表 2.7.3.3-13　主解析及び感度分析による PFS（XL184-308 試験）

| Endpoint | Population | HR | p-value |
|---|---|---|---|
| PFS1 - rPD per IRC (primary) | PITT | 0.59 | <0.001 |
| PFS1 - rPD per IRC (supportive) | ITT | 0.52 | <0.001 |
| PFS1 - rPD per IRC (supportive) | Non-PITT[a] | 0.44 | <0.001 |
| PFS4 - rPD per Investigator | PITT | 0.61 | <0.001 |
| PFS2 - rPD per IRC uniform dates | PITT | 0.59 | <0.001 |
| PFS3 - Investigator clinical claims | PITT | 0.59 | <0.001 |
| PFS11 - Potentially informative censoring (schema 1)[b] | PITT | 0.73 | 0.009 |
| PFS12 - Potentially informative censoring (schema 2)[b] | PITT | 0.70 | 0.003 |
| PFS13 - Potentially informative censoring (schema 3)[b] | PITT | 0.58 | <0.001 |
| PFS14 - Potentially informative censoring (schema 4)[b] | PITT | 0.75 | 0.018 |

Abbreviations: HR=hazard ratio; IRC=independent radiology committee; ITT=intent-to-treat; PFS=progression-free survival; PITT=primary endpoint intent-to-treat; rPD=radiographic progressive disease.

a Population comprises those subjects not included in the first 375 randomized.

b Subjects censored for potentially informative reasons in the primary analysis PFS1 had the events reclassified differentially between the treatment arms in various patterns.

Source: XL184-308 試験　総括報告書 Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.2、Table 14.2.1.4～Table 14.2.1.10、Table 14.2.1.100

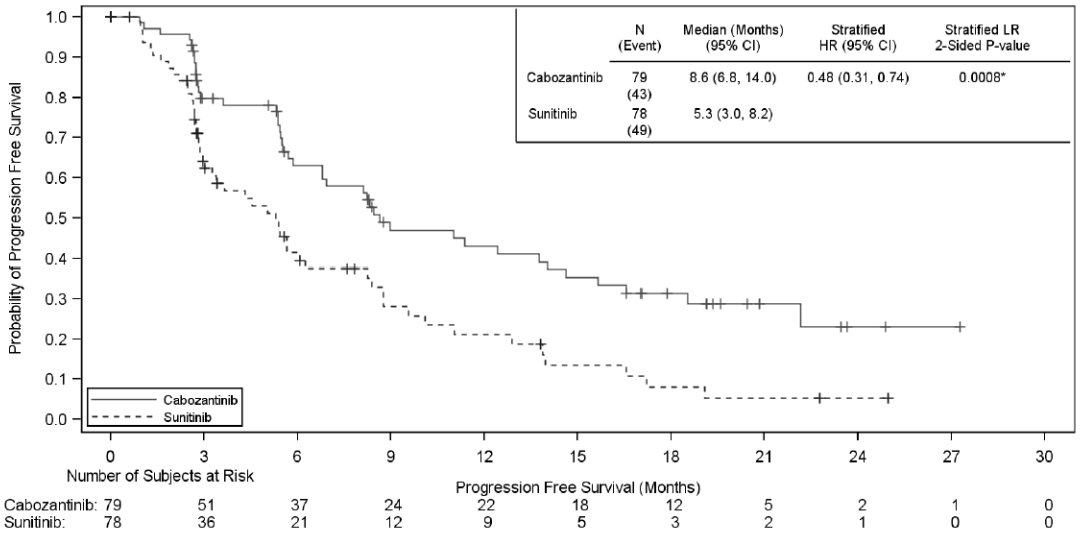
### （2）A031203 試験（海外第 2 相試験）

本項では、FDA による打ち切りの定義を用いた、IRC 判定による PFS の解析結果（データカットオフ日：2016 年 9 月 15 日）を示す。

本解析の結果、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（図 2.7.3.3-2 及び表 2.7.3.3-14 参照）。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。

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（表 2.7.3.3-14 参照）。

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）




Abbreviations: CI=confidence interval; FDA=Food and Drug Administration; HR=hazard ratio; IMDC=International Metastatic RCC Database Consortium; IRC=independent radiology committee; ITT=intent-to-treat; IxRS=interactive voice/web response system; LR=log-rank.

Stratification factors per IxRS comprise IMDC risk categories (intermediate risk, poor risk) and bone metastasis (yes, no).

* Indicates 2-sided p-value <0.05.

+ Indicates a censored observation.

Source: A031203 試験　総括報告書 Figure 2

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）

| | Cabozantinib N=79 | Sunitinib N=78 |
|---|---|---|
| Number (%) of subjects | | |
| Censored | 36 (46) | 29 (37) |
| 2 or more missed ATAs prior to event | 5 (6) | 0 |
| No baseline and postbaseline ATAs | 0 | 2 (3) |
| No event by last ATA | 10 (13) | 3 (4) |
| No postbaseline ATA | 1 (1) | 6 (8) |
| Systemic anticancer therapy | 20 (25) | 18 (23) |
| 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) |
| 25th percentile, 75th percentile | 5.4, 22.1 | 2.7, 10.1 |
| Range | 0.0+, 27.3+ | 0.0+, 25.0+ |
| 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: ATA=adequate tumor assessment; 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.

+ Indicates a censored observation.

FDA-recommended censoring rules are described in Section 2.7.3.1.5.2（3）1）.

a Median and percentiles are 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: A031203 試験　総括報告書 Table 15

FDA による打ち切りの定義を用いた、医師判定による PFS の解析結果でも、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〔2.7.6.13.2.3（1）1）項参照〕。その他の PFS イベント及び打ち切りの定義に基づき解析を行った結果、いずれも同様の結果が得られ、結果の頑健性が示された（表 2.7.3.3-15 参照）。

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）

| Reader | Censoring rules | Description | Data cutoff | # Events | | Median (95%CI), months | | Stratified log-rank, 2-sided p-value | Stratified HR (95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Cabo | Sun | Cabo | Sun | | |
| INV | Alliance | Alliance publication[a] | 11 Apr 2016 | 123 | | 8.2 (6.2, 8.8) | 5.6 (3.4, 8.1) | 0.024 (1-sided=0.012) | 0.66 (0.46, 0.95) |
| IRC | FDA | Standard | 15 Sep 2016 | 43 | 49 | 8.6 (6.8, 14.0) | 5.3 (3.0, 8.2) | 0.0008 | 0.48 (0.31, 0.74) |
| | | Uniform dates[b] | 15 Sep 2016 | 42 | 41 | 11.4 (8.1, 16.6) | 5.7 (3.9, 8.4) | 0.0085 | 0.54 (0.35, 0.85) |
| | | Informative censoring 1[c] | 15 Sep 2016 | 44 | 49 | 8.4 (6.2, 14.0) | 5.3 (3.0, 8.2) | 0.0010 | 0.49 (0.32, 0.75) |
| | | Informative censoring 2[c] | 15 Sep 2016 | 48 | 55 | 8.3 (5.7, 12.4) | 4.3 (2.9, 5.7) | 0.0004 | 0.48 (0.32, 0.73) |
| | | Informative censoring 3[c] | 15 Sep 2016 | 44 | 49 | 8.4 (6.2, 14.0) | 5.3 (3.0, 8.2) | 0.0010 | 0.49 (0.32, 0.75) |
| | | Informative censoring 4[c] | 15 Sep 2016 | 48 | 49 | 8.3 (5.7, 12.4) | 5.3 (3.0, 8.2) | 0.0028 | 0.53 (0.35, 0.81) |
| INV | FDA | Standard | 15 Sep 2016 | 56 | 51 | 8.3 (6.5, 12.4) | 5.4 (3.4, 8.2) | 0.0042 | 0.56 (0.37, 0.83) |
| | | Clinical claims[d] | 15 Sep 2016 | 65 | 68 | 8.2 (5.4, 9.0) | 4.4 (2.9, 5.6) | 0.0002 | 0.51 (0.35, 0.73) |
| | | Uniform dates[b] | 15 Sep 2016 | 49 | 43 | 11.0 (8.2, 16.6) | 5.6 (5.0, 8.4) | 0.0153 | 0.59 (0.38, 0.91) |
| | | Informative censoring 1[c] | 15 Sep 2016 | 57 | 51 | 8.3 (6.2, 11.4) | 5.4 (3.4, 8.2) | 0.0050 | 0.56 (0.38, 0.84) |
| | | Informative censoring 2[c] | 15 Sep 2016 | 62 | 60 | 8.2 (5.5, 11.0) | 4.6 (3.0, 6.1) | 0.0009 | 0.53 (0.37, 0.78) |
| | | Informative censoring 3[c] | 15 Sep 2016 | 57 | 51 | 8.3 (6.2, 11.4) | 5.4 (3.4, 8.2) | 0.0050 | 0.56 (0.38, 0.84) |
| | | Informative censoring 4[c] | 15 Sep 2016 | 62 | 51 | 8.2 (5.5, 11.0) | 5.4 (3.4, 8.2) | 0.0166 | 0.62 (0.42, 0.92) |

Abbreviations: Cabo=cabozantinib; CI=confidence interval; FDA=Food and Drug Administration; HR=hazard ratio; INV=Investigator; IRC=independent radiology committee; ITT=intent-to treat; NPACT=nonprotocol anticancer therapy; PFS=progression-free survival; Sun=sunitinib.

a Choueiri et al (J Clin Oncol) 2017 [3].

b Uniform dates: aligns radiographic progression dates with the planned assessment schedule to address the potential for inconsistent imaging frequency.

c To explore the effect of potentially informative censoring resulting from (a) discontinuation of study treatment for reasons other than radiographic progression with no NPACT or (b) receipt of NPACT prior to progression, four IRC-determined sensitivity analyses, designated Scheme 1-4, were conducted based on censoring of subjects per FDA-recommended rules:

-Scheme 1: censored subjects meeting criterion (a) were classified as events in both treatment arms.

-Scheme 2: censored subjects meeting criteria (a) or (b) were classified as events in both treatment arms.

-Scheme 3: censored subjects in the cabozantinib arm meeting criterion (a) were classified as events in the cabozantinib arm and remained censored in the sunitinib arm.

-Scheme 4 (the most conservative analysis): censored subjects in the cabozantinib arm meeting criteria (a) or (b) were classified as events in the cabozantinib arm and remained censored in the sunitinib arm.

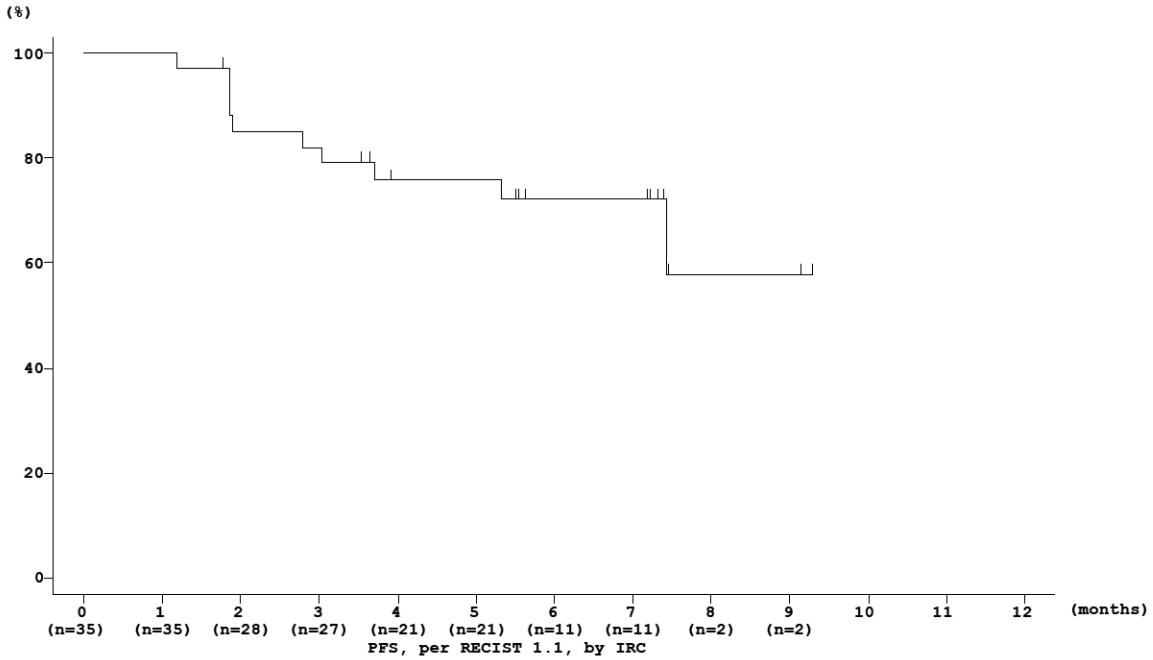
d Clinical claims: inclusion of clinical outcomes as events per FDA-recommended censoring rules.

Source: A031203 試験　総括報告書 Table 14.2.1.2、Table 14.2.1.4、Table 14.2.1.6、Table 14.2.1.8、Table 14.2.1.10～14.2.1.18

（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）までに、10 件の PFS イベントが発生した。Kaplan-Meier 法による解析の結果を図 2.7.3.3-3 及び表 2.7.3.3-16 に示した。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（Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 15.2.2.2.2 参照）、XL184-308 試験の結果（55%）と比較して高かった〔2.7.3.3.2.1（1）項参照〕。

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）




Abbreviations: IRC=independent radiology committee; PFS=progression-free survival; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria In Solid Tumors Version 1.1.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Figure 11.b

表 2.7.3.3-16　PFS（IRC 判定）（Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set）

| | Overall N=35 |
|---|---|
| Event, n (%) | |
| Death | 2 (5.7) |
| PD | 8 (22.9) |
| Censor, n (%) | |
| No Event by Data Cutoff | 23 (65.7) |
| Subsequent Anticancer Therapy | 2 (5.7) |
| Missing/Inadequate Assessments | 0 |
| Surgery | 0 |
| Progression-Free Survival (months) | |
| Median (95%CI) | NE (7.4, NE) |
| 25th percentile, 75th percentile | NE, 5.3 |

| Landmark estimates (% of subjects event-free) | Overall N=35 |
|---|---|
| 6 months | 72.3 |
| 12 months | 57.8 |
| 18 months | 57.8 |
| 24 months | 57.8 |

Abbreviations: CI=confidence interval; IRC=independent radiology committee; NE=not estimable; PD=progressive disease; PFS=progression-free survival; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria In Solid Tumors Version 1.1.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 11.j、Table 15.2.2.2.2

### 2.7.3.3.2.2 OS

#### （1）XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

OS の 2 回目の中間解析（最終解析、データカットオフ日：2015 年 12 月 31 日）の死亡イベント数は、エベロリムス群（180 件）と比較して本剤群（140 件）で少なかった（表 2.7.3.3-17 参照）。OS の最終解析の結果、エベロリムス群と比較して本剤群で統計学的に有意な OS の延長が認められた（図 2.7.3.3-4 及び表 2.7.3.3-17 参照）。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。

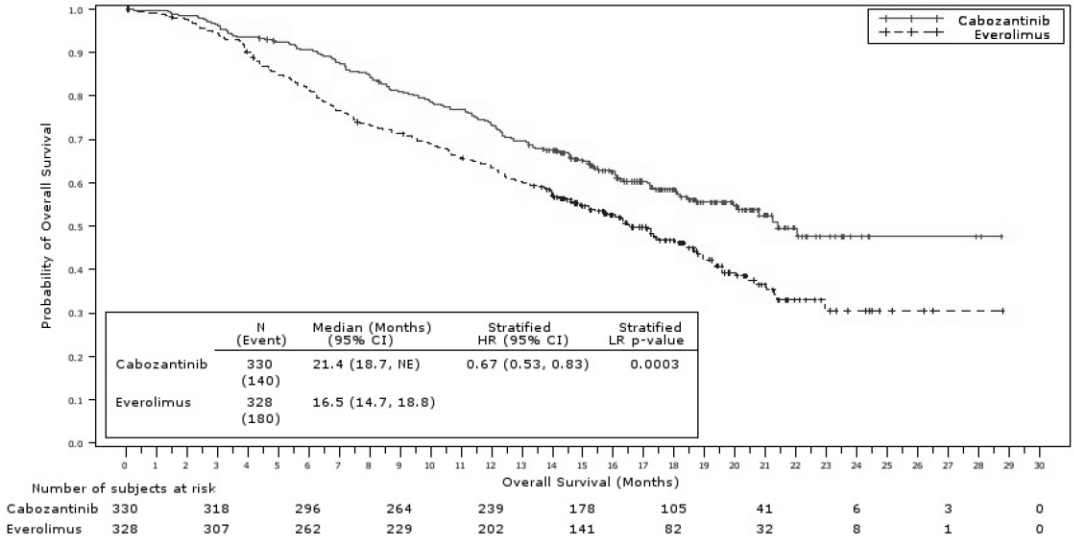
Kaplan-Meier 法を用いて生存率を推定した結果、各評価時点の生存率はエベロリムス群と比較して本剤群で高かった。12 ヵ月生存率は本剤群で 73%、エベロリムス群で 63%と推定され、18 ヵ月生存率は本剤群で 58%、エベロリムス群で 47%と推定された（表 2.7.3.3-17 参照）。

NPACT 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治療（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%）（XL184-308 試験総括報告書補遺　4.1.1 項参照）。

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、層別因子で調整したハザード比は 0.70〔95%CI：0.58～0.85、p=0.0002（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 17.1 ヵ月であり、中央値の差は 4.3 ヵ月と推定された〔2.7.6.12.2.3（2）1）項参照〕。

図 2.7.3.3-4　Kaplan-Meier 生存曲線（XL184-308 試験：ITT population）




Abbreviations: CI=confidence interval; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; LR=log-rank test; NE=not estimable.
Source: XL184-308 試験　総括報告書補遺 Figure 1

表 2.7.3.3-17　OS（XL184-308 試験：ITT population）

| | Cabozantinib N=330 | Everolimus N=328 |
|---|---|---|
| Number (%) of subjects | | |
| Censored | 190 (58) | 148 (45) |
| Death | 140 (42) | 180 (55) |
| Duration of overall survival (months) | | |
| Median (95%CI)[a] | 21.4 (18.7, NE) | 16.5 (14.7, 18.8) |
| 25th percentile, 75th percentile[a] | 11.5, NE | 7.5, NE |
| Range | 0.26, 28.7+ | 0.07+, 28.8+ |
| p-value (stratified log-rank test)[b] | 0.0003 | |
| Hazard ratio (95%CI; stratified)[c] | 0.67 (0.53, 0.83) | |
| p-value (unstratified log-rank test) | 0.0004 | |
| Hazard ratio (95%CI; unstratified) | 0.67 (0.54, 0.84) | |

| Landmark estimates (% of subjects event-free) | Cabozantinib N=330 | Everolimus N=328 |
|---|---|---|
| 6 months | 91 | 81 |
| 12 months | 73 | 63 |
| 18 months | 58 | 47 |
| 24 months | 48 | 31 |

Abbreviations: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable, OS=overall survival; TKI=tyrosine kinase inhibitor; VEGFR=vascular endothelial growth factor receptor.
+ Indicates a censored observation.
a Median and percentiles are based on Kaplan-Meier survival 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. A hazard ratio <1 indicates overall survival in favor of cabozantinib.
Source: XL184-308 試験　総括報告書補遺 Table 14.2.2.2

（2）A031203 試験（海外第 2 相試験）

本試験では、生存状況について頻回かつ体系的な調査は行わず、データカットオフ時点までに入手できたデータのみを用いて解析した。また、試験治療が OS に及ぼす効果について仮説検定を規定しなかったことを踏まえ、推定結果を解釈した。

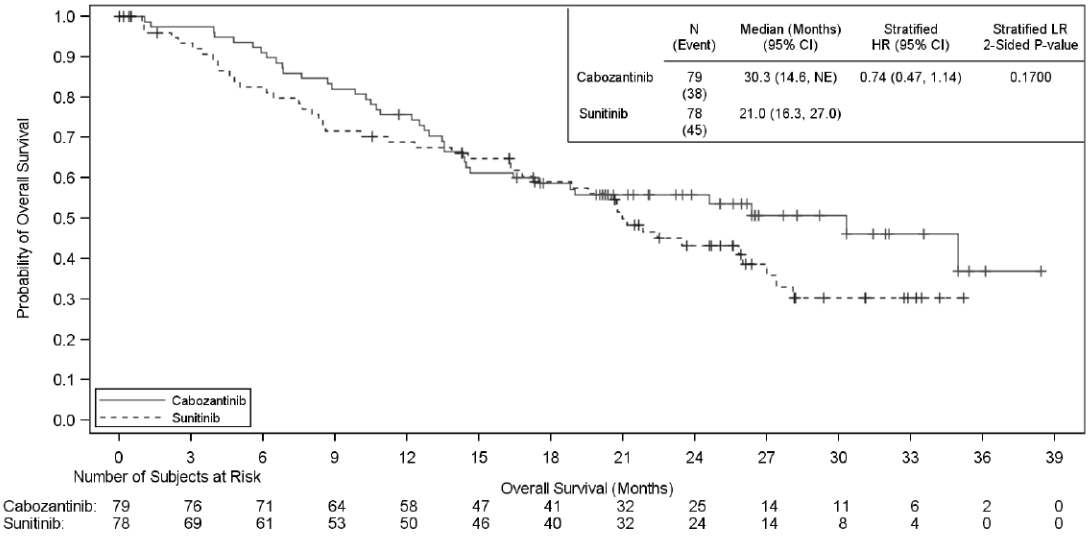
データカットオフ時点（2017 年 1 月 13 日）の死亡イベント数は、スニチニブ群（45 件）と比較して本剤群（38 件）で少なかった。OS の追跡調査期間の中央値は 28.9 ヵ月であった。Kaplan-Meier 法により推定された OS の中央値は本剤群で 30.3 ヵ月、スニチニブ群で 21.0 ヵ月であり、中央値の差は 9.3 ヵ月と推定された。しかし、OS の中央値付近で打ち切りが著明に多くみられたことから、本結果は慎重に解釈すべきである。層別因子で調整したハザード比は 0.74〔95%CI：0.47～1.14、p=0.1700（両側層別ログランク検定）〕であった（図 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-18 参照）。

Kaplan-Meier 法を用いて生存率を推定した結果、ほとんどの評価時点で、スニチニブ群と比較して本剤群で生存率が高かった（表 2.7.3.3-18 参照）。

NPACT は、放射線療法以外の全身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%）であった。

また、追加解析（データカットオフ日：2017 年 7 月 1 日）でも、同様の結果が得られ、層別因子で調整したハザード比は 0.80（95%CI：0.53～1.21）であった。Kaplan-Meier 法により推定された OS の中央値は本剤群で 26.6 ヵ月、スニチニブ群で 21.2 ヵ月であり、中央値の差は 5.4 ヵ月と推定された[8]。

図 2.7.3.3-5　Kaplan-Meier 生存曲線（A031203 試験：ITT population）




Abbreviations: CI=confidence interval; HR=hazard ratio; IMDC=International Metastatic RCC Database Consortium; ITT=intent-to-treat; IxRS=interactive voice/web response system; LR=log-rank; NE=not estimable.
Stratification factors per IxRS comprise IMDC risk categories (intermediate risk, poor risk) and bone metastasis (yes, no).
* Indicates 2-sided p-value <0.05.
+ Indicates a censored observation.
Source: A031203 試験　総括報告書 Figure 4

表 2.7.3.3-18　OS（A031203 試験：ITT population）

| | Cabozantinib N=79 | Sunitinib N=78 |
|---|---|---|
| Number (%) of subjects | | |
| Censored (no event as of cutoff date) | 41 (52) | 33 (42) |
| Death | 38 (48) | 45 (58) |
| Duration of overall survival (months)[a] | | |
| Median (95%CI) | 30.3 (14.6, NE) | 21.0 (16.3, 27.0) |
| 25th percentile, 75th percentile | 12.2, NE | 8.3, NE |
| Range | 0.4+, 38.4+ | 0.0+, 35.2+ |
| Two-sided log-rank p-value; stratified[b] | 0.1700 | |
| Hazard ratio (95%CI); stratified[b,c] | 0.74 (0.47, 1.14) | |

| Landmark Estimates (% of subjects event-free) | Cabozantinib N=79 | Sunitinib N=78 |
|---|---|---|
| 3 months | 97.4 | 93.3 |
| 6 months | 91.0 | 82.5 |
| 12 months | 75.6 | 68.9 |
| 18 months | 58.6 | 59.0 |
| 24 months | 55.8 | 43.3 |
| 30 months | 50.7 | 30.3 |

Abbreviations: CI=confidence interval; IMDC=International Metastatic RCC Database Consortium; ITT=intent-to-treat; IxRS=interactive voice/web response system; NE=not estimable; OS=overall survival.

