ク系又はラテン系（65.6%）であった。平均年齢は 64.4 歳であり、BMI の平均値は 27.672 kg/m^2 であった。

2.7.6.7.2.3 有効性の評価

本試験では有効性を評価しなかった。

2.7.6.7.2.4 薬物動態の評価

カボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータに関する統計学的な比較結果を表 2.7.6.7-1 に要約する。

表 2.7.6.7-1　軽度腎機能障害患者（コホート B）及び中等度腎機能障害患者（コホート C）と健康被験者（コホート A、対照）におけるカボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較の要約（薬物動態解析対象集団）

パラメータ	幾何最小二乗平均値 コホート B N=10	コホート A N=10	幾何平均値の比（%）（B/A）	90%CI	p 値
C_{max} (ng/mL)	391.586	328.091	119.35	91.60, 155.51	0.2648
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	37524.40	28776.97	130.40	100.57, 169.07	0.0931
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	40194.09	30900.90	130.07	98.79, 171.26	0.1151
パラメータ	幾何最小二乗平均値 コホート C N=10	コホート A N=10	幾何平均値の比（%）（C/A）	90%CI	p 値
C_{max} (ng/mL)	336.198	328.091	102.47	78.64, 133.52	0.8763
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	30697.73	28776.97	106.67	82.27, 138.31	0.6751
AUC_{0-inf} (ng*hr/mL)	32634.94	30900.90	105.61	79.61, 140.11	0.7444

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-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、CI：信頼区間
Source: 総括報告書　Table 11

カボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比に基づくと、軽度腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は、腎機能が正常な健康被験者と比較して、それぞれ 19%及び 30%高かったことが示された。中等度腎機能障害患者と健康被験者の C_{max} 及び AUC（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）はいずれも同程度であった（差：それぞれ 3%及び 7%未満）。

健康被験者、軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者の血漿蛋白非結合率（$f_{u,vivo}$）は、それぞれ約 0.28%、0.24%、0.36%であった。

軽度腎機能障害患者又は中等度腎機能障害患者と健康被験者を比較したとき、t_{max} 及び $t_{1/2}$ に統計学的有意差は認められなかった（$p>0.05$）。

eGFR（スクリーニング及びチェックイン時）、CL_{cr}（スクリーニング及びチェックイン時）又は BMI（スクリーニング時）とカボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータ（AUC、C_{max} 及び CL/F）の間に統計学的に有意な関係は認められなかった（$p>0.05$）。

カボザンチニブの薬物動態パラメータと年齢及び性別との関係についても検討した。年齢は、中等度腎機能障害患者のカボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータ（AUC_{0-inf}、C_{max} 及び CL/F）に統計学的に有意な影響を及ぼしていなかった（$p>0.05$）。軽度腎機能障害患者では CL/F（$p=0.0095$）のみ、健康被験者では AUC_{0-inf} 及び CL/F（それぞれ $p=0.0133$ 及び $p=0.0334$）

について、年齢の影響が統計学的に有意であった。3 群全体のデータを併合した場合、年齢は $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び CL/F に関しては統計学的に有意な因子（年齢に伴い $AUC_{0\text{-}inf}$ は増加し、CL/F は低下した）（それぞれ p=0.0022 及び p=0.0004）であったが、C_{max} に関しては有意な因子ではなかった。性別は、軽度腎機能障害患者及び健康被験者のカボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max} 及び CL/F）に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（p>0.05）。中等度腎機能障害患者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ のみ、性別の影響が統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0056 及び p=0.0283）。3 群全体のデータを併合した場合、性別は $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び CL/F に関しては統計学的に有意な因子（女性では $AUC_{0\text{-}inf}$ が増加し、CL/F が低下した）（それぞれ p=0.0128 及び p=0.0374）であったが、C_{max} に関しては有意な因子ではなかった。

2.7.6.7.2.5 安全性の評価

全体で 32 例が本剤 60 mg の単回経口投与を受けた。

軽度及び中等度腎機能障害患者並びに健康被験者に対する本剤 60 mg の単回経口投与は概ね忍容性良好であると考えられた。全体として新たな安全性シグナルは認められなかった。また、本試験の臨床検査、バイタルサイン、心電図検査又は身体診察において、腎機能状態に関する臨床的に重要な傾向は認められなかった。

本試験で死亡は認められなかった。試験の完了後に重篤な有害事象が 1 例（3%）に 2 件認められた。当該被験者（中等度腎機能障害）は、生命を脅かす有害事象であった心停止のほか、重度の有害事象を 3 件（うっ血性心不全、第 2 度熱傷及び脳症）発現した。心停止及びうっ血性心不全は重篤な有害事象であると判断された。これらの有害事象はすべて治験薬との因果関係なしと判定された。いずれの有害事象についても被験者は後遺症なしで回復した。

有害事象は全体で 8 例（25%）に報告され、その内訳は健康被験者 3 例（25%）、軽度腎機能障害患者 2 例（20%）及び中等度腎機能障害患者 3 例（30%）であった。有害事象は、1 例（中等度腎機能障害患者）に発現した生命を脅かす有害事象及び重度の有害事象を除き、すべて軽度であった。主な有害事象は関節痛及び下痢であり、全体で各 2 例（6%）で報告された。その他の有害事象はすべて各 1 例（3%）で報告された。本試験で臨床検査値の有害事象は 2 例に認められた。健康被験者 1 例が ALT 増加及びリパーゼ増加を発現し、中等度腎機能障害患者 1 例が CK 増加を発現した。臨床検査値の有害事象はすべて軽度であり、治験薬との因果関係なしと判定された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（悪心）は 1 例（3%）（軽度腎機能障害）にのみ認められた。

2.7.6.7.3 結論

血漿中カボザンチニブの幾何平均値の比に基づくと、軽度腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）は、腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ 19%及び 30%高かったことが示された。中等度腎機能障害患者と健康被験者のカボザンチニブの C_{max} 及び AUC（$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）はいずれも同程度であった（差：それぞれ 3%及び 7%未満）。健康被験者と比較して軽度又は中等度腎機能障害患者の血漿中カボザンチニブの $AUC_{0\text{-}inf}$ の比の 90%CI 上限値は 200%未満であった。したがって、カボザンチニブの血漿中曝露量は、軽度又は中等度腎機能障害による臨床的に重要な影響を受けなかったと結論できる。これらの結

果に基づくと、軽度又は中等度腎機能障害患者に本剤を投与する際に、用量調整や使用上の特別な注意は不要である。

軽度及び中等度腎機能障害患者並びに健康被験者に対する本剤カプセル 60 mg の単回経口投与は概ね忍容性良好であると考えられた。

2.7.6.8 海外第 1 相試験（XL184-006 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

治験の標題

A Phase 1, Open-Label, Two-Treatment, Single-Sequence Drug-Drug Interaction Study to Investigate the Effect of CYP3A4 Induction by Rifampin on the Single-Dose Plasma Pharmacokinetics of XL184 (Cabozantinib) in Healthy Adult Subjects

治験実施医療機関

[redacted]（米国）

公表文献

なし

試験期間

最初の被験者の登録日：　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）
最後の被験者の完了日：　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（電話による最後の追跡調査日）

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.8.1 試験方法

2.7.6.8.1.1 試験の目的

［主目的］

健康成人を対象としてリファンピシンによる CYP3A4 誘導がカボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）を単回投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する。

［副目的］

健康成人を対象としてリファンピシン併用下及び非併用下で本剤を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

2.7.6.8.1.2 試験デザイン

本試験は、健康成人 28 例を対象として実施された第 1 相非盲検 2 剤投与単一シーケンス薬物相互作用（DDI）試験である。スクリーニング期に、被験者から試験参加の同意を取得するとともに、本試験に対する適格性を確認した。適格性確認のためのスクリーニング検査及び適格性評価は、Day 1 の投与前 28 日以内に実施した。スクリーニング後、ランダム割付は実施しなかった。

各投与期開始時の Day -1（チェックイン）に被験者を入院させた。被験者は投与期 1 の Day 1 の 0 時点で本剤 140 mg の単回経口投与を受けた。Day 5 の朝に実施する投与期 1 の手順が完了するまで被験者を入院させ、Day 6、7、8、11、13、15、18、22 の朝に、予定された手順

を実施するために来院させた。投与期 2 の Day -1 にチェックインするため、投与期 1 の終了から約 10 日後に被験者を来院させ、Day 32（試験終了）の朝に実施する投与期 2 の手順が完了するまで被験者を入院させた。被験者は投与期 2 の Day 1～31 にリファンピシン 600 mg の経口投与を受け、Day 11 に本剤 140 mg の単回経口投与を受けた。投与期 1 の本剤投与から投与期 2 の本剤投与までに少なくとも 42 日間の休薬期間を設けた。投与期 2 の Day 32 の手順終了又は早期中止から 28 日後（±2 日）に電話で追跡調査を実施した。この電話をもって試験参加の完了とした。

注：本 2.7.6.8 項では、投与量及びカプセルのカボザンチニブの含有量は遊離塩基重量で表記した。

2.7.6.8.1.3 対象及び組入れ基準

18～55 歳の健康な成人の男女で、スクリーニング及び各チェックイン時のアミラーゼ値又はリパーゼ値が ULN 未満で、複数のカプセル剤（少なくとも 6 個）を嚥下することができ、本試験に必要な食事及び水分制限に従うことができる。

2.7.6.8.1.4 計画被験者数

予定被験者数 28 例及び解析被験者数 28 例

2.7.6.8.1.5 治験薬、投与方法、投与量及び投与期間

被験薬：本剤 80 mg 及び 20 mg を含有するカプセル剤

CYP3A4 誘導剤：リファンピシン 300 mg を含有するカプセル剤

投与期 1 では、Day 1 の 0 時点のみ本剤 140 mg（80 mg カプセル 1 個及び 20 mg カプセル 3 個）を投与した。投与期 2 では、Day 1～31 の 0 時点でリファンピシン 600 mg（300 mg カプセル 2 個）を投与し、Day 11 の 0 時点で本剤 140 mg（80 mg カプセル 1 個及び 20 mg カプセル 3 個）を投与した。

2.7.6.8.1.6 評価項目及び評価基準

［薬物動態］

本剤の血漿中濃度を測定するため、各被験者について本剤投与後の規定された時点で一連の血液検体を採取した。十分なデータが得られた場合は、カボザンチニブの血漿中濃度から標準的なノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$、CL/F、V/F など）を算出した。

［安全性］

安全性評価には、有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び併用薬を含めた。治験責任医師が有害事象の重篤性、重症度及び治験薬との因果関係を評価した。重症度は、NCI CTCAE 第 [redacted] 版の定義に従った。

［CYP3A4 誘導の評価］

投与期 2 では、リファンピシン反復投与後の規定された時点（本剤投与前及び本剤投与後）で早朝尿を採取した。検体を分析して 6β ヒドロキシコルチゾール及び遊離コルチゾールの濃

度を求め、6β ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール濃度比を算出し、リファンピシンによる CYP3A4 誘導を評価した。

2.7.6.8.1.7 統計手法

［薬物動態］

上記の薬物動態に関する変数について記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、変動係数及び幾何平均値）を算出した。

投与を固定効果、被験者を変量効果として、自然対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）について混合モデルによる解析を行った。それぞれの混合モデルについて、幾何最小二乗平均値、投与間の幾何最小二乗平均値の差、及びその投与間差の標準誤差を算出した。統計解析は SAS®の mixed model procedure を用いて行った。幾何最小二乗平均値の比とその 90%CI は、自然対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）の投与間の幾何最小二乗平均値の差とその 90%CI を指数変換することにより報告した。薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）の幾何最小二乗平均値の比の 90%CI が 80%～125%の範囲内に収まる場合、薬物相互作用はないと判断した。

［安全性］

本剤の投与を 1 回でも受けた 28 例を安全性解析の対象とした。

投与期 1 の本剤投与後から投与期 2 の本剤投与（Day 11）前までに発現した有害事象を投与期 1 に発現した有害事象とみなした。投与期 2 の本剤投与後に発現した有害事象は、いずれも投与期 2 に発現した有害事象とみなした。

報告された有害事象は、すべて MedDRA 第 [redacted] 版を用いて標準的な用語に読み替えた。有害事象及びその他の安全性データは、記述統計量を用いて要約し、適宜一覧にして提示した。臨床検査値はベースライン後の変化量の評価が可能になる形で提示した。

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

28 例が本試験に登録され、28 例が投与期 1 を完了し、23 例（82.1%）が投与期 2 を完了した。

休薬期中に 2 例が本試験を中止した。1 例は、ヘモグロビン値が治験実施計画書に規定された LLN をわずかに下回ったことによる中止であった。もう 1 例は、投与期 2 のチェックイン時にコチニンの尿中薬物スクリーニング検査で陽性と判定され、治験実施計画書違反により中止となった。投与期 2 では、3 例が本試験を中止した。1 例は、被験者の同意撤回による中止であった。2 例は、どちらもリファンピシン単独投与中に発現した有害事象による中止であった。

