表 2.7.6.12-1　被験者の内訳（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）
（ITT population 及び PITT population）

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

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

2）OS の 2 回目の中間解析時（データカットオフ日：2015 年 12 月 31 日）

被験者の内訳を表 2.7.6.12-2 に示した。

データカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた被験者の割合は、本剤群で 22%、エベロリムス群で 8%であった。治験薬投与中止の主な理由は病勢の進行及び臨床的増悪であり、PFS の主解析時（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）の結果と同様であった。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で 12%、エベロリムス群で 10%であった。

表 2.7.6.12-2　被験者の内訳（データカットオフ日：2015 年 12 月 31 日）（ITT population）

	Cabozantinib N=330 n (%)	Everolimus N=328 n (%)
Subjects who discontinued study treatment	256 (78)	303 (92)
Primary reason for discontinuation from study treatment		
No study treatment given	0	5 (1.5)
Adverse event (excluding AEs of disease progression)	40 (12)	34 (10)
Clinical deterioration	34 (10)	53 (16)
Lack of efficacy	5 (1.5)	1 (0.3)
Lost to follow-up	0	0
Protocol violation	1 (0.3)	1 (0.3)
Physician decision	6 (1.8)	3 (0.9)
Withdrawal by subject	8 (2.4)	13 (4.0)
Sponsor decision	0	1 (0.3)
Progressive disease	159 (48)	190 (58)
Other	3 (0.9)	2 (0.6)
Discontinued study follow-up	147 (45)	188 (57)
Primary reason for discontinuation from study follow-up		
Death	137 (42)	170 (52)
Withdrawal by subject	8 (2.4)	14 (4.3)
Lost to follow-up	1 (0.3)	4 (1.2)
Sponsor decision	0	0
Other	1 (0.3)	0

Abbreviations: AE=adverse event; ITT=intent-to-treat; SAE=serious adverse event.
Clinical deterioration comprises AEs or SAEs related to disease progression. Subjects with missing end of treatment or end of study dates are not summarized as having discontinued study treatment or study follow-up, respectively.
Source: 総括報告書補遺　Table 1

3）OS の追加解析時（データカットオフ日：2016 年 10 月 2 日）

被験者の内訳を表 2.7.6.12-3 に示した。

データカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた被験者の割合は、本剤群で 11%、エベロリムス群で 2.4%であった。治験薬投与中止の主な理由は病勢の進行及び臨床的増悪であり、PFS の主解析時（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）の結果と同様であった。

表 2.7.6.12-3　被験者の内訳（データカットオフ日：2016 年 10 月 2 日）（ITT population）

	Cabozantinib N=330 n (%)	Everolimus N=328 n (%)
Subjects who discontinued study treatment	294 (89)	320 (98)
Primary reason for discontinuation from study treatment		
No study treatment given	0	5 (1.5)
Adverse event (excluding AEs of disease progression)	43 (13)	35 (11)
Clinical deterioration	43 (13)	58 (18)
Lack of efficacy	5 (1.5)	1 (0.3)
Lost to follow-up	0	0
Protocol violation	1 (0.3)	1 (0.3)
Physician decision	8 (2.4)	4 (1.2)
Withdrawal by subject	9 (2.7)	14 (4.3)
Sponsor decision[a]	2 (0.6)	1 (0.3)
Progressive disease	183 (55)	197 (60)
Other	0	4 (1.2)
Subjects who discontinued study follow-up	210 (64)	245 (75)
Primary reason for discontinuation from study follow-up		
Death	193 (58)	220 (67)
Withdrawal by subject	10 (3.0)	18 (5.5)
Lost to follow-up	4 (1.2)	5 (1.5)
Sponsor decision	0	0
Other	3 (0.9)	2 (0.6)

Abbreviations: AE=adverse event; ITT=intent-to-treat; SAE=serious adverse event.

Clinical deterioration comprises AEs or SAEs related to disease progression. Subjects with missing end of treatment or end of study dates are not summarized as having discontinued study treatment or study follow-up, respectively.

a Sponsor decided to discontinue two cabozantinib subjects from study treatment: Subject [redacted] took prohibited medication required to treat an AE; Subject [redacted] was discontinued after surgery due to an SAE of aortic dissection. Sponsor decided to discontinue one everolimus subject (Subject [redacted]) from study treatment due to increased urine protein-to-creatinine ratio.

Source: 総括報告書補遺 2　Table 14.1.3.1

2.7.6.12.2.2 被験者背景

（1）人口統計学及び他の基準値の特性

ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.12-4 に示した。

投与群間で人口統計学的特性に偏りはみられず、ITT population と PITT population の結果は同様であった。年齢の中央値は 62 歳で、65 歳以上が約 40%、男性が約 75%であった。

投与群間で割付因子に偏りはみられず、ITT population と PITT population の結果は同様であった。RCC の予後リスク分類である MSKCC 分類に基づくカテゴリは、低リスクが約 46%、中リスクが約 42%、高リスクが約 13%であった。

表 2.7.6.12-4 ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性
（ITT population 及び PITT population）

	ITT population		PITT population	
Subject Characteristic	Cabozantinib N=330	Everolimus N=328	Cabozantinib N=187	Everolimus N=188
Age (years)				
Mean (standard deviation)	61.7 (9.51)	61.1 (10.50)	61.2 (9.29)	61.1 (10.39)
Median (range)	62.5 (32, 86)	62.0 (31, 84)	62.0 (36, 83)	61.0 (31, 84)
Age Category (years), n (%)				
<65	196 (59)	198 (60)	118 (63)	116 (62)
≥65	134 (41)	130 (40)	69 (37)	72 (38)
65 to <75	107 (32)	94 (29)	56 (30)	54 (29)
75 to <85	26 (7.9)	36 (11)	13 (7.0)	18 (9.6)
≥85	1 (0.3)	0	0	0
Sex, n (%)				
Male	253 (77)	241 (73)	142 (76)	130 (69)
Female	77 (23)	86 (26)	45 (24)	57 (30)
Missing	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
Race[a], n (%)				
White	269 (82)	263 (80)	157 (84)	147 (78)
Asian	21 (6.4)	26 (7.9)	12 (6.4)	20 (11)
Black or African American	6 (1.8)	3 (0.9)	4 (2.1)	2 (1.1)
Other	19 (5.8)	13 (4.0)	10 (5.3)	6 (3.2)
Not reported	15 (4.5)	22 (6.7)	4 (2.1)	12 (6.4)
Missing	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	19 (5.8)	18 (5.5)	12 (6.4)	10 (5.3)
Not Hispanic or Latino	278 (84)	273 (83)	160 (86)	160 (85)
Not reported	33 (10)	36 (11)	15 (8.0)	17 (9.0)
Missing	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)
Geographic region, n (%)				
Europe	167 (51)	153 (47)	83 (44)	84 (45)
North America	118 (36)	122 (37)	76 (41)	64 (34)
Asia Pacific	39 (12)	47 (14)	25 (13)	36 (19)
Latin America	6 (1.8)	6 (1.8)	3 (1.6)	4 (2.1)
Randomization Stratification Factors per CRF[b], n (%)				
Prior VEGFR-TKI=1	235 (71)	229 (70)	137 (73)	136 (72)
Prior VEGFR-TKI≥2	95 (29)	99 (30)	50 (27)	52 (28)
MSKCC risk factors=0 (favorable)[c]	150 (45)	150 (46)	80 (43)	83 (44)
MSKCC risk factors=1 (intermediate)	139 (42)	135 (41)	80 (43)	75 (40)
MSKCC risk factors=2 or 3 (poor)	41 (12)	43 (13)	27 (14)	30 (16)
Prior VEGFR-TKI=1, MSKCC risk factors=0	102 (31)	100 (30)	55 (29)	59 (31)
Prior VEGFR-TKI=1, MSKCC risk factors=1	107 (32)	103 (31)	64 (34)	58 (31)
Prior VEGFR-TKI=1, MSKCC risk factors=2 or 3	26 (7.9)	26 (7.9)	18 (9.6)	19 (10)
Prior VEGFR-TKI≥2, MSKCC risk factors=0	48 (15)	50 (15)	25 (13)	24 (13)
Prior VEGFR-TKI≥2, MSKCC risk factors=1	32 (9.7)	32 (9.8)	16 (8.6)	17 (9.0)
Prior VEGFR-TKI≥2, MSKCC risk factors=2 or 3	15 (4.5)	17 (5.2)	9 (4.8)	11 (5.9)

表 2.7.6.12-4　ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性
（ITT population 及び PITT population）（続き）

	ITT population		PITT population	
Subject Characteristic	Cabozantinib N=330	Everolimus N=328	Cabozantinib N=187	Everolimus N=188
Heng Prognostic Criteria[d], n (%)				
0 adverse factors (favorable risk)	66 (20)	62 (19)	38 (20)	33 (18)
1-2 adverse factors (intermediate risk)	210 (64)	214 (65)	114 (61)	120 (64)
3-6 adverse factors (poor risk)	54 (16)	52 (16)	35 (19)	35 (19)
Karnofsky performance status (KPS),[e] n (%)				
100	99 (30)	74 (23)	57 (30)	35 (19)
90	127 (38)	142 (43)	72 (39)	81 (43)
80	75 (23)	90 (27)	43 (23)	56 (30)
70	29 (8.8)	22 (6.7)	15 (8)	16 (8.5)

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

a Subjects could report more than one race.