+ Indicates a censored observation.

a Median and percentiles are based on Kaplan-Meier survival estimates.

b Stratification factors comprise IMDC risk categories (intermediate risk, poor risk) and bone metastasis (yes, no).

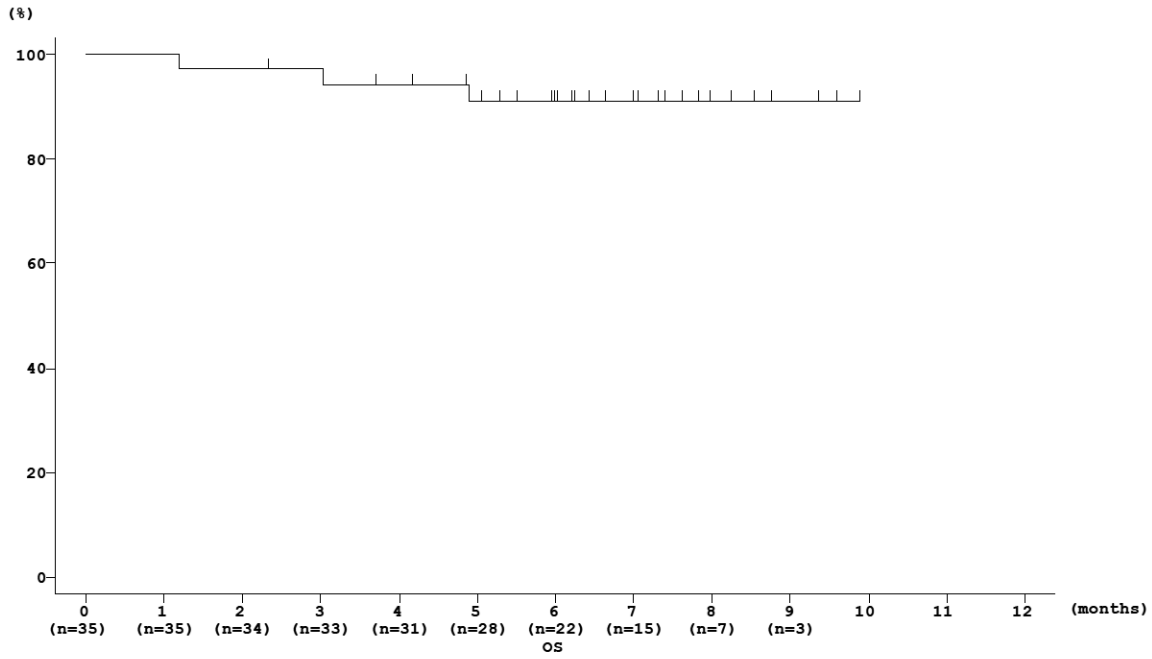
c Estimated using the Cox proportional hazard model adjusted for stratification factors per IxRS. A hazard ratio <1 indicates OS in favor of cabozantinib.

Source: A031203 試験　総括報告書 Table 24

### （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）までの死亡イベント数は 3 件であった。Kaplan-Meier 法による解析の結果を図 2.7.3.3-6 及び表 2.7.3.3-19 に示した。OS の中央値は未達であった。

図 2.7.3.3-6　Kaplan-Meier 生存曲線（Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set）




Abbreviation: OS=overall survival.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Figure 11.c

表 2.7.3.3-19　OS（Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set）

| | Overall<br>N=35 |
|---|---|
| Event, n (%) | |
| Death | 3 (8.6) |
| Censor, n (%) | |
| Alive | 32 (91.4) |
| Duration of overall survival (months) | |
| Median (95%CI) | NE (NE, NE) |
| 25th percentile, 75th percentile | NE, NE |

Abbreviations: CI=confidence interval; NE= not estimable.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 11.k

### 2.7.3.3.2.3 ORR

#### （1）XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

IRC 判定による 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%）であり（p<0.001、非層別カイ二乗検定）、統計学的に有意な差が認められた（表 2.7.3.3-20 参照）。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。

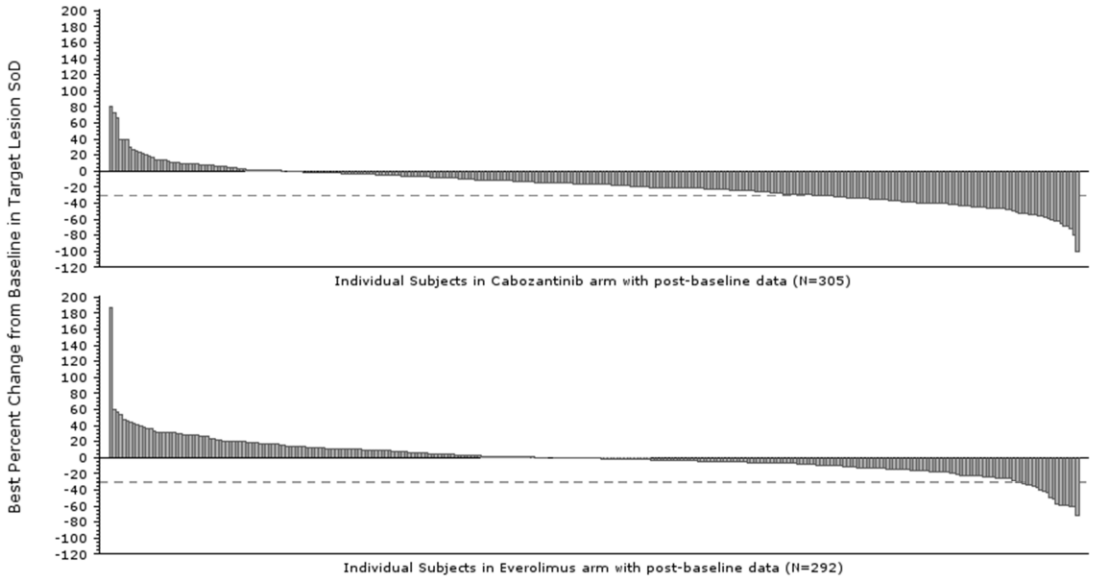
ベースライン後に標的病変の腫瘍サイズの減少が認められた被験者の割合はエベロリムス群（48%）と比較して、本剤群（75%）で高かった（表 2.7.3.3-20 及び図 2.7.3.3-7 参照）。

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）

| | Cabozantinib N=330 | Everolimus N=328 |
|---|---|---|
| Subjects with any tumor reduction compared with baseline, n (%) | 249 (75) | 158 (48) |
| Best overall response, n (%) | | |
| Confirmed complete response (CR) | 0 | 0 |
| Confirmed partial response (PR) | 57 (17) | 11 (3) |
| Stable disease (SD)[a] | 216 (65) | 203 (62) |
| Progressive disease (PD) | 41 (12) | 88 (27) |
| Unable to evaluate | 2 (0.6) | 2 (0.6) |
| Missing[b] | 14 (4) | 24 (7) |
| Objective response rate (ORR)[c] | | |
| n (%) | 57 (17) | 11 (3) |
| 95% confidence interval, % | (13, 22) | (2, 6) |
| Stratified CMH test p-value[d] | <0.001 | |
| Unstratified chi-squared test p-value | <0.001 | |

Abbreviations: CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; IRC=independent radiology committee; ITT=intent-to-treat; MSKCC=Memorial Sloan Kettering Cancer Center; RCC=renal cell carcinoma; RECIST=Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TKI=tyrosine kinase inhibitor; VEGFR=vascular endothelial growth factor receptor.
a Includes subjects for whom the overall response result is stable disease or non-CR/non-PD.
b No qualifying post-baseline assessment for overall response.
c ORR is defined as the proportion of subjects achieving an overall response of CR or PR confirmed by a subsequent scan at least 28 days later.
d p-value from CMH test with stratification factors of prior VEGFR-targeting TKI therapy (1 vs 2 or more), and MSKCC prognostic criteria for previously treated patients with RCC (0 vs 1 vs 2 or 3).
Source: XL184-308 試験　総括報告書 Table 33

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）




Abbreviations: IRC=independent radiology committee; ITT=intent-to-treat; SoD=sum of lesion diameters.
Source: XL184-308 試験　総括報告書 Figure 7

（2）A031203 試験（海外第 2 相試験）

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。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%）で低かった（表 2.7.3.3-21）。

ORR の投与群間の差は、11.3%〔95%CI：0.4%～22.2%、p=0.0406（両側層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）〕であり、本剤群で良好な結果が得られた。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。

ベースライン後に腫瘍サイズの減少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（表 2.7.3.3-21 及び図 2.7.3.3-8 参照）。

医師判定に基づく ORR の解析結果は IRC 判定の結果と同様であった〔2.7.6.13.2.3（2）2）項参照〕。

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）

| | Cabozantinib N=79 | Sunitinib N=78 |
|---|---|---|
| Subjects with any tumor reduction compared with baseline, n (%) | 63 (80) | 39 (50) |
| Subjects with ≥1 baseline and ≥1 post-baseline SoD[a] | 69 (87) | 58 (74) |
| Best overall response, n (%)[b] | | |
| Confirmed complete response (CR) | 0 | 0 |
| Confirmed partial response (PR) | 16 (20) | 7 (9) |
| Stable disease (SD) | 43 (54) | 30 (38) |
| Unconfirmed CR | 0 | 0 |
| Unconfirmed PR | 10 (13) | 5 (6) |
| Non-CR/non-PD | 2 (3) | 1 (1) |
| Progressive disease (PD) | 14 (18) | 23 (29) |
| Unable to evaluate (UE) | 4 (5) | 6 (8) |
| Missing[c] | 2 (3) | 12 (15) |
| No baseline assessments | 0 | 2 (3) |
| No postbaseline assessments (irrespective of baseline status) | 2 (3) | 12 (15) |
| Objective response rate (ORR)[d] | | |
| n (%) | 16 (20) | 7 (9) |
| 95%CI, % | 12.0, 30.8 | 3.7, 17.6 |
| ORR treatment difference (95%CI) | 11.3 (0.4, 22.2) | |
| Stratified CMH test 2-sided p-value[e] | 0.0406 | |

Abbreviations: AE=adverse event; CI=confidence interval; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; IMDC=International Metastatic RCC Database Consortium; IRC=independent radiology committee; ITT=intent-to-treat; IxRS=interactive voice/web response system; RECIST=Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SoD=sum of diameters.

a Subjects with ≥1 baseline and ≥1 postbaseline SoD prior to or on the date of first progression and prior to or on date of first systemic non-radiation therapy.

b Best Overall Response is assessed based on RECIST criteria 1.1. Only responses prior to progression are considered. Qualifying assessments are those that result in an overall response of CR, PR, SD, or PD.

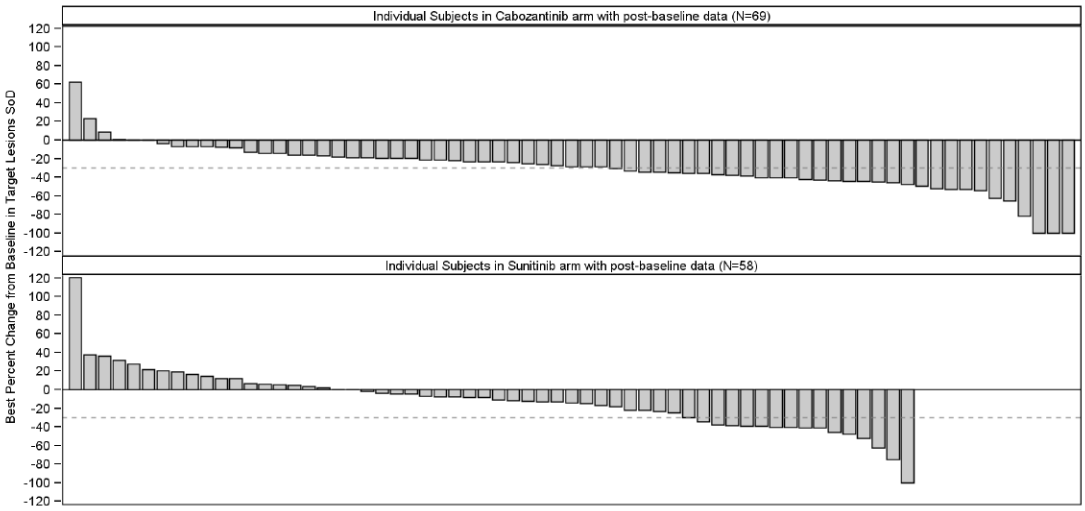
c Subjects are counted once in the Missing row but may be counted in multiple missing subcategories. Subjects who were summarized as UE/Missing had the following end of treatment reasons:
Cabozantinib: Discontinuation due to AE (5), withdrew consent prior to treatment (1).
Sunitinib: Discontinuation due to AE (6), death on study (2), disease progression during treatment (1), withdrew consent prior to treatment (5), withdrew consent after starting treatment (4).

d ORR is defined as the proportion of subjects achieving IRC-determined best overall response of CR or PR per RECIST v1.1 confirmed by a subsequent scan at least 28 days later.

e Stratification factors per IxRS comprise IMDC risk categories (intermediate risk, poor risk) and bone metastasis (yes, no).

Source: A031203 試験　総括報告書 Table 27

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）




Abbreviations: CR=complete response; IRC=independent radiology committee; ITT=intent-to-treat; NPACT=nonprotocol anticancer therapy; PD=progressive disease; SoD=sum of tumor diameters; UE=unable to evaluate.
Note: data for the following subjects were not included in this figure: 14 subjects (cabozantinib 2, sunitinib 12) did not have postbaseline data. In addition, three subjects (cabozantinib 2, sunitinib 1) had only non-target lesions (response of non-CR/non-PD), 7 subjects (cabozantinib 3, sunitinib 4) were unevaluable due to NPACT, and disease progression was assessed for 5 subjects (cabozantinib 2, sunitinib 3) on the basis of new lesions or progression in non-target lesions, target lesions did not contribute to the assessment. Additionally, 1 cabozantinib subject with an overall response of UE did not have any post-baseline target lesions measured.
Source: A031203 試験　総括報告書 Figure 5

### （3）Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）

IRC 判定による ORR（データカットオフ日：2018 年 10 月 23 日）は 20.0%（90%CI：9.8%～34.3%）であった（表 2.7.3.3-22 参照）。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。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 試験の結果（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減少が認められた（図 2.7.3.3-9 参照）。

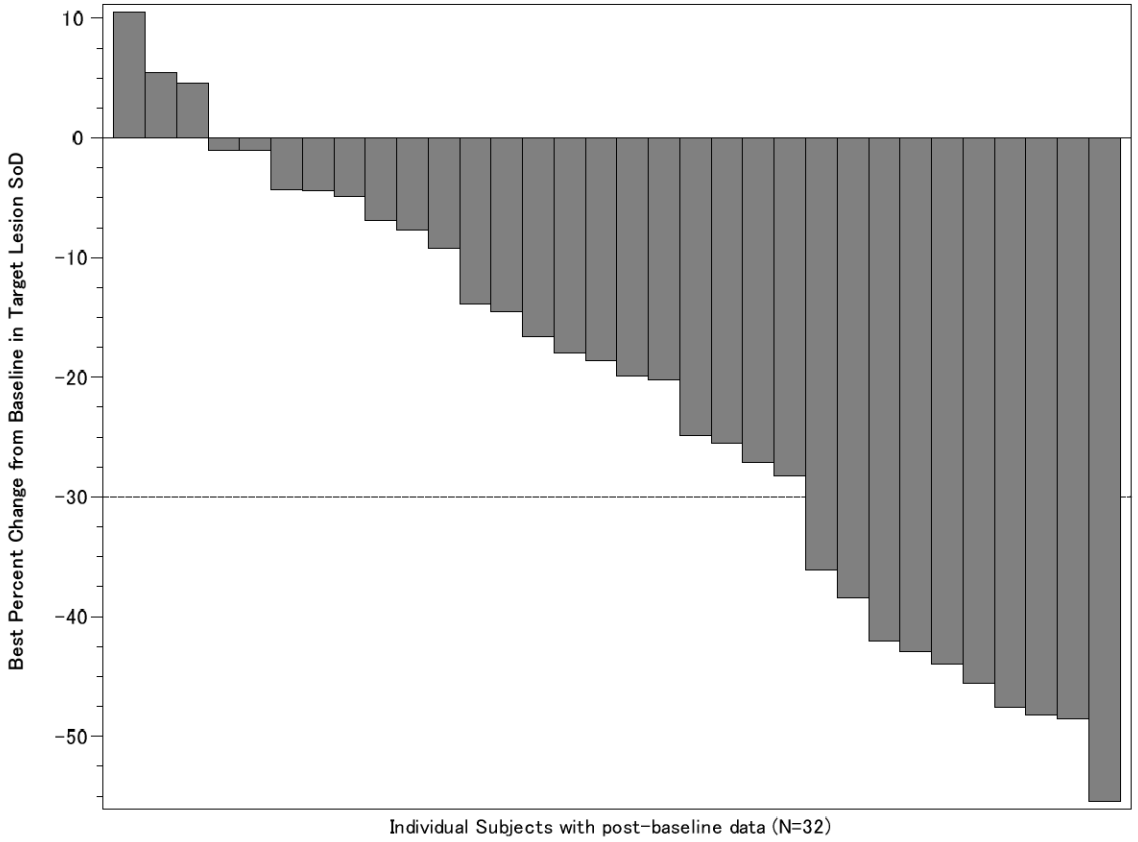
Response-evaluable analysis set を用いた ORR の副解析でも、同様の結果が得られた。

表 2.7.3.3-22　RECIST 1.1 に基づく腫瘍縮小効果（IRC 判定）
（Cabozantinib-2001 試験：Full Analysis Set）

| | Overall N=35 |
|---|---|
| Best overall response, n (%) | |
| Confirmed complete response (CR) | 0 |
| Confirmed partial response (PR) | 7 (20.0) |
| Stable disease (SD)[a] | 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; IRC=independent radiology committee; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria In Solid Tumors Version 1.1.
a Include 1 subject whose best overall response was Non-CR/Non-PD
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 11.g

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）




Abbreviations: IRC=independent radiology committee; SoD=sum of diameters.
Note: One subject who had no postbaseline tumor assessment results and 2 subjects who had no target lesions determined by IRC were excluded from the analysis.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Figure 11.a

### 2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

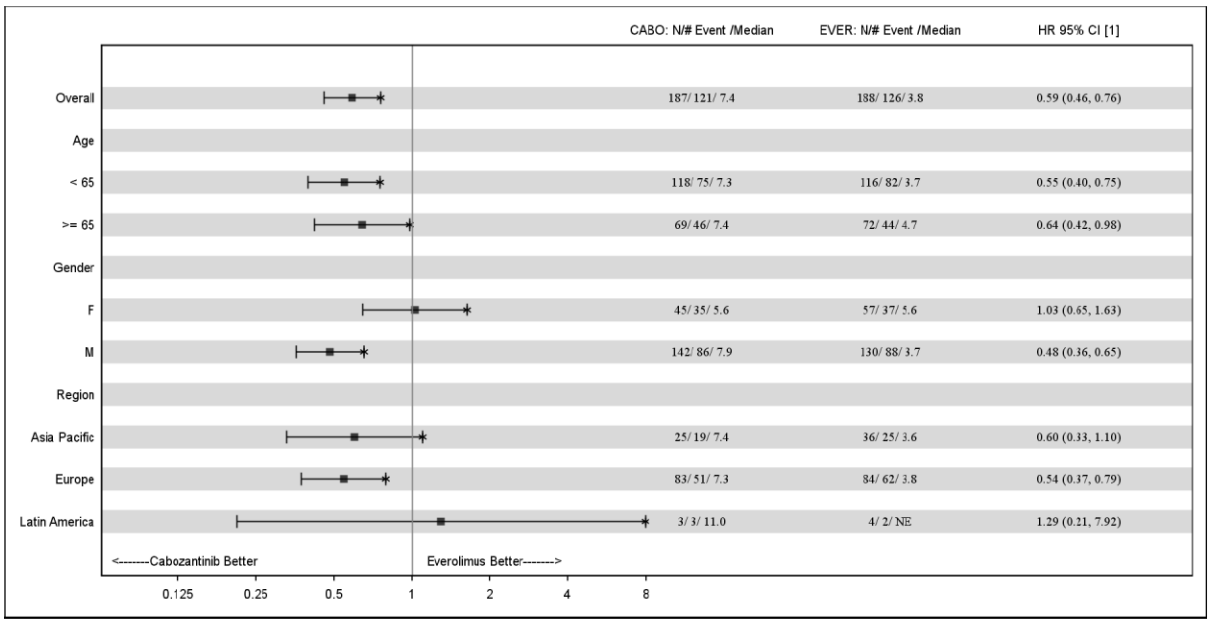
#### 2.7.3.3.3.1 PFS

**（1）XL184-308 試験（海外第 3 相試験）**

PITT population を対象とした IRC 判定による PFS の部分集団別のフォレストプロットを図 2.7.3.3-10 に示した。

ほとんどの部分集団で、エベロリムス群と比較して本剤群で PFS の良好な結果が示された（ハザード比 1 未満）。この結果は、MET 発現状態、予後リスク分類のカテゴリ、VEGFR-TKI による前治療歴数及び VEGFR-TKI の投与期間にかかわらず認められた。女性の部分集団では投与群間に差はみられなかった（ハザード比：1.03、102 例）。しかし、より大きい集団である ITT population を対象とした解析では、本剤群で PFS の延長が認められた（ハザード比：0.72、163 例）ことから、PITT population の結果は結果のばらつきによるものと考えられた（表 2.7.3.7-1 参照）。