本試験に登録された 28 例全例を安全性及び薬物動態解析対象集団に含めた。なお、両投与期を完了して薬物動態データを評価できた被験者は 25 例であった。

2.7.6.8.2.2 被験者背景

本試験には男性 16 例（57.1%）、女性 12 例（42.9%）が登録された。大半の被験者は白人（92.9%）で、ヒスパニック系又はラテン系（75.0%）であった。平均年齢は 34.8 歳、BMI の平均値は 27.25 kg/m^2 であった。

2.7.6.8.2.3 有効性の評価

本試験では有効性を評価しなかった。

2.7.6.8.2.4 薬物動態の評価

リファンピシン併用下又は非併用下で本剤 140 mg を投与したときのカボザンチニブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.8-1 に示す。

本剤を単独で投与したときのカボザンチニブの t_{max} の中央値は 4.00 時間で、リファンピシンと併用で投与したときのカボザンチニブの t_{max} の中央値は 3.02 時間であった。リファンピシンと併用で投与したとき、カボザンチニブの CL/F の平均値は、本剤を単独で投与したときより 4.3 倍高かった。CL/F の変化と一致して、リファンピシンとの併用投与によりカボザンチニブの $t_{1/2}$ の平均値は 111 時間から 27.7 時間に短縮した。

表 2.7.6.8-1　リファンピシン併用下又は非併用下で本剤 140 mg を投与したときのカボザンチニブの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

	リファンピシン非併用 (N=28)			リファンピシン併用 (N=25)		
パラメータ	平均値	SD	CV%	平均値	SD	CV%
C_{max}, ng/mL	582	264	45	608	187	31
t_{max}, h*	4.00 [1.98–24.08]			3.02 [1.98–5.00]		
AUC_{0-t}, h*ng/mL	55500	14900	27	13400	3250	24
AUC_{0-24}, h*ng/mL	7860	2950	38	5820	1590	27
AUC_{0-inf}, h*ng/mL	58800	16400	28	13400	3240	24
k_{el}, 1/h	0.0067	0.00186	28	0.0261	0.00519	20
$t_{1/2}$, h	111	30.5	27	27.7	5.89	21
CL/F, L/hr	3.23	0.987	31	13.8	3.61	26
V/F, L	507	174	34	541	140	26

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-24}：0 から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-t}：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-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、k_{el}：見かけの終末消失相の消失速度定数、$t_{1/2}$：見かけの終末消失相の消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V/F：終末消失相における見かけの分布容積、SD：標準偏差、CV%：変動係数
* t_{max} の中央値[範囲]として提示した。
Source: 総括報告書　Table 9

リファンピシン併用下又は非併用下でのカボザンチニブの薬物動態パラメータを統計学的に比較した結果を表 2.7.6.8-2 に示す。

カボザンチニブの C_{max} の幾何平均値の比（リファンピシン併用 vs 非併用）の 90%CI が 80%～125%の範囲内に収まり、本剤の吸収（C_{max}）はリファンピシンの影響を受けないことが示された。一方、カボザンチニブの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比（リファンピシン併用 vs 非併用）の 90%CI は 80%～125%の範囲に収まらず、リファンピシンとの併用投

与により AUC 値は 76%～77%減少し、リファンピシンが本剤の曝露量に影響を及ぼすことが示された。

投与期 2 の Day 4、8、11、15、18、21、25、28、31（リファンピシン反復投与中）の尿中 6β ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール濃度比が Day 1（リファンピシン投与前：ベースライン）より 5.3～14.0 倍高かったことから、本試験ではリファンピシンが強力な CYP3A4 誘導剤として作用したことが示された。

表 2.7.6.8-2　リファンピシン併用下又は非併用下で本剤 140 mg を投与したときのカボザンチニブの薬物動態パラメータの統計学的比較（薬物動態解析対象集団）

	リファンピシン併用下での幾何最小二乗平均値 (n=25)	リファンピシン非併用下での幾何最小二乗平均値 (n=28)	幾何平均値の比（%）（リファンピシン併用／非併用）	比の 90%CI
C_{max}	574	532	107.84	94.38–123.23
AUC_{0-t}	13000	53500	24.25	22.11–26.59
AUC_{0-inf}	13000	56500	23.03	20.89–25.40

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-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、CI：信頼区間
Source: 総括報告書　Table 10

2.7.6.8.2.5 安全性の評価

全体：

本試験の期間中、28 例中 27 例（96.4%）に有害事象が発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 25 例（89.3%）に発現した。主な有害事象（全体で 4 例以上に発現したもの）は、頭痛（13 例、46.4%）、便秘（12 例、42.9%）、体重減少（11 例、39.3%）、着色尿（10 例、35.7%）、悪心（7 例、25.0%）、傾眠（6 例、21.4%）、下腹部痛（5 例、17.9%）、変色便（5 例、17.9%）、消化不良（4 例、14.3%）であった。

有害事象の大半（67.9%）は軽度（Grade 1）であった。中等度（Grade 2）の有害事象は 7 例（25.0%）に発現した。1 件の有害事象が重度（Grade 3）と判定された。その事象は投与期 2 に発現したアレルギー反応／過敏症であり、リファンピシン投与との時間的関連が認められ、試験中止に至った。

2 例が有害事象により試験を中止した。1 例は Grade 3 のアレルギー反応／過敏症の被験者で、他の 1 例では薬疹が発現した。いずれもの有害事象もリファンピシンのみを投与した日に発現し、治験薬との因果関係が否定できないと判定された。いずれも後遺症なく消失した。

死亡、その他の重篤な有害事象又はその他の重大な有害事象の報告はなかった。

臨床検査では、3 例で好中球減少（Grade 2、有害事象として報告）、1 例でリパーゼ増加（Grade 3、有害事象として報告されず）、1 例で治験実施計画書に規定された LLN をわずかに下回り試験中止となったヘモグロビン低値が認められた。有害事象としての体重減少は投与期 1 では認められず、投与期 2 では 11 例に発現した。

心電図評価では、注目すべき所見は認められなかった。

投与期 1 及び 2：

投与期 1 では 22 例（78.6%）に、投与期 2 では 21 例（80.8%）に有害事象が発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、投与期 1 で 18 例（64.3%）に、投与期 2 で 19 例（73.1%）に発現した。Grade 2 の有害事象は、投与期 1 で 4 例（14.3%）、投与期 2 で 5

例（19.2%）に発現した。Grade 2 の有害事象のうち 12 件（投与期 1：3 件、投与期 2：9 件）が治験薬との因果関係が否定できないと判定された。Grade 2 の有害事象のうち 2 件（いずれも投与期 1）は治験薬との因果関係なしと判定された。主な有害事象のうち、頭痛、体重減少及び消化不良の発現割合は投与期 2 で高く、着色尿及び変色便の発現割合は投与期 1 で高かった。治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象は、その大半が投与期 1 より投与期 2 での発現頻度が高いか、発現頻度の差が 5%未満であった。

2.7.6.8.3 結論

リファンピシンとの併用投与により、カボザンチニブの t_{max} の中央値は短縮し（4.00 時間から 3.02 時間）、カボザンチニブの CL/F の平均値は 4.3 倍となり、CL/F の変化と一致して、カボザンチニブの $t_{1/2}$ の平均値は短縮した（111 時間から 27.7 時間）。カボザンチニブの C_{max} の幾何平均値の比（リファンピシン併用 vs 非併用）の 90%CI が 80%～125%の範囲内に収まり、本剤の吸収（C_{max}）はリファンピシンの影響を受けないことが示された。一方、カボザンチニブの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比（リファンピシン併用 vs 非併用）の 90%CI は 80%～125%の範囲に収まらず、リファンピシンとの併用投与により AUC 値は 76%～77%減少した。本試験で得られた知見から、CYP3A4 の基質である本剤は CYP3A4 の強力な誘導剤であるリファンピシンと相互作用を起こしやすいことが示された。したがって、本剤を CYP3A4 の強力な誘導剤と併用すると、本剤の酸化的代謝が増加し、本剤の全身曝露量（AUC）が減少する可能性があると予想される。

健康成人における本剤投与の忍容性は、リファンピシン併用下及び非併用下のいずれの条件でも良好で、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。2 例が有害事象により試験を中止したが、いずれの事象もリファンピシン投与と時間的に関連していた。有害事象の発現割合はリファンピシン併用下及び非併用下でも同程度で、有害事象の大半は Grade 1 又は Grade 2 であった。心電図評価では、リファンピシン併用下及び非併用下のいずれの条件でも注目すべき所見は認められなかった。

2.7.6.9 海外第 1 相試験（XL184-007 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-2（参考）

治験の標題

A Phase 1, Open-Label, Two-Treatment, Single-Sequence Drug-Drug Interaction Study to Investigate the Effect of CYP3A4 Inhibition by Ketoconazole on the Single-Dose Plasma Pharmacokinetics of XL184 (Cabozantinib) in Healthy Adult Subjects

治験実施医療機関

[redacted]（米国）

公表文献

なし

試験期間

最初の被験者の初回来院日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最後の被験者の完了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（電話による最後の追跡調査日）

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.9.1 試験方法

2.7.6.9.1.1 試験の目的

［主目的］

健康成人を対象としてケトコナゾールによる CYP3A4 阻害がカボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）を単回投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する。

［副目的］

健康成人を対象としてケトコナゾール併用下及び非併用下で本剤を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

2.7.6.9.1.2 試験デザイン

本試験は、健康成人 28 例を対象として実施された第 1 相非盲検 2 剤投与単一シーケンス薬物相互作用（DDI）試験である。スクリーニング期に、被験者から試験参加の同意を取得するとともに、本試験に対する適格性を確認した。適格性確認のためのスクリーニング検査及び適格性評価は、Day 1 の投与前 28 日以内に実施した。スクリーニング後、ランダム割付は実施しなかった。

各投与期開始時の Day -1（チェックイン）に被験者を入院させた。各被験者は、投与期 1 の Day 1 の 0 時点で本剤 140 mg の単回経口投与を受けた。Day 5 の朝に実施する投与期 1 の手順が完了するまで被験者を入院させ、Day 6、7、8、11、13、15、18、22 の朝に、予定された手順を実施するために来院するよう求めた。投与期 1 の本剤投与から投与期 2 の本剤投

与までに少なくとも 42 日間の休薬期間を設けた。投与期 2 の Day -1 にチェックインするため、投与期 1 の終了から約 14 日後に被験者を来院させ、Day 28（試験終了）の朝に実施する投与期 2 の手順が完了するまで被験者を入院させた。被験者は投与期 2 の Day 1～27 にケトコナゾール 400 mg の経口投与を受け、Day 7 に本剤 140 mg の経口投与を受けた。投与期 2 の Day 28 の手順終了又は早期中止から 28 日後（±2 日）に電話で追跡調査を実施した。この電話をもって試験参加の完了とした。

注：本 2.7.6.9 項では、投与量及びカプセルのカボザンチニブの含有量は遊離塩基重量で表記した。

2.7.6.9.1.3 対象及び組入れ基準

18～55 歳の健康な成人の男女で、スクリーニング及びチェックイン時のアミラーゼ値又はリパーゼ値が ULN 未満で、複数のカプセル剤（少なくとも 6 個）を嚥下することができ、本試験に必要な食事及び水分制限に従うことができる者。

2.7.6.9.1.4 計画被験者数

予定被験者数 28 例及び解析被験者数 28 例

2.7.6.9.1.5 治験薬、投与方法、投与量及び投与期間

被験薬：本剤 80 mg 及び 20 mg を含有するカプセル剤
CYP3A4 阻害剤：ケトコナゾール 200 mg を含有するカプセル剤

投与期 1 では、Day 1 の 0 時点で本剤 140 mg（80 mg カプセル 1 個及び 20 mg カプセル 3 個）を投与した。投与期 2 では、Day 1～27 の 0 時点でケトコナゾール 400 mg（200 mg カプセル 2 個）を投与した。Day 7 の 0 時点で本剤 140 mg（80 mg カプセル 1 個及び 20 mg カプセル 3 個）を投与した。

2.7.6.9.1.6 評価項目及び評価基準

［薬物動態］

本剤の血漿中濃度を測定するため、また、将来代謝物の血漿中濃度を解析する場合に備えて、各投与期の本剤投与後 504 時間（21 日）にわたり一連の血液検体を採取した。十分なデータが得られた場合は、カボザンチニブの血漿中濃度から標準的なノンコンパートメント解析の薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-24}、AUC_{0-inf}、C_{max}、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$、CL/F、V/F など）を算出した。

ケトコナゾールのトラフ濃度を測定するため、投与期 1 の Day 1 並びに投与期 2 の Day 1、5、6 及び 7 の投与前に血液検体を採取した。

［安全性］

安全性評価には、有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び併用薬を含めた。治験責任医師が有害事象の重篤性、重症度及び治験薬との因果関係を評価した。重症度は、NCI CTCAE 第 ■ 版の定義に従った。

2.7.6.9.1.7 統計手法

［薬物動態］

上記の薬物動態パラメータについて記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、変動係数及び幾何平均値）を算出した。

投与を固定効果、被験者を変量効果として、自然対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）の分散分析（ANOVA）を行った。それぞれのANOVAで、幾何最小二乗平均値、投与間の幾何最小二乗平均値の差、及びその投与間差の標準誤差を算出した。上記の統計解析はSAS®のmixed model procedureを用いて行った。バイオアベイラビリティの片側検定に合わせて、自然対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）の解析結果から投与間の幾何最小二乗平均値の差の90%CIを算出した。この90%CIは対照投与（本剤単独）の幾何最小二乗平均値に対する割合として表した。

