)	43 (55)
Bone metastases (no), IMDC criteria (poor), n (%)	8 (10)	7 (9)
ECOG PS,[c] n (%)		
0 (normal activity)	36 (46)	36 (46)
1 (symptoms, but ambulatory)	33 (42)	32 (41)
2 (in bed <50% of time, ambulatory and capable of self-care but not work activities)	10 (13)	10 (13)
Weight, median (range) (kg)	89.30 (48.5, 127.8)	87.28 (12.4, 138.9)

Abbreviations: CRF=case report form; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IMDC=International Metastatic RCC Database Consortium; ITT=intent-to-treat; IxRS=interactive voice/web response system; KPS=Karnofsky Performance Status.

a “Other” comprises the American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, Not Reported, Unknown categories. Subject [redacted] on the cabozantinib arm recorded multiple races: Asian and Native Hawaiian or Other Pacific Islander.

b Baseline bone metastases data per IxRS differ slightly from those reported by CRF.

c An ECOG PS of 0 or 1 is equivalent to a KPS ≥80%; An ECOG PS of 2 is equivalent to a KPS of 60% to 70% [9].

Source: A031203 試験　総括報告書 Table 12

（3）Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）

ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-6 に示した。

Cabozantinib-2001 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性は XL184-308 試験の結果と概ね同様であった〔2.7.3.3.1.2（1）項参照〕。

表 2.7.3.3-6 ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性
（Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set）

Subject Characteristics	Overall N=35
Age (years)	
Mean (standard deviation)	62.6 (9.81)
Median (range)	63.0 (42, 84)
Age Category (years), n (%)	
<65	19 (54.3)
≥65	16 (45.7)
65 to <75	13 (37.1)
75 to <85	3 (8.6)
≥85	0
Gender, n (%)	
Male	24 (68.6)
Female	11 (31.4)
MSKCC Risk Factors, n (%)	
0	11 (31.4)
1	19 (54.3)
2 or 3	5 (14.3)
Heng Criteria, n (%)	
Favorable	6 (17.1)
Intermediate	22 (62.9)
Poor	7 (20.0)
Karnofsky PS (%), n (%)	
100	24 (68.6)
90	5 (14.3)
80	5 (14.3)
70	1 (2.9)
ECOG PS, n (%)	
0	26 (74.3)
1	9 (25.7)
2	0

Abbreviations: ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; MSKCC=Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PS=performance status.
Note: MSKCC risk factors=0 (favorable), 1 (intermediate), 2 or 3 (poor); Heng risk factors=0 (favorable), 1-2 (intermediate), 3-6 (poor).
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 11.b

2.7.3.3.1.3 疾患特性

（1）XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3-7 に示した。

投与群間でベースライン時の疾患特性に偏りはみられず、ITT population と PITT population の結果は同様であった。

各投与群の 80%超がステージ IV の RCC であり、50%超が 3 臓器以上に転移病変を有していた。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。各投与群の約 15%が MET 高発現であった。