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）



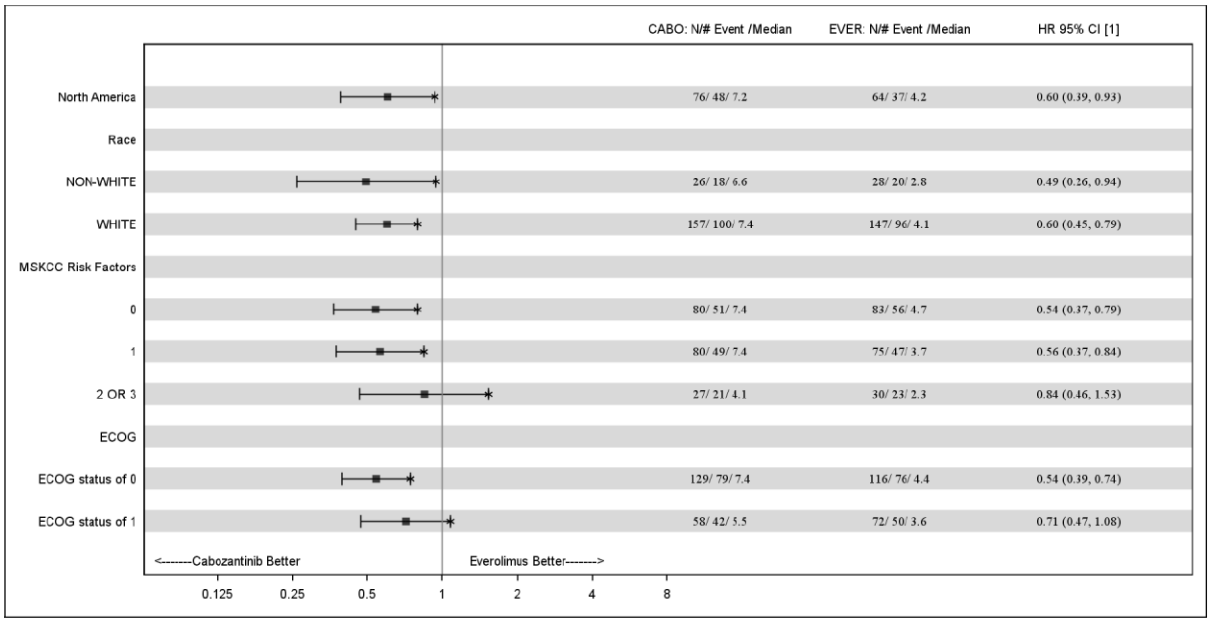
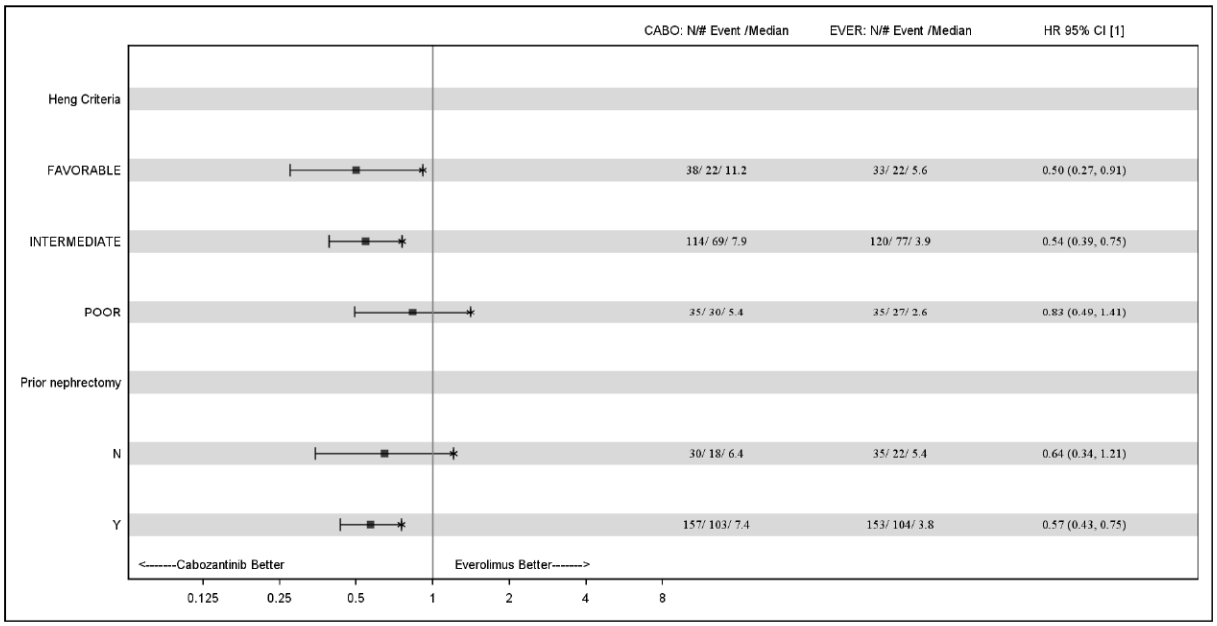



図 2.7.3.3-10　部分集団別の IRC 判定による PFS のフォレストプロット
（XL184-308 試験：PITT population）（続き）



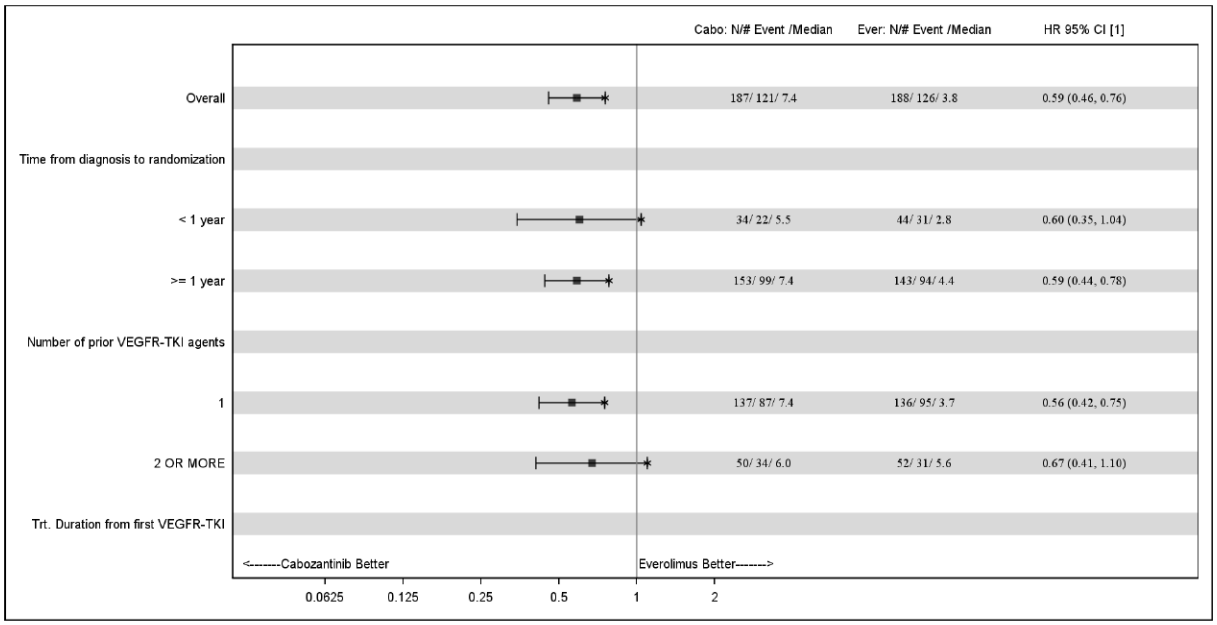
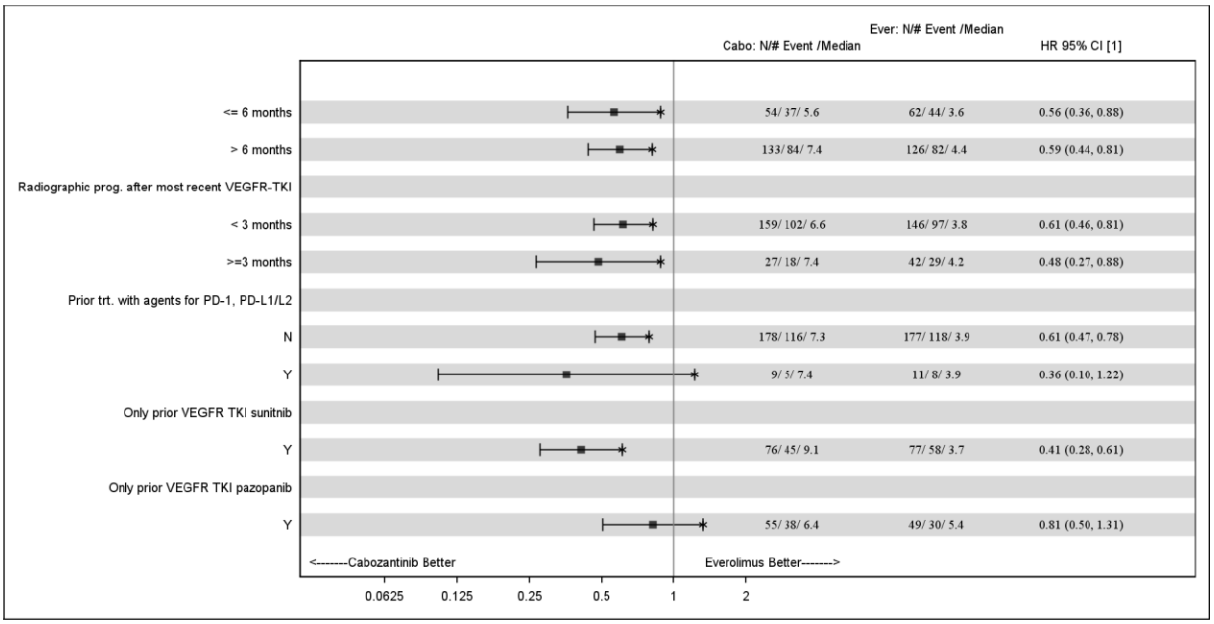



図 2.7.3.3-10　部分集団別の IRC 判定による PFS のフォレストプロット
（XL184-308 試験：PITT population）（続き）



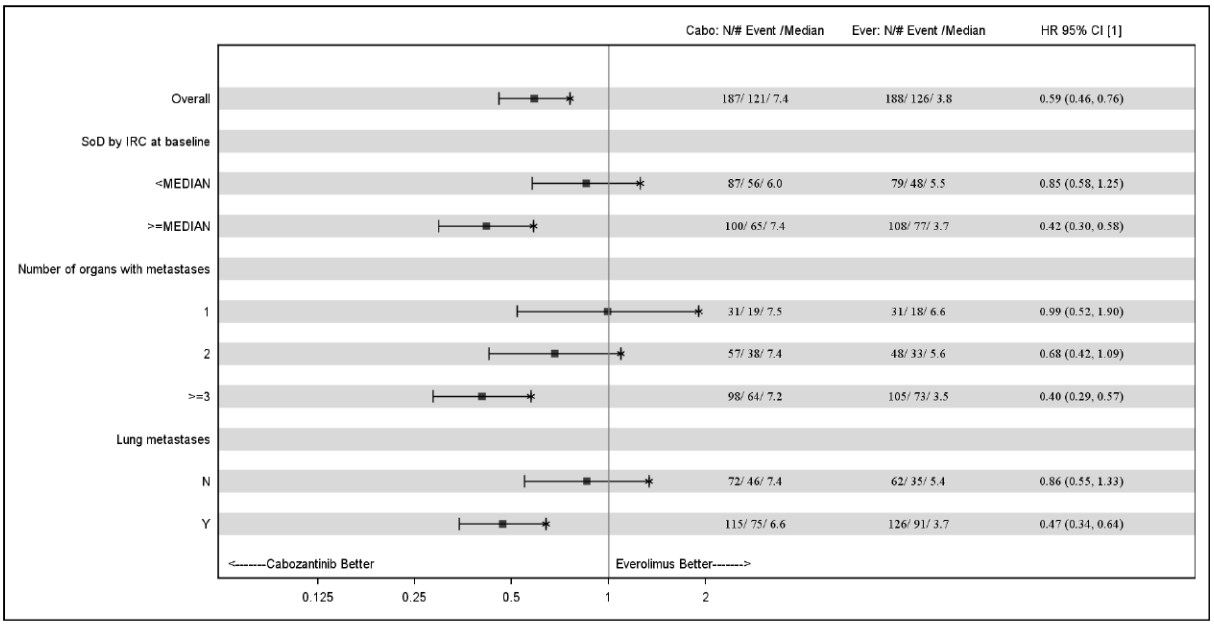
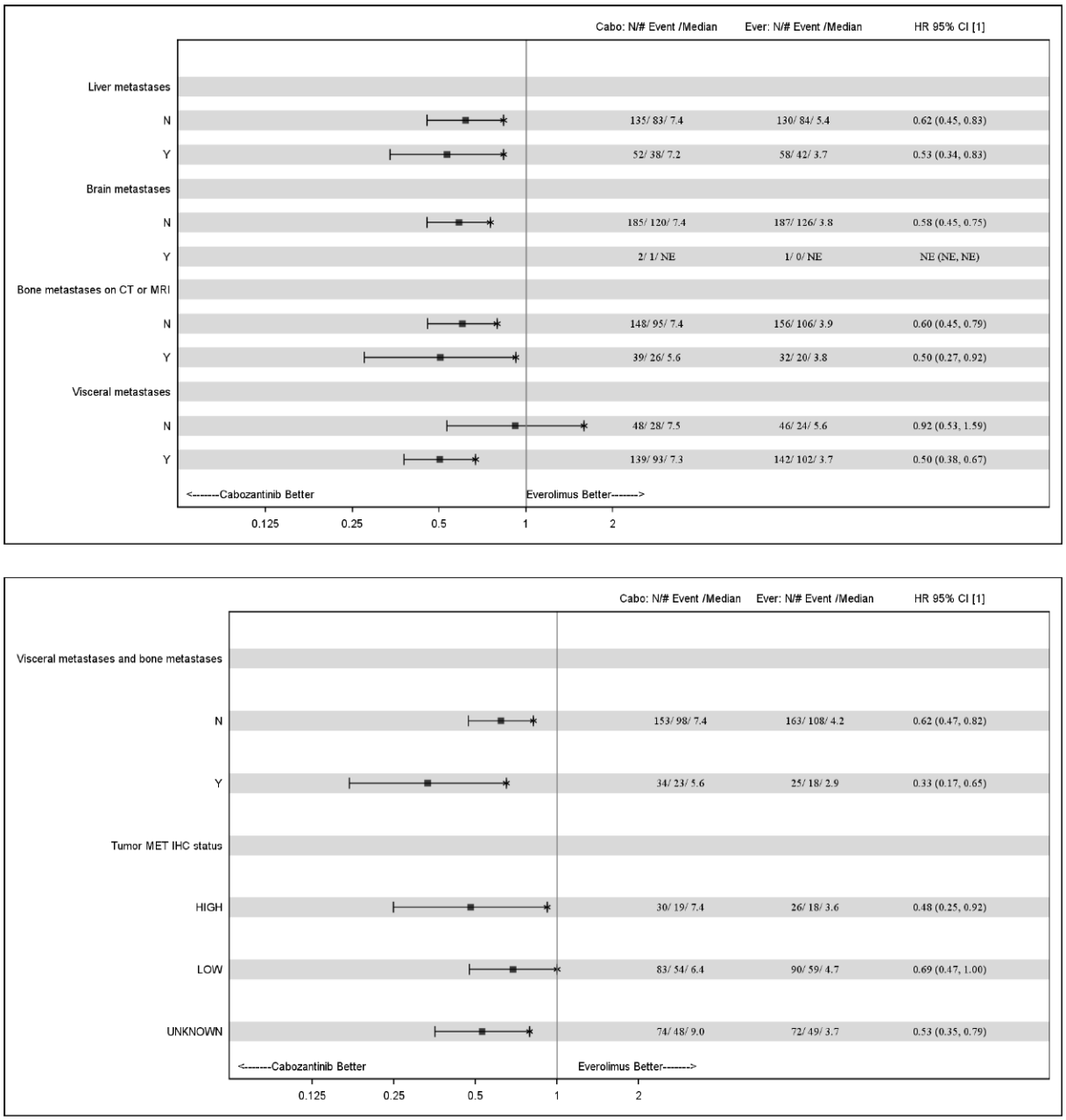



図 2.7.3.3-10　部分集団別の IRC 判定による PFS のフォレストプロット
（XL184-308 試験：PITT population）（続き）







Abbreviations: Cabo=cabozantinib; CI=confidence interval; CT=computed tomography; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Ever=everolimus; HR=hazard ratio; IHC=immunohistochemistry; IRC=independent radiology committee; MET=hepatocyte growth factor receptor protein; MRI=magnetic resonance imaging; MSKCC=Memorial Sloan Kettering Cancer Center; PD-1, PD-L1/L2=programmed cell death immune receptor 1 (ligand 1, ligand 2); PFS=progression-free survival; PITT=primary endpoint intent-to-treat; SoD=sum of lesion diameters; TKI=tyrosine kinase inhibitor; trt=treatment; VEGFR=vascular endothelial growth factor receptor.
MSKCC risk factors=0 (favorable), 1 (intermediate), 2 or 3 (poor); Heng risk factors=0 (favorable), 1-2 (intermediate), 3-6 (poor).
Note: the median SoD for the ITT population is used for categorizing subjects by <median, ≥median.
Note: HR and 95%CI are estimates from the Cox Proportional-Hazards unstratified model. HR <1 indicates survival in favor of cabozantinib.
Source: XL184-308 試験　総括報告書 Figure 12

現時点で確立されたRCCの治療効果予測バイオマーカーは存在しない。METはRCCの治療標的分子であり、RCCのサブタイプ分類すべてで腫瘍組織中のMETが高発現状態にあると考えられている[12]。しかし、上述したPFSの部分集団解析の結果では、METの発現レベルによる大きな差異は認められなかった。本解析でMET発現レベルの確認に用いた腫瘍組織検体は主に一次治療開始前に採取された保存検体であったことから、多くの被験者では試験参加時の病態を反映するものではなかった可能性があり、本解析には限界があったと考えられる。

また、前治療で最も多くの被験者が投与を受けたVEGFR-TKIはスニチニブによる一次治療であったことから、PITT populationを対象にスニチニブ投与歴のみを有する部分集団の事後解析を行った。その結果、ハザード比は0.41（95%CI：0.28～0.61）であり、本剤群でPFSの良好な結果が示された（表2.7.3.7-1参照）。本解析で示された本剤群の結果（PFSの中央値9.13ヵ月）は、スニチニブ投与歴のみを有する患者を対象に実施した他の二次治療薬の試験結果の約2倍であり、一次治療薬として承認を得ている他のVEGFR-TKIの試験結果と同程度であった[13]。同様に、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の事後解析を行った結果、ハザード比は0.81（95%CI：0.50～1.31）であった（表2.7.3.7-1参照）。

PITT populationの解析と同じ手法を用いて、ITT populationを対象に部分集団解析を行った結果、ハザード比はPITT populationの結果と同様かそれよりも低い値であった。スニチニブ投与歴のみを有する部分集団及びパゾパニブ投与歴のみを有する部分集団についての事後解析結果では、ハザード比はそれぞれ0.43（95%CI：0.32～0.59）及び0.67（95%CI：0.45～0.99）であった（表2.7.3.7-1参照）。

さらにnon-PITT population（375番目の被験者のランダム化後にランダム化されたすべての被験者）を対象に追加の事後解析を行った結果、すべての部分集団でハザード比が1未満であった（XL184-308試験　総括報告書　Table 14.2.1.101参照）。