幾何平均値の比とその90%CIは、自然対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）の投与間の幾何最小二乗平均値の差とその90%CIを指数変換することにより報告した。薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）の幾何平均値の比の90%CIが80%～125%の範囲内に収まる場合、薬物相互作用はないと判断した。

ケトコナゾールの濃度が定常状態に達したかどうかは、投与期2のDay 1、5、6及び7の投与前のケトコナゾール濃度をグラフ化して目視で判定した。

［安全性］

本剤の投与を1回でも受けた28例を安全性解析の対象とした。

投与期1の本剤投与後から投与期2の本剤投与（Day 7）前までに発現した有害事象を投与期1に発現した有害事象とみなした。投与期2の本剤投与後に発現した有害事象は、いずれも投与期2に発現した有害事象とみなした。

報告された有害事象は、すべてMedDRA第[redacted]版を用いて標準的な用語に読み替えた。有害事象及びその他の安全性データは、記述統計量を用いて要約し、適宜一覧にして提示した。臨床検査値はベースライン後の変化量の評価が可能になる形で提示した。

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

28例が本試験に登録され、28例（100%）が投与期1を完了し、27例（96.4%）が投与期2を完了した。バイタルサインの基準範囲からの逸脱により1例が投与期1の休薬期中に本試験を中止した。

本試験に登録された28例全例を安全性及び薬物動態解析対象集団に含めた。なお、両投与期を完了して薬物動態データを評価できた被験者は中止例1例を除く27例であった。

2.7.6.9.2.2 被験者背景

本試験には男性19例（67.9%）、女性9例（32.1%）が登録された。大半の被験者は白人（96.4%）で、ヒスパニック系又はラテン系（89.3%）であった。平均年齢は38.5歳、BMIの平均値は27.22 kg/m^2であった。

2.7.6.9.2.3 有効性の評価

本試験では有効性を評価しなかった。

2.7.6.9.2.4 薬物動態の評価

血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.9-1 に示す。

本剤を単独又はケトコナゾールと併用で投与したとき、カボザンチニブの t_{max} の中央値は 4.00 時間であった。ケトコナゾールと併用で投与したとき、カボザンチニブの CL/F の平均値は、本剤を単独で投与したときより 29%減少した。CL/F の変化と一致して、ケトコナゾールとの併用投与によりカボザンチニブの $t_{1/2}$ の平均値は 122 時間から 144 時間に延長した。

表 2.7.6.9-1　ケトコナゾール併用下又は非併用下で本剤 140 mg を投与したときのカボザンチニブの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

	ケトコナゾール非併用 (N=28)			ケトコナゾール併用 (N=27)		
パラメータ	平均値	SD	CV%	平均値	SD	CV%
C_{max}, ng/mL	488	201	41	475	234	49
t_{max}, h*	4.00 [1.13, 24.05]			4.00 [1.13, 24.00]		
AUC_{0-t}, h*ng/mL	47600	13800	29	63200	15600	25
AUC_{0-24}, h*ng/mL	6220	2260	36	6610	2590	39
AUC_{0-inf}, h*ng/mL	50400[a]	16300[a]	32[a]	68300[b]	17700[b]	26[b]
k_{el}, 1/h	0.00618[a]	0.00171[a]	28[a]	0.00515[b]	0.00146[b]	28[b]
$t_{1/2}$, h	122[a]	40.8[a]	33[a]	144[b]	36.4[b]	25[b]
CL/F, L/hr	3.83[a]	1.19[a]	31[a]	2.72[b]	0.68[b]	25[b]
V/F, L	651[a]	228[a]	35[a]	571[b]	237[b]	41[b]

C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-24}：0 から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-t}：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-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、k_{el}：見かけの終末消失相の消失速度定数、$t_{1/2}$：見かけの終末消失相の消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V/F：終末消失相における見かけの分布容積、SD：標準偏差、CV%：変動係数

* t_{max} の中央値[範囲]として提示した。

a N=26、b N=25

Source: 総括報告書　Table 14

ケトコナゾール併用下又は非併用下でのカボザンチニブの薬物動態パラメータを統計学的に比較した結果を表 2.7.6.9-2 に示す。

カボザンチニブの C_{max} の幾何平均値の比（ケトコナゾール併用 vs 非併用）の 90%CI が 80%～125%の範囲内に収まり、本剤の吸収（C_{max}）はケトコナゾールの影響を受けないことが示された。一方、カボザンチニブの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比（ケトコナゾール併用 vs 非併用）の 90%CI は 80%～125%の範囲に収まらず、ケトコナゾールが本剤の曝露量（AUC 値）に影響を及ぼすことが示された。ケトコナゾール併用投与後と本剤単独投与後のカボザンチニブの C_{max} は同程度であった。ケトコナゾール併用投与後のカボザンチニブの AUC 値（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は、本剤単独投与と比較して 34%～38%増加した。

ケトコナゾールの投与前の濃度データを目視で確認したところ、ケトコナゾールの濃度は 400 mg の連日投与開始から 5 日以内に定常状態に達したとみられる。

表 2.7.6.9-2　ケトコナゾール併用下又は非併用下で本剤 140 mg を投与したときのカボザンチニブの薬物動態パラメータの統計学的比較（薬物動態解析対象集団）

	ケトコナゾール併用下での幾何最小二乗平均値 (N=27)	ケトコナゾール非併用下での幾何最小二乗平均値 (N=28)	幾何平均値の比（%）（ケトコナゾール併用／非併用）	比の 90%CI
C_{max}	438	449	97.37	83.07–114.11
AUC_{0-t}	61400	45700	134.30	122.45–147.30
AUC_{0-inf}	66200[a]	48000[b]	138.05	124.51–153.07

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-t}：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-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、CI：信頼区間
a N=25、b N=26
Source: 総括報告書　Table 15

2.7.6.9.2.5 安全性の評価

全体：

本試験の期間中、28 例中 23 例（82.1%）に有害事象が発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 17 例（60.7%）に発現した。主な有害事象（全体で 4 例以上に発現したもの）は、体重減少（10 例、35.7%）、悪心（4 例、14.3%）、頭痛（4 例、14.3%）で、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判定された。いずれの被験者にも嘔吐はみられなかった。

有害事象の大半（78.6%）は軽度（Grade 1）であった。中等度（Grade 2）の有害事象 2 件が同じ被験者で発現し、うち 1 件は投与期 2 の Day 63 に発現した前頭部痛で、アイスパックを用いて治療され、Day 66 に消失した。本事象は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。他の中等度の 1 件は投与期 1 の Day 6 に発現した両手の錯感覚で、Day 7 までに消失し、治験薬との因果関係はなしと判定された。

死亡、その他の重篤な有害事象又はその他の重大な有害事象の報告はなかった。

臨床検査では、投与期 1 に白血球数及び好中球数の一過性の増加 1 件（Grade の報告なし）がみられたが、処置なしで後遺症なく消失した。バイタルサインでは、1 例が血圧上昇により休薬期中に本試験を中止した。この事象は血圧の評価中に被験者が強い不安を覚えたことによるものと考えられ、有害事象ではないと判断された。

投与期 1 及び 2：

有害事象の発現割合は、投与期 1（11 例、39.3%）の方が投与期 2（19 例、70.4%）よりも低かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象も、投与期 1（4 例、14.3%）の方が投与期 2（17 例、63.0%）より低かった。主な有害事象（全体で 4 例以上に発現したもの）は、体重減少〔0 例 vs 10 例（37.0%）〕、悪心〔1 例（3.6%）vs 4 例（14.8%）〕、頭痛〔1 例（3.6%）vs 4 例（14.8%）〕であり、発現頻度はいずれも投与期 2 の方が投与期 1 より高かった。治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象（全体で 5%超に発現したもの）の発現頻度も、いずれも投与期 1 の方が投与期 2 よりも低かった。

中等度（Grade 2）の有害事象の発現頻度は投与期 1 と投与期 2 で同程度で、投与期 1 の 1 件（3.6%）と投与期 2 の 1 件（3.7%）は同一被験者で報告された（上述の前頭部痛及び両手の錯感覚）。

悪心、頭痛及び下痢はケトコナゾール（単剤で 200 mg 1 日 1 回）の添付文書に記載されている。本試験では、CYP3A4 の活性を最大限に阻害するため、ケトコナゾールの用量を 400 mg 1 日 1 回とした。したがって、投与期 2 でこれらの有害事象の発現頻度が高かったことは、ケトコナゾールの投与による影響を反映したものと考えられる。

投与期 1 及び投与期 2 ともに注目すべき心電図所見の報告はなかった。

2.7.6.9.3 結論

ケトコナゾールとの併用投与により、カボザンチニブの CL/F の平均値は 29%減少し、CL/F の変化と一致して、カボザンチニブの $t_{1/2}$ の平均値は延長した（122 時間から 144 時間）。

カボザンチニブの C_{max} の幾何平均値の比（ケトコナゾール併用 vs 非併用）の 90%CI が 80%～125%の範囲内に収まり、本剤の吸収（C_{max}）はケトコナゾールの影響を受けないことが示された。一方、カボザンチニブの AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲に収まらず、ケトコナゾールとの併用投与により AUC 値は 34%～38%増加した。本試験で得られた知見から、CYP3A4 の基質である本剤は CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾールと相互作用を起こしやすいことが示された。したがって、本剤を CYP3A4 の強力な阻害剤と併用すると、本剤の酸化的代謝が減少し、本剤の全身曝露量（AUC）が増加する可能性があると予想される。

健康成人における本剤投与の忍容性は、ケトコナゾール併用下及び非併用下のいずれの条件でも良好で、死亡及びその他の重篤な有害事象、有害事象による中止もなかった。有害事象の発現頻度はケトコナゾール併用下の方が非併用下より高かったが、有害事象は大半は Grade 1 であった。心電図評価では、投与期 1 及び投与期 2 ともに注目すべき所見は認められなかった。

2.7.6.10 海外第 1 相試験（XL184-008 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-3（参考）

治験の標題

A Phase 1 Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of Rosiglitazone in Subjects with Solid Tumors

治験実施医療機関

University of Pennsylvania, Philadelphia PA 19104，他 5 施設（米国）

公表文献

Cabanillas ME, Brose MS, Ramies DA, Lee Y, Miles D, Sherman SI. Anti-tumor Activity Observed in a Cohort of Patients (pts) with Differentiated Thyroid Cancer (DTC) in a Phase 1 Study of Cabozantinib (XL184). American Thyroid Association, 81st Annual Meeting, 10/2011.Thyroid 21, 2011[suppl 1; abstr 0179]，他 5 文献

試験期間

2010 年 6 月 ■ 日（最初の被験者の登録日）～2012 年 8 月 ■ 日（最後の被験者の完了日）

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.10.1 試験方法

2.7.6.10.1.1 試験の目的

［主目的］

固形がん〔分化型甲状腺癌（DTC）及び腎細胞癌（RCC）を含む〕患者を対象として、カボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）の反復連日投与がロシグリタゾンの単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する。

［副目的］

- 固形がん患者を対象として、本剤の連日経口投与とロシグリタゾンの 2 回の単回投与の安全性及び忍容性を評価する
- 固形がん患者を対象として、ロシグリタゾンの単回投与後の本剤の血漿中薬物動態を評価する
- 固形がん患者を対象として、本剤の反復連日投与及び／又はその代謝物がロシグリタゾンの単回投与時のロシグリタゾン N-デスメチル体（ロシグリタゾンの代謝物）の薬物動態に及ぼす影響を評価する。

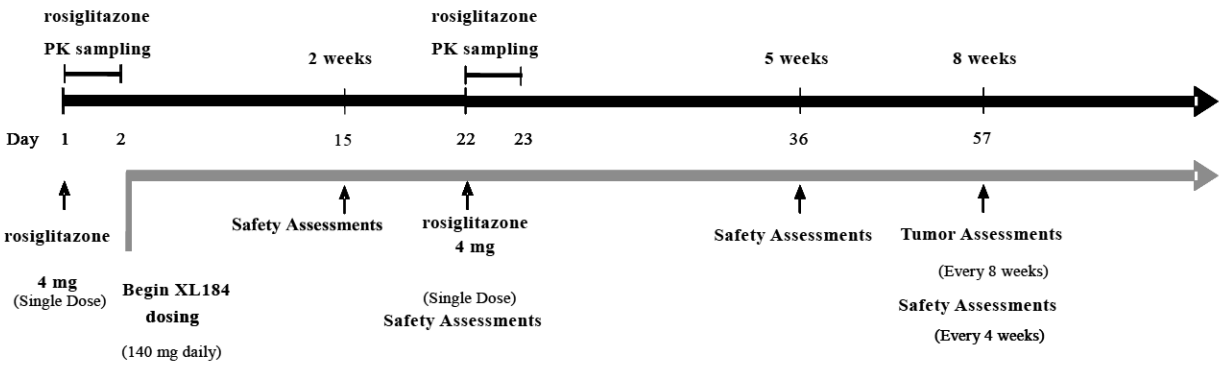
［探索的目的］

固形がん患者を対象として、本剤の抗腫瘍活性と OS に及ぼす影響を評価する。

2.7.6.10.1.2 試験デザイン

本試験は、固形がん患者を対象として定常状態の本剤が CYP2C8 の基質であるロシグリタゾンの薬物動態に及ぼす影響を検討するためにデザインされた、第 1 相非盲検 2 剤投与単一シーケンス薬物相互作用（DDI）試験である。本試験は以下で構成された。