表 2.7.3.3-7　ベースライン時の疾患特性

（XL184-308 試験：ITT population 及び PITT population）

	ITT population		PITT population	
Characteristic	Cabozantinib N=330	Everolimus N=328	Cabozantinib N=187	Everolimus N=188
Diagnosis of RCC with a clear cell component by histology or cytology, n (%)	330 (100)	327 (100)[a]	187 (100)	187 (99)[a]
Time since initial histological/cytological diagnosis to randomization				
<1 year, n (%)	59 (18)	76 (23)	34 (18)	44 (23)
≥1 year, n (%)	271 (82)	251 (77)	153 (82)	143 (76)
Median (range) (years)	2.8 (0, 30)	2.5 (0, 33)	2.6 (0, 30)	2.4 (0, 33)
Current disease stage, n (%)				
Stage IV	272 (82)	287 (88)	153 (82)	166 (88)
Stage III	34 (10)	24 (7.3)	20 (11)	13 (6.9)
Unknown	24 (7.3)	16 (4.9)	14 (7.5)	8 (4.3)
Extent of baseline disease by IRC, n (%)				
Visceral	241 (73)	245 (75)	139 (74)	142 (76)
Lung	204 (62)	212 (65)	115 (61)	126 (67)
Liver	88 (27)	103 (31)	52 (28)	58 (31)
Brain	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (1.1)	1 (0.5)
Lymph Node	206 (62)	199 (61)	124 (66)	110 (59)
Kidney	70 (21)	66 (20)	46 (25)	36 (19)
Bone (CT or MRI)	77 (23)	65 (20)	39 (21)	32 (17)
Other	23 (7)	21 (6.4)	16 (8.6)	10 (5.3)
Number of involved organs by IRC, n (%)				
1	59 (18)	56 (17)	31 (17)	31 (16)
2	101 (31)	77 (23)	57 (30)	48 (26)
≥3	168 (51)	190 (58)	98 (52)	105 (56)
Missing	2 (0.6)	5 (1.5)	1 (0.5)	4 (2.1)
SoD (mm)				
n	330	327	187	187
Mean (standard deviation)	77.4 (54.73)	81.2 (53.74)	81.3 (56.81)	87.8 (55.65)
Median (range)	65.2 (0, 291)	65.0 (0, 258)	70.0 (0, 291)	77.0 (0, 231)
MET immunohistochemistry status[b], n (%)				
High	48 (15)	48 (15)	30 (16)	26 (14)
Low	138 (42)	151 (46)	83 (44)	90 (48)
Unknown	144 (44)	129 (39)	74 (40)	72 (38)

Abbreviations: CT=computed tomography; IRC=independent radiology committee; ITT=intent-to-treat; MET=hepatocyte growth factor receptor protein; MRI=magnetic resonance imaging; PITT=primary endpoint intent-to-treat; RCC=renal cell carcinoma; SoD=sum of lesion diameters.

a One subject had RCC of unclassified (undifferentiated) histology and is not included in the numerator. Another subject in the everolimus arm had a histology of clear cell that could not be verified by the because of limited tissue, but a clear cell histology was favored; this subject is included in the numerator.

b Status of high and low will be based on cutoff of ≥50% of tumor tissue stained with an intensity of 2+ or 3+ by immunohistochemistry.

Source: XL184-308 試験　総括報告書 Table 16

（2）A031203 試験（海外第 2 相試験）

ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3-8 に示した。

原発巣の初回診断からランダム化までの期間の中央値は、各投与群で約 0.25 年であった。すべての被験者が転移病変を有していた。主な転移病変の部位（各投与群の 50%以上で転移病変が認められた部位）は、肺及びリンパ節であった。各投与群の約 75%が腎摘除術を受けており、約 40%が MET 高発現であった。

表 2.7.3.3-8　ベースライン時の疾患特性（A031203 試験：ITT population）

Characteristic	Cabozantinib N=79	Sunitinib N=78
Time since initial diagnosis to randomization		
<1 year, n (%)	61 (77)	57 (73)
≥1 year, n (%)	18 (23)	21 (27)
Median (range) (years)	0.241 (0.02, 10.70)	0.268 (0.01, 14.77)
Nephrectomy, n (%)	57 (72)	60 (77)
Status of primary tumor per Investigator, n (%)		
Resected, no residual tumor	50 (63)	50 (64)
Resected, residual tumor	9 (11)	12 (15)
Unresected	20 (25)	16 (21)
Metastectomy performed, n (%)	12 (15)	9 (12)
Metastatic sites/subject per Investigator per On-Study CRF, n (%)	79 (100)	78 (100)
Nodal	45 (57)	42 (54)
Visceral	61 (77)	56 (72)
Liver	15 (19)	20 (26)
Lung	55 (70)	54 (69)
Subcutaneous tissue	7 (9)	1 (1)
Abdominal wall	2 (3)	4 (5)
Bone[a]	31 (39)	30 (38)
CNS/Brain	3 (4)	2 (3)
Other[b]	19 (24)	29 (37)
Number of metastatic sites/subject per Investigator per On-Study CRF, n (%)		
0	0	0
1	17 (22)	26 (33)
2	37 (47)	20 (26)
≥3	25 (32)	32 (41)
Number of bone metastases/subject per Investigator per On-Study CRF, n (%)		
0	48 (61)	48 (62)
1	13 (16)	8 (10)
2	7 (9)	6 (8)
3	1 (1)	5 (6)
4	1 (1)	5 (6)
>4	9 (11)	6 (8)
Baseline SoD (cm) of target lesions per Investigator per RECIST CRF		
n	78	76
Mean (standard deviation)	8.447 (5.5194)	11.130 (12.5968)
Median (range)	7.150 (1.00, 28.70)	8.100 (1.60, 104.00)
MET status, n (%)[c]		
Positive	32 (41)	30 (38)
Negative	39 (49)	30 (38)
Missing[d]	8 (10)	18 (23)