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

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

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

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

Source: 総括報告書　Table 15

（2）ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性を表 2.7.6.12-5 に示した。投与群間でベースライン時の疾患特性に偏りはみられず、ITT population と PITT population の結果は同様であった。

エベロリムス群の 1 例を除き、すべての被験者が淡明細胞を含む RCC と診断されていた。80%超の被験者がステージ IV の RCC であり、50%超の被験者が 3 臓器以上に転移病変を有していた。腎臓以外に病変が認められた主な部位は、肺、リンパ節、肝臓及び骨であった。約 15%の被験者で MET 高発現状態にあり、約 45%の被験者では MET 低発現であった。腫瘍組織の保存検体が入手されなかったため、約 40%の被験者では MET 発現状態が不明であった。

表 2.7.6.12-5　ベースライン時の疾患特性（ITT population 及び PITT population）

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

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

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

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

Source: 総括報告書　Table 16

RCC に対する主な前治療について、全身抗がん治療歴を表 2.7.6.12-6 に示した。約 70%の被験者が 1 ラインの VEGFR-TKI による治療歴、約 25%の被験者が 2 ラインの VEGFR-TKI による治療歴を有していた。前治療として投与された VEGFR-TKI のうち最も多かったのはスニチニブであり〔本剤群の 64%、エベロリムス群の 63%（ITT population）〕、次いでパゾパニブ〔本剤群の 44%、エベロリムス群の 41%（ITT population）〕であった。多くの被験者で、VEGFR-TKI の投与期間は 6 ヵ月を超えていた。直近の VEGFR-TKI による治療後に病勢

の進行が認められてからランダム化までの期間（中央値）は約 1 ヵ月であった。投与群間で前治療歴に偏りはみられず、ITT population と PITT population の結果は同様であった。

表 2.7.6.12-6　全身抗がん治療歴（ITT population 及び PITT population）

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

Abbreviations: ITT=intent-to-treat; PD-1=programmed cell death immune receptor; PITT=primary endpoint intent-to-treat; TKI=tyrosine kinase inhibitor; VEGFR=vascular endothelial growth factor receptor.

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

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

Source: 総括報告書　Table 18

2.7.6.12.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目：RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による PFS

1）主解析

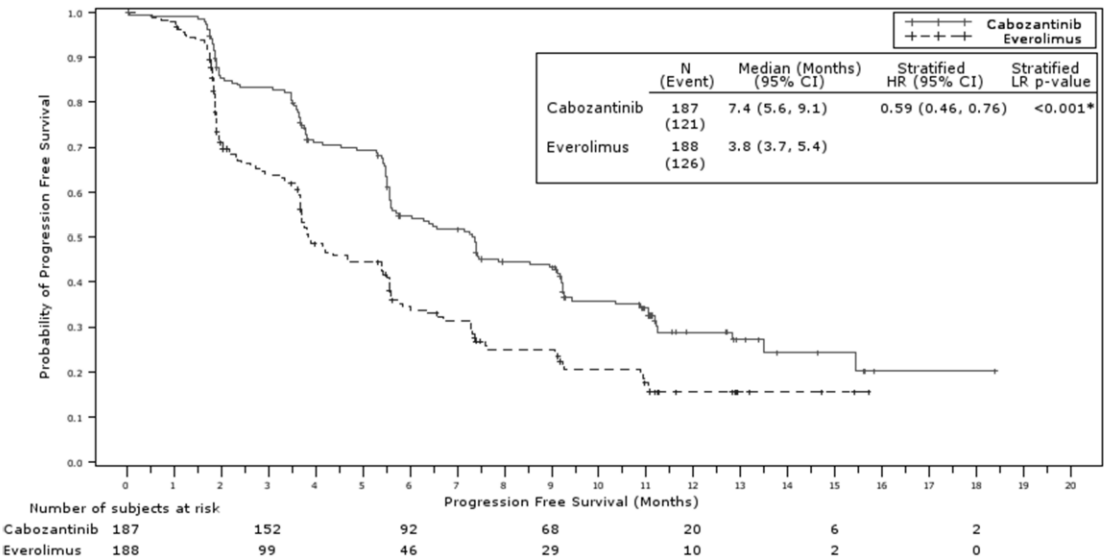
PFS の主解析結果を図 2.7.6.12-3 及び表 2.7.6.12-7 に示した。

本解析のデータカットオフ時点（2015 年 5 月 22 日）までに、247 件の PFS イベントが発生した。計画では 259 件以上の PFS イベントが発生した時点で本解析を行うこととしていたが、実際の PFS イベントの発生時期と、実施医療機関からの腫瘍評価画像及び打ち切りに関するデータの入手時期との間に遅れが生じ、それに伴い画像の品質チェック及び IRC によるレビューも遅れたため､想定したデータカットオフ日までの PFS イベントは 247 件となった。しかし、259 件の目標数に対して十分と判断されたことから、PFS の主解析を行った。

最短の評価期間（375 番目の被験者のランダム化から 2015 年 5 月 22 日まで）は 10.7 ヵ月であった。

主解析の結果、エベロリムス群と比較して本剤群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。層別因子で調整したハザード比は 0.59〔95%CI：0.46～0.76、p<0.001（層別ログランク検定）〕であった。Kaplan-Meier 法により推定された PFS の中央値は本剤群で 7.4 ヵ月、エベロリムス群で 3.8 ヵ月であり、中央値の差は 3.6 ヵ月と推定された。

図 2.7.6.12-3　Kaplan-Meier 無増悪生存曲線
（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）（IRC 判定、PITT population）



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

* Indicates p-value <0.05.

Source: 総括報告書　Figure 3

表 2.7.6.12-7　データカットオフ時点（2015 年 5 月 22 日）までの PFS
（IRC 判定、PITT population）

	Cabozantinib N=187	Everolimus N=188
Number (%) of subjects		
Censored	66 (35)	62 (33)
2 or more missed ATA prior to event	1 (0.5)	5 (2.7)
Anticancer therapy	24 (13)	31 (16)
No event by last ATA	39 (21)	23 (12)
No post-baseline ATA[a]	0	3 (1.6)
Surgery	2 (1.1)	0
Event	121 (65)	126 (67)
Death	8 (4.3)	13 (6.9)
Documented progression	113 (60)	113 (60)
Duration of progression free survival (months)		
Median (95%CI)	7.4 (5.6, 9.1)	3.8 (3.7, 5.4)
25th percentile, 75th percentile[b]	3.7, 13.5	1.9, 9.1
Range	0.03+, 18.4+	0.03+, 15.7+
Log-rank p-value (stratified[c]/unstratified)	<0.001/<0.001	
Hazard ratio (95%CI; stratified[d]/unstratified)	0.59 (0.46, 0.76)/0.59 (0.46, 0.76)	

Abbreviations: ATA=adequate tumor assessment; CI=confidence interval; IRC=Independent Radiology Committee; PFS=progression-free survival; PITT=primary endpoint intent-to-treat; RCC=renal cell carcinoma; TKI=tyrosine kinase inhibitor; VEGFR=vascular endothelial growth factor receptor.

+ indicates a censored observation.

a Two of the subjects on the everolimus arm with no post-baseline ATA did not receive study treatment.

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

c Stratification factors include Prior VEGFR-targeting TKI therapy (1 vs 2 or more) and Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic criteria for previously treated patients with RCC (0 vs 1 vs 2 or 3).

d Estimated using the Cox proportional hazard model adjusted for stratification factors. Hazard ratio < 1 indicates PFS in favor of cabozantinib.