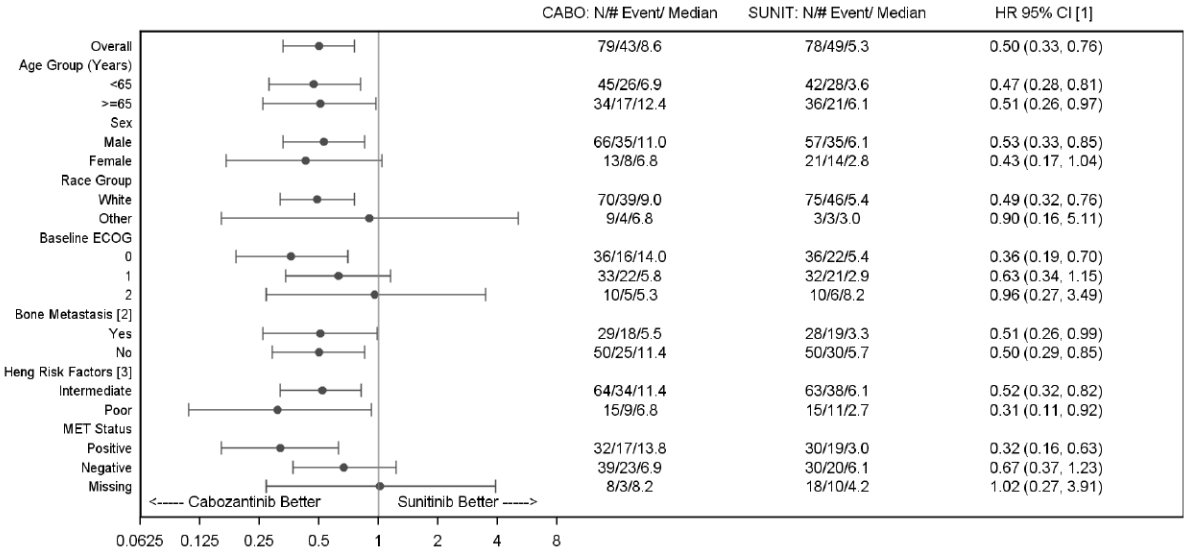
本試験ではVEGFR-TKIによる前治療歴がない被験者に対する本剤の有効性を評価していないが、VEGFR-TKIによる前治療歴がない集団においてもVEGFR-TKIによる前治療歴を有する集団と少なくとも同程度の有効性が、VEGFR-TKIである本剤では認められることが予測される[14]。

### （2）A031203試験（海外第2相試験）

FDAによる打ち切りの定義を用いた、部分集団別のIRC判定によるPFSのフォレストプロットを図2.7.3.3-11に示した。完全性のため、部分集団のサイズにかかわらずハザード比及び95%CIを算出した。

被験者数が多かった部分集団（各投与群20例以上）では、スニチニブ群と比較して本剤群でPFSの良好な結果が示された。被験者数が少なかった部分集団（各投与群20例未満）では結論を導くことができなかったが、これらの部分集団でも95%CIの下限値は1を下回った（表2.7.3.7-2参照）。

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）




Abbreviations: Cabo=cabozantinib; CI=confidence interval; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; FDA=Food and Drug Administration; HR=hazard ratio; IMDC=International Metastatic RCC Database Consortium; IRC=independent radiology committee; ; ITT=intent-to-treat; IxRS=interactive voice/web response system; MET=hepatocyte growth factor receptor protein; PFS=progression-free survival; Sunit=sunitinib.
Baseline bone metastasis and Heng (IMDC) risk factors per IxRS.
MET status information was determined from an optional substudy. 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). Subjects who declined to participate in the optional substudy are summarized as missing.
Results are presented based on censoring per FDA-recommended rules (2.7.3.1.5.2（3）1）).
Hazard ratios were from the Cox proportional hazards unstratified model.
Source: A031203 試験　総括報告書 Figure 7

### （3）Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）

PFS の部分集団解析は行わなかった。

## 2.7.3.3.3.2 OS

### （1）XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

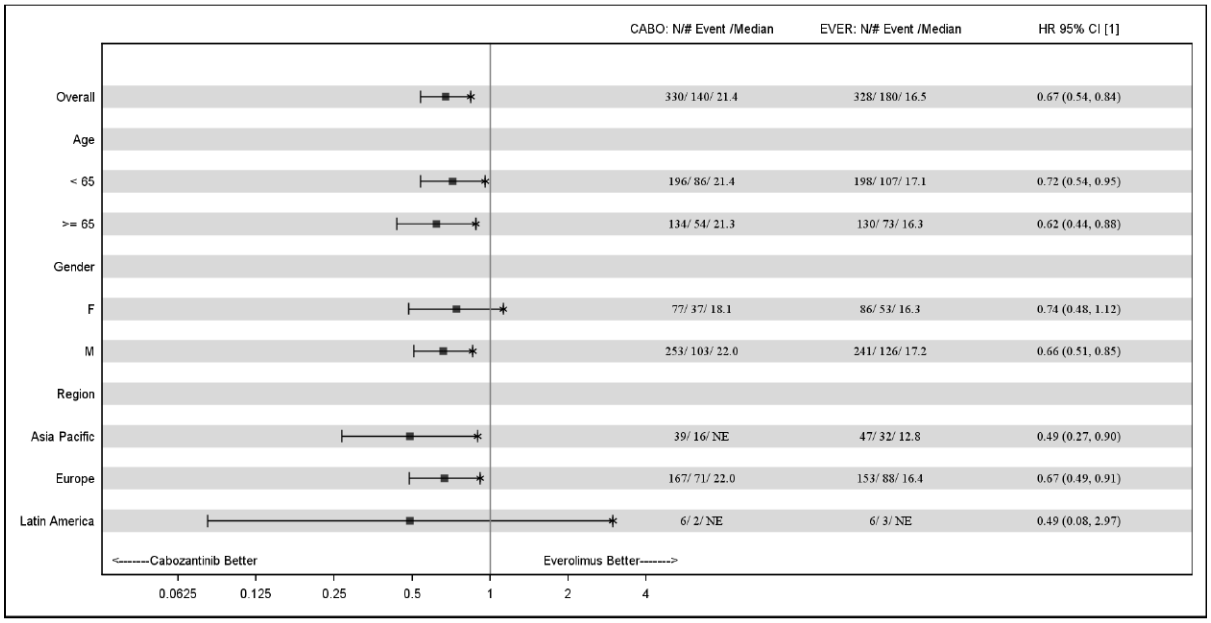
ITT population を対象とした最終解析時点（データカットオフ日：2015 年 12 月 31 日）の OS について、部分集団別のフォレストプロットを図 2.7.3.3-12 に示した。部分集団解析では多重性の調整は行わなかった。

解析の結果、すべての部分集団で、エベロリムス群と比較して本剤群で OS の良好な結果が示された（ハザード比 1 未満）。この結果は、MSKCC 又は IMDC リスク分類のカテゴリ、VEGFR-TKI 又は PD-1/PD-L1/L2 を標的とする薬剤による前治療歴数、VEGFR-TKI 又は PD-1/PD-L1/L2 を標的とする薬剤の投与期間、転移病変部位、転移病変範囲及び MET 発現レベルにかかわらず認められた。PD-1/PD-L1/L2 を標的とする薬剤による治療歴を有する部分集団（32 例）の解析結果では、ハザード比は 0.56 であり本剤群で良好な結果が示された。さらに、予後不良とされる骨転移を有する部分集団の解析結果でも OS の延長が認められた。

骨転移を有する部分集団（142 例）のハザード比は 0.54、骨転移と内臓転移の両方を有する部分集団（112 例）のハザード比は 0.45 であった（表 2.7.3.7-3 参照）。

前治療で最も多くの被験者が投与を受けた VEGFR-TKI はスニチニブであり、次いでパゾパニブであった。スニチニブ又はパゾパニブ投与歴のみを有する部分集団（それぞれ 267 例及び 171 例）の解析を行った結果、両集団とも本剤群で OS の延長が認められた（ハザード比：いずれも 0.66）（表 2.7.3.7-3 参照）。

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）



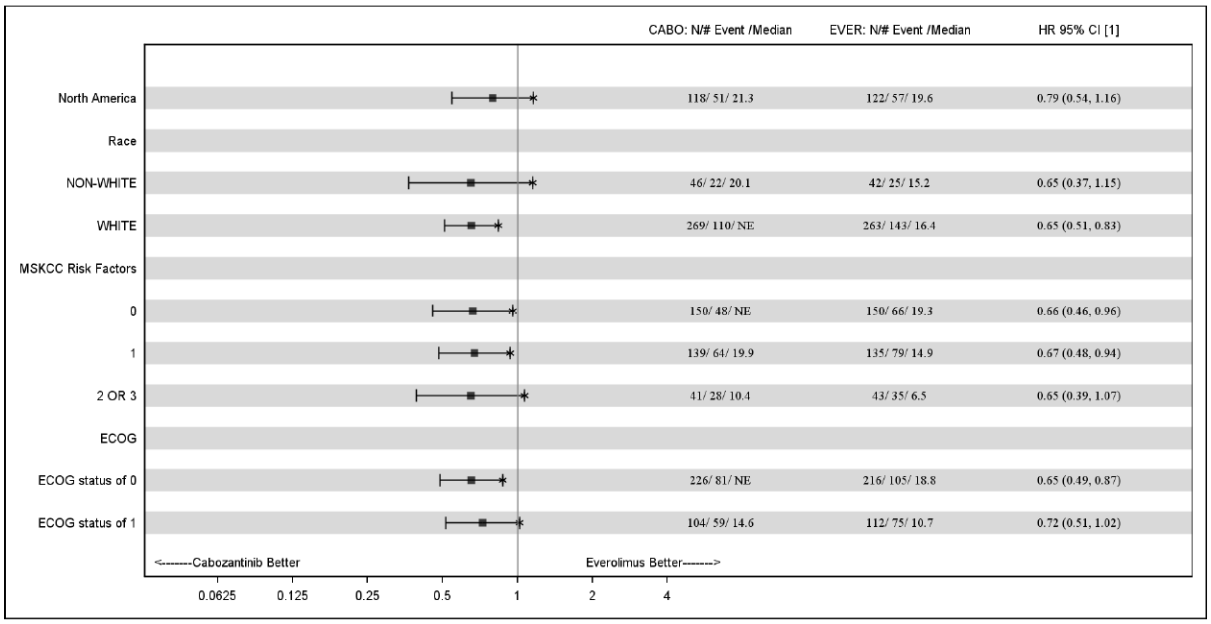
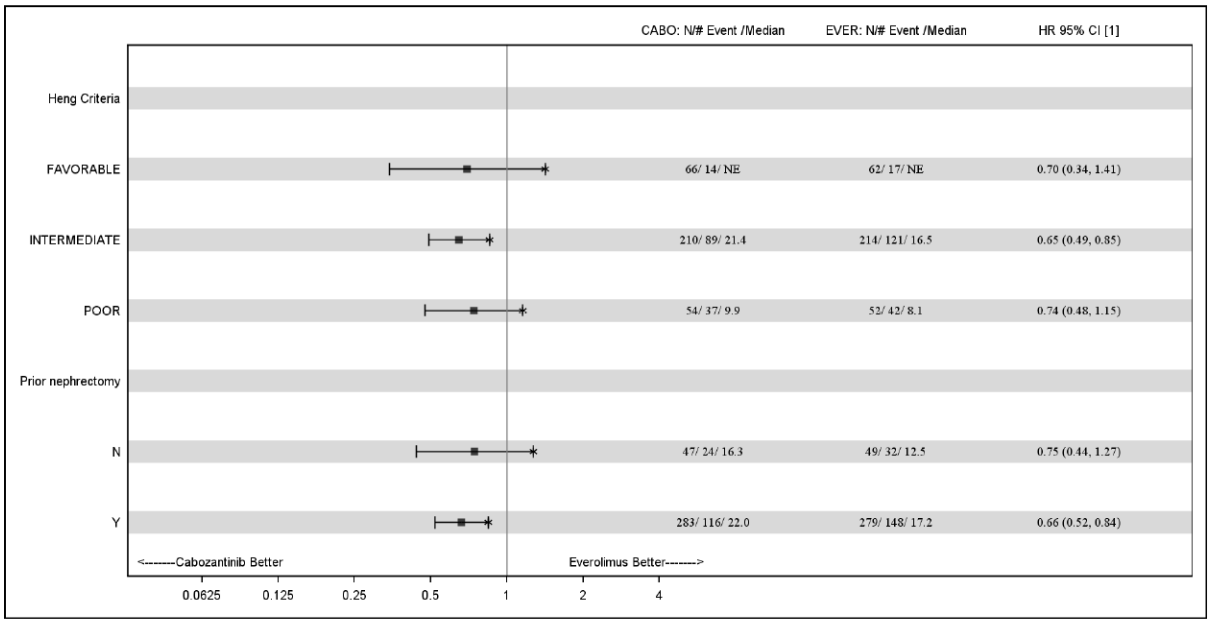



図 2.7.3.3-12　部分集団別の OS のフォレストプロット
（XL184-308 試験：ITT population）（続き）



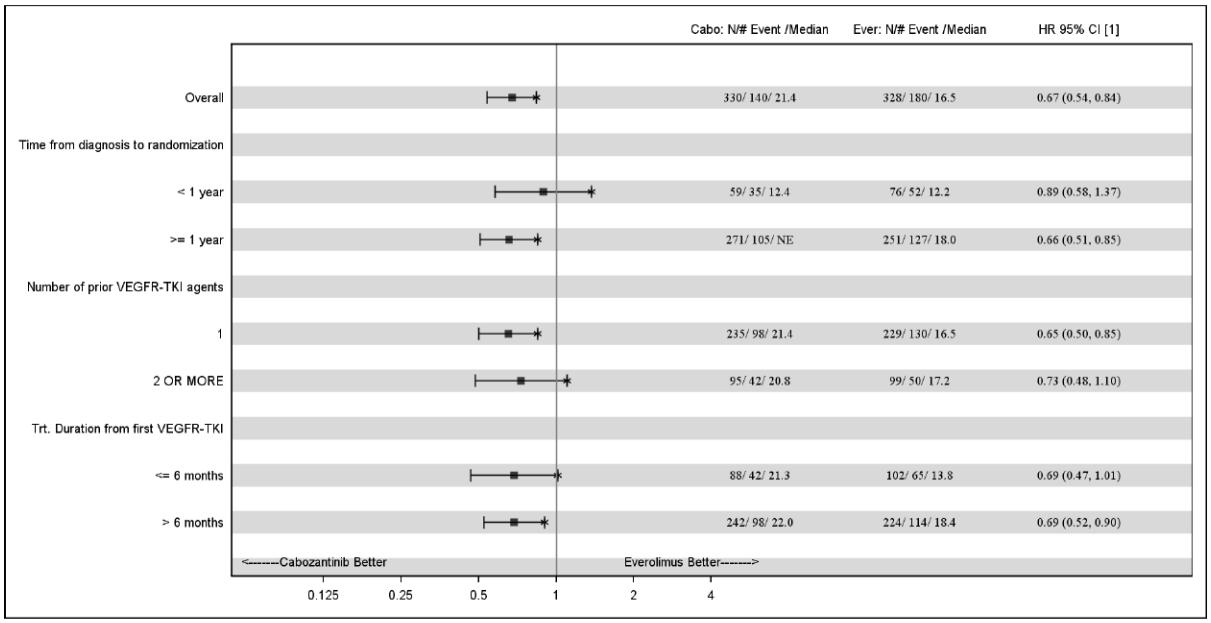
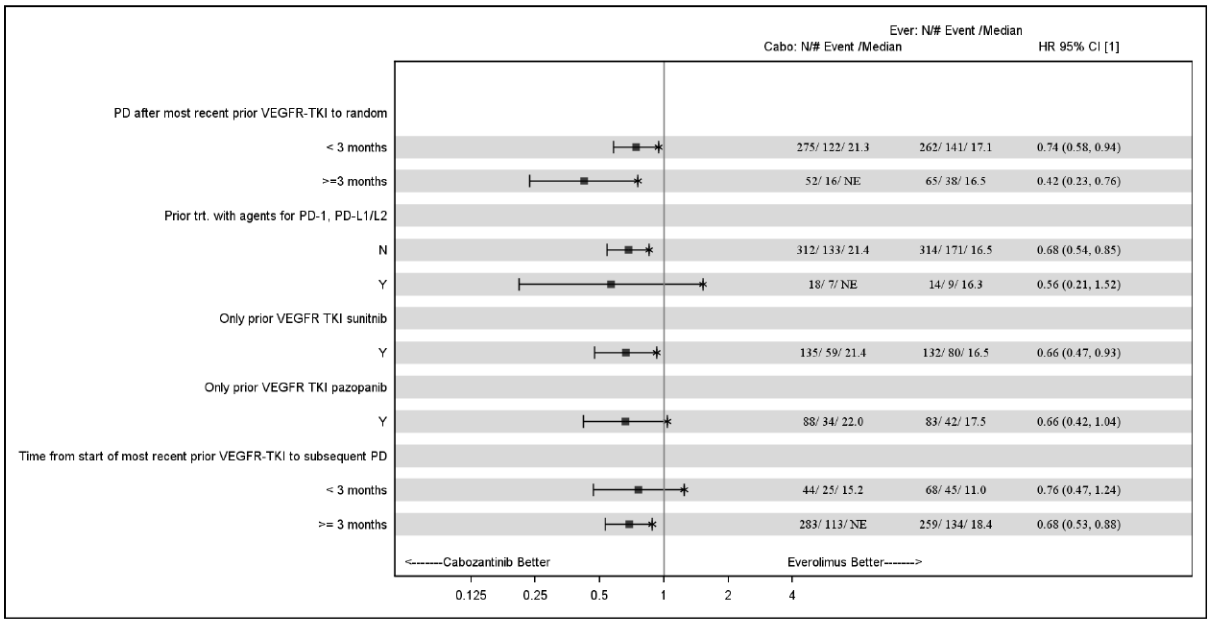



図 2.7.3.3-12　部分集団別の OS のフォレストプロット
（XL184-308 試験：ITT population）（続き）



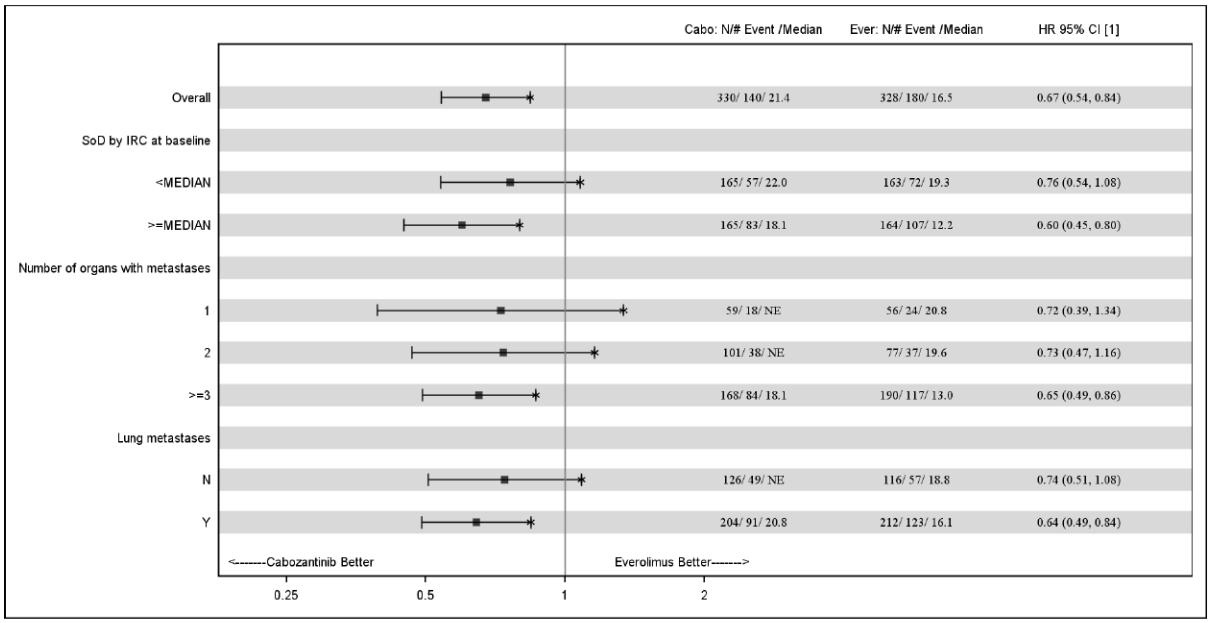
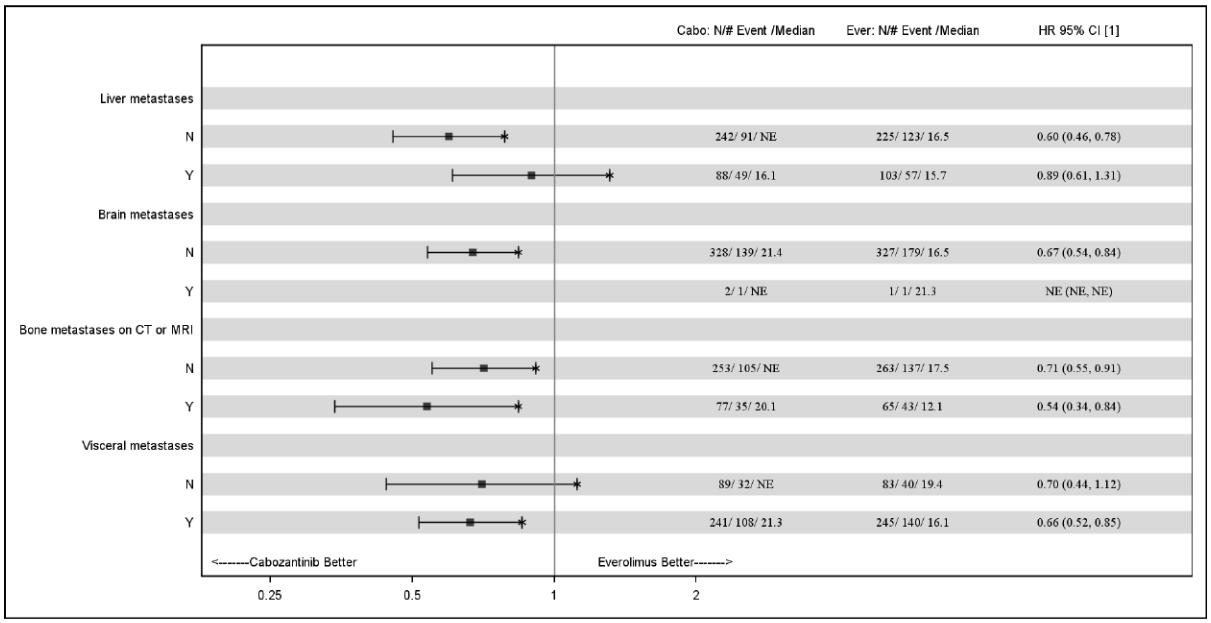
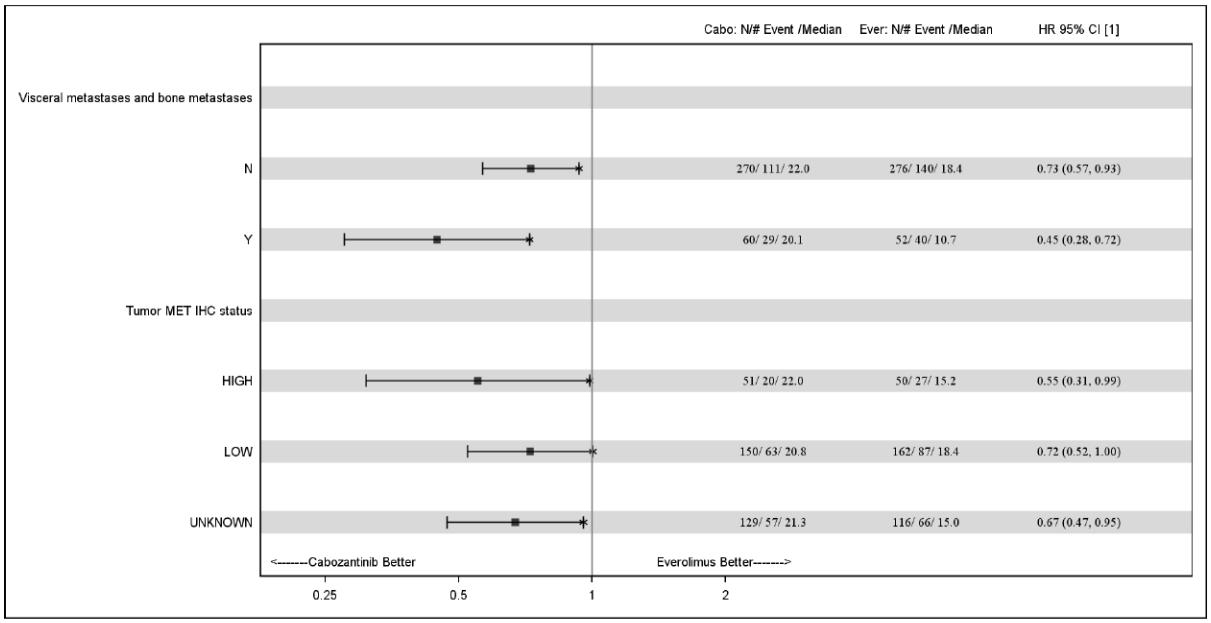