図 2.7.6.10-1　試験スケジュール



Source: 総括報告書　Figure 1

投与前期：

Day -1（試験に関連した手順を完了するために必要な場合は任意の来院時）に被験者の適格性評価及びベースライン評価を実施した。

投与期：

Day 1（Week 1 の Day 1）にロシグリタゾン 4 mg の単回経口投与を行い、その後 24 時間にわたり薬物動態解析用の検体採取と安全性評価を行った。Day 2 のロシグリタゾンの薬物動態解析用の検体採取後、本剤 140 mg を 1 日 1 回、3 週間連日経口投与した。被験者は Day 1 に入院し、Day 2 の本剤投与終了後に退院した。Day 15 に安全性評価を実施した。

Day 22（Week 4 の Day 1）に、その時点で本剤 100 mg 以上の用量で 21 日以上投与を受けていた被験者に対し（本剤を休薬又は減量した場合は、本剤 100 mg 以上の用量で 21 日連日投与を受けた後に）、本剤の連日経口投与を継続した。Day 22 には、本剤投与 1 時間後にロシグリタゾン（4 mg）を投与し、その後 24 時間にわたり薬物動態解析用の検体採取と安全性評価を行った。被験者は Day 22 に入院し、Day 23 の本剤投与終了後に退院した。本剤の休薬又は減量によりロシグリタゾンの 2 回目投与が延期された場合は、以降の評価スケジュールを適宜移動させた。

Day 36（Week 6 の Day 1）、Day 57（Week 9 の Day 1）及びそれ以降 4 週ごとに安全性評価を行った。Day 57 以降（Week 9 以降の Day 1）は、8 週ごとに腫瘍評価を実施した。また、規定の評価時点で、安全性評価及び血漿中薬物動態解析用の検体を採取した。

被験者は、病勢の進行又は許容できない治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められるまで、治験責任医師の判断により最長 1 年間、1 年後以降は治験責任医師と治験依頼者の合意が得られれば本剤の投与を継続できるものとした。継続して有効性が認められた被験者は本剤の継続投与試験である XL184-900 試験に移行した。

追跡調査期：

本剤の最終投与後 30～49 日以内に追跡調査を実施した。腫瘍評価を固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン - 改訂版 version 1.0 -（mRECIST 1.0）による進行（PD）以外の理由で中止した被験者で実施する。生存調査も探索的に実施する。

注：本 2.7.6.10 項では、投与量及びカプセルのカボザンチニブの含有量は遊離塩基重量で表記した。

2.7.6.10.1.3 対象及び組入れ基準

18 歳以上の転移性又は切除不能の固形がん患者で、組織学的又は細胞学的診断を受け、かつ標準治療に抵抗性を示したか、標準治療の施行後に進行（又は再発）したか、又は標準治療が存在しない患者。DTC（甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞癌、Hurthle 細胞癌）又は RCC（組織学的に確定診断された淡明細胞型の転移性 RCC）患者のみを登録対象とした。被験者の要件として、Karnofsky performance status が 70 以上であり、かつ放射線照射野に含まれたことがなく、CT 及び MRI による画像検査で mRECIST に基づく測定可能な病変を 1 つ以上有することとした。

2.7.6.10.1.4 計画被験者数

予定被験者数 35 例（ロシグリタゾンとの薬物相互作用に関する薬物動態解析の評価可能被験者数 20 例を確保するため）

2.7.6.10.1.5 治験薬、投与方法、投与量及び投与期間

被験薬：本剤 20 mg 及び 80 mg を含有するカプセル剤

CYP 2C8 の基質：ロシグリタゾン 2 mg 及び 4 mg を含有する錠剤

本剤 140 mg を Week 1 の Day 2 から 1 日 1 回経口投与した。被験者は病勢の進行又は許容できない毒性が認められるまで本剤の投与を継続できるものとした。休薬及び／又は減量を可とした。また、ロシグリタゾン 4 mg を Day 1（Week 1 の Day 1）及び Day 22（Week 4 の Day 1）に単回経口投与した。

2.7.6.10.1.6 評価項目及び評価基準

［有効性］

抗腫瘍効果は mRECIST を用いて評価した。本剤の初回投与日から 8 週ごと（±4 日）に MRI 又は CT を用いて被験者を評価した。腫瘍評価は、治験薬の投与延期、休薬、減量又は中止されたかどうかに関係なく、mRECIST に基づく増悪の確認、死亡又は後続の抗がん療法の開始（いずれか早い時点）までこのスケジュールで継続した。

［薬物動態］

表 2.7.6.10-1 のスケジュールに従い、ロシグリタゾン及び本剤の投与前後に血液検体を採取した。

表 2.7.6.10-1　薬物動態評価スケジュール

検体採取時点	本剤	ロシグリタゾン	測定時点
Week 1：Day 1			
投与前	-	X	ロシグリタゾン：ロシグリタゾン投与前 30 分以内
投与後	-	X	ロシグリタゾン：Day 1 のロシグリタゾン投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間
Week 1：Day 2	X	X	ロシグリタゾン及びカボザンチニブ：Day 1 のロシグリタゾン投与後 24 時間かつ Day 2 の本剤投与前（1 検体）
Week 4：Day 1（Day 22）			
投与前	X	X	ロシグリタゾン：ロシグリタゾン投与前 30 分以内 カボザンチニブ：本剤投与前 30 分以内
投与後	X	X	ロシグリタゾン：Day 22 のロシグリタゾン投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間 カボザンチニブ：Day 22 の本剤投与後 1.25、2、3、4、5、9 及び 13 時間
Week 4：Day 2（Day 23）			
投与前	X	X	ロシグリタゾン及びカボザンチニブ：Day 22 のロシグリタゾン投与後 24 時間かつ Day 23 の本剤投与前（1 検体）

注：血液検体を処理して血漿とし、ロシグリタゾン、ロシグリタゾン N-デスメチル及びカボザンチニブについて測定した。
Source: 総括報告書　Section 9.5.4.1、Table 9

［安全性］

安全性評価には、有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び併用薬を含めた。治験責任医師が有害事象の重篤性、重症度及び治験薬との因果関係を評価した。重症度は、NCI CTCAE 第 3.0 版の定義に従った。

2.7.6.10.1.7 統計手法

［有効性］

ORR は、最良総合効果が確定した完全奏効（CR 確定）又は確定した部分奏効（PR 確定）であった被験者の割合と定義した。最良総合効果が CR 又は PR であった被験者の例数及び割合を両側 95%CI とともに提示した。CI は Blyth-Still Casella の正確二項法を用いて算出した。

奏効期間（DOR）は、CR/PR が最初に確認された腫瘍評価時点（その後 28 日以上経過後にも確認される）から PD が確認された日までの期間と定義した。PFS は、初回投与日から、mRECIST に基づく PD 又は死因を問わない死亡（いずれか早い時点）が確認されるまでの期間と定義した。OS は、初回投与日から死因を問わない死亡までの期間と定義した。DOR、PFS 及び OS の解析は Kaplan-Meier 法を用いて行い、1）DOR の中央値の推定値（Greenwood の方法による 95%CI を含む）と 2）DOR の上位及び下位四分位点の推定値を算出した。

［薬物動態］

薬物相互作用を確認するため、本剤を 100 mg 以上の用量で 21 日以上連日投与（被験投与、Day 22 の規定来院時）した後のロシグリタゾンの薬物動態をロシグリタゾン単剤投与（対照投与、Day 1）の場合と比較した。薬物動態解析対象集団は、ロシグリタゾンの単回投与を 2 回受け、十分な本剤投与（ロシグリタゾンの 2 回目の投与までに本剤を 100 mg 以上の用量で 21 日以上連日投与）を受け、薬物動態解析用検体を採取したすべての被験者（DTC 患者と RCC 患者全体）で構成した。主要な薬物相互作用解析は、ロシグリタゾンの薬物動態パラメ

ータ（AUC_{0-24}、AUC_{0-inf}及びC_{max}）を用いて実施した。これらの各薬物動態パラメータを対数変換し、投与（すなわち、ロシグリタゾン単剤又はロシグリタゾンと本剤の併用）を固定効果、被験者を変量効果として線形混合モデルにより解析した。対数変換したAUC_{0-24}、AUC_{0-inf}及びC_{max}の各投与の幾何最小二乗平均値、投与間の幾何最小二乗平均値の差、及びその投与間差の90%CIを算出した。これらの結果を指数変換により元の尺度に逆変換し、幾何最小二乗平均値、投与間の幾何平均値の比の点推定値とその比の90%CIを算出した。AUC_{0-24}、AUC_{0-inf}及びC_{max}の幾何平均値の比の90%CIが生物学的同等性の基準値（0.8～1.25）の範囲内に収まる場合、ロシグリタゾンに対する本剤の薬物相互作用はないと結論した。

ロシグリタゾンに関するAUC及びC_{max}の被験者内の変動係数がそれぞれ21%及び10%であると仮定すると、被験者数を20例とした場合、90%以上の信頼度で、ロシグリタゾンに本剤を併用した場合とそうでない場合のAUC_{0-24}、AUC_{0-inf}及びC_{max}の幾何平均値の比の推定値が真の比の11%の範囲内に収まると考えられた。薬物動態について一貫性ある頑健な結果を得ること、並びに被験者の脱落率が高くなると見込まれたため、20例以上の薬物動態評価可能例を確保するには約35例を登録する必要があると推定された。

その他の薬物動態パラメータを適宜算出した。ロシグリタゾン、ロシグリタゾンN-デスメチル体及びカボザンチニブの血漿中濃度並びに薬物動態パラメータについて、記述統計量〔例：被験者数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最小値及び最大値〕を要約した。

［安全性］

報告された有害事象は、すべてMedDRA第13.0版を用いて標準的な用語に読み替え、SOC別及びPT別に集計した。臨床検査パラメータの変化は、要約するか、グラフで提示した。バイタルサイン（ベースラインと比較した場合の異常を含む）を要約した。

薬物動態の中間解析は実施しなかった。ただし、安全性及びその他の所見（臨床的有効性評価項目など）は継続的に要約した。

2.7.6.10.2 試験成績

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

40例（DTC患者15例、RCC患者25例）が本試験に登録され、全例がロシグリタゾン及び本剤の投与を受けた（安全性解析対象集団、有効性解析対象集団）。このうち、32例（DTC患者13例、RCC患者19例）が薬物動態評価の要件を満たした（薬物動態解析対象集団）。

2.7.6.10.2.2 被験者背景

本試験に登録した40例の平均年齢は58.6歳、BMIの平均値は28.3 kg/m^2であり、67.5%が男性であった。すべての被験者にがんに対する前治療歴があった。

DTCコホート（15例）：初回診断時点では、大多数がステージIVa（33.3%）又はステージIVc（20.0%）であり、すべての被験者（100%）で転移がみられ、うち13.3%では遠隔臓器に病変が認められていた。試験参加時点では、大多数（73.3%）がステージIVcであり、すべての被験者（100%）で遠隔臓器への転移が認められ、なかでも骨転移と脳転移の割合が高かった（それぞれ60%及び20%）。組織型は甲状腺乳頭癌（46.7%）、甲状腺濾胞癌（33.3%）及びHurthle細胞癌（20.0%）であった。

RCC コホート（25 例）：初回診断時点では、大多数がステージ III（32.0%）又はステージ IV（44.0%）であり、13 例（52.0%）で腎静脈への浸潤が確認され、10 例（40.0%）で転移が認められていた。再発の診断時点では、25 例全例（100%）がステージ IV で転移を来していた。大多数（初回診断時点で 96.0%、再発の診断時点で 100%）が淡明細胞癌であった。

2.7.6.10.2.3 有効性の評価

有効性解析対象集団における最良総合効果を表 2.7.6.10-2 に示す。

本剤は、骨転移及び脳転移を有する患者の割合が高く（それぞれ 60%及び 20%）、多くの前治療歴を有していた本試験の DTC 患者集団（15 例）において抗腫瘍活性を示した。ORR（CR+PR）は 53%であり、最良総合効果は 8 例で PR（CR の被験者はなし）、6 例（40.0%）で SD であった。1 例は効果判定が不明であった（ベースライン後の評価なし）。Week 17 の病勢コントロール率（CR+PR+SD）は 80%であった。客観的奏効を達成した 8 例（データが打ち切られた被験者を含む）における DOR は 61～442 日であり、DOR の中央値は未達であった。PFS の中央値は未達であり（イベントは 4 件認められた）、OS の中央値は、最終接触時点で大多数の被験者が生存していたため推定不能であった。OS の範囲は 2.5～28.4 ヵ月であり、生存していた被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は 12 ヵ月時と 27 ヵ月時ともに 73%であった。