Abbreviations: CNS=central nervous system; CRF=case report form; ITT=intent-to-treat; IxRS=interactive web/voice response system; MET=hepatocyte growth factor receptor protein; RECIST=Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SoD=sum of diameters.

a Baseline bone metastases data per CRF differ slightly from those reported by IxRS.

b Baseline metastatic sites summarized under the category of 'other' for the cabozantinib arm included the adrenal glands, pancreas, pericardium, peritoneum and mesentery, omentum, vaginal wall, renal vein and interior vena cava, iliac node, soft tissue, and pleura. Metastatic sites of 'other' for the sunitinib arm included the adrenal glands, pancreas, paraspinal chest, subcutaneous fat left flank, psoas muscle, peritoneum, omentum, mediastinum, uterus and vagina, soft tissue, and pleura.

c Positive status is based on cutoff of ≥50% of tumor cells stained 2+ or 3+ (moderate or higher intensity) by immunohistochemistry, negative status is <50% of tumor cells stained 2+ or 3+ (includes samples with no staining).

d MET status information was determined from an optional sub-study (A031203-ST1). Subjects who declined to participate in that optional sub-study are summarized as missing.

Source: A031203 試験　総括報告書 Table 13

（3）Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）

ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3-9 に示した。

Cabozantinib-2001 試験の疾患特性は XL184-308 試験の結果と概ね同様であった〔2.7.3.3.1.3（1）項参照〕。本試験では、すべての被験者でステージ IV の RCC であった。

表 2.7.3.3-9　ベースライン時の疾患特性

（Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set）

Characteristics	Overall N=35
Time from Initial Diagnosis of RCC to Enrollment (years)	
<1, n (%)	4 (11.4)
≥1, n (%)	31 (88.6)
Median (range)	3.6 (0, 17)
Current Disease Stage, n (%)	
Stage IV	35 (100.0)
Stage III	0
Extent of Baseline Disease per IRC, n (%)	
Bone (CT or MRI)	8 (22.9)
Lung	21 (60.0)
Liver	9 (25.7)
Lung or Liver	25 (71.4)
Lung or Liver, and Bone (CT or MRI)	4 (11.4)
Brain	0
Lymph Node	11 (31.4)
Kidney	9 (25.7)
Other	15 (42.9)
Number of Involved Organs per IRC, n (%)	
1	6 (17.1)
2	11 (31.4)
≥3	18 (51.4)
Sum of Diameters of Target Lesions per IRC (mm)	
n	33
Mean (standard deviation)	49.80 (40.824)
Median (range)	31.60 (14.9, 219.6)

Abbreviations: CT=computerized tomography; IRC=independent radiology committee; MRI= magnetic resonance imaging; RCC=renal cell carcinoma.

Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 11.c

2.7.3.3.1.4 前治療

（1）XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

腎摘除術、抗がん剤による治療及び放射線療法を含む前治療歴を表 2.7.3.3-10 に示した。

前治療として、約 70%に 1 ライン、約 25%に 2 ライン、約 3%に 3 ラインの VEGFR-TKI 投与歴があり、スニチニブの投与を受けた被験者が最も多かった（約 60%）。約 5%の被験者が前治療として抗 PD-1 抗体薬、抗 PD-L1/L2 抗体薬の投与を受けていた。