図 2.7.3.3-12　部分集団別の OS のフォレストプロット
（XL184-308 試験：ITT population）（続き）



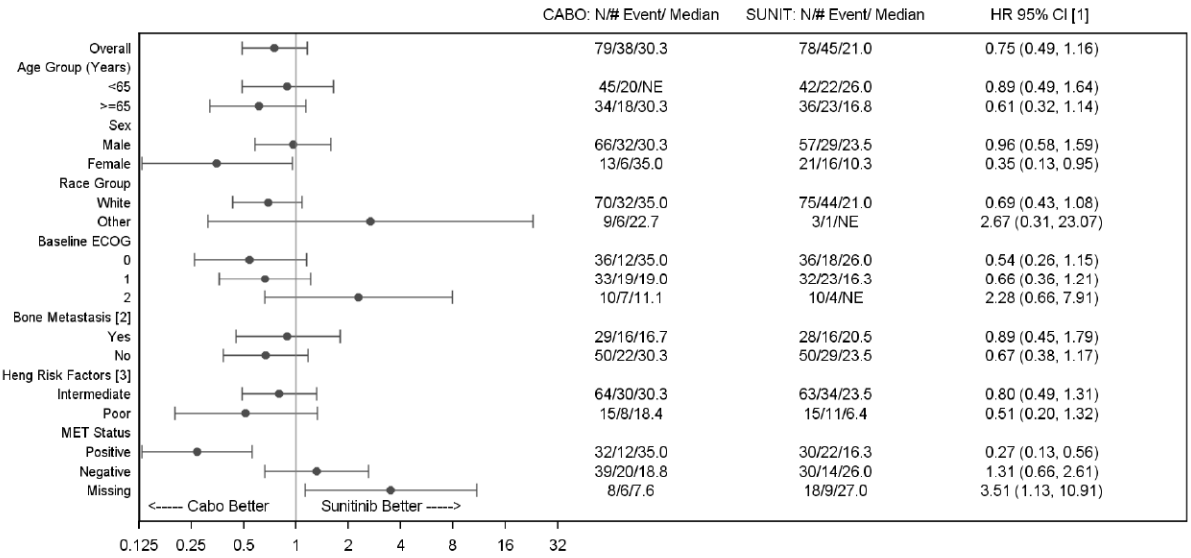

Abbreviations: Cabo=cabozantinib; CI=confidence interval; CT=computed tomography; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Ever=everolimus; HR=hazard ratio; IHC=immunohistochemistry; ITT=intent-to-treat; MET=hepatocyte growth factor receptor protein; MRI=magnetic resonance imaging; MSKCC=Memorial Sloan Kettering Cancer Center; OS=overall survival; PD=progressive disease; PD-1, PD-L1/L2=programmed cell death immune receptor 1 (ligand 1, ligand 2); SoD=sum of lesion diameters; TKI=tyrosine kinase inhibitor; trt=treatment; VEGFR=vascular endothelial growth factor receptor.
Note: HR and 95%CI are estimates from the Cox Proportional-Hazards unstratified model. HR <1 indicates survival in favor of cabozantinib.
MSKCC risk factors=0 (favorable), 1 (intermediate), 2 or 3 (poor); Heng risk factors=0 (favorable), 1-2 (intermediate), 3-6 (poor).
Source: XL184-308 試験　総括報告書補遺 Figure 3

（2）A031203 試験（海外第 2 相試験）

データカットオフ時点（2017 年 1 月 13 日）の OS について、部分集団別のフォレストプロットを図 2.7.3.3-13 に示した。

多くの部分集団で、スニチニブ群と比較して本剤群で OS の良好な結果が示された（ハザード比 1 未満）。人種（非白人）、ベースライン時の ECOG PS（2）、腫瘍組織の MET 発現状態（低発現、不明）の部分集団では、ハザード比が 1 を超えたが、腫瘍組織の MET 発現状態（不明）を除き、これらの部分集団でも 95%CI の下限値は 1 を下回った（表 2.7.3.7-4 参照）。

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）




Abbreviations: Cabo=cabozantinib; CI=confidence interval; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; MET=hepatocyte growth factor receptor protein; OS=overall survival; Sunit=sunitinib.
Baseline bone metastasis and Heng (IMDC) risk factors per IxRS.
Hazard ratios were from the Cox proportional hazards unstratified model.
Source: A031203 試験　総括報告書 Figure 14.2.6.1

（3）Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）

OS の部分集団解析は行わなかった。

2.7.3.3.3.3 ORR

（1）XL184-308 試験（海外第 3 相試験）

ITT population を対象に、IRC 判定による ORR について規定の部分集団解析を行った。さらに、前治療の VEGFR-TKI としてスニチニブ又は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。

すべての部分集団で、エベロリムス群と比較して本剤群で ORR の良好な結果が示された（オッズ比 1 超）（XL184-308 試験　総括報告書　Figure 13 参照）。

（2）A031203 試験（海外第 2 相試験）

IRC 判定による ORR の部分集団解析結果は、PFS の部分集団解析結果と同様、被験者数が多かった部分集団（各投与群 20 例以上）では、一貫してスニチニブ群と比較して本剤群で ORR の良好な結果が示されたが、被験者数が少なかった部分集団（各投与群 20 例未満）では意味のある解釈ができなかった（A031203 試験　総括報告書　11.4.3.9 項参照）。

（3）Cabozantinib-2001 試験（国内第 2 相試験）

FAS を対象に、IRC 判定による ORR について、人口統計学的及びその他のベースライン特性に基づき規定の部分集団解析を行った。ほとんどの部分集団で客観的奏効が認められた。10 例以上の部分集団での ORR は 11.1%～36.4%の範囲であった（表 2.7.3.3-23 参照）。部分集団解析の結果は、主解析の結果を支持するものであった〔2.7.3.3.2.3（3）項参照〕。

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）

| | Overall N=35 | | |
|---|---|---|---|
| Subgroup Category | n | ORR, n (%) | 90%CI |
| Overall | 35 | 7 (20.0) | (9.783, 34.305) |
| Age (years) | | | |
| <65 | 19 | 4 (21.1) | (7.529, 41.912) |
| ≥65 | 16 | 3 (18.8) | (5.315, 41.657) |
| Gender | | | |
| Male | 24 | 5 (20.8) | (8.589, 38.914) |
| Female | 11 | 2 (18.2) | (3.332, 47.009) |
| Time from Initial Diagnosis of RCC to Enrollment | | | |
| <1 year | 4 | 1 (25.0) | (1.274, 75.140) |
| ≥1 year | 31 | 6 (19.4) | (8.781, 34.665) |
| Time from Radiographic Progression after Most-Recent VEGFR-TKI to Enrollment | | | |
| <3 months | 25 | 4 (16.0) | (5.656, 32.961) |
| ≥3 months | 10 | 3 (30.0) | (8.726, 60.662) |
| Bone Metastases (CT or MRI) per IRC | | | |
| No | 27 | 7 (25.9) | (12.852, 43.230) |
| Yes | 8 | 0 | (0.000, 31.234) |
| Lung Metastases per IRC | | | |
| No | 14 | 3 (21.4) | (6.110, 46.566) |
| Yes | 21 | 4 (19.0) | (6.781, 38.441) |
| Liver Metastases per IRC | | | |
| No | 26 | 5 (19.2) | (7.899, 36.259) |
| Yes | 9 | 2 (22.2) | (4.102, 54.964) |
| Lung or Liver Metastases per IRC | | | |
| No | 10 | 2 (20.0) | (3.677, 50.690) |
| Yes | 25 | 5 (20.0) | (8.229, 37.541) |
| Lung or Liver, and Bone Metastases (CT or MRI) per IRC | | | |
| No | 31 | 7 (22.6) | (11.109, 38.261) |
| Yes | 4 | 0 | (0.000, 52.713) |
| Brain Metastases per IRC | | | |
| No | 35 | 7 (20.0) | (9.783, 34.305) |
| Yes | 0 | 0 | - |
| Number of Involved Organs per IRC | | | |
| 1 | 6 | 1 (16.7) | (0.851, 58.180) |
| 2 | 11 | 2 (18.2) | (3.332, 47.009) |
| ≥3 | 18 | 4 (22.2) | (7.970, 43.888) |
| Sum of Diameters of Target Lesions (mm) per IRC at Baseline | | | |
| <Median | 16 | 2 (12.5) | (2.268, 34.383) |
| ≥Median | 17 | 5 (29.4) | (12.377, 52.192) |
| MSKCC Risk Factors | | | |
| 0 | 11 | 2 (18.2) | (3.332, 47.009) |
| 1 | 19 | 4 (21.1) | (7.529, 41.912) |
| 2 or 3 | 5 | 1 (20.0) | (1.021, 65.741) |
| Heng Criteria | | | |
| Favorable | 6 | 0 | (0.000, 39.304) |
| Intermediate | 22 | 6 (27.3) | (12.603, 46.849) |
| Poor | 7 | 1 (14.3) | (0.730, 52.070) |

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）（続き）

| | | Overall N=35 | |
|---|---|---|---|
| Subgroup Category | n | ORR, n (%) | 90%CI |
| ECOG PS | | | |
| 0 | 26 | 6 (23.1) | (10.560, 40.535) |
| 1 | 9 | 1 (11.1) | (0.568, 42.914) |
| ≥2 | 0 | 0 | - |
| Neutrophil-Lymphocyte Ratio | | | |
| <Median | 17 | 5 (29.4) | (12.377, 52.192) |
| ≥Median | 18 | 2 (11.1) | (2.011, 31.026) |
| Prior Nephrectomy | | | |
| No | 1 | 0 | (0.000, 95.000) |
| Yes | 34 | 7 (20.6) | (10.084, 35.216) |
| Number of Prior VEGFR-TKI Agent | | | |
| 1 | 24 | 4 (16.7) | (5.901, 34.181) |
| ≥2 | 11 | 3 (27.3) | (7.882, 56.437) |
| Only Prior VEGFR-TKI Sunitinib | | | |
| No | 20 | 4 (20.0) | (7.135, 40.103) |
| Yes | 15 | 3 (20.0) | (5.685, 43.978) |
| Only Prior VEGFR-TKI Pazopanib | | | |
| No | 33 | 6 (18.2) | (8.228, 32.763) |
| Yes | 2 | 1 (50.0) | (2.532, 97.468) |
| First VEGFR-TKI Treatment Duration | | | |
| ≤6 months | 11 | 4 (36.4) | (13.508, 65.019) |
| >6 months | 24 | 3 (12.5) | (3.495, 29.227) |
| Prior Treatment with Agent Targeting PD-1, PD-L1/L2 | | | |
| No | 20 | 4 (20.0) | (7.135, 40.103) |
| Yes | 15 | 3 (20.0) | (5.685, 43.978) |

Abbreviations: CT=computerized tomography; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; IRC= independent radiology committee; MRI= magnetic resonance imaging; MSKCC=Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; PD-1, PD-L1/L2=programmed cell death immune receptor (ligand-1, ligand-2); PS=performance status; RCC=renal cell carcinoma; VEGFR-TKI=vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor.
Source: Cabozantinib-2001 試験　総括報告書 Table 11.x

## 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

RCC 患者を対象とした本剤の用法・用量設定のための試験は実施していない。最大耐量（MTD）を決定した試験並びに RCC 以外の疾患を対象とした臨床試験結果を踏まえて、RCC を対象とした主要な試験である XL184-308 試験及び A031203 試験での開始用法・用量を本剤 60 mg 1 日 1 回投与と設定した。日本人 RCC 患者を対象とした Cabozantinib-2001 試験における本剤の開始用法・用量は、日本人固形がん患者を対象とした XL184-014 試験において、本剤 60 mg（錠剤）1 日 1 回投与の日本人患者での安全性及び忍容性が確認されたこと、日本人（XL184-014 試験）と非日本人（XL184-308 試験）の間で定常状態の血漿中曝露量の差は臨床的に考慮すべき程度ではないと考えられたことから、XL184-308 試験と同じ本剤 60 mg（錠剤）1 日 1 回投与とした。

### 2.7.3.4.1 開始用量

海外における用法・用量決定の根拠となった海外臨床試験結果の要約を以下に示す。

本剤の MTD は、進行性がん患者を対象としたヒト初回投与試験である XL184-001 試験（第 1 相試験、2.7.6.16 項参照）で 140 mg 1 日 1 回と決定した。

固形がん患者を対象とした XL184-008 試験（第 1 相試験、2.7.6.10 項参照）では、本剤の用法・用量を 140 mg 1 日 1 回として評価した。本試験には進行 RCC 患者 25 例が含まれた。本剤 140 mg の投与を受けた RCC 患者の 80.0%が有害事象のため本剤の減量を要し、56.0%が本剤の 2 段階減量（60 mg まで）を要したが、60 mg 未満まで本剤の減量を要した被験者の割合は 12.0%であった。平均 1 日投与量の中央値は 75.5 mg であった[15]。規定の用量レベルのうち、60 mg が最終用量であった被験者の割合が最も高く、60 mg での投与期間が最長であった。本剤の減量を要した被験者の割合は高かったものの、本剤投与開始後 4 ヵ月（Week 17）時点の病勢コントロール率（腫瘍評価で CR、PR 又は SD と判定された被験者の割合）は 72%、PFS の中央値は 12.9 ヵ月、OS の中央値は 14.9 ヵ月であった。

甲状腺髄様癌患者を対象とした XL184-301 試験（第 3 相試験、2.7.6.18 項参照）でも本剤の開始用量を 140 mg として評価した。全被験者の 45.8%が本剤の 60 mg までの減量を要し、規定の用量レベルのうち、60 mg が最終用量であった被験者の割合が最も高く、60 mg での投与期間が最長であった。

去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者を対象とした XL184-306 試験[16]及び XL184-307 試験[17]（いずれも第 3 相試験）では、本剤の開始用量を 60 mg に設定した。これらの試験の用量は、CRPC を含む固形がん患者に本剤 100 mg を投与した XL184-203 RDT 試験〔第 2 相ランダム化治療中止（RDT）、2.7.6.17 項参照〕の結果に基づき決定した。

XL184-203 RDT 試験では、治験薬との因果関係が否定できない毒性が認められた場合、段階的な減量（1 段階目 60 mg、2 段階目 40 mg）が許容されていた。本剤の投与を継続した CRPC 患者の 63.2%が本剤の 1 段階減量（60 mg まで）を要し、21.6%が本剤の 2 段階減量（40 mg まで）を要した。平均 1 日投与量の中央値は約 65 mg であった。本剤の減量を要した被験者の割合は高かったものの、多くの CRPC 被験者で疼痛の緩和、骨スキャン結果及び病勢コントロール率の改善が認められた（疼痛緩和及び骨スキャンの改善はレトロスペクティブな解析結果に基づく[18]）（XL184-203 RDT 試験　総括報告書　Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.2 参照）。

その他の臨床試験では、開始用量 60 mg 以下で本剤の臨床効果が認められている。CRPC 患者における開始用量を 100 mg より低用量で評価するために実施された医師主導臨床試験では、開始用量 40 mg で臨床効果が認められたが、開始用量 20 mg では臨床効果が減弱した[19]。非小細胞肺癌患者では、開始用量 40 mg 及び 60 mg で本剤の臨床効果が認められた[20]。XL184-014 試験の非小細胞肺癌患者では、開始用量 40 mg 及び 60 mg で本剤の臨床効果が認められた。

これらの臨床試験結果に基づき、本剤を MTD より低用量で投与したときに抗腫瘍活性を維持しつつより良好な忍容性が得られると考えた。よって、治療歴のある RCC 患者を対象とした XL184-308 試験（第 3 相試験）及び全身治療歴のない RCC 患者を対象とした A031203 試験（第 2 相試験）では、本剤 60 mg 1 日 1 回投与を開始用法・用量として選択した。

XL184-308 試験では、主要評価項目である 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、統計学的に有意な差が認められた〔ハザード比 0.59（95%CI：0.46～0.76）、$p<0.001$、両側層別ログランク検定〕。副次評価項目については、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〔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〕、ORR はエベロリムス群の 3%に対し本剤群で 17%であり、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001、非層別カイ二乗検定）。

安全性に関しては、本剤群の 63.7%が有害事象により減量を要した。減量を要した被験者の割合は高かったものの、本剤群の治験薬投与期間はエベロリムス群の約 2 倍であった。本剤の平均 1 日投与量の中央値は 43 mg であった。本剤群で有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は 13.0%で、エベロリムス群（10.9%）と同程度であり、既承認薬と同程度の安全性が示された〔2.7.4.1.2.1（1）項参照〕。

A031203 試験の主要評価項目である 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〔ハザード比 0.48（95%CI : 0.31～0.74）、p<0.001、両側層別ログランク検定〕（IRC 判定、FDA による打ち切りの定義を用いた解析）。A031203 試験では副次評価項目である OS 及び ORR について正式な仮説検定を規定しなかったが、OS のハザード比は 0.74（95%CI : 0.47～1.14）、p=0.1700、両側層別ログランク検定〕であり、ORR はスニチニブ群の 9%に対し本剤群で 20%であった。

安全性に関しては、本剤群の 46%が有害事象により本剤の減量を要した。本剤群の治験薬投与期間はスニチニブ群の 2 倍を超えていた。本剤の平均 1 日投与量の中央値は 50.3 mg であり、規定の 1 段階目の減量レベル（40 mg）を上回っていた。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は本剤群とスニチニブ群で同程度であり（21%及び 22%）、既承認薬と同程度の安全性が示された〔2.7.4.1.2.1（2）項参照〕。

本申請における用法・用量決定の根拠となった国内臨床試験結果の詳細を以下に示す。

日本人固形がん患者を対象とした XL184-014 試験（第 1 相試験、2.7.6.15 項参照）では、MTD 及び第 2 相試験での推奨用量（RP2D）の決定を目的に、用量漸増期では、本剤（カプセル剤又は錠剤）を 1 日 1 回、経口投与した。カプセル剤の用量は 40、60 及び 80 mg、錠剤の用量は 40 及び 60 mg とした。3+3 法による忍容性評価を実施し、カプセル剤の MTD 及び錠剤の RP2D をそれぞれ 60 mg と決定した。拡大評価期では錠剤を投与し、RP2D である 60 mg を開始用量とした。RP2D を投与した被験者の 80.8%が有害事象により本剤の 1 段階減量（40 mg まで）を要し、26.9%が本剤の 2 段階減量（20 mg まで）を要した。有害事象により投与中止に至った被験者の割合は 15.4%であった。日本人被験者に 60 mg を反復投与したときの定常状態におけるカボザンチニブの血漿中トラフ濃度は、非日本人を対象とした XL184-308 試験での濃度と比較して約 30%高かったが、この差は血漿中濃度の個体間変動の範囲内であった。

治療歴のある日本人 RCC 患者を対象とした Cabozantinib-2001 試験（第 2 相試験）では、以下の理由により XL184-308 試験と同じ用法・用量（60 mg 1 日 1 回）を開始用量とした。

- XL184-308 試験で、治療歴のある RCC 患者に対し有効性が検証され、既承認薬と同程度の安全性が示されたこと。
- XL184-014 試験の結果から日本人被験者での安全性及び忍容性が確認されたこと。
- 60 mg を反復投与したときの定常状態におけるカボザンチニブの血漿中トラフ濃度における日本人（XL184-014 試験）と非日本人（XL184-308 試験）の差は個体間変動の範囲内であり、開始用量の調整を考慮すべき差ではないと考えられたこと。

・日本人では非日本人と比較して用量調整を要した被験者の割合が高かったものの、有害事象により本剤の投与を中止した被験者の割合は日本人と非日本人とで大きな違いはなく、投与開始後の用量調整により有害事象が管理可能であることが示されたこと。
・XL184-308 試験における PFS の結果及び母集団薬物動態モデルを用いた曝露－反応解析の結果、有効性は曝露量に依存して高くなる傾向が確認された。カボザンチニブのクリアランスの低い患者では減量により最適な用量が探索される可能性があるが、クリアランスの高い患者では安全性・忍容性に問題がなく 60 mg を維持できると想定されたこと（2.7.2.3.4 項参照）。