本剤は、多くの前治療歴を有する本試験の転移性 RCC 患者集団（25 例）においても抗腫瘍活性を示した。ORR（CR+PR）は 28%であり、最良総合効果は PR が 7 例（28%）、SD が 13 例（52%）であった。PD は 1 例（4%）で、原発巣の治療抵抗性を示す所見が認められた。4 例の効果判定は不明であった（ベースライン後の評価なし）。Week 17 の病勢コントロール率（CR+PR+SD）は 72%であった。客観的奏効を達成した 7 例（データが打ち切られた被験者を含む）の DOR は 51～505 日であり、DOR の中央値は未達であった。PFS の中央値は 12.9 ヵ月、OS の中央値は 14.9 ヵ月であり、OS の範囲は 1.9～31.3 ヵ月であった。生存していた被験者の割合の Kaplan-Meier 推定値は 12 ヵ月時点で 60%、30 ヵ月時点で 48.0%であった。

表 2.7.6.10-2　最良総合効果（有効性解析対象集団）

	DTC (N=15)	RCC (N=25)	Total (N=40)
Objective response rate (CR or PR), n (%)	8 (53.3)	7 (28.0)	15 (37.5)
95%CI (overall response)	(26.6, 78.8)	(12.0, 49.2)	(22.7, 54.1)
Disease control rate at Week 17 (CR+PR+SD), n (%)	12 (80.0)	18 (72.0)	30 (75.0)
Best overall response, n (%)			
Complete response (CR)	0	0	0
Partial response (PR)	8 (53.3)	7 (28.0)	15 (37.5)
Stable disease (SD)	6 (40.0)	13 (52.0)	19 (47.5)
Progressive disease (PD)	0	1 (4.0)	1 (2.5)
Unknown (UNK)	1 (6.7)	4 (16.0)	5 (12.5)

DTC：分化型甲状腺癌、RCC：腎細胞癌、CI：信頼区間
Source: 総括報告書　Table 22

2.7.6.10.2.4 薬物動態の評価

Day 1（ロシグリタゾン単剤投与）と比較したとき、Day 22（本剤 100 mg/日以上を 21 回以上連日投与した後にロシグリタゾン投与）のロシグリタゾンの血漿中 C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{0-inf} に大きな違いは認められなかった。C_{max}、AUC_{0-24} 及び AUC_{0-inf} のロシグリタゾン単剤投与時に対する本剤との併用投与時の比（90%CI）は、標準的な生物学的同等性の基準値（0.8～1.25）の範囲内に収まっていた。ただし、Day 22 の規定来院時における血漿中ロシグリタゾンの C_{max} 到達時間（t_{max}）には、Day 1 と比較してわずかな延長が認められた（表 2.7.6.10-3 参照）。

表 2.7.6.10-3　ロシグリタゾンの薬物動態パラメータについて算出した薬物相互作用に関する統計量（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	統計量	投与	
		ロシグリタゾン（4 mg） (N=32)	ロシグリタゾン（4 mg） + 本剤 (N=32)
		Day 1	Day 22[a]
AUC_{0-24h} (h*ng/mL)	平均値±標準偏差	1632±553	1704±549
	CV（%）	33.9	32.2
	幾何最小二乗平均値[b]	1550	1622
	幾何平均値の比	NA	1.05
	90%CI（比）	NA	(0.99, 1.11)
	p 値	NA	0.1704
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	平均値±標準偏差	1713±649	1821±666
	CV（%）	37.9	36.6
	幾何最小二乗平均値[b]	1609	1714
	幾何平均値の比	NA	1.07
	90%CI（比）	NA	(1.01, 1.13)
	p 値	NA	0.0615
C_{max} (ng/mL)	平均値±標準偏差	302±73	321±101
	CV（%）	24.2	31.3
	幾何最小二乗平均値	294	305
	幾何平均値の比[b]	NA	1.04
	90%CI（比）[b]	NA	(0.93, 1.17)
	p 値[b]	NA	0.5729

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24h}：0 から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-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、CV：変動係数、CI：信頼区間、NA：該当なし

a Day 22 の規定来院時のロシグリタゾン投与までに、本剤 100 mg/日以上を少なくとも 21 回連日投与した。CV（%）は（標準偏差÷平均値）×100 である。

b 統計量は、投与を固定効果、被験者を変量効果として組み込んだ線形混合モデルから算出した。幾何平均値の比は、Day 1（対照投与）の幾何最小二乗平均値に対する Day 22（被験投与）の幾何最小二乗平均値の比である。

Source: 総括報告書　Table 30

2.7.6.10.2.5 安全性の評価

本剤の投与期間の中央値は 39.6 週間（範囲：1.6～88.4 週間）で、26 例（65.0%）が 24 週間を超えていた。投与期間の中央値は、DTC 患者で 48.1 週間、RCC 患者で 32.6 週間であった。本試験を完了した被験者の一部は、140 mg（DTC 患者 1 例）、100 mg（RCC 患者 1 例）又は 60 mg（RCC 患者 4 例）の用量で 500 日を超える本剤の連日投与を受けた。

有害事象のために 1 回以上減量した被験者は 34 例（85.0%）で、最終投与量は 60 mg が最も多かった〔DTC 患者 11 例（73.3%）、RCC 患者 11 例（44.0%）〕。有害事象のために休薬した被験者は、DTC 患者 14 例（93.3%）、RCC 患者 20 例（80.0%）であった。

有害事象の発現状況を表 2.7.6.10-4 に示す。有害事象はすべての被験者に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象もすべての被験者に認められた。

試験期間中、重篤な有害事象はほぼ半数の被験者（47.5%）に認められ（DTC 患者 53.3%、RCC 患者 44.0%）、4 例では重篤な有害事象により治験薬の投与中止に至った。減量又は休薬に至った有害事象は大多数の被験者（87.5%）で認められ（DTC 患者 93.3%、RCC 患者 84.0%）、9 例（22.5%）が有害事象により試験を中止した（DTC 患者 20.0%、RCC 患者 24.0%）。

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡が 2 例認められた。RCC 患者の 1 例は病勢の進行により死亡した。DTC 患者の 1 例は、本剤との因果関係が否定できない大動脈気管瘻に起因する大量喀血のため死亡した。

DTC 患者でみられた主な有害事象は、臨床検査値異常以外では下痢（86.7%）、悪心（80.0%）、疲労（80.0%）及び食欲減退（80.0%）で、臨床検査値異常では AST 増加（100%）、ALT 増加（73.3%）及び血中 LDH 増加（73.3%）及び低カルシウム血症（60.0%）であった。RCC 患者でみられた主な有害事象は、臨床検査値異常以外では、疲労（80.0%）、下痢（64.0%）及び甲状腺機能低下症（48.0%）及び悪心（44.0%）であり、臨床検査値異常では低リン酸血症（60.0%）、低マグネシウム血症（40.0%）及びリパーゼ増加（40.0%）であった。

有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であったが、Grade 3 以上の有害事象も大半の被験者で報告された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は大多数が Grade 1 又は Grade 2 であった。

表 2.7.6.10-4　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	安全性解析対象集団		
	DTC (N=15)	RCC (N=25)	全体 (N=40)
内容	n (%)	n (%)	n (%)
すべての有害事象	15 (100)	25 (100)	40 (100)
本剤投与中に発現した有害事象	15 (100)	25 (100)	40 (100)
死亡に至った有害事象*	1 (6.7)	0	1 (2.5)
すべての重篤な有害事象	8 (53.3)	11 (44.0)	19 (47.5)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	15 (100)	25 (100)	40 (100)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (20.0)	6 (24.0)	9 (22.5)
治験薬の減量又は休薬に至った有害事象	14 (93.3)	21 (84.0)	35 (87.5)
最大重症度別の有害事象			
Grade 1	0	0	0
Grade 2	2 (13.3)	5 (20.0)	7 (17.5)
Grade 3	10 (66.7)	14 (56.0)	24 (60.0)
Grade 4	2 (13.3)	6 (24.0)	8 (20.0)
Grade 5	1 (6.7)	0	1 (2.5)

DTC：分化型甲状腺癌、RCC：腎細胞癌
この表では、ロシグリタゾン及び／又は本剤の初回投与後に発現又は悪化した事象と定義したすべての有害事象を要約している。
* DTC 患者 1 例で治験薬との因果関係が否定できない Grade 5 の有害事象（喀血及び瘻孔）が認められた。これとは別に 1 例の死亡（RCC 患者、最終投与後 29 日の病勢の進行）が治験薬の最終投与後 30 日以内に認められた。
Source: 総括報告書　Table 35

2.7.6.10.3 結論

本剤の連日投与はCYP2C8の基質であるロシグリタゾンの代謝を変化させなかった。本剤は、多くの前治療歴がある進行RCC及びDTC患者における有効性及び許容可能な安全性プロファイルを示した。

2.7.6.11 海外第 1 相試験（XL184-018 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-4（参考）

治験の標題

A Phase 1, Open-Label, Two-Part, Fixed-Sequence Drug-Drug Interaction Study to Investigate the Effect of Esomeprazole (Part 1) and Famotidine (Part 2) on the Single-Dose Plasma Pharmacokinetics of Cabozantinib (XL184) in Healthy Adult Subjects

治験実施医療機関

[redacted]（米国）

公表文献

なし

試験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の完了日）

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.11.1 試験方法

2.7.6.11.1.1 試験の目的

［主目的］

エソメプラゾールの反復投与がカボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する。

［副目的］

エソメプラゾール併用下で単回投与時の本剤の安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.11.1.2 試験デザイン

本試験は、健康成人を対象としてプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾールを反復投与した時の本剤の血漿中薬物動態に及ぼす影響を検討する第 1 相非盲検 2 剤投与単一シーケンス薬物相互作用（DDI）試験である。

本剤は pH 依存的な溶解プロファイルを有しており、pH の上昇により溶解度が低下する。エソメプラゾールは、プロトンポンプ阻害剤であるため胃酸分泌を阻害する。したがって、強力な胃内 pH 調整剤の薬効群に属するエソメプラゾールの投与に伴い、胃内 pH の上昇とそれによる本剤の溶解度の低下により、本剤の曝露量が低下する可能性があるか否かを検討するために本試験を実施した。

注：計画時はエソメプラゾール（パート 1）及びファモチジン（パート 2）両剤の薬物相互作用を評価する予定であったが、パート 1 の結果を踏まえ、パート 2 を実施する必要はないと判断された。このため、本 2.7.6.11 項ではエソメプラゾールのみの記載とした。

本試験は以下で構成された。

スクリーニング期：被験者から同意を取得するとともに、本試験に対する適格性を確認するスクリーニング評価を実施した。

投与期 1：Day -1 に被験者を入院させた。Day 1 の 0 時点で本剤 100 mg を単回投与し、Day 4 の午前に投与 72 時間後の手順を完了するまで入院させた。被験者には予定された手順を受けるために Day 6、8、11、15、18 及び 22 の午前に再度来院させた。

投与期 2：被験者を Day -5～Day -1 の午前に来院させ、エソメプラゾール 40 mg を連日投与した。被験者は Day -1 に再度入院した。Day 1 では、本剤投与（0 時点）の 1 時間前にエソメプラゾール 40 mg を投与し、1 時間後に本剤 100 mg を単回投与した。Day 4 の午前に本剤投与 72 時間後の手順を完了するまで入院させた。被験者には予定された手順を受けるために Day 6、8、11、15、18、21 及び 22 の午前に再度来院させた。

休薬期：投与期 1 の本剤投与から投与期 2 の本剤投与までに少なくとも 31 日間の休薬期間を設けた。

追跡調査期：投与期 2 の Day 22 の予定手順終了又は早期中止から 28 日後（±2 日）に、被験者に電話で連絡して、有害事象、併用薬及び全身状態について調査した。

注：本剤の投与量及びカプセルのカボザンチニブの含有量は遊離塩基重量で表記した。

2.7.6.11.1.3 対象及び組入れ基準

18～55 歳の健康な成人の男女で、BMI が 18.0 以上 33.0 kg/m^2 以下である。

2.7.6.11.1.4 計画被験者数

薬物動態評価可能例の目標例数を 18 例とし、最大 22 例を登録する計画とした。

2.7.6.11.1.5 治験薬、投与方法、投与量及び投与期間

治験薬：本剤 100 mg 錠及び Nexium®エソメプラゾールマグネシウム 40 mg 徐放カプセル

投与期 1（対照投与）では、Day 1 の 0 時点に本剤 100 mg（100 mg 錠 1 個）を空腹時に 240 mL の水とともに経口投与した。

投与期 2（被験投与）では、Day -5～Day 1 にエソメプラゾール 40 mg（40 mg 徐放カプセル 1 個）を投与した。Day 1 に本剤 100 mg（100 mg 錠 1 個）を投与した。本剤投与（0 時点）の 1 時間前にエソメプラゾールを投与し、1 時間後に本剤を投与した。Day -5～Day -1 のエソメプラゾールは Day 1 と同時刻（±1 時間）に投与した。いずれも空腹時に 240 mL の水とともに経口投与した。

2.7.6.11.1.6 評価項目及び評価基準

［主要評価項目］

被験投与（本剤とエソメプラゾール併用）と対照投与（本剤単剤投与）の本剤の薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max}）の幾何平均値の比の 90%CI とした。