表 2.7.3.3-10 主な前治療歴（XL184-308 試験：ITT population 及び PITT population）

	ITT population		PITT population	
	Cabozantinib N=330	Everolimus N=328	Cabozantinib N=187	Everolimus N=188
Prior nephrectomy, n (%)	283 (86)	279 (85)	157 (84)	153 (81)
Number of prior systemic non-radiation treatment agents per subject				
Mean (standard deviation)	1.6 (0.84)	1.7 (0.91)	1.5 (0.78)	1.6 (0.93)
Median (range)	1.0 (1, 6)	1.0 (1, 7)	1.0 (1, 6)	1.0 (1, 7)
Number of prior VEGFR-TKI agents per subject, n (%)				
1	235 (71)	229 (70)	137 (73)	136 (72)
2	84 (25)	91 (28)	42 (22)	49 (26)
≥3	11 (3.3)	8 (2.4)	8 (4.3)	3 (1.6)
Median (range)	1.0 (1, 3)	1.0 (1, 4)	1.0 (1, 3)	1.0 (1, 4)
Type of prior VEGFR-TKI, n (%)				
Sunitinib	210 (64)	205 (63)	114 (61)	113 (60)
Pazopanib	144 (44)	136 (41)	87 (47)	78 (41)
Axitinib	52 (16)	55 (17)	28 (15)	28 (15)
Sorafenib	21 (6.4)	31 (9.5)	11 (5.9)	19 (10)
Other VEGFR-TKI agents	8 (2.4)	10 (3.0)	4 (2.1)	6 (3.2)
Other prior systemic anticancer therapies (non VEGFR-TKI), n (%)				
Interleukins (Interleukin 2)	19 (5.8)	29 (8.8)	10 (5.3)	13 (6.9)
Interferons[a]	19 (5.8)	23 (7.0)	6 (3.2)	12 (6.4)
Bevacizumab	5 (1.5)	11 (3.4)	1 (0.5)	7 (3.7)
Temsirolimus	0	2 (0.6)	0	0
Anti-PD-1/PD-L1/L2 targeting agents	18 (5.5)	14 (4.3)	9 (4.8)	11 (5.9)
Nivolumab[b]	17 (5.2)	14 (4.3)	9 (4.8)	11 (5.9)
Atezolizumab/MPDL3280A[b]	1 (0.3)	0	0	0
First VEGFR-TKI treatment duration, n (%)				
≤6 months	88 (27)	102 (31)	54 (29)	62 (33)
>6 months	242 (73)	224 (68)	133 (71)	126 (67)
Missing	0	2 (0.6)	0	0
Radiographic progression during treatment or within 6 months after last dose of most recent VEGFR-TKI therapy, n (%)				
Yes	325 (98)	323 (98)	186 (99)	185 (98)
No	5 (1.5)	5 (1.5)	1 (0.5)	3 (1.6)
Time from radiographic progression after most-recent VEGFR-TKI to randomization (months)				
N	327	327	186	188
Mean (standard deviation)	1.97 (3.190)	2.51 (4.395)	1.87 (3.453)	2.56 (3.935)
Median	1.02	1.25	0.94	1.23

表 2.7.3.3-10　主な前治療歴（XL184-308 試験 : ITT population 及び PITT population）（続き）

	ITT population		PITT population	
	Cabozantinib N=330	Everolimus N=328	Cabozantinib N=187	Everolimus N=188
Median (range) types of prior radiation therapies per subject	1.0 (1, 4)	1.0 (1, 3)	1.0 (1, 4)	1.0 (1, 3)
Prior Radiation Therapies, n (%)	110 (33)	108 (33)	56 (30)	61 (32)
EBRT	106 (32)	105 (32)	53 (28)	58 (31)
Brachytherapy	6 (1.8)	4 (1.2)	4 (2.1)	3 (1.6)
Radioisotopes	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)

Abbreviations: EBRT=external beam radiation therapy; ITT=intent-to-treat; PD-1/PD-L1/L2=programmed cell death immune receptor1 (ligand 1, ligand 2); PITT=primary endpoint intent-to-treat; TKI=tyrosine kinase inhibitor; VEGFR=vascular endothelial growth factor receptor.

a Includes interferon, interferon α, interferon α-2A, and interferon α-2B.

b Enrollment of subjects previously treated with agents targeting PD-1 or its ligands (PD-L1, PD-L2) was limited to approximately 10% of the population (a maximum of approximately 65 subjects). Note that in the post-text tables, nivolumab is cited as "monoclonal antibodies" and atezolizumab is included in the "investigational drug" category.