Source: 総括報告書　Table 21

Kaplan-Meier 法を用いて IRC 判定に基づく無増悪生存率を推定した結果、無増悪生存率はエベロリムス群と比較して本剤群で高かった。6 ヵ月無増悪生存率は本剤群で 55%、エベロリムス群で 34%と推定され、12 ヵ月無増悪生存率は本剤群で 29%、エベロリムス群で 15%と推定された。

2）感度分析

ITT population を対象に PITT population の解析と同じ手法を用いて IRC 判定による PFS の解析を行った結果、層別因子で調整したハザード比は 0.52（95%CI：0.43～0.64）であった。Kaplan-Meier 法により推定された PFS の中央値は本剤群で 7.4 ヵ月、エベロリムス群で 3.9 ヵ月であり、中央値の差は 3.5 ヵ月と推定された。ITT population の結果は PITT population の結果と同様であった。

また、主解析と異なる PFS イベントの定義を用いた感度分析の結果、ハザード比の点推定値の範囲は 0.59～0.61 であり、エベロリムス群と比較して本剤群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。同様に、主解析と異なる PFS 評価の打ち切り手順を用いた感度分析の結果でも、エベロリムス群と比較して本剤群で統計学的に有意な PFS の延長が認められ、主解析結果の頑健性が示された。

さらに事後的な感度分析として、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 PITT population の解析と同じ手法を用いて IRC 判定による PFS の解析を行った。層別因子で調整したハザード比は 0.44（95%CI：0.31～0.61）であり、non-PITT population の結果は PITT population の結果と同様であった。

（2）副次評価項目

1）OS

① 1 回目の中間解析（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）

データカットオフ時点の死亡イベント数は 202 件であり、OS の最終解析に必要な規定死亡イベント数に対する割合は 49%（408 件に対して 202 件）であった。最短評価期間（658 番目の被験者のランダム化から 2015 年 5 月 22 日まで）は 5.9 ヵ月であった。

解析の結果、エベロリムス群と比較して本剤群で OS の延長傾向が認められたが、統計学的有意差は認められなかった。層別因子で調整したハザード比は 0.68〔95%CI：0.51～0.90、p=0.006（層別ログランク検定）〕であり、information fraction が 49%の場合の仮説検定の棄却域である p≤0.0019 を満たさなかった。

本中間解析結果を受け、最終被験者の評価期間が 12 ヵ月以上となる 2015 年 12 月 31 日までのデータを用いて、2 回目の中間解析（計画外）を行った。

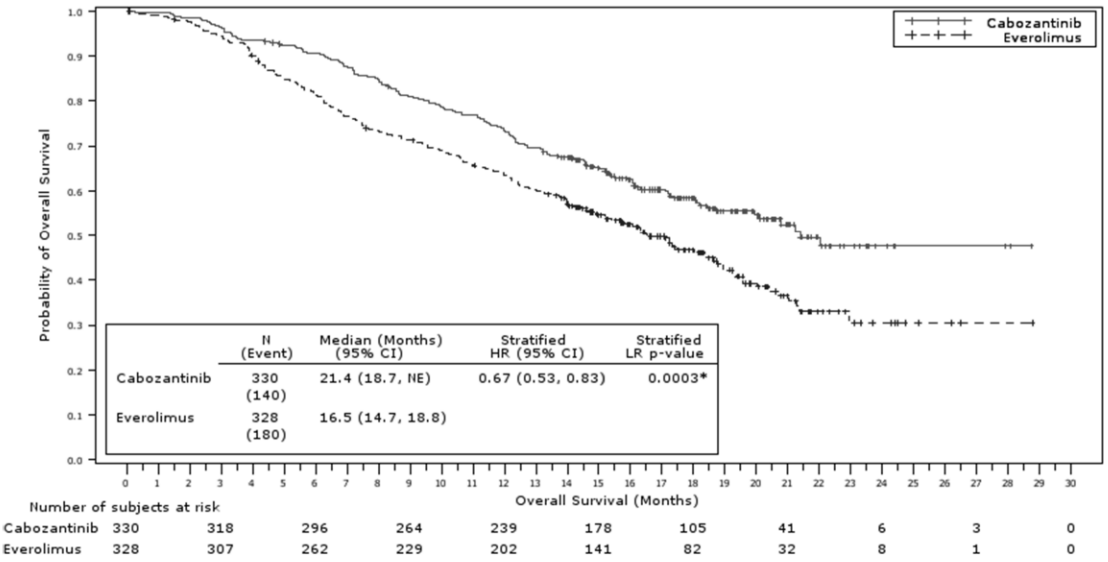
② 2 回目の中間解析（最終解析、データカットオフ日：2015 年 12 月 31 日）

2 回目の中間解析結果を図 2.7.6.12-4 及び表 2.7.6.12-8 に示した。

データカットオフ時点の死亡イベント数は 320 件であり、OS の最終解析に必要な規定死亡イベント数に対する割合は 78%（408 件に対して 320 件）であった。最短評価期間（658 番目の被験者のランダム化から 2015 年 12 月 31 日まで）は 13 ヵ月であった。

本解析の結果、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（層別ログランク検定）〕であり、information fraction が 78%の場合の仮説検定の棄却域である p<0.0163 を満たしたことから、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。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。

図 2.7.6.12-4　Kaplan-Meier 生存曲線（データカットオフ日：2015 年 12 月 31 日）（ITT population）



Abbreviations: CI=confidence interval; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; LR=log-rank; NE=not estimable;
* Indicates p-value <0.04.
Source: 総括報告書補遺　Figure 1

表 2.7.6.12-8　2 回目の中間解析時の OS（データカットオフ日：2015 年 12 月 31 日）（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)	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)	

+ indicates a censored observationAbbreviations: CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; OS=overall survival; RCC=renal cell carcinoma; TKI=tyrosine kinase inhibitor; VEGFR=vascular endothelial growth factor receptor.
a Median and percentiles are based on Kaplan-Meier survival estimates.
b Stratification factors include Prior VEGFR-targeting TKI therapy (1 vs 2 or more) and Memorial Sloan Kettering Cancer Center prognostic criteria for previously treated patients with RCC (0 vs 1 vs 2 or 3).
c Estimated using the Cox proportional hazard model adjusted for stratification factors. A hazard ratio <1 indicates OS in favor of cabozantinib.
Source: 総括報告書補遺　Table 2

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。

ハザード比について、1 回目の中間解析（information fraction：49%）の結果と 2 回目の中間解析の結果に差はみられなかった。

③ 追加解析（データカットオフ日：2016 年 10 月 2 日）

必要な規定死亡イベント数 408 件に対し、追加解析に含まれた死亡イベント数は 430 件であった。死亡した被験者の割合は本剤群で 60%（198/330 例）、エベロリムス群で 71%（232/328 例）であった。

追加解析の結果、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（層別ログランク検定）〕であり、エベロリムス群と比較して本剤群で統計学的に有意な OS の延長が認められた。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。

Kaplan-Meier 法を用いて 6～24 ヵ月時点の生存率を推定した結果、12 ヵ月生存率は本剤群で 73%、エベロリムス群で 64%と推定され、24 ヵ月生存率は本剤群で 44%、エベロリムス群で 34%と推定された。

治験実施計画書に規定されていない抗がん治療（NPACT）（全身治療）の実施は治験薬の投与中止まで不可とした。緩和目的の放射線療法、アブレーション、塞栓術、腫瘍病変に影響を及ぼす手術などの局所的な抗がん治療は、治験依頼者の承諾が得られない限り、治験実施計画書に規定された放射線画像診断による腫瘍評価中止まで実施しないこととした。

追加解析時点までに実施された NPACT（全身治療）の概要を表 2.7.6.12-9 に示した。放射線療法以外の NPACT（全身治療）を受けた被験者の割合は本剤群で 57%（187 例）、エベロリムス群で 63%（205 例）であった。

表 2.7.6.12-9　NPACT（全身治療）（ITT population）

	Cabozantinib N=330 n (%)	Everolimus N=328 n (%)
Number of subjects with at least one therapy	187 (57)	205 (63)
VEGFR-TKI Therapies	90 (27)	165 (50)
Axitinib	67 (20)	97 (30)
Cabozantinib[a]	2 (0.6)	14 (4.3)
Lenvatinib	1 (0.3)	0
Pazopanib	5 (1.5)	23 (7)
Sorafenib	13 (3.9)	33 (10)
Sunitinib	18 (5.5)	36 (11)
Other Selected Systemic Therapies		
Everolimus[b]	109 (33)	16 (4.9)
Temsirolimus	5 (1.5)	4 (1.2)
Bevacizumab	9 (2.7)	11 (3.4)
Interleukins (Interleukin 2)	0	4 (1.2)
Interferon-α/Peginterferon	7 (2.1)	8 (2.4)
PD-1/PD-L1 targeting agents[c]	45 (14)	51 (16)
Chemotherapy	11 (3.3)	14 (4.3)

Abbreviations: ITT=Intent-to-treat; PD-1=programmed cell death immune receptor 1; PD-L1=programmed cell death immune receptor ligand 1; VEGFR=vascular endothelial growth factor receptor; TKI=tyrosine kinase inhibitor.