［副次評価項目］

臨床検査値の評価に基づく有害事象の発現件数及び重症度、バイタルサイン、心電図、身体診察、並びに有害事象の非自発的及び自発的報告とした。

［薬物動態］

バリデートされた方法によりカボザンチニブの血漿中濃度を測定し、カボザンチニブの血漿中濃度から薬物動態パラメータ（AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$AUC_{\%extrap}$、C_{max}、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F）を算出した。

［安全性］

安全性評価には、有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査及び併用薬を含めた。治験責任医師が有害事象の重篤性、重症度及び治験薬との因果関係を評価した。

2.7.6.11.1.7 統計手法

［薬物動態］

すべての規定された濃度評価時点について、記述統計量（被験者数、算術平均値、標準偏差、変動係数、幾何平均値、中央値、最小値及び最大値）を算出した。カボザンチニブの血漿中濃度を集計し、薬物動態解析対象集団のすべての被験者について投与別及び規定された検体採取時点別の一覧を示した。

薬物動態パラメータは投与別に集計し、被験者ごとの一覧に示した。上記の薬物動態パラメータを記述統計量（被験者数、算術平均値、標準偏差、変動係数、中央値、最小値及び最大値）を用いて投与別に要約した。さらに、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max} の幾何最小二乗平均値を算出した。

自然対数変換後の薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max}）に対する分散分析（ANOVA）を行い、被験投与（本剤及びエソメプラゾール併用投与）と対照投与（本剤単剤投与）の幾何平均値の比の 90%CI を推定した。ANOVA モデルでは、投与を固定効果、被験者を変量効果とした。上記の統計解析は SAS®の mixed model procedure を用いて行った。結果は元のスケールに逆変換した。生物学的同等性に関する 2 つの片側検定に合わせて、ANOVA モデルでは、各薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max}）について、PROC MIXED の estimate statement を用いて、自然対数変換後の幾何最小二乗平均値の投与群間差の 90%CI を算出した。CI の限界値を指数変換し、百分率で表示した。幾何平均値の比は、自然対数変換後の薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max}）の幾何最小二乗平均値を用いて、ANOVA モデルから得た幾何最小二乗平均値の差の点推定値を指数変換することにより算出した。幾何最小二乗平均値及びその他の記述統計量を要約して報告した。各薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max}）について、自然対数変換した対照投与に対する被験投与の比の 90%CI が、これらの限界値を指数変換後に 80%～125%の範囲内に完全に収まっている場合に、臨床的に問題となる薬物相互作用はないと判断した。

［安全性］

報告されたすべての有害事象は MedDRA 第 [redacted] 版を用いて標準的な用語に読み替えた。各投与及び全体の有害事象の発現例数及び発現件数を SOC 別及び PT 別に要約した。

安全性データは投与及び評価時点別に要約した。数値データについては記述統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値及び被験者数）を算出し、カテゴリカルデータの区分について頻度集計を実施した。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図については、実測値及びベースラインからの変化をまとめた要約表を提示した。基準範囲を逸脱した臨床検査値及び再検査されたすべての測定値を一覧に示した。さらに、臨床検査値及び心電図について投与前値から投与後値への変化をまとめたシフト表を提示した。

2.7.6.11.2 試験成績

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

全体で 22 例が本試験に登録された。21 例（95%）が投与期 1 と投与期 2 の両方を完了した。22 例全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含めた。投与期 1 と投与期 2 の両投与期で評価可能な薬物動態データが得られた 21 例を薬物動態パラメータの統計解析の対象とした。1 例は投与期 2 の Day 1 の治験薬投与後に有害事象の悪心及び嘔吐を発現し、投与期 2 を完了しなかったため、薬物動態パラメータの統計学的比較の対象から除外した。

2.7.6.11.2.2 被験者背景

本試験では 59%が女性、41%が男性であった。人種はほとんどが白人（95%）で、民族はヒスパニック系又はラテン系（86%）が多かった。平均年齢は 38.0 歳であり、BMI の平均値は 26.500 kg/m^2 であった。

2.7.6.11.2.3 有効性の評価

本試験では有効性を評価しなかった。

2.7.6.11.2.4 薬物動態の評価

本剤を単剤投与又はエソメプラゾール併用下で投与したときのカボザンチニブの薬物動態パラメータに関する統計学的な比較結果を表 2.7.6.11-1 に要約する。

C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何最小二乗平均値はいずれの投与も同程度であり、本剤単剤投与に対するエソメプラゾール併用下での本剤投与の幾何平均値の比は約 108%～111%であった。幾何平均値の比の 90%CI は、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ については 80%～125%の範囲内に収まっていたが、C_{max} の 90%CI 上限値は 125.10%とわずかに逸脱した。

表 2.7.6.11-1　本剤及びエソメプラゾール併用投与と本剤単剤投与時のカボザンチニブの薬物動態パラメータの統計学的比較（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	幾何最小二乗平均値		幾何平均値の比（%）	90%CI（%）	p 値	被験者内 CV（%）
	被験投与（N=21）	対照投与（N=21）				
C_{max} (ng/mL)	678.861	614.328	110.50	97.61 – 125.10	0.1720	23.62
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng*hr/mL)	58087.89	53961.52	107.65	96.92 – 119.57	0.2357	19.92
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng*hr/mL)	62032.71	56883.39	109.05	97.96 – 121.40	0.1732	20.35

C_{max}：最高血漿中濃度、$AUC_{0\text{-}t}$：0 から t 時間（t は最終測定可能時点）までの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、CI：信頼区間、CV：変動係数、ANOVA：分散分析
パラメータは解析前に自然対数変換した。
幾何最小二乗平均値は、ANOVA から得た幾何最小二乗平均値を指数変換して算出した。
幾何平均値の比（%）=100×（被験投与／対照投与）
対照投与：本剤単剤の経口投与
被験投与：本剤及びエソメプラゾールの経口投与
Source: 総括報告書　Table 8

2.7.6.11.2.5 安全性の評価

22 例が投与期 1 で本剤 100 mg の単回投与を受け、投与期 2 でエソメプラゾール 40 mg の 6 日間反復投与後に本剤 100 mg の単回投与を受けた。

本試験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び重度の有害事象はいずれも認められなかった。また、本試験の臨床検査、バイタルサイン、心電図検査又は身体診察において、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

中止に至った有害事象は 1 例に認められた。投与期 2 の Day 1 の本剤及びエソメプラゾール投与後に発現した悪心に伴う軽度の嘔吐により中止した。有害事象の嘔吐及び悪心はいずれも試験終了時までに消失し、治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

有害事象は全体で 13 例（59%）に発現し、発現割合は併用投与（10 例、45%）の方が本剤単剤投与（6 例、27%）よりも高かった。主な有害事象は頭痛及び便秘であり、全体で各 2 例（9%）に発現した。その他の有害事象はすべて各 1 例（5%）で発現した。有害事象の多くは軽度であった〔軽度：11 例（50%）、中等度：2 例（9%）〕。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、全体で 12 例（55%）に発現し、発現割合は、併用投与（9 例、41%）の方が本剤単剤投与（6 例、27%）よりも高かった。治験薬との因果関係が否定できない最も発現割合が高かった有害事象は、便秘〔2 例、9%（いずれも併用投与）〕であった。その他はすべて各 1 例（5%）で発現した。

有害事象として報告された臨床検査値の異常として、1 例で本剤単剤投与時に軽度のトリグリセリド増加が、1 例で単剤投与時及び併用投与時に軽度の鉄値減少（各 1 件）並びに併用投与時に中等度の好中球数減少が 1 件認められた。これらの所見はすべて試験終了時までに消失し、治験責任医師により治験薬と因果関係が否定できないと判定された。

バイタルサイン及び心電図評価に臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2.7.6.11.3 結論

本試験で、エソメプラゾールの反復投与（40 mg 1 日 1 回、6 日間投与）に続いて本剤を単回投与したところ、併用により本剤の血漿中曝露量は低下しなかった。本剤単剤投与に対する併用投与の幾何平均値の比の 90%CI は、C_{max} では 90%CI 上限値からわずかに逸脱（125.10%）

したが、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}は80%～125%の範囲内に収まっており、エソメプラゾールの投与は、カボザンチニブの血漿中薬物動態パラメータの低下をもたらさなかった。したがって、本剤とプロトンポンプ阻害剤の両方を服用した患者で臨床的に問題となる薬物相互作用は生じないと考えられる。この結果に基づき、弱い胃内pH調整剤であるファモチジンが本剤の薬物動態に及ぼす影響については検討しなかった。

男女の健康成人で構成された本集団に本剤単回経口投与との併用でエソメプラゾールを反復経口投与したときの忍容性は良好であると考えられた。

2.7.6.12 海外第 3 相試験（XL184-308 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

治験の標題

A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy

治験実施医療機関

173 施設（25 ヵ国）

公表文献

・Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373(19):1814-23.
・Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):917-27.

試験期間

2013 年 8 月 8 日（最初の被験者が登録された日）～2016 年 10 月 2 日（OS の追加解析のデータカットオフ日）

試験の種類

第 3 相試験

2.7.6.12.1 試験方法

2.7.6.12.1.1 試験の目的

血管内皮細胞増殖因子受容体型チロシンキナーゼ阻害剤（VEGFR-TKI）による治療後に増悪した、転移を有する進行腎細胞癌（RCC）患者を対象として、カボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）が PFS 及び OS に及ぼす効果を、エベロリムスと比較して評価する。

2.7.6.12.1.2 試験デザイン

本試験は、本剤とエベロリムスの有効性及び安全性を比較する第 3 相多施設共同ランダム化非盲検試験である。主要評価項目は独立画像評価委員会（IRC）判定による PFS とした。本試験は、スクリーニング期、治験薬投与期及び追跡調査期から構成された。試験デザインの概略図を図 2.7.6.12-1 に示した。

スクリーニング期終了後、すべての適格基準を満たした被験者を、1：1 で本剤 60 mg 1 日 1 回投与又はエベロリムス 10 mg 1 日 1 回投与のいずれかにランダムに割り付け、非盲検下で投与した。割付因子は、VEGFR-TKI による前治療歴数（1 ライン vs 2 ライン以上）及び

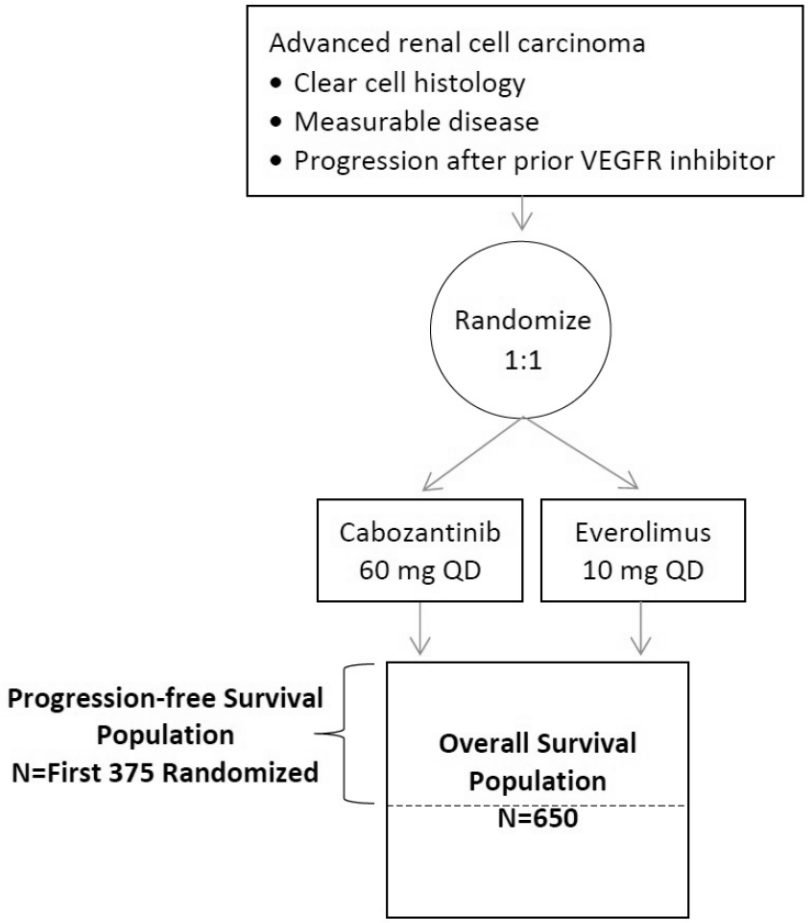
Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC）予後リスク分類に基づく予後因子数（0 vs 1 vs 2 又は 3）とした。

治験薬の投与は、被験者が臨床的ベネフィットを受けていると治験責任医師又は治験分担医師により判断されている限り、許容できない毒性が認められるまで、後続の全身抗がん治療が開始されるまで、又は治験実施計画書に規定された治験薬の投与中止理由のいずれかに該当するまで継続した。放射線画像診断で、RECIST version 1.1（RECIST 1.1）に基づき進行（PD）と判定された後も、治験薬の投与継続による臨床的ベネフィットが潜在的リスクを上回ると治験責任医師又は治験分担医師により判断された場合は、治験薬の投与を継続した。有害事象が発現した場合には、治験実施計画書に規定した用量調整基準に基づき減量及び／又は休薬を可とした。投与群間での被験者のクロスオーバーは許容しなかった。