Source: XL184-308 試験　総括報告書 Table 17、Table 18、Table 14.1.6.1、Table 14.1.6.2

（2）A031203 試験（海外第 2 相試験）

本試験では RCC に対する全身治療歴のない患者を登録した。

本剤群では、全身抗がん治療歴を有する被験者はいなかった。スニチニブ群では、治験薬の投与を受けた 1 例が「前治療（特定不能）」を受けていた。また、スニチニブ群の別の 1 例が「薬物療法及び／又は免疫療法」（薬剤名の記載なし）を受けていたが、治験薬は投与されなかった〔2.7.6.13.2.2（2）項参照〕。

本剤群の 18%及びスニチニブ群の 24%が放射線療法による前治療歴を有しており、最も多かった放射線照射部位は骨であった〔2.7.6.13.2.2（2）項参照〕。

（3）Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）

腎摘除術、抗がん剤による治療及び放射線療法を含む前治療歴を表 2.7.3.3-11 に示した。Cabozantinib-2001 試験の全般的な前治療歴は XL184-308 試験の結果と概ね同様であった〔2.7.3.3.1.4（1）項参照〕。本試験では、XL184-308 試験と比較して、前治療として抗 PD-1 抗体薬、抗 PD-L1/L2 抗体薬の投与を受けた被験者の割合が高かった（約 5% vs 約 40%）。

表 2.7.3.3-11　主な前治療歴（Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set）

	Overall N=35
Prior Nephrectomy, n (%)	34 (97.1)
Number of Prior Systemic Nonradiation Anticancer Agent	
Mean (standard deviation)	2.3 (1.62)
Median (range)	2.0 (1, 8)
Number of Prior VEGFR-TKI Agent, n (%)	
1	24 (68.6)
2	8 (22.9)
≥3	3 (8.6)
Median (range)	1.0 (1, 4)
Type of Prior VEGFR-TKI Agent, n (%)	
Sunitinib	24 (68.6)
Axitinib	18 (51.4)
Pazopanib	7 (20.0)
Sorafenib	0
Other VEGFR-TKI agents	0
Other prior systemic anticancer therapies (non VEGFR-TKI), n (%)	
Interferon Alfa	8 (22.9)
Cyclophosphamide	1 (2.9)
Interleukin-2	1 (2.9)
Ipilimumab	1 (2.9)
Agents targeting PD-1, PD-L1/L2	15 (42.9)
Nivolumab	11 (31.4)
Avelumab	3 (8.6)
Pembrolizumab	1 (2.9)
First VEGFR-TKI Treatment Duration, n (%)	
≤6 months	11 (31.4)
>6 months	24 (68.6)
Time from Radiographic Progression after Most-Recent VEGFR-TKI to Enrollment (months)	
<3 months, n (%)	25 (71.4)
≥3 months, n (%)	10 (28.6)
Mean (standard deviation)	2.5 (3.04)
Median (range)	1.2 (0, 14)
Prior Radiation Therapy, n (%)	
EBRT	9 (25.7)

Abbreviations: EBRT=external beam radiation therapy; PD-1, PD-L1/L2=programmed cell death immune receptor (ligand-1, ligand-2); VEGFR-TKI=vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 11.d、Table 11.e