Cabozantinib-2001 試験の結果、主要評価項目である ORR は 20.0%（90%CI : 9.8%～34.3%）であり、XL184-308 試験の ORR と同程度であった。また、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。最良総合効果が PD であった被験者の割合は約 11%と低かった。副次評価項目である CBR は 85.7%（95%CI : 69.7%～95.2%）であり、約 65%の被験者で最良総合効果が SD であった。副次評価項目である PFS 及び OS については、データカットオフまでの期間が短く解析に必要とされる十分なデータが得られなかったことから、中央値はいずれも未達であったが、PFS の 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。

Cabozantinib-2001 試験に基づく日本人の安全性の結果は、XL184-308 試験の結果と同様であった。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。

以上、これまでに実施した臨床試験において、60 mg を超える開始用量とした試験と比較して、60 mg を開始用量とした試験でより良好な忍容性・安全性が示された。また、本剤の開始用量 60 mg での意義のある抗腫瘍効果が示された。RCC 患者に対し、60 mg を開始用量とした XL184-308 試験及び A031203 試験において臨床的に意義のある有効性及び良好な安全性が示された。当該用法・用量を用いた Cabozantinib-2001 試験においても、日本人 RCC 患者での有効性及び忍容性・安全性が示されたことから、本剤の開始用法・用量（案）を 60 mg 1 日 1 回投与とした。

### 2.7.3.4.2 減量及び休薬

RCC に対する有効性の評価に用いた XL184-308 試験、A031203 試験及び Cabozantinib-2001 試験では、いずれの試験でも開始用量は 60 mg で、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。減量は 20 mg ずつ 2 段階（40 mg、20 mg）まで許容した。休薬後、毒性が 6 週以内に回復した場合は、治験薬の投与再開を可とし、臨床上必要な場合は用量を減量して投与を再開した。最低用量（20 mg）に対して不耐容な場合は投与を中止した。XL184-308 試験及び Cabozantinib-2001 試験では、有害事象が Grade 1 又はベースライン時まで回復し、支持療法によって容易に管理可能と判断され、治験依頼者の承諾が得られた場合には、減量後の再増量（ただし 60 mg/日を超えない）を可としたが、A031203 試験では減量後の再増量は不可とした。

XL184-308 試験〔2.7.4.1.2.1（1）項参照〕では、OS の追加解析時点（データカットオフ日：2016 年 10 月 2 日）で、本剤群で有害事象のために減量した被験者の割合は 63.7%で、2 段階

減量した被験者は 24.5%であり、初回及び 2 回目の減量までの期間（中央値）はそれぞれ 57.0 日及び 102.0 日であった。本剤の最終用量が 60 mg であった被験者の割合は 40.2%（投与期間の中央値：73.0 日）、40 mg が 39.6%（投与期間の中央値：108.0 日）、20 mg が 19.9%（投与期間の中央値：122.0 日）であった。本剤群で有害事象のために休薬した被験者の割合は 74%で、初回の休薬までの期間（中央値）は 42.0 日であった。最終用量はすべての規定用量にわたっており、有害事象の管理及び各被験者の本剤に対する忍容性に基づき用量調整を行った結果を反映していた。減量又は休薬を要した被験者の割合は高かったものの、本剤群の投与期間の中央値はエベロリムス群の約 2 倍であった。本剤の平均 1 日投与量の中央値は 43 mg であり、規定の 1 段階目の減量レベル（40 mg）を上回った。

A031203 試験〔2.7.4.1.2.1（2）項参照〕では、PFS の解析時点（データカットオフ日：2016 年 9 月 15 日）で、本剤群の 46%が本剤を減量し、73%が休薬した。減量又は休薬を要した被験者の割合は高かったものの、本剤群の投与期間の中央値はスニチニブ群の 2 倍を超えていた。本剤の平均 1 日投与量の中央値は 50.3 mg であり、規定の 1 段階目の減量レベル（40 mg）を上回った。

Cabozantinib-2001 試験（2.7.4.1.2.2 項参照）では、ORR の解析時点（データカットオフ日：2018 年 10 月 23 日）で、有害事象のために減量した被験者の割合は 85.7%であり、初回及び 2 回目の減量までの期間（中央値）はそれぞれ 30.5 日及び 57.5 日であった。データカットオフ時点での最終用量が 60 mg であった被験者の割合は 14.3%（投与期間の中央値：27.0 日）、40 mg が 22.9%（投与期間の中央値：22.0 日）、20 mg が 62.9%（投与期間の中央値：106.0 日）であった。有害事象のために休薬した被験者の割合は 77.1%で、初回の休薬までの期間（中央値）は 26.0 日であった。

投与期間の中央値は 27 週であり、本剤の平均 1 日投与量の中央値は 26 mg であった。

### 2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

#### 2.7.3.5.1 曝露状況

RCC に対する有効性の評価に用いた試験で用いた XL184-308 試験及び A031203 試験での曝露状況を以下に示した。また、観察期間が短いが Cabozantinib-2001 試験での曝露状況も示した。

XL184-308 試験では、OS の追加解析時点（データカットオフ日：2016 年 10 月 2 日）で、本剤群の 11%、エベロリムス群の 2.4%が治験薬の投与を継続していた。投与期間（休薬期間を含む）の中央値（範囲）は、本剤群が 36 週（1.1～160.6 週）、エベロリムス群が 19 週（0.9～139.9 週）で、本剤群はエベロリムス群の約 2 倍であった。病勢の進行を除く有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、本剤群が 13%、エベロリムス群が 11%であった（2.7.6.12 項参照）。本剤投与期間が長期であったこと、本剤の投与を中止した被験者の割合が低かったことが、PFS 及び OS の有意な延長に寄与したと考えられた。

A031203 試験では、データカットオフ時点（2016 年 9 月 15 日）で本剤群の 13%、スニチニブ群の 3%が治験薬の投与を継続していた。投与期間（休薬期間を含む）の中央値（範囲）は、本剤群が 6.5 ヵ月（0.2～28.7 ヵ月）、スニチニブ群で 3.1 ヵ月（0.2～25.5 ヵ月）であり、本剤群はスニチニブ群の約 2 倍であった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、本剤群が 20%、スニチニブ群が 21%であった（表 2.7.3.3-2、2.7.6.13 項参照）。

Cabozantinib-2001 試験では、ORR の解析時点（データカットオフ日：2018 年 10 月 23 日）で、68.6%が本剤の投与を継続していた。本剤の投与期間（休薬期間を含む）の中央値（範囲）は 27 週（5.1～43.0 週）で、病勢の進行を除く有害事象により本剤の投与を中止した被験者の割合は 5.7%であった〔表 2.7.3.3-3、2.7.6.14 項参照〕。

### 2.7.3.5.2 PFS

XL184-308 試験では、主解析時点（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）での IRC 判定による PFS の中央値は、本剤群（60 mg 1 日 1 回投与）で 7.4 ヵ月（95%CI：5.6～9.1 ヵ月）、エベロリムス群で 3.8 ヵ月（95%CI：3.7～5.4 ヵ月）であり、中央値の差は 3.6 ヵ月と推定された。Kaplan-Meier 法により推定された 6 ヵ月無増悪生存率は、本剤群で 55%、エベロリムス群で 34%であり、12 ヵ月無増悪生存率は本剤群で 29%、エベロリムス群で 15%であった（表 2.7.3.3-12 参照）。

A031203 試験では、データカットオフ時点（2016 年 9 月 15 日）での PFS の中央値は、本剤群（60 mg 1 日 1 回投与）で 8.6 ヵ月（95%CI：6.8～14.0 ヵ月）、スニチニブ群で 5.3 ヵ月（95%CI：3.0～8.2 ヵ月）であり、中央値の差は 3.3 ヵ月と推定された（IRC 判定、FDA による打ち切りの定義を用いた解析）。Kaplan-Meier 法により推定された 6 ヵ月無増悪生存率は、本剤群で 63%、スニチニブ群で 42%であり、12 ヵ月無増悪生存率は、本剤群で 43%、スニチニブ群で 21%であった（表 2.7.3.3-14 参照）。

Cabozantinib-2001 試験では、データカットオフ時点（2018 年 10 月 23 日）の 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〔表 2.7.3.3-16 参照〕。

### 2.7.3.5.3 OS

XL184-308 試験の追加解析時点（データカットオフ日：2016 年 10 月 2 日）での OS の中央値は、本剤群（60 mg 1 日 1 回投与）で 21.4 ヵ月（95%CI：18.6～23.5 ヵ月）、エベロリムス群で 17.1 ヵ月（95%CI：14.9～18.9 ヵ月）であり、中央値の差は 4.3 ヵ月と推定された。Kaplan-Meier 法により推定された 12 ヵ月生存率は、本剤群で 73%、エベロリムス群で 64%であり、24 ヵ月生存率は本剤群で 44%、エベロリムス群で 34%であった〔2.7.6.12.2.3.（2）1）項参照〕。

A031203 試験で、追加解析時点（データカットオフ日：2017 年 7 月 1 日）での OS の中央値は本剤群（60 mg 1 日 1 回投与）で 26.6 ヵ月（95%CI：14.6 ヵ月～NE）、スニチニブ群で 21.2 ヵ月（95%CI：16.3～27.4 ヵ月）であり、中央値の差は 5.4 ヵ月と推定された。Kaplan-Meier 法により推定された 12 ヵ月生存率は、本剤群で 76%、スニチニブ群で 69%であり、24 ヵ月生存率は本剤群で 55%、スニチニブ群で 45%であった[8]。

Cabozantinib-2001 試験では、データカットオフ時点（2018 年 10 月 23 日）の OS の中央値は未達であった〔表 2.7.3.3-19 参照〕。

### 2.7.3.5.4 奏効期間

XL184-308 試験での奏効期間の中央値は、本剤群で未達、エベロリムス群で 7.4 ヵ月であった。本剤群の 95%CI の下限は 7.2 ヵ月、上限は推定不能であった〔2.7.6.12.2.3（3）1）項参照〕。

A031203 試験での IRC 判定による奏効期間の中央値は、本剤群で未達、スニチニブ群で 8.1 ヵ月であった（FDA による打ち切りの定義を用いた解析）〔2.7.6.13.2.3（3）2）項参照〕。

Cabozantinib-2001 試験での奏効期間の中央値は、未達であった。95%CI の下限は 1.9 ヵ月、上限は推定不能であった〔2.7.6.14.2.3（3）4）項参照〕。

### 2.7.3.6 参考文献

[1] Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, Reuter V, Russo P, Marion S, et al. Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2004;22:454-63.

[2] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.

[3] Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol. 2017;35(6):591-7.

[4] Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshavan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009;27(34):5794-9.

[5] Rao D, Butt Z, Rosenbloom S, Robinson D Jr, Von Roenn J, Kuzel TM, et al. A Comparison of the Renal Cell Carcinoma-Symptom Index (RCC-SI) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). J Pain Symptom Manage. 2009;38(2):291-8.

[6] Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res. 2011;20(10):1727-36.

[7] FDA. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.

[8] Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018;94:115-25.

[9] Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T, McFadden E, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55.

[10] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. 2008;372(9637):449-56.

[11] 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.

[12] Gibney GT, Aziz SA, Camp RL, Conrad P, Schwartz BE, Chen CR, et al. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. Ann Oncol. 2013;24(2):343-9.

[13] 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.

[14] 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.

[15] Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer.Ann Oncol. 2014 ;25(8):1603-8.

[16] 社内資料

[17] 社内資料

[18] Smith DC, Smith MR, Sweeney C, Elfiky AA, Logothetis C, Corn PG, et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial. J Clin Oncol. 2013;31(4):412-9.

[19] Lee RJ, Saylor PJ, Michaelson MD, Rothenberg SM, Smas ME, Miyamoto DT, et al. A dose-ranging study of cabozantinib in men with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. Clin Cancer Res. 2013;19(11):3088-94.

[20] Nokihara H, Nishio M, Yamamoto N, Fujiwawa Y, Horinouchi H, Kanda S, et al. Final results of a phase 1 study of cabozantinib (Cabo) in Japanese patients (pts) with expansion cohorts in non-small cell lung cancer (NSCLC) with defined molecular alterations. Mol Cancer Ther. 2015;(14) (12 Supplement 2): B179.

## 2.7.3.7 付録

### 2.7.3.7.1 部分集団解析の結果

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）

| Subgroup Level | PITT Population | | | | | | | ITT Population | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cabozantinib (N=187) | | | Everoliums (N=188) | | | Unstratified HR | Cabozantinib (N=330) | | | Everoliums (N=328) | | | Unstratified HR |
| | n | Events | Median | n | Events | Median | (95%CI)[a] | n | Events | Median | n | Events | Median | (95%CI)[a] |
| Overall | 187 | 121 | 7.36 | 188 | 126 | 3.84 | 0.59 (0.46, 0.76) | 330 | 180 | 7.39 | 328 | 214 | 3.88 | 0.52 (0.42, 0.63) |
| Age (years) | | | | | | | | | | | | | | |
| <65 | 118 | 75 | 7.33 | 116 | 82 | 3.75 | 0.55 (0.40, 0.75) | 196 | 109 | 7.36 | 198 | 133 | 3.75 | 0.53 (0.41, 0.68) |
| >=65 | 69 | 46 | 7.39 | 72 | 44 | 4.70 | 0.64 (0.42, 0.98) | 134 | 71 | 9.17 | 130 | 81 | 3.91 | 0.50 (0.36, 0.69) |
| Gender | | | | | | | | | | | | | | |
| F | 45 | 35 | 5.59 | 57 | 37 | 5.55 | 1.03 (0.65, 1.63) | 77 | 48 | 5.75 | 86 | 55 | 4.70 | 0.72 (0.49, 1.07) |
| M | 142 | 86 | 7.89 | 130 | 88 | 3.71 | 0.48 (0.36, 0.65) | 253 | 132 | 7.89 | 241 | 158 | 3.81 | 0.46 (0.36, 0.58) |
| Region | | | | | | | | | | | | | | |
| Asia Pacific | 25 | 19 | 7.43 | 36 | 25 | 3.61 | 0.60 (0.33, 1.10) | 39 | 21 | 9.20 | 47 | 33 | 3.61 | 0.43 (0.25, 0.75) |
| Europe | 83 | 51 | 7.33 | 84 | 62 | 3.84 | 0.54 (0.37, 0.79) | 167 | 92 | 7.33 | 153 | 105 | 3.91 | 0.54 (0.41, 0.72) |
| Latin America | 3 | 3 | 11.04 | 4 | 2 | NE | 1.29 (0.21, 7.92) | 6 | 4 | 11.04 | 6 | 2 | NE | 1.38 (0.25, 7.66) |
| North America | 76 | 48 | 7.16 | 64 | 37 | 4.17 | 0.60 (0.39, 0.93) | 118 | 63 | 7.36 | 122 | 74 | 4.11 | 0.50 (0.35, 0.70) |
| Race | | | | | | | | | | | | | | |
| Non-White | 26 | 18 | 6.57 | 28 | 20 | 2.83 | 0.49 (0.26, 0.94) | 46 | 27 | 7.39 | 42 | 28 | 3.55 | 0.49 (0.28, 0.83) |
| White | 157 | 100 | 7.36 | 147 | 96 | 4.14 | 0.60 (0.45, 0.79) | 269 | 142 | 7.89 | 263 | 169 | 3.91 | 0.50 (0.40, 0.63) |
| MSKCC Risk Factors by CRF | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 80 | 51 | 7.39 | 83 | 56 | 4.67 | 0.54 (0.37, 0.79) | 150 | 79 | 7.49 | 150 | 92 | 5.13 | 0.51 (0.38, 0.69) |
| 1 | 80 | 49 | 7.39 | 75 | 47 | 3.71 | 0.56 (0.37, 0.84) | 139 | 74 | 7.46 | 135 | 89 | 3.75 | 0.47 (0.35, 0.65) |
| 2 OR 3 | 27 | 21 | 4.14 | 30 | 23 | 2.30 | 0.84 (0.46, 1.53) | 41 | 27 | 5.42 | 43 | 33 | 3.48 | 0.70 (0.42, 1.16) |
| Baseline ECOG from Karnofsky Score | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 129 | 79 | 7.39 | 116 | 76 | 4.37 | 0.54 (0.39, 0.74) | 226 | 114 | 9.13 | 216 | 137 | 4.21 | 0.46 (0.36, 0.59) |
| 1 | 58 | 42 | 5.52 | 72 | 50 | 3.65 | 0.71 (0.47, 1.08) | 104 | 66 | 5.55 | 112 | 77 | 3.68 | 0.64 (0.46, 0.90) |
| Heng Criteria Group | | | | | | | | | | | | | | |
| Favorable | 38 | 22 | 11.17 | 33 | 22 | 5.55 | 0.50 (0.27, 0.91) | 66 | 34 | 9.20 | 62 | 37 | 5.52 | 0.47 (0.30, 0.76) |
| Intermediate | 114 | 69 | 7.89 | 120 | 77 | 3.88 | 0.54 (0.39, 0.75) | 210 | 107 | 8.08 | 214 | 137 | 3.81 | 0.48 (0.37, 0.62) |
| Poor | 35 | 30 | 5.39 | 35 | 27 | 2.63 | 0.83 (0.49, 1.41) | 54 | 39 | 5.39 | 52 | 40 | 2.63 | 0.67 (0.43, 1.04) |

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）（続き）

| Subgroup Level | PITT Population | | | | | | | ITT Population | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cabozantinib (N=187) | | | Everoliums (N=188) | | | Unstratified HR (95%CI)[a] | Cabozantinib (N=330) | | | Everoliums (N=328) | | | Unstratified HR (95%CI)[a] |
| | n | Events | Median | n | Events | Median | | n | Events | Median | n | Events | Median | |
| Prior nephrectomy | | | | | | | | | | | | | | |
| No | 30 | 18 | 6.41 | 35 | 22 | 5.39 | 0.64 (0.34, 1.21) | 47 | 25 | 6.57 | 49 | 32 | 4.37 | 0.51 (0.30, 0.86) |
| Yes | 157 | 103 | 7.36 | 153 | 104 | 3.81 | 0.57 (0.43, 0.75) | 283 | 155 | 7.39 | 279 | 182 | 3.88 | 0.51 (0.41, 0.64) |
| Time from diagnosis to randomization | | | | | | | | | | | | | | |
| <1 year | 34 | 22 | 5.52 | 44 | 31 | 2.83 | 0.60 (0.35, 1.04) | 59 | 37 | 5.49 | 76 | 57 | 2.73 | 0.55 (0.36, 0.84) |
| ≥1 year | 153 | 99 | 7.39 | 143 | 94 | 4.37 | 0.59 (0.44, 0.78) | 271 | 143 | 7.89 | 251 | 156 | 4.37 | 0.51 (0.41, 0.65) |
| Number of prior VEGFR-TKIs | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 137 | 87 | 7.36 | 136 | 95 | 3.75 | 0.56 (0.42, 0.75) | 235 | 131 | 7.39 | 229 | 155 | 3.84 | 0.52 (0.41, 0.66) |
| ≥2 | 50 | 34 | 6.05 | 52 | 31 | 5.55 | 0.67 (0.41, 1.10) | 95 | 49 | 7.39 | 99 | 59 | 4.04 | 0.51 (0.35, 0.74) |
| Treatment Duration on first VEGFR-TKI | | | | | | | | | | | | | | |
| ≤6 months | 54 | 37 | 5.59 | 62 | 44 | 3.65 | 0.56 (0.36, 0.88) | 88 | 56 | 5.59 | 102 | 70 | 3.71 | 0.62 (0.44, 0.89) |
| >6 months | 133 | 84 | 7.43 | 126 | 82 | 4.37 | 0.59 (0.44, 0.81) | 242 | 124 | 8.97 | 224 | 142 | 3.91 | 0.48 (0.38, 0.62) |
| Time from radiographic progression after initiation of most recent VEGFR-TKI to randomization | | | | | | | | | | | | | | |
| <3 months | 159 | 102 | 6.57 | 146 | 97 | 3.81 | 0.61 (0.46, 0.81) | 275 | 154 | 7.33 | 262 | 170 | 3.81 | 0.55 (0.44, 0.69) |
| ≥3 months | 27 | 18 | 7.43 | 42 | 29 | 4.17 | 0.48 (0.27, 0.88) | 52 | 23 | 9.43 | 65 | 43 | 4.14 | 0.35 (0.21, 0.58) |

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）（続き）

| Subgroup Level | PITT Population | | | | | | | ITT Population | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cabozantinib (N=187) | | | Everoliums (N=188) | | | Unstratified HR (95%CI)[a] | Cabozantinib (N=330) | | | Everoliums (N=328) | | | Unstratified HR (95%CI)[a] |
| | n | Events | Median | n | Events | Median | | n | Events | Median | n | Events | Median | |
| Prior treatment with agents targeting PD-1/PD-L1/L2 | | | | | | | | | | | | | | |
| No | 178 | 116 | 7.33 | 177 | 118 | 3.88 | 0.61 (0.47, 0.78) | 312 | 174 | 7.39 | 314 | 203 | 3.88 | 0.54 (0.44, 0.66) |
| Yes | 9 | 5 | 7.36 | 11 | 8 | 3.91 | 0.36 (0.10, 1.22) | 18 | 6 | NE | 14 | 11 | 4.14 | 0.22 (0.07, 0.65) |
| SoD by IRC at baseline | | | | | | | | | | | | | | |
| < Median | 87 | 56 | 6.05 | 79 | 48 | 5.52 | 0.85 (0.58, 1.25) | 165 | 87 | 8.08 | 163 | 98 | 5.13 | 0.63 (0.47, 0.84) |
| ≥ Median | 100 | 65 | 7.36 | 108 | 77 | 3.71 | 0.42 (0.30, 0.58) | 165 | 93 | 7.39 | 164 | 115 | 3.75 | 0.41 (0.31, 0.54) |
| Number of organs with metastases | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 31 | 19 | 7.46 | 31 | 18 | 6.60 | 0.99 (0.52, 1.90) | 59 | 33 | 7.39 | 56 | 32 | 6.34 | 0.84 (0.52, 1.37) |
| 2 | 57 | 38 | 7.36 | 48 | 33 | 5.55 | 0.68 (0.42, 1.09) | 101 | 52 | 7.89 | 77 | 48 | 5.36 | 0.60 (0.40, 0.89) |
| ≥3 | 98 | 64 | 7.16 | 105 | 73 | 3.48 | 0.40 (0.29, 0.57) | 168 | 95 | 7.33 | 190 | 132 | 3.68 | 0.38 (0.29, 0.50) |
| Lung metastases | | | | | | | | | | | | | | |
| No | 72 | 46 | 7.39 | 62 | 35 | 5.39 | 0.86 (0.55, 1.33) | 126 | 69 | 7.46 | 116 | 67 | 4.67 | 0.67 (0.48, 0.94) |
| Yes | 115 | 75 | 6.57 | 126 | 91 | 3.71 | 0.47 (0.34, 0.64) | 204 | 111 | 7.36 | 212 | 147 | 3.71 | 0.44 (0.34, 0.56) |
| Liver metastases | | | | | | | | | | | | | | |
| No | 135 | 83 | 7.39 | 130 | 84 | 5.39 | 0.62 (0.45, 0.83) | 242 | 126 | 7.49 | 225 | 146 | 4.14 | 0.51 (0.40, 0.64) |
| Yes | 52 | 38 | 7.16 | 58 | 42 | 3.68 | 0.53 (0.34, 0.83) | 88 | 54 | 7.23 | 103 | 68 | 3.68 | 0.56 (0.39, 0.80) |
| Brain metastases | | | | | | | | | | | | | | |
| No | 185 | 120 | 7.36 | 187 | 126 | 3.84 | 0.58 (0.45, 0.75) | 328 | 179 | 7.39 | 327 | 214 | 3.88 | 0.51 (0.42, 0.63) |
| Yes | 2 | 1 | NE | 1 | 0 | NE | NE (NE, NE) | 2 | 1 | NE | 1 | 0 | NE | NE (NE, NE) |
| Bone metastases on CT or MRI | | | | | | | | | | | | | | |
| No | 148 | 95 | 7.36 | 156 | 106 | 3.88 | 0.60 (0.45, 0.79) | 253 | 140 | 7.39 | 263 | 169 | 4.21 | 0.57 (0.45, 0.71) |
| Yes | 39 | 26 | 5.59 | 32 | 20 | 3.84 | 0.50 (0.27, 0.92) | 77 | 40 | 7.39 | 65 | 45 | 2.73 | 0.33 (0.21, 0.51) |