治験薬の投与中止決定日から 30 日（+14 日）後に安全性評価のための追跡調査来院を実施し、以降は、被験者の死亡若しくは同意撤回まで、又は治験依頼者が本試験でのこれらのデータ収集の中止を決定するまで、8 週ごと（±7 日）に被験者と連絡を取り、生存状況を調査し、後続の抗がん治療状況を記録した。なお、治験薬の投与、減量、休薬又は投与中止にかかわらず、放射線画像診断による腫瘍評価及び健康関連 QOL 評価を、腫瘍評価の中止基準に該当するまで継続した。

注：本 2.7.6.12 項では、投与量及び製剤のカボザンチニブ含有量を遊離塩基重量で表記した。

図 2.7.6.12-1　試験デザインの概略図



QD：1 日 1 回、VEGFR：血管内皮細胞増殖因子受容体

2.7.6.12.1.3 対象及び組入れ基準

［選択基準］

以下の基準をすべて満たす患者を登録対象とした。

1. 組織学的又は細胞学的に淡明細胞を含む RCC と診断された患者。
2. RECIST 1.1 に基づき、治験責任医師又は治験分担医師が測定可能病変を有すると判断した患者。
3. VEGFR を標的とする TKI（ソラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、tivozanib など）による前治療歴が 1 ライン以上ある患者。
   サイトカイン（インターロイキン - 2、インターフェロン - α など）、モノクローナル抗体（ベバシズマブなど）及び細胞障害性化学療法を含むその他の抗がん治療による前治療は許容する（除外基準 1 に示す薬剤を除く）。
4. 直近の VEGFR-TKI による治療で、以下の基準を満たしている患者。
   a) VEGFR-TKI の投与期間中に放射線画像診断により病勢の進行が確認されている、又は、VEGFR-TKI の投与を 4 週間以上受け、最終投与後 6 ヵ月以内に放射線画像診断により病勢の進行が確認されている。

放射線画像診断により確認された病勢の進行とは、治験責任医師又は治験分担医師により CT 又は MRI を用いて判定された、既存の腫瘍病変の明らかな増大又は新規の腫瘍病変の出現と定義される。

b) VEGFR-TKI の最終投与が、ランダム化前 6 ヵ月以内である。

5. 前治療により発現した有害事象が臨床的に問題ではない又は支持療法により安定している場合を除き、当該有害事象がベースライン又は NCI CTCAE 第 4.0 版の Grade 1 以下まで回復している患者。
6. 同意取得時に 18 歳以上の患者。
7. Karnofsky Performance Status（KPS）のスコアが 70%以上の患者。
8. ランダム化前 10 日以内に実施した以下の臨床検査項目の結果に基づき、適切な臓器機能及び骨髄機能を有すると判断された患者。
   a) 好中球絶対数が 1,500/mm^3（1.5 GI/L）以上。
   b) 血小板数が 100,000/mm^3（100 GI/L）以上。
   c) ヘモグロビンが 9 g/dL（90 g/L）以上。
   d) ALT 及び AST が ULN の 3 倍未満。
   e) 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下。ジルベール病の患者では 3 mg/dL（51.3 μmol/L）以下。
   f) 血清トリグリセリド（空腹時）が ULN の 2.5 倍以下、かつ総コレステロールが 300 mg/dL（7.75 mmol/L）以下。なお、脂質降下薬による治療は許容する。
   g) ヘモグロビン A1c（HbA1c）が 8%以下。HbA1c 値に影響を及ぼす病態（異常ヘモグロビンなど）を有する患者では、血清グルコース（空腹時）が 160 mg/dL（8.9 mmol/L）以下。
   h) 血清クレアチニンが ULN の 2 倍以下又は Cockcroft-Gault の式を用いたクレアチニンクリアランス算出値が 30 mL/min（0.5 mL/sec）以上。
   i) 尿蛋白／クレアチニン比が 1 mg/mg（113.2 mg/mmol）・Cr 以下又は 24 時間蓄尿による尿蛋白が 1 g 未満。
9. 治験実施計画書に規定された事項を理解したうえで遵守可能な患者、かつ文書による同意を示すことができる患者。
10. 試験期間中及び治験薬の最終投与 4 ヵ月後まで医学的に有効な避妊法（例：男性用コンドーム、女性用コンドーム又は殺精子剤入りペッサリーなどのバリア法）の実施に同意する者（パートナーも含む）。
11. 妊娠可能な女性では、スクリーニング時の妊娠検査結果が陰性の者。妊娠可能な女性とは、生殖能力を有する閉経前の女性（子宮摘出術を受けた女性を除き、過去 12 ヵ月間に月経が認められた女性）と定義される。ただし、12 ヵ月間以上無月経状態にある女性であっても、前治療の化学療法、抗エストロゲン剤、低体重、卵巣機能抑制又はその他の医学的理由による影響が考えられる場合は、妊娠可能な女性とみなす。

［除外基準］

以下の基準のいずれかに該当する患者を登録対象から除外した。

1. エベロリムス、その他の特異的若しくは選択的ラパマイシン標的複合体 1／ホスホイノシタイド 3 - キナーゼ／AKT 阻害剤（例：テムシロリムス）、又は本剤による治療歴がある患者。
2. ランダム化前 2 週以内にいずれかの低分子キナーゼ阻害剤（臨床試験用を含む）の投与を受けた患者。
3. ランダム化前 4 週以内にいずれかの抗悪性腫瘍作用を有する抗体（臨床試験用を含む）の投与を受けた患者。
4. ランダム化前 2 週以内に骨転移に対して放射線療法を受けた患者、ランダム化前 4 週以内にその他の外照射療法を受けた患者。ランダム化前 6 週以内に放射性核種による全身治療を受けた患者。過去の放射線療法に起因する臨床的に問題のある合併症が持続している患者。
5. 過去に脳転移又は硬膜外転移が確認されている患者。ただし、放射線療法及び／又は手術（放射線手術を含む）により適切に治療され、かつランダム化前の少なくとも 3 ヵ月間、症状が安定している場合は除外しない。ランダム化時点で神経学的に無症状であり、かつ副腎皮質ステロイドを投与されていない場合は除外しない。
6. 経口抗凝固薬（例：ワルファリン、直接トロンビン阻害剤及び第 Xa 因子阻害剤）又は血小板阻害剤（例：クロピドグレル）による抗凝固療法を受けている患者。
   注：予防を目的とした低用量アスピリン（実施医療機関の治療指針に従う）、低用量ワルファリン（1 mg/日未満）及び低用量の低分子量ヘパリンの使用は許容する。放射線画像診断で脳転移が確認されていない患者に対しては、治療用量の低分子量ヘパリンによる抗凝固療法を可とする。ただし、ランダム化前の少なくとも 12 週間は用量を変更していないこと、かつ血栓塞栓性イベント又は抗凝固療法に起因する合併症の既往がない患者とする。
7. 副腎皮質ステロイド又はその他の免疫抑制剤を慢性的に投与されている患者。ただし、吸入／外用副腎皮質ステロイド及び RCC 以外の疾患の治療を目的とした副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg/日以下）の投与を受けている患者は除外しない。脳転移を有する患者で、副腎皮質ステロイドによる全身治療を要する場合は除外する。
8. 以下に該当するコントロール不良かつ臨床的に問題となる疾患を併発している、又は直近の既往を有する患者（ただし、これらに限定されない）。
   a) 心血管障害：
      i. ニューヨーク心臓協会分類でクラス III 又は IV のうっ血性心不全、不安定狭心症、重篤な不整脈
      ii. 適切な降圧剤の投与にもかかわらず、持続的に収縮期血圧が 150 mmHg を超える、又は拡張期血圧が 100 mmHg を超えるコントロール不良の高血圧
      iii. ランダム化前 6 ヵ月以内に認められた脳卒中（一過性脳虚血発作を含む）、心筋梗塞、その他の虚血性イベント及び血栓塞栓性イベント（例：深部静脈血栓症、肺塞栓症）
   b) 穿孔又は瘻孔形成のリスクが高い胃腸障害：

i. 胃腸へ浸潤する腫瘍、活動性の消化性潰瘍性疾患、炎症性腸疾患、憩室炎、胆嚢炎、症候性の胆管炎又は虫垂炎、急性膵炎、急性膵管閉塞、急性胆管閉塞、胃幽門閉鎖
ii. ランダム化前 6 ヵ月以内に認められた腹部の瘻孔、消化管穿孔、腸閉塞又は腹腔内膿瘍

注：腹腔内膿瘍はランダム化前に完全に治癒していることを確認する。

c) ランダム化前 3 ヵ月以内に認められた臨床的に問題となる血尿、吐血、2.5 mL を超える喀血、又はその他の重大な出血性イベント（例：肺出血）
d) 空洞性肺病変又は既知の気管支内疾患の兆候
e) 主要な肺血管へ浸潤する病変
f) 以下に該当する臨床的に重大な疾患など：
i. 全身治療を要する活動性の HIV 感染、AIDS 関連疾患、又は慢性 B 型肝炎、慢性 C 型肝炎
ii. 治癒していない重篤な外傷／潰瘍／骨折
iii. 吸収不良症候群
iv. 非代償性／症候性甲状腺機能低下症
v. 中等度から重度の肝障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）
vi. 血液透析又は腹膜透析を要する状態
vii. 臓器移植の既往

9. ランダム化前 2 ヵ月以内に大手術を受けた患者（例：消化管手術、脳転移切除又は生検）。大手術による創傷はランダム化の 1 ヵ月前までに完全に治癒していなければならない。また、軽微な手術（例：単純切除術、抜歯）による創傷はランダム化の 10 日前までに完全に治癒していること。過去の手術に起因する臨床的に問題のある合併症が持続している患者は除外する。
10. ランダム化前 10 日以内に QTcF が 500 msec 超であった患者。
追加の心電図検査を 2 回実施し、3 回の心電図検査の QTcF の平均値が 500 msec 以下の場合は、当該被験者を除外しない。
11. 妊娠中又は授乳中の女性。
12. 錠剤又はカプセル剤を嚥下できない患者。
13. 治験薬の成分に対してアレルギー又は過敏症の既往がある患者。
14. ランダム化前 2 年以内に RCC 以外の悪性腫瘍と診断された患者。ただし、表在性皮膚癌又は限局性の低悪性度腫瘍と診断された患者で、全身治療を実施せず根治したと判断される場合は除外しない。

2.7.6.12.1.4 計画被験者数

650 例（うち最初にランダム化された 375 例を対象に PFS の主解析を行う）

［設定根拠］

本試験では、PFS 及び OS のいずれの評価項目に対しても十分な検出力が確保できるよう被験者数を設定した。

主要評価項目であるPFSについて、PFSが指数分布に従うこと及び比例ハザード性を仮定し、各投与群への割付比率を1：1とした場合に、ハザード比を0.667としたとき、有意水準5%（両側）としたログランク検定を用いた解析で検出力を90%確保するために必要なPFSイベント数は259件となった。ハザード比0.667は、PD若しくは死亡のリスクの33.3%の減少、又はPFSの中央値の50%の延長（5ヵ月から7.5ヵ月への延長）に相当する。この条件下で、最初にランダム化された375例に259件のイベントが発生した場合に統計学的有意差が検出できる最小の臨床効果はPFSの27.8%の延長（5ヵ月から6.39ヵ月への延長：ハザード比0.783）であった。

主要な副次評価項目であるOSについて、PFSの主解析時（information fractionを33%と仮定）に中間解析を1回実施し、その後に主解析を実施する場合に、ハザード比を0.75としたとき、有意水準4%（両側）としたログランク検定を用いた解析で検出力を80%確保するために必要な死亡イベント数は408件となった。ハザード比0.75は、死亡リスクの25%の減少、又はOSの中央値の33%の延長（15ヵ月から20ヵ月への延長）に相当する。この条件下で、OSの主解析で統計学的有意差を検出できる最小の臨床効果は、22.5%の延長（15ヵ月から18.38ヵ月への延長：ハザード比0.816）であった。

平均被験者登録率を1ヵ月あたり32例、各投与群への割付比率を1：1とすると、計画した試験期間内で評価に必要なイベント数に達するためには計650例（各投与群325例）の被験者が必要と算出された（登録期間21ヵ月、375例を対象としたPFS評価のための必要イベント数到達まで約17ヵ月、650例を対象としたOS評価のための必要死亡イベント数到達まで約36ヵ月）。

PFSの評価では375例の被験者で十分に評価可能と算出されたものの、OSの評価で十分な検出力を確保するためにはさらに多くの被験者数が必要であると算出された。結果として、全被験者の登録完了よりも前に、PFS評価のために必要なイベント数に達し、PFSイベントが早期に増悪した被験者によるイベントに偏る可能性が考えられた。このため、少数の被験者を対象により長期かつ安定したPFSを観察する目的で、PFSの主解析は、最初にランダム化された375例に259件以上のPFSイベントが発生し、かつ650例の登録が完了した後で実施することとした。また、PFSの主解析の解析対象集団には、最初にランダム化された375例のみを含めることとした。