Note: subjects may have received more than one type of anticancer therapy.

a Cabozantinib (CABOMETYX® or COMETRIQ®) obtained commercially by the subject rather than as part of study treatment.

b Everolimus (AFINITOR®) obtained commercially by the subject rather than as part of study treatment.

c Antibodies targeting the PD-1 immune checkpoint inhibitor or its ligands (eg, PD-L1): in the cabozantinib arm 43 subjects received nivolumab, one received MK-3475/pembrolizumab, and two received atezolizumab; in the everolimus arm 48 subjects received nivolumab, two subjects received AMP-514, and one subject received atezolizumab. In the post-text table, nivolumab was listed as monoclonal antibodies and the other therapies were listed as investigational drugs.

Source: 総括報告書補遺 2　Table 8

2）RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による ORR

ORR は、PFS の主解析と同時点（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）に解析を行った。腫瘍縮小効果の結果を表 2.7.6.12-10 に示した。

ORR 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、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）。客観的奏効はすべて PR であった。客観的奏効までの期間の中央値は、本剤群で 1.91 ヵ月（範囲：1.6～11.0 ヵ月）、エベロリムス群で 2.14 ヵ月（範囲：1.9～9.2 ヵ月）であった。最良総合効果が PD であっ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。このことから、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。

表 2.7.6.12-10　RECIST 1.1 に基づく腫瘍縮小効果
（データカットオフ日：2015 年 5 月 22 日）（IRC 判定、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.

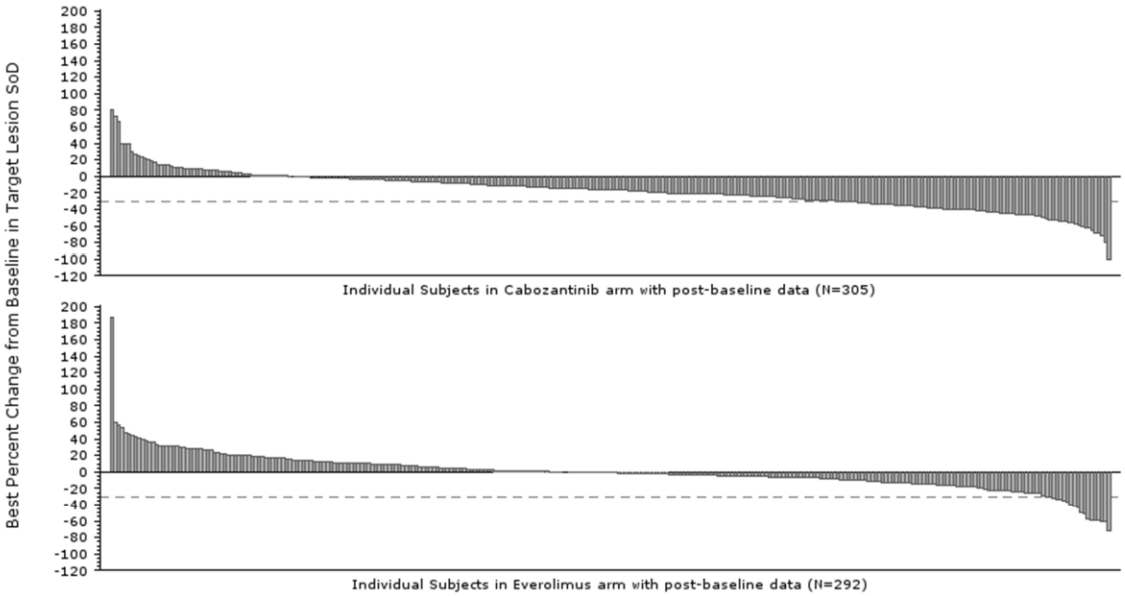
d p-value from CMH test with stratification factors of prior VEGFR-targeting TKI therapy (1 vs 2 or more), and MSKCC prognostic criteria for previously treated patients with RCC (0 vs 1 vs 2 or 3).

Source: 総括報告書　Table 33

最良総合効果が欠測又は評価不能（UE）であった被験者は本剤群で 16 例、エベロリムス群で 26 例であった。この差は、エベロリムス群の 7 例が最初の腫瘍評価の実施前に同意を撤回し、3 例が治験薬の投与を 1 回も受けなかったことが主な理由であった。欠測又は UE のその他の理由は本剤群とエベロリムス群で同様であった。また、同意を撤回したエベロリムス群の 7 例の最良総合効果の結果が、エベロリムス群の他の被験者での最良総合効果の結果と同じ割合であったと想定し、事後的な感度分析を行った。さらに、7 例の最良総合効果がすべて PR 以上であったと想定した感度分析を行った。いずれの感度分析の結果でも、本剤群とエベロリムス群の ORR を比較したときの p 値は 0.001 未満であった。

ベースライン後に標的病変の径和の減少が認められた被験者の割合は本剤群で 75%、エベロリムス群で 48%であった。腫瘍サイズのベースラインからの変化率を図 2.7.6.12-5 に示した。

図 2.7.6.12-5　腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率（IRC 判定、ITT population）



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

また、PITT population を対象に、ITT population の解析と同じ手法を用いて解析を行った。ITT population と PITT population の結果は同様であった。

さらに、IRC 判定による腫瘍縮小効果に関する解析と同じ手法を用いて、医師判定による腫瘍縮小効果に関する解析を行った。

医師判定による ORR は本剤群で 24%（95%CI：19%～29%）、エベロリムス群で 4%（95%CI：2%～7%）であり、IRC 判定による腫瘍縮小効果の結果と同様であった。

（3）その他の評価項目

1）奏効期間

IRC 判定による客観的奏効は本剤群の 57 例及びエベロリムス群の 11 例で認められた（ITT population）（表 2.7.6.12-10）。Kaplan-Meier 法による奏効期間の中央値は本剤群では推定不能（NE）（95%CI：7.2 ヵ月～NE）、エベロリムス群では 7.4 ヵ月（95%CI：1.9 ヵ月～NE）であった。

2）骨関連事象

病的骨折、脊髄圧迫、骨に対する外科的手術及び骨に対する放射線療法を骨関連事象と定義した。ランダム化後、ITT population では本剤群の 12%及びエベロリムス群の 14%に骨関連事象が認められた。ランダム化前に骨関連事象が認められていた被験者では、ランダム化後の骨関連事象の発現割合は本剤群で 16%（15/91 例）、エベロリムス群で 34%（31/90 例）であり、本剤群で低かった。

3）HRQOL 評価

本試験では、HRQOL の評価ツールとして FKSI-19 及び EQ-5D-5L を用いた。

① FKSI-19

FKSI-19 質問票では、RCC に関連する 19 の症状、痛みによる日常活動への影響及び健康状態などの項目について被験者が 5 段階で回答した。

FKISI-19 の総スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量（平均値）は投与群間で概ね同程度であったが、FKSI-Treatment Side Effects サブスケールについては本剤群と比較してエベロリムス群でベースラインからの変化量が大きかった。

総スコア及び 4 つのサブスケールスコアのベースラインからの変化量について反復測定解析を行った結果、本剤及びエベロリムスそれぞれの既知の安全性プロファイルを反映した結果が得られた。FKSI-Treatment Side Effects サブスケールを除き、投与群間で大きな差はみられなかった。

② EQ-5D-5L

EQ-5D-5L 質問票では、機能及び症状（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）に関する項目について被験者が 5 段階で回答した。EQ-5D-5L は、バリデートが実施されている 9 ヵ国間で標準化した指標に変換した。指標スコアのベースラインからの変化量について、投与群間で大きな差はみられなかった。

また、EQ-5D-5L 質問票では、視覚的評価スケール（0～100）を用いて被験者が自らの健康状態を評価した。視覚的評価スケールのベースラインからの変化量について、投与群間で大きな差はみられなかった。

4）医療資源利用状況

入院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く（本剤群 37% vs エベロリムス群 40%、以下同順）、人年あたりの入院日数はそれぞれ 6.4 日及び 10.2 日であった。また、集中治療室を利用した被験者の割合もエベロリムス群と比較して本剤群で低く（1.2% vs 2.1%）、人年あたりの利用日数はそれぞれ 0.07 日及び 0.32 日であった。手術を受けた被験者の割合は本剤群とエベロリムスで同程度（32% vs 31%）であったが、人年あたりの手術回数はエベロリムス群と比較して本剤群で少なかった（0.90 回 vs 1.35 回）。