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）（続き）

| Subgroup Level | PITT Population | | | | | | | ITT Population | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cabozantinib (N=187) | | | Everoliums (N=188) | | | Unstratified HR (95%CI)[a] | Cabozantinib (N=330) | | | Everoliums (N=328) | | | Unstratified HR (95%CI)[a] |
| | n | Events | Median | n | Events | Median | | n | Events | Median | n | Events | Median | |
| Visceral metastases | | | | | | | | | | | | | | |
| No | 48 | 28 | 7.46 | 46 | 24 | 5.59 | 0.92 (0.53, 1.59) | 89 | 44 | 8.54 | 83 | 47 | 5.36 | 0.64 (0.42, 0.97) |
| Yes | 139 | 93 | 7.26 | 142 | 102 | 3.71 | 0.50 (0.38, 0.67) | 241 | 136 | 7.36 | 245 | 167 | 3.71 | 0.48 (0.38, 0.60) |
| Visceral metastases and bone metastases | | | | | | | | | | | | | | |
| No | 153 | 98 | 7.39 | 163 | 108 | 4.17 | 0.62 (0.47, 0.82) | 270 | 145 | 7.46 | 276 | 175 | 4.53 | 0.56 (0.45, 0.70) |
| Yes | 34 | 23 | 5.55 | 25 | 18 | 2.92 | 0.33 (0.17, 0.65) | 60 | 35 | 5.59 | 52 | 39 | 1.87 | 0.26 (0.16, 0.43) |
| Tumor MET IHC status | | | | | | | | | | | | | | |
| High | 30 | 19 | 7.36 | 26 | 18 | 3.65 | 0.48 (0.25, 0.92) | 48 | 26 | 7.36 | 48 | 36 | 3.71 | 0.41 (0.24, 0.68) |
| Low | 83 | 54 | 6.41 | 90 | 59 | 4.70 | 0.69 (0.47, 1.00) | 138 | 79 | 7.16 | 151 | 97 | 4.14 | 0.58 (0.43, 0.79) |
| Unknown | 74 | 48 | 8.97 | 72 | 49 | 3.71 | 0.53 (0.35, 0.79) | 144 | 75 | 9.10 | 129 | 81 | 3.71 | 0.50 (0.36, 0.68) |
| Only prior VEGFR-TKI sunitinib | | | | | | | | | | | | | | |
| Yes | 76 | 45 | 9.13 | 77 | 58 | 3.71 | 0.41 (0.28, 0.61) | 135 | 74 | 9.10 | 132 | 97 | 3.71 | 0.43 (0.32, 0.59) |
| Only prior VEGFR-TKI pazopanib | | | | | | | | | | | | | | |
| Yes | 55 | 38 | 6.41 | 49 | 30 | 5.39 | 0.81 (0.50, 1.31) | 88 | 51 | 7.36 | 83 | 49 | 5.13 | 0.67 (0.45, 0.99) |

Abbreviations: CRF=case report form; CT=computed tomography; HR=hazard Ratio; IHC=immunohistochemistry; IRC=independent radiology committee; MRI= magnetic resonance imaging; NE= not estimable; PD 1=programmed cell death immune receptor 1 or its ligand PD-L1; PFS=progression-free survival; PITT=primary endpoint intent-to-treat; SoD=sum of lesion diameters; VEGFR-TKI=vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor

MSKCC risk factors = 0 (favorable), 1 (intermediate), 2 or 3 (poor); Heng risk factors = 0 (favorable), 1-2 (intermediate), 3-6 (poor).

Rows for Missing data are not tabulated

a HR and 95%CI are estimates from the Cox Proportional-Hazards unstratified model. HR <1 indicates progression-free survival in favor of cabozantinib.

Source: XL184-308 試験　総括報告書 Table 14.2.1.11、Table 14.2.1.14

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）

| Subgroup Level | Cabozantinib (N=79) | | | Sunitinib (N=78) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Events (%) | Median | n | Events (%) | Median | HR[a] (95%CI) |
| Overall | 79 | 43 (54) | 8.6 | 78 | 49 (63) | 5.3 | 0.48 (0.31, 0.74) |
| Age (years) | | | | | | | |
| <65 | 45 | 26 (58) | 6.9 | 42 | 28 (67) | 3.6 | 0.47 (0.28, 0.81) |
| ≥65 | 34 | 17 (50) | 12.4 | 36 | 21 (58) | 6.1 | 0.51 (0.26, 0.97) |
| Sex | | | | | | | |
| Female | 13 | 8 (62) | 6.8 | 21 | 14 (67) | 2.8 | 0.43 (0.17, 1.04) |
| Male | 66 | 35 (53) | 11.0 | 57 | 35 (61) | 6.1 | 0.53 (0.33, 0.85) |
| Race | | | | | | | |
| White | 70 | 39 (56) | 9.0 | 75 | 46 (61) | 5.4 | 0.49 (0.32, 0.76) |
| Other | 9 | 4 (44) | 6.8 | 3 | 3 (100) | 3.0 | 0.90 (0.16, 5.11) |
| Baseline ECOG PS | | | | | | | |
| 0 | 36 | 16 (44) | 14.0 | 36 | 22 (61) | 5.4 | 0.36 (0.19, 0.70) |
| 1 | 33 | 22 (67) | 5.8 | 32 | 21 (66) | 2.9 | 0.63 (0.34, 1.15) |
| 2 | 10 | 5 (50) | 5.3 | 10 | 6 (60) | 8.2 | 0.96 (0.27, 3.49) |
| Bone Metastases at Baseline (stratification factor) | | | | | | | |
| Yes | 29 | 18 (62) | 5.5 | 28 | 19 (68) | 3.3 | 0.51 (0.26, 0.99) |
| No | 50 | 25 (50) | 11.4 | 50 | 30 (60) | 5.7 | 0.50 (0.29, 0.85) |
| IMDC Criteria (stratification factor) | | | | | | | |
| Intermediate risk | 64 | 34 (53) | 11.4 | 63 | 38 (60) | 6.1 | 0.52 (0.32, 0.82) |
| Poor risk | 15 | 9 (60) | 6.8 | 15 | 11 (73) | 2.7 | 0.31 (0.11, 0.92) |
| MET Status | | | | | | | |
| Positive | 32 | 17 (53) | 13.8 | 30 | 19 (63) | 3.0 | 0.32 (0.16, 0.63) |
| Negative | 39 | 23 (59) | 6.9 | 30 | 20 (67) | 6.1 | 0.67 (0.37, 1.23) |
| Missing[b] | 8 | 3 (38) | 8.2 | 18 | 10 (56) | 4.2 | 1.02 (0.27, 3.91) |

Abbreviations: ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR=hazard ratio; IMDC=International Metastatic RCC Database Consortium; IRC=Independent Radiology Committee; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; OR=odds ratio; ORR=objective response rate; PFS=progression-free survival.

IMDC risk factors=0 (favorable), 1-2 (intermediate), 3-6 (poor).

Rows for Missing data are not tabulated

a HR and 95%CI are estimates from the Cox Proportional-Hazards model. HR < 1 indicates survival in favor of cabozantinib. Results are unstratified except for the Overall HR which is stratified.

b 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. Positive MET 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).

Results for PFS are presented based on censoring per FDA-censoring rules.

Source: A031203 試験　総括報告書 Table 14.2.5.8

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

| Subgroup Level | ITT Population | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cabozantinib (N=330) | | | Everolimus (N=328) | | | Unstratified HR (95%CI)[a] |
| | n | Events | Median | n | Events | Median | |
| Overall | 330 | 140 | 21.39 | 328 | 180 | 16.53 | 0.67 (0.54, 0.84) |
| Age (years) | | | | | | | |
| <65 | 196 | 86 | 21.39 | 198 | 107 | 17.12 | 0.72 (0.54, 0.95) |
| >=65 | 134 | 54 | 21.26 | 130 | 73 | 16.26 | 0.62 (0.44, 0.88) |
| Gender | | | | | | | |
| F | 77 | 37 | 18.10 | 86 | 53 | 16.26 | 0.74 (0.48, 1.12) |
| M | 253 | 103 | 22.01 | 241 | 126 | 17.22 | 0.66 (0.51, 0.85) |
| Region | | | | | | | |
| Asia Pacific | 39 | 16 | NE | 47 | 32 | 12.78 | 0.49 (0.27, 0.90) |
| Europe | 167 | 71 | 22.01 | 153 | 88 | 16.36 | 0.67 (0.49, 0.91) |
| Latin America | 6 | 2 | NE | 6 | 3 | NE | 0.49 (0.08, 2.97) |
| North America | 118 | 51 | 21.26 | 122 | 57 | 19.58 | 0.79 (0.54, 1.16) |
| Race | | | | | | | |
| Non-White | 46 | 22 | 20.11 | 42 | 25 | 15.18 | 0.65 (0.37, 1.15) |
| White | 269 | 110 | NE | 263 | 143 | 16.36 | 0.65 (0.51, 0.83) |
| MSKCC Risk Factors by CRF | | | | | | | |
| 0 | 150 | 48 | NE | 150 | 66 | 19.25 | 0.66 (0.46, 0.96) |
| 1 | 139 | 64 | 19.94 | 135 | 79 | 14.85 | 0.67 (0.48, 0.94) |
| 2 OR 3 | 41 | 28 | 10.45 | 43 | 35 | 6.47 | 0.65 (0.39, 1.07) |
| Baseline ECOG from Karnofsky Score | | | | | | | |
| 0 | 226 | 81 | NE | 216 | 105 | 18.79 | 0.65 (0.49, 0.87) |
| 1 | 104 | 59 | 14.62 | 112 | 75 | 10.68 | 0.72 (0.51, 1.02) |
| Heng Criteria Group | | | | | | | |
| Favorable | 66 | 14 | NE | 62 | 17 | NE | 0.70 (0.34, 1.41) |
| ntermediate | 210 | 89 | 21.39 | 214 | 121 | 16.46 | 0.65 (0.49, 0.85) |
| Poor | 54 | 37 | 9.94 | 52 | 42 | 8.11 | 0.74 (0.48, 1.15) |
| Prior nephrectomy | | | | | | | |
| No | 47 | 24 | 16.30 | 49 | 32 | 12.45 | 0.75 (0.44, 1.27) |
| Yes | 283 | 116 | 22.01 | 279 | 148 | 17.22 | 0.66 (0.52, 0.84) |
| Time from diagnosis to randomization | | | | | | | |
| <1 year | 59 | 35 | 12.35 | 76 | 52 | 12.19 | 0.89 (0.58, 1.37) |
| ≥1 year | 271 | 105 | NE | 251 | 127 | 18.00 | 0.66 (0.51, 0.85) |
| Number of prior VEGFR-TKIs | | | | | | | |
| 1 | 235 | 98 | 21.39 | 229 | 130 | 16.53 | 0.65 (0.50, 0.85) |
| ≥2 | 95 | 42 | 20.80 | 99 | 50 | 17.22 | 0.73 (0.48, 1.10) |
| Treatment Duration on first VEGFR-TKI | | | | | | | |
| ≤6 months | 88 | 42 | 21.26 | 102 | 65 | 13.77 | 0.69 (0.47, 1.01) |
| >6 months | 242 | 98 | 22.01 | 224 | 114 | 18.40 | 0.69 (0.52, 0.90) |
| Time from radiographic progression after most recent prior VEGFR-TKI to randomization | | | | | | | |
| <3 months | 275 | 122 | 21.26 | 262 | 141 | 17.12 | 0.74 (0.58, 0.94) |
| ≥3 months | 52 | 16 | NE | 65 | 38 | 16.46 | 0.42 (0.23, 0.76) |

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

| Subgroup Level | ITT Population | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cabozantinib (N=330) | | | Everolimus (N=328) | | | Unstratified HR (95%CI)[a] |
| | n | Events | Median | n | Events | Median | |
| Time from start of most recent prior VEGFR-TKI to subsequent radiographic PD | | | | | | | |
| <3 months | 44 | 25 | 15.24 | 68 | 45 | 11.04 | 0.76 (0.47, 1.24) |
| ≥3 months | 283 | 113 | NE | 259 | 134 | 18.40 | 0.68 (0.53, 0.88) |
| Prior treatment with agents targeting PD-1/PD-L1/L2 | | | | | | | |
| No | 312 | 133 | 21.39 | 314 | 171 | 16.53 | 0.68 (0.54, 0.85) |
| Yes | 18 | 7 | NE | 14 | 9 | 16.31 | 0.56 (0.21, 1.52) |
| SoD by IRC at baseline | | | | | | | |
| < Median | 165 | 57 | 22.01 | 163 | 72 | 19.25 | 0.76 (0.54, 1.08) |
| ≥ Median | 165 | 83 | 18.07 | 164 | 107 | 12.22 | 0.60 (0.45, 0.80) |
| Number of organs with metastases | | | | | | | |
| 1 | 59 | 18 | NE | 56 | 24 | 20.76 | 0.72 (0.39, 1.34) |
| 2 | 101 | 38 | NE | 77 | 37 | 19.58 | 0.73 (0.47, 1.16) |
| ≥3 | 168 | 84 | 18.10 | 190 | 117 | 13.01 | 0.65 (0.49, 0.86) |
| Lung metastases | | | | | | | |
| No | 126 | 49 | NE | 116 | 57 | 18.79 | 0.74 (0.51, 1.08) |
| Yes | 204 | 91 | 20.80 | 212 | 123 | 16.07 | 0.64 (0.49, 0.84) |
| Liver metastases | | | | | | | |
| No | 242 | 91 | NE | 225 | 123 | 16.53 | 0.60 (0.46, 0.78) |
| Yes | 88 | 49 | 16.10 | 103 | 57 | 15.70 | 0.89 (0.61, 1.31) |
| Brain metastases | | | | | | | |
| No | 328 | 139 | 21.39 | 327 | 179 | 16.53 | 0.67 (0.54, 0.84) |
| Yes | 2 | 1 | NE | 1 | 1 | 21.29 | NE (NE, NE) |
| Bone metastases on CT or MRI | | | | | | | |
| No | 253 | 105 | NE | 263 | 137 | 17.48 | 0.71 (0.55, 0.91) |
| Yes | 77 | 35 | 20.11 | 65 | 43 | 12.09 | 0.54 (0.34, 0.84) |
| Visceral metastases | | | | | | | |
| No | 89 | 32 | NE | 83 | 40 | 19.35 | 0.70 (0.44, 1.12) |
| Yes | 241 | 108 | 21.26 | 245 | 140 | 16.07 | 0.66 (0.52, 0.85) |
| Visceral metastases and bone metastases | | | | | | | |
| No | 270 | 111 | 22.01 | 276 | 140 | 18.37 | 0.73 (0.57, 0.93) |
| Yes | 60 | 29 | 20.11 | 52 | 40 | 10.68 | 0.45 (0.28, 0.72) |
| Tumor MET IHC status | | | | | | | |
| High | 51 | 20 | 22.01 | 50 | 27 | 15.18 | 0.55 (0.31, 0.99) |
| Low | 150 | 63 | 20.80 | 162 | 87 | 18.37 | 0.72 (0.52, 1.00) |
| Unknown | 129 | 57 | 21.26 | 116 | 66 | 14.98 | 0.67 (0.47, 0.95) |
| Only prior VEGFR-TKI sunitinib | | | | | | | |
| Yes | 135 | 59 | 21.39 | 132 | 80 | 16.46 | 0.66 (0.47, 0.93) |
| Only prior VEGFR-TKI pazopanib | | | | | | | |
| Yes | 88 | 34 | 22.01 | 83 | 42 | 17.48 | 0.66 (0.42, 1.04) |

Abbreviations: CRF=case report form; CI=confidence interval; CT=computed tomography; HR=hazard Ratio; IHC=immunohistochemistry; IRC=independent radiology committee; ITT=intent-to-treat; MRI=magnetic resonance imaging; NE=not estimable; PD= progressive disease; PD-1= programmed cell death receptor-1 and its ligand PD-L1; PFS=progression-free survival; SoD=sum of lesion diameters; VEGFR-TKI=vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitor.

MSKCC risk factors = 0 (favorable), 1 (intermediate), 2 or 3 (poor); Heng risk factors = 0 (favorable), 1 2 (intermediate), 3-6 (poor).

Rows for Missing data are not tabulated

a Estimated from the Cox proportional hazards model. HR <1 indicates survival in favor of cabozantinib.

Source: XL184-308 試験　総括報告書補遺 Table 14.2.1.15

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

| Subgroup Level | ITT Population | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cabozantinib (N=79) | | | Sunitinib (N=78) | | | |
| | n | Events | Median | n | Events | Median | HR (95%CI)[a] |
| Overall | 79 | 38 | 30.3 | 78 | 45 | 21.0 | 0.75 (0.49, 1.16) |
| Age (years) | | | | | | | |
| <65 | 45 | 20 | NE | 42 | 22 | 26.0 | 0.89 (0.49, 1.64) |
| >=65 | 34 | 18 | 30.3 | 36 | 23 | 16.8 | 0.61 (0.32, 1.14) |
| Sex | | | | | | | |
| Female | 13 | 6 | 35.0 | 21 | 16 | 10.3 | 0.35 (0.13, 0.95) |
| Male | 66 | 32 | 30.3 | 57 | 29 | 23.5 | 0.96 (0.58, 1.59) |
| Race | | | | | | | |
| White | 70 | 32 | 35.0 | 75 | 44 | 21.0 | 0.69 (0.43, 1.08) |
| Other | 9 | 6 | 22.7 | 3 | 1 | NE | 2.67 (0.31, 23.07) |
| Baseline ECOG PS | | | | | | | |
| 0 | 36 | 12 | 35.0 | 36 | 18 | 26.0 | 0.54 (0.26, 1.15) |
| 1 | 33 | 19 | 19.0 | 32 | 23 | 16.3 | 0.66 (0.36, 1.21) |
| 2 | 10 | 7 | 11.1 | 10 | 4 | NE | 2.28 (0.66, 7.91) |
| Baseline Bone Metastasis per IxRS | | | | | | | |
| Yes | 29 | 16 | 16.7 | 28 | 16 | 20.5 | 0.89 (0.45, 1.79) |
| No | 50 | 22 | 30.3 | 50 | 29 | 23.5 | 0.67 (0.38, 1.17) |
| Baseline Heng Risk Factors per IxRS | | | | | | | |
| Intermediate | 64 | 30 | 30.3 | 63 | 34 | 23.5 | 0.80 (0.49, 1.31) |
| Poor | 15 | 8 | 18.4 | 15 | 11 | 6.4 | 0.51 (0.20, 1.32) |
| MET Status | | | | | | | |
| Positive | 32 | 12 | 35.0 | 30 | 22 | 16.3 | 0.27 (0.13, 0.56) |
| Negative | 39 | 20 | 18.8 | 30 | 14 | 26.0 | 1.31 (0.66, 2.61) |
| Missing | 8 | 6 | 7.6 | 18 | 9 | 27.0 | 3.51 (1.13, 10.91) |

Abbreviations: ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; IxRS=interactive voice/web response system; MET=hepatocyte growth factor receptor protein; NE=not estimable; OS=overall survival.

Stratification factors per IxRS: 1. Bone Metastases (Yes, No) and 2. Heng risk factors: Intermediate (1-2 risk factors), Poor (3 or more risk factors).

a Estimates from unstratified Cox proportional hazards model are presented for all subgroups.