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 PFS

（1）XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

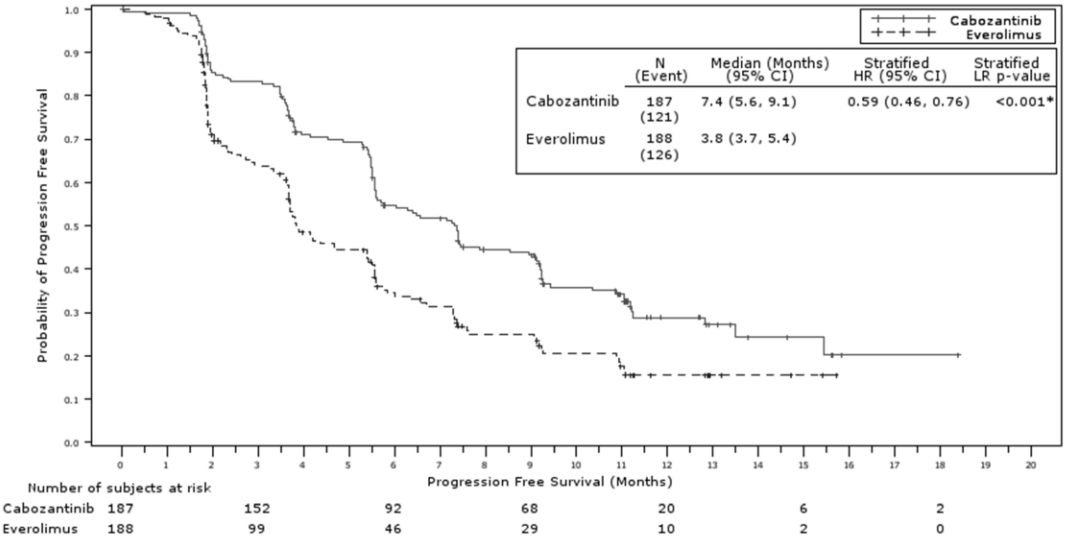
最初にランダム化された 375 例（PITT population）で 247 件の PFS イベントが発生した時点で主解析を行った（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）。

主解析の結果、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（図 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-12 参照）。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）〕であった。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。

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（表 2.7.3.3-12 参照）。

なお、本試験で得られたエベロリムス群の PFS の中央値（3.8 ヵ月）は RECORD-1 試験[10]及び CheckMate-025 試験[11]の結果（それぞれ 4.0 ヵ月及び 4.4 ヵ月）と同程度であった。

図 2.7.3.3-1 Kaplan-Meier 無増悪生存曲線（IRC 判定）（XL184-308 試験 : PITT population）



Abbreviations: CI=confidence interval; HR=hazard ratio; IRC=independent radiology committee, LR=log-rank test; PITT=primary endpoint intent-to-treat.

* Indicates p-value <0.05.

Source: XL184-308 試験　総括報告書 Figure 3

表 2.7.3.3-12　PFS（IRC 判定）（XL184-308 試験：PITT population）

	Cabozantinib N=187	Everolimus N=188
Number (%) of subjects		
Censored	66 (35)	62 (33)
2 or more missed ATA prior to event	1 (0.5)	5 (2.7)
Anti-cancer therapy	24 (13)	31 (16)
No event by last ATA	39 (21)	23 (12)
No post-baseline ATA	0	3 (1.6)
Surgery	2 (1.1)	0
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)
25th percentile, 75th percentile[a]	3.7, 13.5	1.9, 9.1
Range	0.03+, 18.4+	0.03+, 15.7+
p-value (stratified log-rank test)[b]	<0.001	
Hazard ratio (95%CI; stratified)[c]	0.59 (0.46, 0.76)	
p-value (unstratified log-rank test)	<0.001	
Hazard ratio (95%CI; unstratified)	0.59 (0.46, 0.76)	

Landmark estimates (% of subjects event-free)	Cabozantinib N=187	Everolimus N=188
6 months	55	34
12 months	29	15
18 months	20	NE
24 months	NE	NE

Abbreviations: ATA=adequate tumor assessment; CI=confidence interval; IRC=independent radiology committee, NE=not estimable; PFS=progression-free survival; PITT=primary endpoint intent-to-treat.

+ Indicates a censored observation.

a Median and percentiles are 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: XL184-308 試験　総括報告書 Table 14.2.1.1

主解析とは異なる手法を用いて補足的な感度分析を行った結果、いずれも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、主解析結果の頑健性が示された（表 2.7.3.3-13 参照）。