2.7.6.12.2.4 薬物動態の評価

薬物動態解析用検体採取日（Week 5 Day 1 及び Week 9 Day 1）に検体が採取され、カボザンチニブのトラフ濃度が定常状態に達していると考えられる被験者（各検体採取日前 15 日間で、いずれも本剤 60 mg/日を少なくとも 14 回投与された被験者）のデータのみを選択したデータセットには、134 例のデータが含まれた。このデータセットを用いて記述統計量を算出した結果、定常状態下でのカボザンチニブの血漿中トラフ濃度の平均値〔変動係数（%CV）〕は Week 5 Day 1 で 1,220 ng/mL（46.0%）、Week 9 Day 1 で 1,040 ng/mL（48.2%）であり、Week 9 Day 1 のトラフ濃度の平均値は Week 5 Day 1 と比較してやや低かった。また、女性でのトラフ濃度は男性と比較してやや高かった。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による解析時に認められたトラフ濃度の%CV は 42%～62%の範囲を示した。薬物動態解析時に示唆されたカボザンチニブの血漿中曝露のばらつきを考慮すると、測定時点間及び性別間で認められたトラフ濃度の差は、意味のある差ではないと考えられた。

2.7.6.12.2.5 安全性の評価

安全性の結果については、以下の 2 回（両方又はいずれか）の解析結果を示した。

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

・最終解析：OS の追加解析時点（データカットオフ日：2016 年 10 月 2 日）

（1）治験薬の曝露状況

初回解析時

投与期間の中央値は本剤群で 32 週間、エベロリムス群で 19 週間であり、投与期間の平均値はそれぞれ 33 週間及び 24 週間であった。用量強度の中央値は本剤群で 75.5%、エベロリムス群で 91.5%であった。

有害事象により治験薬の用量を減量した被験者の割合は本剤群で 60%（198/331 例）、エベロリムス群で 24%（78/322 例）であり、初回の減量までの期間（中央値）はそれぞれ 55 日及び 60 日であった。また、有害事象により治験薬の用量を 2 段階減量した被験者の割合は本剤群で 19%（64/331 例）、エベロリムス群で 1.6%（5/322 例）であり、2 段階減量までの期間（中央値）はいずれも 93 日であった。

有害事象により治験薬を休薬した被験者の割合は、本剤群で 63%（209/331 例）、エベロリムス群で 42%（136/322 例）であり、初回の休薬までの期間（中央値）はそれぞれ 37 日及び 41.5 日であった。

最終解析時

投与期間の中央値は本剤群で 36 週間、エベロリムス群で 19 週間であり、投与期間の平均値はそれぞれ 49 週間及び 30 週間であった。用量強度の中央値は本剤群で 71.4%、エベロリムス群で 89.8%であった。

有害事象により治験薬の用量を減量した被験者の割合は本剤群で 64%（211/331 例）、エベロリムス群で 25%（80/322 例）であり、初回の減量までの期間（中央値）はそれぞれ 57 日及び 63 日であった。また、有害事象により治験薬の用量を 2 段階減量した被験者の割合は本剤群で 25%（81/331 例）、エベロリムス群で 1.9%（6/322 例）であり、2 段階減量までの期間（中央値）はそれぞれ 102 日及び 89 日であった。

有害事象により治験薬を休薬した被験者の割合は、本剤群で 74%（245/331 例）、エベロリムス群で 61%（195/322 例）であり、初回の休薬までの期間（中央値）はそれぞれ 42 日及び 50 日であった。

（2）有害事象

初回解析時及び最終解析時の有害事象の要約を表 2.7.6.12-11 に示した。

初回解析時

エベロリムス群の 1 例を除き、すべての被験者に有害事象が発現した。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は本剤群で 68%、エベロリムス群で 58%であり、本剤群で高かった。Grade 4 及び Grade 5 の有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった。

重篤な有害事象の発現割合は本剤群で 40%、エベロリムス群で 43%であり、両投与群で同程度であった。

最終解析時

エベロリムス群の 1 例を除き、すべての被験者に有害事象が発現した。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は本剤群で 71%、エベロリムス群で 61%であり、本剤群で高かった。Grade 4 及び Grade 5 の有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった。

重篤な有害事象の発現割合は本剤群で 49%、エベロリムス群で 48%であり、両投与群で同程度であった。

表 2.7.6.12-11　有害事象の要約（Safety population）

	初回解析時		最終解析時	
	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)	Cabozantinib N=331 n (%)	Everolimus N=322 n (%)
AE	331 (100)	321 (100)	331 (100)	321 (100)
Related AE	322 (97)	293 (91)	322 (97)	293 (91)
Serious AE	131 (40)	139 (43)	162 (49)	154 (48)
Serious and related AE at any time	50 (15)	41 (13)	56 (17)	41 (13)
Worst AE, Grade 3 or 4	226 (68)	186 (58)	236 (71)	196 (61)
Worst related AE, Grade 3 or 4	195 (59)	131 (41)	203 (61)	135 (42)
Worst AE, Grade 4	26 (7.9)	26 (8.1)	27 (8.2)	28 (8.7)
Worst related AE, Grade 4	11 (3.3)	10 (3.1)	13 (3.9)	9 (2.8)
Grade 5 AE at any time[a, b]	23 (6.9)	28 (8.7)	33 (10)	30 (9.3)
Grade 5 AE ≤30 days after last dose of study treatment	15 (4.5)	23 (7.1)	21 (6.3)	23 (7.1)
Grade 5 AE >30 days after last dose of study treatment	8 (2.4)	5 (1.6)	12 (3.6)	7 (2.2)
Related Grade 5 AE at any time	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)
Deaths[a]	90 (27)	110 (34)	199 (60)	227 (70)
Death ≤30 days after last dose of study treatment	15 (4.5)	23 (7.1)	21 (6.3)	23 (7.1)
Death >30 days after last dose of study treatment	75 (23)	87 (27)	178 (54)	204 (63)

Abbreviation: AE=adverse event.

Subjects are counted only once in each category but may be counted in multiple categories.

Includes only events within the AE observation period defined as the time from first dose date until the earlier of 30 days after the date of decision to discontinue study treatment, date of death, date of consent withdrawal, or the data cutoff date except where indicated 'at any time.'

a The Grade 5 AE and death summary information reflects data as of the May 22 2015 or Oct 02 2016 cutoff date.

b Grade 5 AEs were not necessarily reported for subject deaths due to progressive disease.

Source: 総括報告書　Table 51、総括報告書補遺 2　Table 14.3.1.3、Table 14.3.2.5

本剤群又はエベロリムス群のいずれかで発現割合が 10%以上の有害事象を表 2.7.6.12-12（初回解析時）及び表 2.7.6.12-13（最終解析時）に示した。

初回解析時

有害事象全体の発現割合は同程度であったものの、本剤群とエベロリムス群で安全性プロファイルに違いがみられた。本剤群で発現割合が 20%以上の有害事象は、下痢（74%）、疲労（56%）、悪心（50%）、食欲減退（46%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（42%）、高血圧（37%）、嘔吐（32%）、体重減少（31%）、便秘（25%）、味覚異常（24%）、口内炎（22%）、甲状腺機能低下症（21%）及び発声障害（20%）であった。エベロリムス群で発現割合が 20%以上の有害事象は、疲労（47%）、貧血（38%）、食欲減退（34%）、咳嗽（33%）、

呼吸困難及び発疹（各 29%）、下痢及び悪心（各 28%）、口内炎（24%）、粘膜の炎症及び末梢性浮腫（各 23%）であった。

最終解析時

有害事象全体の発現割合は同程度であったものの、本剤群とエベロリムス群で安全性プロファイルに違いがみられた。本剤群で発現割合が 20%以上の有害事象は、下痢（75%）、疲労（60%）、悪心（53%）、食欲減退（49%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（44%）、高血圧（37%）、嘔吐及び体重減少（各 35%）、便秘（29%）、味覚異常（24%）、甲状腺機能低下症（23%）、咳嗽、口内炎及び発声障害（各 22%）、背部痛及び呼吸困難（各 21%）、貧血及び粘膜の炎症（各 20%）であった。エベロリムス群で発現割合が 20%以上の有害事象は、疲労（48%）、貧血（40%）、食欲減退（36%）、咳嗽（35%）、呼吸困難及び下痢（各 30%）、悪心及び発疹（各 29%）、口内炎（25%）、末梢性浮腫（24%）、粘膜の炎症（23%）、便秘（20%）であった。

表 2.7.6.12-12　主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）
（初回解析時、Safety population）