Source: A031203 試験　総括報告書 Table 14.2.6.1

# 目次

略号一覧表 ..... 10
2.7.4 臨床的安全性 ..... 12
2.7.4.1 医薬品への曝露 ..... 12
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 12
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 ..... 20
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 24
2.7.4.2 有害事象 ..... 32
2.7.4.2.1 有害事象の解析 ..... 32
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 ..... 125
2.7.4.3 臨床検査値の評価 ..... 125
2.7.4.3.1 血液学的検査 ..... 125
2.7.4.3.2 血液生化学検査 ..... 130
2.7.4.3.3 尿検査 ..... 145
2.7.4.3.4 甲状腺機能検査 ..... 147
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 149
2.7.4.4.1 血圧 ..... 149
2.7.4.4.2 体重 ..... 150
2.7.4.4.3 心電図 ..... 150
2.7.4.4.4 他の試験での安全性評価（XL184-008 試験） ..... 153
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 156
2.7.4.5.1 内因性要因 ..... 156
2.7.4.5.2 外因性要因 ..... 180
2.7.4.5.3 薬物相互作用 ..... 182
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 ..... 183
2.7.4.5.5 過量投与 ..... 183
2.7.4.5.6 薬物乱用 ..... 184
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 ..... 184
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 184
2.7.4.6 市販後データ ..... 184
2.7.4.7 参考文献 ..... 184
2.7.4.8 付録 ..... 186

# 表

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要 ..... 13
表 2.7.4.1-2　海外単剤投与試験併合解析に用いた試験の概要 ..... 14
表 2.7.4.1-3　治験薬の曝露状況（XL184-308 試験：Safety population） ..... 20

表 2.7.4.1-4　有害事象による治験薬の用量調整（減量又は休薬）　（XL184-308 試験：Safety population） ..... 21
表 2.7.4.1-5　治験薬の曝露状況（A031203 試験：Safety population） ..... 22
表 2.7.4.1-6　治験薬の用量調整（減量又は休薬）（A031203 試験：Safety population） ..... 22
表 2.7.4.1-7　本剤の曝露状況（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 23
表 2.7.4.1-8　有害事象による本剤の用量調整（減量又は休薬）　（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 23
表 2.7.4.1-9　本剤の曝露状況 〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕 ..... 24
表 2.7.4.1-10　ベースライン時の主な人口統計学的特性及びその他の特性　（XL184-308 試験：Safety population） ..... 25
表 2.7.4.1-11　前治療歴（全身抗がん治療歴及び放射線療法歴）（XL184-308 試験：Safety population） ..... 26
表 2.7.4.1-12　ベースライン時の主な人口統計学的特性及びその他の特性　（A031203 試験：Safety population） ..... 27
表 2.7.4.1-13　ベースライン時の主な人口統計学的特性及びその他の特性（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 28
表 2.7.4.1-14　前治療歴（全身抗がん治療歴及び放射線療法歴）　（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 29
表 2.7.4.1-15　ベースライン時の主な人口統計学的特性及びその他の特性　（XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population） ..... 30
表 2.7.4.1-16　ベースライン時の主な人口統計学的特性及びその他の特性 〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕 ..... 31
表 2.7.4.1-17　ベースライン時の人口統計学的特性　（海外単剤投与試験の併合解析データ、Safety population） ..... 32
表 2.7.4.2-1　有害事象の要約（XL184-308 試験：Safety population） ..... 33
表 2.7.4.2-2　有害事象の要約（A031203 試験：Safety population） ..... 34
表 2.7.4.2-3　有害事象の要約（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 35
表 2.7.4.2-4　有害事象の要約（XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population） ..... 35
表 2.7.4.2-5　有害事象の要約 〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕 ..... 36
表 2.7.4.2-6　主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）　（XL184-308 試験：Safety population） ..... 38
表 2.7.4.2-7　Solicited AEs 及びいずれかの投与群で発現割合が 10%以上の unsolicited AEs（A031203 試験：Safety population） ..... 41
表 2.7.4.2-8　主な有害事象（発現割合が 10%以上）　（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 43
表 2.7.4.2-9　主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）（XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population） ..... 45

表 2.7.4.2-10　主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕 ..... 48
表 2.7.4.2-11　主な有害事象（発現割合が 10%以上）（海外単剤投与試験の併合解析データ：Safety population） ..... 50
表 2.7.4.2-12　治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）（XL184-308 試験：Safety population） ..... 52
表 2.7.4.2-13　Solicited related AEs 及びいずれかの投与群で発現割合が 10%以上の unsolicited related AEs（A031203 試験：Safety population） ..... 54
表 2.7.4.2-14　因果関係が否定できない主な有害事象（発現割合が 10%以上）（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 56
表 2.7.4.2-15　本剤との因果関係が否定できない主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）（XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population） ..... 57
表 2.7.4.2-16　因果関係が否定できない主な有害事象（全体の発現割合が 30%以上）〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕 ..... 60
表 2.7.4.2-17　死亡及び死因（XL184-308 試験：Safety population） ..... 61
表 2.7.4.2-18　治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡（病勢の進行を除く）（XL184-308 試験：Safety population） ..... 62
表 2.7.4.2-19　治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した Grade 5 の有害事象（XL184-308 試験：Safety population） ..... 64
表 2.7.4.2-20　死亡及び死因（A031203 試験：Safety population） ..... 65
表 2.7.4.2-21　治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡（病勢の進行を除く）（A031203 試験：Safety population） ..... 66
表 2.7.4.2-22　治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した Grade 5 の有害事象（A031203 試験：Safety population） ..... 67
表 2.7.4.2-23　死亡及び死因（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 68
表 2.7.4.2-24　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 2.0%以上）（XL184-308 試験：Safety population） ..... 70
表 2.7.4.2-25　重篤な solicited AEs 及びいずれかの投与群で発現割合が 2.0%以上の重篤な unsolicited AEs（A031203 試験：Safety population） ..... 71
表 2.7.4.2-26　重篤な有害事象（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 73
表 2.7.4.2-27　重篤な有害事象（XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population） ..... 74
表 2.7.4.2-28　重篤な有害事象〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕 ..... 75
表 2.7.4.2-29　重篤な有害事象（発現割合が 2.0%以上）（海外単剤投与試験の併合解析データ：Safety population） ..... 76
表 2.7.4.2-30　治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1.0%以上）（XL184-308 試験：Safety population） ..... 77

表 2.7.4.2-31　本剤の投与中止に至った有害事象（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 77
表 2.7.4.2-32　本剤の投与中止に至った有害事象 （XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population） ..... 78
表 2.7.4.2-33　本剤の投与中止に至った有害事象〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕 ..... 78
表 2.7.4.2-34　治験薬の投与中止に至った有害事象 （発現割合が 1.0%以上）（海外単剤投与試験の併合解析データ：Safety population） ..... 79
表 2.7.4.2-35　治験薬の減量に至った有害事象（本剤群で発現割合が 5.0%以上）（XL184-308 試験：Safety population） ..... 80
表 2.7.4.2-36　本剤の減量に至った有害事象（発現割合が 5.0%以上）（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 81
表 2.7.4.2-37　本剤の減量に至った有害事象 （XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population） ..... 82
表 2.7.4.2-38　本剤の減量に至った有害事象〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕 ..... 83
表 2.7.4.2-39　治験薬の休薬に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5.0%以上） （XL184-308 試験：Safety population） ..... 84
表 2.7.4.2-40　本剤の休薬に至った有害事象（発現割合が 5.0%以上）（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 85
表 2.7.4.2-41　本剤の休薬に至った有害事象 （XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population） ..... 86
表 2.7.4.2-42　本剤の休薬に至った有害事象〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕 ..... 87
表 2.7.4.2-43　ETM の要約（XL184-308 試験：Safety population） ..... 89
表 2.7.4.2-44　ETM の要約（A031203 試験：Safety population） ..... 90
表 2.7.4.2-45　ETM の要約（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 91
表 2.7.4.2-46 「消化管穿孔」に分類される有害事象（XL184-308 試験：Safety population） ..... 92
表 2.7.4.2-47 「消化管穿孔」に分類される有害事象（A031203 試験：Safety population） ..... 93
表 2.7.4.2-48 「瘻孔」に分類される有害事象 （XL184-308 試験：Safety population） ..... 94
表 2.7.4.2-49 「瘻孔」に分類される有害事象 （Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 94
表 2.7.4.2-50 「膿瘍（すべて）」に分類される有害事象 （XL184-308 試験：Safety population） ..... 95
表 2.7.4.2-51 「腹腔内及び骨盤膿瘍」に分類される有害事象 （XL184-308 試験：Safety population） ..... 96
表 2.7.4.2-52 「出血性イベント（Grade 3 以上）」に分類される有害事象 （XL184-308 試験：Safety population） ..... 98

表 2.7.4.2-53 「出血性イベント（Grade 3 以上）」に分類される有害事象 （A031203 試験：Safety population） ..... 99
表 2.7.4.2-54 「動脈血栓性イベント」に分類される有害事象 （XL184-308 試験 : Safety population） ..... 100
表 2.7.4.2-55 「動脈血栓性イベント」に分類される有害事象 （A031203 試験：Safety population） ..... 101
表 2.7.4.2-56 「静脈及び混合／特定不能の血栓性イベント」に分類される有害事象 （XL184-308 試験：Safety population） ..... 102
表 2.7.4.2-57 静脈及び混合／特定不能の血栓性イベントに関連する有害事象 （A031203 試験：Safety population） ..... 104
表 2.7.4.2-58 「創傷治癒合併症」に分類される有害事象 （XL184-308 試験：Safety population） ..... 105
表 2.7.4.2-59 「高血圧」に分類される有害事象 （XL184-308 試験 : Safety population） ..... 106
表 2.7.4.2-60 「高血圧」に分類される有害事象 （A031203 試験：Safety population） ... 107
表 2.7.4.2-61 「高血圧」に分類される有害事象 （Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 107
表 2.7.4.2-62 「骨壊死」に分類される有害事象 （XL184-308 試験 : Safety population） ..... 108
表 2.7.4.2-63 手掌・足底発赤知覚不全症候群 （XL184-308 試験：Safety population） ... 109
表 2.7.4.2-64 手掌・足底発赤知覚不全症候群 （A031203 試験：Safety population） ..... 110
表 2.7.4.2-65 手掌･足底発赤知覚不全症候群 （Cabozantinib-2001 試験 : Safety analysis set） ..... 110
表 2.7.4.2-66 「蛋白尿」に分類される有害事象 （XL184-308 試験 : Safety population） ..... 111
表 2.7.4.2-67 「蛋白尿」に分類される有害事象 （A031203 試験：Safety population） ... 111
表 2.7.4.2-68 「蛋白尿」に分類される有害事象 （Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 112
表 2.7.4.2-69 「下痢」に分類される有害事象 （XL184-308 試験：Safety population） ... 113
表 2.7.4.2-70 「下痢」に分類される有害事象 （A031203 試験：Safety population） ..... 114
表 2.7.4.2-71 「下痢」に分類される有害事象 （Cabozantinib-2001 試験 : Safety analysis set） ..... 114
表 2.7.4.2-72 「QT 延長」に分類される有害事象 （XL184-308 試験 : Safety population） ..... 115
表 2.7.4.2-73 「QT 延長」に分類される有害事象 （A031203 試験 : Safety population） ..... 116
表 2.7.4.2-74 肝障害に関連する有害事象 （XL184-308 試験：Safety population） ..... 117
表 2.7.4.2-75 有害事象として報告された肝機能検査値異常 （XL184-308 試験：Safety population） ..... 117

表 2.7.4.2-76 「肝毒性」に分類される有害事象 （Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 118
表 2.7.4.2-77 有害事象として報告された肝機能検査値異常 （Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 119
表 2.7.4.2-78 腎障害に関連する有害事象 （XL184-308 試験：Safety population） ..... 120
表 2.7.4.2-79 有害事象として報告された血清クレアチニン値異常 （XL184-308 試験：Safety population） ..... 120
表 2.7.4.2-80 腎障害に関連する有害事象 （A031203 試験：Safety population） ..... 121
表 2.7.4.2-81 甲状腺機能低下症 （XL184-308 試験：Safety population） ..... 122
表 2.7.4.2-82 甲状腺機能低下症 （Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 122
表 2.7.4.2-83 ETM の要約（海外単剤投与試験の併合解析データ：Safety population） .... 124
表 2.7.4.3-1 治験薬投与後の血液学的検査値異常（XL184-308 試験:Safety population） ..... 126
表 2.7.4.3-2 治験薬投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した 血液学的検査値異常（XL184-308 試験：Safety population） ..... 126
表 2.7.4.3-3 本剤投与後の血液学的検査値異常 （Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 127
表 2.7.4.3-4 本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した 血液学的検査値異常（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 127
表 2.7.4.3-5 本剤投与後の血液学的検査値異常（XL184-014 試験:用量漸増期の被験者、Safety population） ..... 128
表 2.7.4.3-6 本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した 血液学的検査値異常（XL184-014 試験:用量漸増期の被験者、Safety population） ..... 129
表 2.7.4.3-7 本剤投与後の血液学的検査値異常〔XL184-014 試験:錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕 ..... 129
表 2.7.4.3-8 本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血液学的検査値異常〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕 ..... 130
表 2.7.4.3-9 治験薬投与後の血液生化学検査値異常（XL184-308 試験:Safety population） ..... 131
表 2.7.4.3-10 治験薬投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した 血液生化学検査値異常（XL184-308 試験：Safety population） ..... 132
表 2.7.4.3-11 本剤投与後の血液生化学検査値異常 （Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 133
表 2.7.4.3-12 本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した 血液生化学検査値異常（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 133
表 2.7.4.3-13 本剤投与後の血液生化学検査値異常（XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population） ..... 135

表 2.7.4.3-14　本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した 血液生化学検査値異常（XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population） ..... 136
表 2.7.4.3-15　本剤投与後の血液生化学検査値異常 〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕 ..... 137
表 2.7.4.3-16　本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した 血液生化学検査値異常〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、 Safety population〕 ..... 138
表 2.7.4.3-17　治験薬投与後の肝機能検査値異常（XL184-308 試験：Safety population） ..... 138
表 2.7.4.3-18　治験薬投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した 肝機能検査値異常（XL184-308 試験：Safety population） ..... 139
表 2.7.4.3-19　薬物性肝障害のスクリーニング基準に合致した被験者の割合（XL184-308 試験：Safety population） ..... 139
表 2.7.4.3-20　本剤投与後の肝機能検査値異常（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 140
表 2.7.4.3-21　本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した 肝機能検査値異常（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 140
表 2.7.4.3-22　本剤投与後の肝機能検査値異常（XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population） ..... 142
表 2.7.4.3-23　本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した 肝機能検査値異常（XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population） ..... 143
表 2.7.4.3-24　本剤投与後の肝機能検査値異常〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕 ..... 143
表 2.7.4.3-25　本剤投与後に CTCAE Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した 肝機能検査値異常〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕 ..... 144
表 2.7.4.3-26　治験薬投与後の血清クレアチニン増加及び治験薬投与後に CTCAE Grade が ベースラインから 2 以上シフト（悪化）した血清クレアチニン増加 （XL184-308 試験：Safety population） ..... 144
表 2.7.4.3-27　本剤投与後に認められたクレアチニン増加及び CTCAE Grade が ベースラインから 2 以上シフト（悪化）したクレアチニン増加 （Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 145
表 2.7.4.3-28　治験薬投与後の UPCR 増加及び治験薬投与後に Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した UPCR 増加（XL184-308 試験：Safety population） ..... 146
表 2.7.4.3-29　本剤投与後の UPCR 増加及び本剤投与後に Grade がベースラインから 2 以上シフト（悪化）した UPCR 増加（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 146

表 2.7.4.3-30　TSH 及び FT4 のベースライン（正常値）からの変化 （XL184-308 試験：Safety population） ..... 147
表 2.7.4.3-31　本剤投与後の TSH 及び FT4（Cabozantinib-2001 試験：Safety analysis set） ..... 148
表 2.7.4.3-32　ベースライン時及び本剤投与後の TSH （XL184-014 試験：用量漸増期の被験者、Safety population） ..... 148
表 2.7.4.3-33　ベースライン時及び本剤投与後の TSH 〔XL184-014 試験：錠剤の RP2D（60 mg）を投与した被験者、Safety population〕 ..... 149
表 2.7.4.4-1　医師又は中央判定機関による治験薬投与後の QTcF 延長 （XL184-308 試験：Safety population） ..... 151
表 2.7.4.4-2　心電図パラメータのベースラインからの平均変化量（投与群及び評価日別）（XL184-301 試験：ECG population） ..... 153
表 2.7.4.4-3　QTcF のベースラインからの平均変化量（投与群及び測定時点別）（XL184-301 試験：ECG population） ..... 153
表 2.7.4.4-4　主な有害事象（全体の発現割合が 20%以上） （XL184-008 試験：Safety population） ..... 154
表 2.7.4.4-5　重篤な有害事象 （XL184-008 試験：Safety population） ..... 155
表 2.7.4.5-1　性別の主な有害事象（本剤群全体で発現割合が 10%以上） （XL184-308 試験：Safety population） ..... 157
表 2.7.4.5-2　性別の ETM（XL184-308 試験：Safety population） ..... 158
表 2.7.4.5-3　性別の主な有害事象（本剤群全体で発現割合が 10%以上） （A031203 試験：Safety population） ..... 159
表 2.7.4.5-4　性別の ETM（A031203 試験：Safety population） ..... 161
表 2.7.4.5-5　年齢別の主な有害事象（本剤群全体で発現割合が 10%以上） （XL184-308 試験：Safety population） ..... 162
表 2.7.4.5-6　年齢別の ETM（XL184-308 試験：Safety population） ..... 163
表 2.7.4.5-7　年齢別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象 （XL184-308 試験：Safety population） ..... 164
表 2.7.4.5-8　年齢別の主な有害事象（本剤群全体で発現割合が 10%以上） （A031203 試験：Safety population） ..... 165
表 2.7.4.5-9　年齢別の ETM（A031203 試験：Safety population） ..... 167
表 2.7.4.5-10　年齢別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象 （A031203 試験：Safety population） ..... 168
表 2.7.4.5-11　体重別の主な有害事象（本剤群全体で発現割合が 10%以上）（XL184-308 試験：Safety population） ..... 170
表 2.7.4.5-12　体重別の ETM（XL184-308 試験：Safety population） ..... 171
表 2.7.4.5-13　体重別の主な有害事象（本剤群全体で発現割合が 10%以上） （A031203 試験：Safety population） ..... 172
表 2.7.4.5-14　体重別の ETM（A031203 試験：Safety population） ..... 174

表 2.7.4.5-15　ベースライン時の ECOG PS 別の主な有害事象　（本剤群全体で発現割合が 10%以上）（XL184-308 試験：Safety population） ..... 175
表 2.7.4.5-16　ベースライン時の ECOG PS 別の ETM（XL184-308 試験：Safety population） ..... 176
表 2.7.4.5-17　ベースライン時の ECOG PS 別の主な有害事象　（本剤群全体で発現割合が 10%以上）（A031203 試験：Safety population） ..... 177
表 2.7.4.5-18　ベースライン時の ECOG PS 別の ETM（A031203 試験：Safety population） ..... 179
表 2.7.4.5-19　抗がん剤による前治療数別の主な有害事象（本剤群全体で発現割合が 10%以上）　（XL184-308 試験：Safety population） ..... 181
表 2.7.4.5-20　抗がん剤による前治療数別の ETM（XL184-308 試験：Safety population） ..... 182
表 2.7.4.5-21　薬物相互作用に関する臨床薬理試験の要約 ..... 183

図

図 2.7.4.4-1　QTcF のベースラインからの変化量（XL184-301 試験：ECG population） ... 152

## 略号一覧表

| 略号 | 略していない表現又は説明 |
|---|---|
| AE | 有害事象 |
| ALP | アルカリフォスファターゼ |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | 血漿中濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ | 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ | 0 から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積 |
| CCDS | 企業中核データシート |
| CI | 信頼区間 |
| $C_{max}$ | 最高血漿中濃度（実測値） |
| CRPC | 去勢抵抗性前立腺癌 |
| CSR | 総括報告書 |
| CTCAE | 有害事象共通用語規準 |
| CTEP | がん治療評価プログラム |
| CYP | チトクローム P450 |
| DLT | 用量制限毒性 |
| DTC | 分化型甲状腺癌 |
| ECG | 心電図 |
| ECOG PS | Eastern Cooperative Oncology Group performance status |
| EMA | 欧州医薬品庁 |
| EU | 欧州連合 |
| eGFR | 推算糸球体ろ過率 |
| ETM | Event to Monitor |
| FT4 | 遊離サイロキシン |
| GB | 神経膠芽細胞腫 |
| GEJ | 食道胃接合部 |
| HCC | 肝細胞癌 |
| hERG | ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子 |
| IFN-α | インターフェロン-α |
| IMDC | International Metastatic RCC Database Consortium |
| JNC | Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure |
| MBC | 転移を有する乳癌 |
| MedDRA | 医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集 |
| 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 |
| NCI | 米国国立がん研究所 |
| NSCLC | 非小細胞肺癌 |
| OS | 全生存期間 |
| PD | 進行 |
| PDGFR | 血小板由来増殖因子受容体 |

略号一覧表（続き）

| 略号 | 略していない表現又は説明 |
|---|---|
| PFS | 無増悪生存期間 |
| PPES | 手掌・足底発赤知覚不全症候群 |
| PSUR | 定期的安全性最新報告 |
| PT | 基本語 |
| 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 |
| 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 |
| RPLS | 可逆性後白質脳症症候群 |
| SCLC | 小細胞肺癌 |
| SCS | summary of clinical safety |
| SMQ | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | 器官別大分類 |
| 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 |
| TSH | 甲状腺刺激ホルモン |
| UPCR | 尿蛋白／クレアチニン比 |
| VEGF | 血管内皮細胞増殖因子 |
| 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 |

## 2.7.4 臨床的安全性

### 2.7.4.1 医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

##### 2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

本申請におけるカボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）の臨床的安全性評価では、海外の腎細胞癌（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 4 試験を評価資料とした（表 2.7.4.1-1 参照）。これら 4 試験のうち完了した試験は 3 試験、継続中の試験は 1 試験（Cabozantinib-2001 試験）であり、継続中の 1 試験については有効性の解析時（データカットオフ日：2018 年 10 月 23 日）のデータを示した。

また、参考として、評価資料の XL184-308 試験及び RCC 患者以外も対象として実施した海外単剤投与試験 10 試験（XL184-001 試験、XL184-008 試験、XL184-201 試験、XL184-203 試験、XL184-205 試験、XL184-301 試験、XL184-306 試験、XL184-307 試験、XL184-309 試験、XL184-401 試験）の計 11 試験の結果を併合解析し、臨床的安全性評価に含めた（表 2.7.4.1-2 参照）。併合解析の他に、XL184-008 試験の RCC 患者の補足的な安全性情報及び XL184-301 試験での QT/補正 QT（QTc）間隔評価の結果を個別に示した。薬物相互作用（XL184-006 試験、XL184-007 試験、XL184-008 試験、XL184-018 試験）、薬物動態に及ぼす肝機能障害（XL184-003 試験）／腎機能障害（XL184-017 試験）の影響、マスバランス（XL184-012 試験）、食事の影響（XL184-004 試験）、生物学的同等性（XL184-010 試験、XL184-016 試験）及び薬物動態の線形性（XL184-020 試験）を検討した臨床薬理試験 11 試験（表 2.7.1.2-1、表 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-2 参照）の安全性の評価結果は、2.7.6 項の各試験の成績に示した。

なお、本 2.7.4 項では本剤の用量を遊離塩基重量として示した。