2.7.6.12.1.5 治験薬、投与方法、投与量及び投与期間

本試験では、被験薬として本剤の2種の錠剤（20 mg錠、60 mg錠）、対照薬としてエベロリムスの3種の錠剤（2.5 mg錠、5 mg錠、10 mg錠）を使用した。

本剤60 mg又はエベロリムス10 mgを1日1回経口投与した。治験薬投与中に毒性が認められない限りこの用量を維持することとし、許容できない毒性が認められた場合は治験実施計画書の規定に基づき治験薬の用量調整（休薬又は減量）を行った。

治験薬の投与は、被験者が臨床的ベネフィットを受けていると治験責任医師又は治験分担医師により判断されている限り、許容できない毒性が認められるまで、後続の全身抗がん治療が開始されるまで、又は治験実施計画書に規定された治験薬の投与中止理由のいずれかに該当するまで継続した。

2.7.6.12.1.6 評価項目及びその評価基準

［主要評価項目］

- RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による PFS
  - PFS は、ランダム化から RECIST 1.1 に基づき PD 又は死亡（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間と定義される。

［副次評価項目］

- OS
  - ランダム化から死亡（死因を問わない）までの期間と定義される。
- RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による ORR
  - ORR は RECIST 1.1 に基づき最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定され、かつ最初の判定から 28 日後以降に実施した後続の評価で CR 又は PR が確定した被験者の割合と定義される。

［追加の評価項目］

- 奏効期間
  - 最初の判定から 28 日後以降の後続の評価で CR 又は PR が確定した被験者での最初の判定から IRC により PD と判定されるまでの期間として定義される。
- 骨スキャンにおける変化
- 安全性及び忍容性
- 本剤の薬物動態特性
- Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Kidney Cancer Symptom Index（FKSI-19）判定による腎がん関連症状の変化
- EuroQol Health questionnaire instrument（EQ-5D-5L）判定による移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み及び総体的な健康状態の変化
- ランダム化後に骨関連事象を発現した被験者の割合
- ベースライン時の血漿バイオマーカー、血清骨バイオマーカー、血清カルシウム及び循環血中腫瘍細胞及びその変化と治験薬又は臨床転帰との関連性
- 医療資源の利用状況

2.7.6.12.1.7 統計手法

［解析対象集団］

本試験の有効性及び安全性解析では、主に以下の解析対象集団を用いた。

- ITT population

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

- Primary Endpoint ITT (PITT) population

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

- Safety Population

  治験薬の投与を受けたすべての被験者。安全性のすべての解析に本集団を用いた。実際の投与に従って解析を行った。

［有効性］

主要評価項目であるPFSについて、PITT populationで259件のPFSイベントが発生した時点で主解析を行う計画とした。PITT populationを対象に、両側有意水準5%とした層別ログランク検定により本剤群とエベロリムス群のPFSを比較した。層別因子にはランダム化に用いた層別因子と同じ因子を用いた。Kaplan-Meier法を用いて各投与群のPFS（中央値）及び95%CIを推定した。ランダム化と同じ層別因子を用いたCox比例ハザードモデルにより、投与群間のハザード比を推定した。また、補足的な解析として、主解析と異なるPFSイベントや打ち切りの定義に基づいた、PFSの感度分析を実施した。さらに、ITT populationを対象に主解析と同様の解析を行った。

主要な副次評価項目であるOSについて、PFSの主解析と同時点の中間解析及び最終解析を行う計画とした。ITT populationを対象に、両側層別ログランク検定により、本剤群とエベロリムス群のOSを比較した。層別因子にはPFSの解析に用いた層別因子と同じ因子を用いた。Kaplan-Meier法を用いて各投与群のOS（中央値）及び95%CIを推定した。ランダム化と同じ層別因子を用いたCox比例ハザードモデルにより、投与群間のハザード比を推定した。Lan-DeMetsの方法によるO'Brien-Fleming型のα消費関数を用いて、OSの解析における第一種の過誤確率を4%に制御することとした。また、PITT populationを対象に、ITT populationと同じ手法を用いて解析を行った。

主要な副次評価項目であるORRについて、PFSの主解析と同時点に解析を行った。PFSの評価打ち切り前の結果のみを最良総合効果の解析に含めた。ベースライン後の腫瘍評価の結果がない被験者はnon-responderとしてカウントした。ITT populationを対象に、両側有意水準1%としたカイ二乗検定により、本剤群とエベロリムス群のORRを比較した。各投与群の点推定値及び正確な95%CIを算出した。また、ITT populationと同様、PITT populationでも同じ解析を行った。

上記の解析に伴う多重性の調整には固定順検定法及びBonferroni法を用いた。PFSの解析結果で、本剤群とエベロリムス群のPFSに統計学的有意差（両側有意水準5%）が認められた場合のみ、OS（両側有意水準4%）及びORR（両側有意水準1%）の検定を行うこととした。また、解析結果の頑健性を評価するため、人口統計学的特性及びベースライン特性のカテゴリに基づく部分集団解析を行った。

［薬物動態］

本剤群の被験者のみを対象に、以下の2つのデータセットを用いて薬物動態解析を行った：1) 薬物動態解析要件に合致したすべてのデータを含むデータセット、2) 薬物動態解析要件に合致し、規定投与量でのほぼ定常状態時に得られたと考えられるデータのみを含むデータセット。規定の測定時点ごとに、個々の被験者の血漿中カボザンチニブ濃度に基づき記述統計量を算出した。また、各測定時点での血漿中カボザンチニブ濃度の分布を、幾何平均値及び標準偏差の対数値とともに示した。エベロリムス群でも薬物動態解析用検体を採取したが、解析を行わなかった。

［安全性］

投与群ごとに治験薬（本剤又はエベロリムス）の曝露状況を要約した。曝露状況には投与期間、治験薬の平均1日投与量及び用量強度を含めた。また、有害事象による治験薬の用量調整（減量及び休薬）について要約した。MedDRA第17.0版を用いて有害事象を読み替え、

NCI CTCAE 第 4.0 版を用いて有害事象の重症度を評価した。投与群ごとの SOC 及び PT 別の有害事象の発現割合を、CTCAE の最大グレード別に集計した。また、臨床検査、バイタルサイン、ECOG PS、12 誘導心電図検査の結果を要約した。

2.7.6.12.2 試験成績

本試験では、PITT population で規定数の PFS イベントが発生した時点で主要評価項目である PFS について規定の解析を行った（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）。PFS の解析と同時に、副次評価項目である OS の中間解析及び ORR の解析を行った。OS の中間解析結果で統計学的有意差は認められなかったものの、エベロリムス群と比較して本剤群での OS の延長傾向が確認されたことから、最終被験者のランダム化から 12 ヵ月以上経過後に OS についての 2 回目の中間解析（計画外）を計画し、解析を行った（データカットオフ日：2015 年 12 月 31 日）。また、規定の死亡イベント数到達後に、規定された OS の解析を行った（データカットオフ日：2016 年 10 月 2 日）。なお、2 回目の中間解析において、エベロリムス群と比較して本剤群で統計学的に有意な OS の延長が認められていることから、2 回目の中間解析を最終解析とし、規定の死亡イベント数到達後の OS の解析は記述的な解析（追加解析）の位置付けとなる。

本項では、評価項目ごとに各解析結果を示した。

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

（1）被験者の内訳

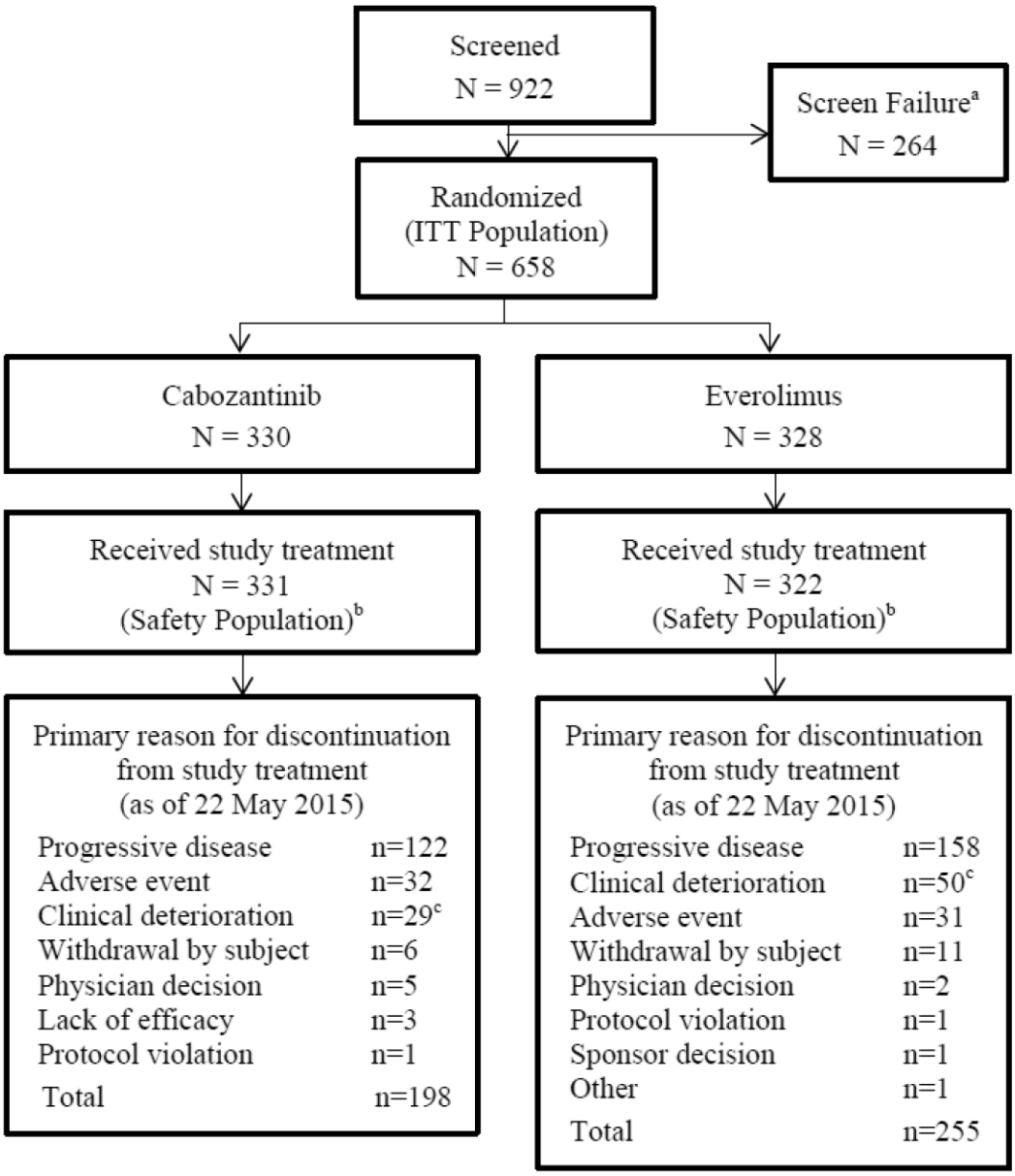
1）PFS の主解析時（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）

被験者の内訳を図 2.7.6.12-2 及び表 2.7.6.12-1 に示した。

計 658 例の被験者をランダム化し、本剤群（330 例）又はエベロリムス群（328 例）のいずれかに割り付けた。ランダム化された 658 例を ITT population とし、このうち、治験薬の投与を受けた本剤群 331 例及びエベロリムス群 322 例を Safety population とした。なお、エベロリムス群に割り付けられた 1 例は調剤時の過誤により、治験薬として本剤の投与のみを受けたため、Safety population では本剤群として評価された。データカットオフ時点で、治験薬の投与を中止した被験者の割合はエベロリムス群と比較して本剤群で低かった。エベロリムス群では本剤群と比較して病勢の進行及び臨床的増悪により治験薬の投与を中止した被験者の割合が高かったことが、投与群間に差がみられた主な理由であった。その他の投与中止理由は本剤群とエベロリムス群で同様であった。

ランダム化された 658 例（ITT population）のうち、最初にランダム化された 375 例（本剤群 187 例及びエベロリムス群 188 例）を PITT population とした。治験薬の投与を受けた本剤群 187 例及びエベロリムス群 185 例が PITT safety population に含まれた。PITT population の治験薬の投与中止理由は ITT population の結果と同様であった。治験薬投与中止の主な理由は病勢の進行であり、病勢の進行により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、本剤群と比較してエベロリムス群で高かった。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とエベロリムス群で同程度であった。

図 2.7.6.12-2　被験者の内訳（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）



Clinical deterioration comprises AEs or SAEs related to disease progression.

a Screen failure reasons are provided in Table 9.

b Five subjects randomized to the everolimus arm did not receive study treatment. In addition, one subject (Subject [redacted]) randomized to receive everolimus received cabozantinib as study treatment; this subject was evaluated in the cabozantinib arm for the Safety population.

c Subject [redacted] was randomized to receive everolimus but received cabozantinib and discontinued study treatment due to clinical deterioration. Discontinuation reasons are shown in the flow chart for the Safety population, but the source table summarizes the ITT population.

Source: 総括報告書　Table 14.1.3.1、Listing 16.2.1.1