		Cabozantinib N=331 n (%)		Everolimus N=322 n (%)	
		Grade		Grade	
Preferred Term	基本語	All	3 or 4	All	3 or 4
Number of subjects with at least one AE		331 (100)	226 (68)	321 (100)	186 (58)
Diarrhoea	下痢	245 (74)	38 (11)	89 (28)	7 (2.2)
Fatigue	疲労	186 (56)	30 (9.1)	150 (47)	22 (6.8)
Nausea	悪心	166 (50)	13 (3.9)	90 (28)	1 (0.3)
Decreased appetite	食欲減退	152 (46)	9 (2.7)	109 (34)	3 (0.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	139 (42)	27 (8.2)	19 (5.9)	3 (0.9)
Hypertension	高血圧	122 (37)	49 (15)	23 (7.1)	10 (3.1)
Vomiting	嘔吐	106 (32)	7 (2.1)	45 (14)	3 (0.9)
Weight decreased	体重減少	104 (31)	6 (1.8)	40 (12)	0
Constipation	便秘	83 (25)	1 (0.3)	62 (19)	1 (0.3)
Dysgeusia	味覚異常	78 (24)	0	30 (9.3)	0
Stomatitis	口内炎	74 (22)	8 (2.4)	77 (24)	7 (2.2)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	68 (21)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Dysphonia	発声障害	66 (20)	2 (0.6)	12 (3.7)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	64 (19)	3 (0.9)	73 (23)	11 (3.4)
Dyspnoea	呼吸困難	63 (19)	10 (3.0)	92 (29)	14 (4.3)
Asthenia	無力症	62 (19)	14 (4.2)	50 (16)	7 (2.2)
Cough	咳嗽	60 (18)	1 (0.3)	107 (33)	3 (0.9)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	58 (18)	6 (1.8)	18 (5.6)	1 (0.3)
Anaemia	貧血	56 (17)	18 (5.4)	123 (38)	50 (16)
Back pain	背部痛	56 (17)	7 (2.1)	47 (15)	7 (2.2)
Abdominal pain	腹痛	53 (16)	12 (3.6)	32 (9.9)	4 (1.2)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	53 (16)	8 (2.4)	19 (5.9)	1 (0.3)

表 2.7.6.12-12　主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）
（初回解析時、Safety population）（続き）

		Cabozantinib N=331 n (%)		Everolimus N=322 n (%)	
		Grade		Grade	
Preferred Term	基本語	All	3 or 4	All	3 or 4
Number of subjects with at least one AE		331 (100)	226 (68)	321 (100)	186 (58)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	52 (16)	16 (4.8)	5 (1.6)	0
Rash	発疹	50 (15)	2 (0.6)	92 (29)	2 (0.6)
Pain in extremity	四肢痛	47 (14)	4 (1.2)	25 (7.8)	1 (0.3)
Muscle spasms	筋痙縮	42 (13)	0	16 (5.0)	0
Proteinuria	蛋白尿	41 (12)	8 (2.4)	30 (9.3)	1 (0.3)
Dyspepsia	消化不良	40 (12)	1 (0.3)	15 (4.7)	0
Arthralgia	関節痛	38 (11)	1 (0.3)	46 (14)	4 (1.2)
Hypokalaemia	低カリウム血症	38 (11)	15 (4.5)	22 (6.8)	6 (1.9)
Dry skin	皮膚乾燥	37 (11)	0	32 (9.9)	0
Headache	頭痛	37 (11)	1 (0.3)	39 (12)	1 (0.3)
Dizziness	浮動性めまい	36 (11)	0	21 (6.5)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	33 (10)	12 (3.6)	19 (5.9)	8 (2.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	31 (9.4)	0	74 (23)	6 (1.9)
Pyrexia	発熱	28 (8.5)	2 (0.6)	51 (16)	1 (0.3)
Pruritus	そう痒症	25 (7.6)	0	48 (15)	1 (0.3)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	20 (6.0)	4 (1.2)	40 (12)	9 (2.8)
Hyperglycaemia	高血糖	15 (4.5)	2 (0.6)	62 (19)	16 (5.0)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	15 (4.5)	1 (0.3)	35 (11)	0
Epistaxis	鼻出血	12 (3.6)	0	46 (14)	0
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	33 (10)	6 (1.9)

Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Denominators for percentages are N, the total number of subjects in each treatment arm.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
Includes only events within the AE observation period defined as the time from first dose date until the earlier of 30 days after date of decision to discontinue study treatment, date of death, date of consent withdrawal, or the data cutoff date.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: 総括報告書　Table 52

表 2.7.6.12-13　主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）
（最終解析時、Safety population）

		Cabozantinib N=331 n (%)		Everolimus N=322 n (%)	
		Grade		Grade	
Preferred Term	基本語	All	3 or 4	All	3 or 4
Number of subjects with at least one AE		331 (100)	236 (71)	321 (100)	196 (61)
Diarrhoea	下痢	249 (75)	44 (13)	95 (30)	8 (2.5)
Fatigue	疲労	198 (60)	36 (11)	155 (48)	24 (7.5)
Nausea	悪心	175 (53)	16 (4.8)	94 (29)	1 (0.3)
Decreased appetite	食欲減退	161 (49)	10 (3.0)	116 (36)	3 (0.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	145 (44)	28 (8.5)	19 (5.9)	3 (0.9)
Hypertension	高血圧	123 (37)	51 (15)	26 (8.1)	12 (3.7)
Vomiting	嘔吐	116 (35)	7 (2.1)	50 (16)	3 (0.9)
Weight decreased	体重減少	115 (35)	10 (3.0)	43 (13)	0
Constipation	便秘	96 (29)	1 (0.3)	66 (20)	1 (0.3)
Dysgeusia	味覚異常	81 (24)	0	29 (9.0)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	76 (23)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
Cough	咳嗽	74 (22)	1 (0.3)	112 (35)	3 (0.9)
Stomatitis	口内炎	73 (22)	8 (2.4)	80 (25)	7 (2.2)
Dysphonia	発声障害	72 (22)	3 (0.9)	17 (5.3)	0
Back pain	背部痛	70 (21)	9 (2.7)	49 (15)	7 (2.2)
Dyspnoea	呼吸困難	70 (21)	11 (3.3)	96 (30)	14 (4.3)
Anaemia	貧血	67 (20)	22 (6.6)	130 (40)	55 (17)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	66 (20)	5 (1.5)	74 (23)	11 (3.4)
Abdominal pain	腹痛	64 (19)	13 (3.9)	36 (11)	5 (1.6)
Asthenia	無力症	64 (19)	15 (4.5)	54 (17)	8 (2.5)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	61 (18)	5 (1.5)	22 (6.8)	2 (0.6)
Rash	発疹	57 (17)	2 (0.6)	94 (29)	2 (0.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	56 (17)	8 (2.4)	22 (6.8)	1 (0.3)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	56 (17)	16 (4.8)	5 (1.6)	0
Pain in extremity	四肢痛	54 (16)	5 (1.5)	33 (10)	1 (0.3)
Proteinuria	蛋白尿	51 (15)	10 (3.0)	32 (9.9)	3 (0.9)
Arthralgia	関節痛	47 (14)	1 (0.3)	51 (16)	4 (1.2)
Muscle spasms	筋痙縮	47 (14)	0	17 (5.3)	0
Dizziness	浮動性めまい	45 (14)	1 (0.3)	21 (6.5)	0
Headache	頭痛	45 (14)	1 (0.3)	43 (13)	1 (0.3)
Dyspepsia	消化不良	44 (13)	1 (0.3)	17 (5.3)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	43 (13)	0	76 (24)	6 (1.9)
Hypokalaemia	低カリウム血症	39 (12)	16 (4.8)	22 (6.8)	6 (1.9)
Pyrexia	発熱	38 (11)	2 (0.6)	59 (18)	2 (0.6)
Dry skin	皮膚乾燥	37 (11)	0	35 (11)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	36 (11)	12 (3.6)	19 (5.9)	8 (2.5)
Flatulence	放屁	34 (10)	0	7 (2.2)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	33 (10)	2 (0.6)	8 (2.5)	0
Insomnia	不眠症	33 (10)	0	34 (11)	1 (0.3)
Pruritus	そう痒症	28 (8.5)	0	49 (15)	1 (0.3)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	21 (6.3)	1 (0.3)	43 (13)	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	21 (6.3)	4 (1.2)	42 (13)	10 (3.1)
Hyperglycaemia	高血糖	19 (5.7)	3 (0.9)	62 (19)	16 (5.0)

表 2.7.6.12-13　主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）
（最終解析時、Safety population）（続き）

		Cabozantinib N=331 n (%)		Everolimus N=322 n (%)	
		Grade		Grade	
Preferred Term	基本語	All	3 or 4	All	3 or 4
Number of subjects with at least one AE		331 (100)	236 (71)	321 (100)	196 (61)
Epistaxis	鼻出血	15 (4.5)	0	46 (14)	0
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	34 (11)	6 (1.9)

Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Denominators for percentages are N, the total number of subjects in each treatment arm.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
Includes only events within the AE observation period defined as the time from first dose date until the earlier of 30 days after date of decision to discontinue study treatment, date of death, date of consent withdrawal, or the data cutoff date.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: 総括報告書補遺 2　Table 15

本剤群又はエベロリムス群のいずれかで発現割合が 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.12-14（初回解析時）及び表 2.7.6.12-15（最終解析時）に示した。

初回解析時

治験薬との因果関係が否定できない有害事象全体の発現割合は、本剤群とエベロリムス群で同程度であった。本剤群で発現割合が 20%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢（69%）、疲労（50%）、悪心（44%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（41%）、食欲減退（39%）、高血圧（33%）、体重減少（24%）、嘔吐（23%）、味覚異常（22%）及び口内炎（20%）であった。エベロリムス群で発現割合が 20%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、疲労（35%）、貧血（26%）、食欲減退（24%）、口内炎及び発疹（各 23%）、粘膜の炎症（22%）、下痢（20%）であった。

最終解析時

治験薬との因果関係が否定できない有害事象全体の発現割合は、本剤群とエベロリムス群で同程度であった。本剤群で発現割合が 20%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢（70%）、疲労（53%）、悪心（45%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（43%）、食欲減退（40%）、高血圧（33%）、体重減少（27%）、嘔吐（24%）、味覚異常（23%）、甲状腺機能低下症（21%）及び口内炎（20%）であった。エベロリムス群で発現割合が 20%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、疲労（37%）、貧血（29%）、食欲減退及び口内炎（各 24%）、発疹（23%）、粘膜の炎症（22%）、下痢（21%）であった。

表 2.7.6.12-14　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）（初回解析時、Safety population）

		Cabozantinib N=331 n (%)		Everolimus N=322 n (%)	
		Grade		Grade	
Preferred Term	基本語	All	3 or 4	All	3 or 4
Number of subjects with at least one related AE		322 (97)	195 (59)	293 (91)	131 (41)
Diarrhoea	下痢	227 (69)	35 (11)	65 (20)	6 (1.9)
Fatigue	疲労	164 (50)	26 (7.9)	114 (35)	14 (4.3)
Nausea	悪心	145 (44)	9 (2.7)	56 (17)	1 (0.3)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	136 (41)	27 (8.2)	14 (4.3)	2 (0.6)
Decreased appetite	食欲減退	129 (39)	8 (2.4)	77 (24)	1 (0.3)
Hypertension	高血圧	109 (33)	47 (14)	10 (3.1)	6 (1.9)
Weight decreased	体重減少	79 (24)	5 (1.5)	26 (8.1)	0
Vomiting	嘔吐	75 (23)	3 (0.9)	18 (5.6)	0
Dysgeusia	味覚異常	72 (22)	0	27 (8.4)	0
Stomatitis	口内炎	67 (20)	7 (2.1)	75 (23)	7 (2.2)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	62 (19)	3 (0.9)	70 (22)	11 (3.4)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	61 (18)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Dysphonia	発声障害	55 (17)	2 (0.6)	2 (0.6)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	52 (16)	4 (1.2)	16 (5.0)	1 (0.3)
Asthenia	無力症	52 (16)	8 (2.4)	34 (11)	2 (0.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	49 (15)	6 (1.8)	15 (4.7)	1 (0.3)
Rash	発疹	40 (12)	0	73 (23)	2 (0.6)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	38 (11)	11 (3.3)	0	0
Anaemia	貧血	37 (11)	7 (2.1)	84 (26)	30 (9.3)
Dyspepsia	消化不良	36 (11)	1 (0.3)	8 (2.5)	0
Proteinuria	蛋白尿	36 (11)	7 (2.1)	25 (7.8)	1 (0.3)
Pruritus	そう痒症	22 (6.6)	0	41 (13)	1 (0.3)
Dyspnoea	呼吸困難	20 (6.0)	1 (0.3)	46 (14)	4 (1.2)
Cough	咳嗽	15 (4.5)	0	58 (18)	1 (0.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	12 (3.6)	0	43 (13)	5 (1.6)
Hyperglycaemia	高血糖	9 (2.7)	1 (0.3)	52 (16)	11 (3.4)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	9 (2.7)	1 (0.3)	36 (11)	9 (2.8)

Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Denominators for percentages are N, the total number of subjects in each treatment arm.

At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.

Includes only events within the AE observation period defined as the time from first dose date until the earlier of 30 days after date of decision to discontinue study treatment, date of death, date of consent withdrawal, or the data cutoff date.

From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.

Source: 総括報告書　Table 53

表 2.7.6.12-15　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）（最終解析時、Safety population）

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=331 n (%) Grade All	Cabozantinib N=331 n (%) Grade 3 or 4	Everolimus N=322 n (%) Grade All	Everolimus N=322 n (%) Grade 3 or 4
Number of subjects with at least one related AE		322 (97)	203 (61)	293 (91)	135 (42)
Diarrhoea	下痢	231 (70)	39 (12)	68 (21)	6 (1.9)
Fatigue	疲労	174 (53)	32 (9.7)	118 (37)	14 (4.3)
Nausea	悪心	149 (45)	11 (3.3)	59 (18)	1 (0.3)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	142 (43)	28 (8.5)	14 (4.3)	2 (0.6)
Decreased appetite	食欲減退	134 (40)	8 (2.4)	78 (24)	1 (0.3)
Hypertension	高血圧	109 (33)	49 (15)	11 (3.4)	7 (2.2)
Weight decreased	体重減少	90 (27)	8 (2.4)	26 (8.1)	0
Vomiting	嘔吐	79 (24)	3 (0.9)	20 (6.2)	0
Dysgeusia	味覚異常	76 (23)	0	26 (8.1)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	68 (21)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Stomatitis	口内炎	67 (20)	7 (2.1)	77 (24)	7 (2.2)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	63 (19)	4 (1.2)	71 (22)	11 (3.4)
Dysphonia	発声障害	58 (18)	3 (0.9)	3 (0.9)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	55 (17)	3 (0.9)	19 (5.9)	1 (0.3)
Asthenia	無力症	53 (16)	8 (2.4)	36 (11)	2 (0.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52 (16)	6 (1.8)	18 (5.6)	1 (0.3)
Proteinuria	蛋白尿	44 (13)	9 (2.7)	25 (7.8)	2 (0.6)
Rash	発疹	42 (13)	0	74 (23)	2 (0.6)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	40 (12)	11 (3.3)	0	0
Anaemia	貧血	39 (12)	10 (3.0)	92 (29)	35 (11)
Dyspepsia	消化不良	37 (11)	1 (0.3)	9 (2.8)	0
Muscle spasms	筋痙縮	33 (10)	0	7 (2.2)	0
Dyspnoea	呼吸困難	25 (7.6)	1 (0.3)	48 (15)	4 (1.2)
Pruritus	そう痒症	23 (6.9)	0	41 (13)	1 (0.3)
Cough	咳嗽	17 (5.1)	0	59 (18)	1 (0.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	15 (4.5)	0	44 (14)	5 (1.6)
Hyperglycaemia	高血糖	11 (3.3)	1 (0.3)	52 (16)	11 (3.4)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	10 (3.0)	1 (0.3)	37 (11)	9 (2.8)
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	33 (10)	6 (1.9)

Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Denominators for percentages are N, the total number of subjects in each treatment arm.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
Includes only events within the AE observation period defined as the time from first dose date until the earlier of 30 days after date of decision to discontinue study treatment, date of death, date of consent withdrawal, or the data cutoff date.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: 総括報告書補遺 2　Table 14.3.1.3.6

（3）Grade 3 又は Grade 4 の有害事象

初回解析時

Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は本剤群で 68%（226/331 例）、エベロリムス群で 58%（186/322 例）であった。本剤群で発現割合が 5%以上の Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は、高血圧〔15%（49 例）〕、下痢〔11%（38 例）〕、疲労〔9.1%（30 例）〕、手掌・

足底発赤知覚不全症候群〔8.2%（27 例）〕及び貧血〔5.4%（18 例）〕であった。エベロリムス群で発現割合が 5%以上の Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は、貧血〔16%（50 例）〕、疲労〔6.8%（22 例）〕及び高血糖〔5.0%（16 例）〕であった。本剤群では高血圧、下痢及び手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合が高かったことから、エベロリムス群と比較して本剤群の Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合が高くなったと考えられた。

Grade 4 の有害事象の発現割合は本剤群で 7.9%（26/331 例）、エベロリムス群で 8.1%（26/322 例）であり、両投与群で同程度であった。

最終解析時

Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は本剤群で 71%（236/331 例）、エベロリムス群で 61%（196/322 例）であった。本剤群で発現割合が 5%以上の Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は、高血圧〔15%（51 例）〕、下痢〔13%（44 例）〕、疲労〔11%（36 例）〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔8.5%（28 例）〕及び貧血〔6.6%（22 例）〕であった。エベロリムス群で発現割合が 5%以上の Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は、貧血〔17%（55 例）〕、疲労〔7.5%（24 例）〕及び高血糖〔5.0%（16 例）〕であった。本剤群では高血圧、下痢及び手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合が高かったことから、エベロリムス群と比較して本剤群の Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合が高くなったと考えられた。

Grade 4 の有害事象の発現割合は本剤群で 8.2%（27/331 例）、エベロリムス群で 8.7%（28/322 例）であり、両投与群で同程度であった。

（4）死亡

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡を表 2.7.6.12-16 に示した。

初回解析時

Safety population では初回解析時までに 200 例の死亡が報告された〔本剤群で 90/331 例（27%）及びエベロリムス群で 110/322 例（34%）〕。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は本剤群で 15 例（4.5%）、エベロリムス群で 23 例（7.1%）であり、すべて Grade 5 の有害事象として報告された。主な死因は病勢の進行であった。治験薬の最終投与後 30 日の翌日以降の死亡は本剤群で 75 例（23%）、エベロリムス群で 87 例（27%）であった。死因のほとんどは病勢の進行であり、エベロリムス群では本剤群と比較して病勢の進行による死亡が多かった。

治験薬の最終投与後 30 日以内の病勢の進行以外の理由による死亡は、本剤群で 7/331 例（2.1%）及びエベロリムス群で 12/322 例（3.7%）であった。本剤群の内訳は死亡（2 例）、心不全、全身健康状態低下、肺炎、処置後出血及び尿路性敗血症（各 1 例）であった。エベロリムス群では誤嚥性肺炎（3 例）、胸水症（2 例）、全身健康状態低下、アスペルギルス感染、循環虚脱、消化管穿孔、多臓器不全、肺炎及び呼吸不全（各 1 例）であった。このうち、本剤群の 1 例（PT：死亡）及びエベロリムス群の 2 例（PT：アスペルギルス感染、誤嚥性肺炎）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

最終解析時

Safety population では最終解析時までに 426 例の死亡が報告された〔本剤群で 199/331 例（60%）及びエベロリムス群で 227/322 例（70%）〕。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は本剤群で 21 例（6.3%）、エベロリムス群で 23 例（7.1%）であり、すべて Grade 5 の有害事象として報告された。主な死因は病勢の進行であった。治験薬の最終投与後 30 日の翌日以

降の死亡は本剤群で 178 例（54%）、エベロリムス群で 204 例（63%）であった。死因のほとんどは病勢の進行であり、エベロリムス群では本剤群と比較して病勢の進行による死亡が多かった。

治験薬の最終投与後 30 日以内の病勢の進行以外の理由による死亡は、本剤群で 9/331 例（2.7%）及びエベロリムス群で 12/322 例（3.7%）であった。初回解析後、本剤群では死亡及び胸膜感染（各 1 例）が新たに報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

最終解析時までに報告された本剤との因果関係が否定できない死亡の詳細を 2.7.6 補遺 1 に記載した。

表 2.7.6.12-16　治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡（Safety population）

		初回解析時		最終解析時	
		Cabozantinib N=331	Everolimus N=322	Cabozantinib N=331	Everolimus N=322
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of subjects with Grade 5 adverse event		15 (4.5)	23 (7.1)	21 (6.3)	23 (7.1)
Renal cell carcinoma[a]	腎細胞癌 [a]	8 (2.4)	11 (3.4)	11 (3.3)	11 (3.4)
Death	死亡	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0
Cardiac failure	心不全	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Pleural infection	胸膜感染	0	0	1 (0.3)	0
Pneumonia	肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Aspergillus infection	アスペルギルス感染	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Circulatory collapse	循環虚脱	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Gastrointestinal perforation	消化管穿孔	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Hydrothorax	胸水症	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Multi-organ failure	多臓器不全	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	3 (0.9)	0	3 (0.9)

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Denominators for percentages are N, the total number of subjects in each treatment group.
Sorted by descending frequency in the cabozantinib arm.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Includes the preferred terms renal cell carcinoma, metastatic renal cell carcinoma, and renal cancer.
Source: 総括報告書　Table 56、総括報告書補遺 2　Table 17

（5）重篤な有害事象

最終解析時に本剤群又はエベロリムス群のいずれかで発現割合が 1.5%以上の重篤な有害事象を表 2.7.6.12-17 に示した。

初回解析時

重篤な有害事象全体の発現割合は本剤群で 40%、エベロリムス群で 43%であり、両投与群で同程度であった。本剤群で発現割合が 1.5%以上の重篤な有害事象は、腎細胞癌（3.3%）、腹痛及び胸水（各 3.0%）、下痢及び悪心（各 2.1%）、貧血、背部痛、呼吸困難、疲労、肺炎、肺塞栓症及び嘔吐（各 1.8%）、疼痛（1.5%）であった。エベロリムス群で発現割合が

1.5%以上の重篤な有害事象は、呼吸困難及び肺炎（各 4.0%）、貧血（3.7%）、腎細胞癌（3.4%）、肺臓炎（2.5%）、脱水（2.2%）、全身健康状態低下及び胸水（各 1.9%）、疲労、中枢神経系転移及び急性腎不全（各 1.6%）であった。

また、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象全体の発現割合は本剤群で 15%（50/331 例）、エベロリムス群で 13%（41/322 例）であった。本剤群で発現割合が 1%以上の治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、下痢〔1.8%（6 例）〕、肺塞栓症〔1.5%（5 例）〕、疲労及び低マグネシウム血症〔各 1.2%（4 例）〕であった。エベロリムス群で発現割合が 1%以上の治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、肺臓炎〔2.5%（8 例）〕、貧血〔2.2%（7 例）〕、脱水及び呼吸困難〔各 1.2%（4 例）〕であった。

最終解析時

重篤な有害事象全体の発現割合は本剤群で 49%、エベロリムス群で 48%であり、両投与群で同程度であった。本剤群で発現割合が 1.5%以上の重篤な有害事象は、胸水及び腎細胞癌（各 3.9%）、腹痛（3.6%）、呼吸困難及び肺炎（各 2.7%）、貧血及び悪心（各 2.4%）、背部痛、下痢及び肺塞栓症（各 2.1%）、疲労、全身健康状態低下、低ナトリウム血症及び嘔吐（各 1.8%）、無力症及び疼痛（各 1.5%）であった。エベロリムス群で発現割合が 1.5%以上の重篤な有害事象は、呼吸困難、貧血及び肺炎（各 4.0%）、腎細胞癌（3.4%）、肺臓炎（2.5%）、脱水、胸水及び全身健康状態低下（各 2.2%）、発熱（1.9%）、疲労、中枢神経系転移及び急性腎不全（各 1.6%）であった。

また、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象全体の発現割合は本剤群で 17%（56/331 例）、エベロリムス群で 13%（41/322 例）であった。本剤群で発現割合が 1%以上の治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、下痢〔1.8%（6 例）〕、肺塞栓症〔1.5%（5 例）〕、疲労及び低ナトリウム血症〔各 1.2%（4 例）〕であった。エベロリムス群で発現割合が 1%以上の治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、貧血及び肺臓炎〔各 2.5%（8 例）〕、脱水及び呼吸困難〔各 1.2%（4 例）〕であった。

重篤な有害事象の詳細を総括報告書　14.3.3 項に記載した。

表 2.7.6.12-17　重篤な有害事象（最終解析時にいずれかの投与群で発現割合が 1.5%以上）
（Safety population）

Preferred Term	基本語	初回解析時 Cabozantinib N=331 n (%)	初回解析時 Everolimus N=322 n (%)	最終解析時 Cabozantinib N=331 n (%)	最終解析時 Everolimus N=322 n (%)
Number of subjects with at least one serious adverse event		131 (40)	139 (43)	162 (49)	154 (48)
Renal cell carcinoma	腎細胞癌	11 (3.3)	11 (3.4)	13 (3.9)	11 (3.4)
Pleural effusion	胸水	10 (3.0)	6 (1.9)	13 (3.9)	7 (2.2)
Abdominal pain	腹痛	10 (3.0)	2 (0.6)	12 (3.6)	3 (0.9)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (1.8)	13 (4.0)	9 (2.7)	13 (4.0)
Pneumonia	肺炎	6 (1.8)	13 (4.0)	9 (2.7)	13 (4.0)
Anaemia	貧血	6 (1.8)	12 (3.7)	8 (2.4)	13 (4.0)
Nausea	悪心	7 (2.1)	2 (0.6)	8 (2.4)	2 (0.6)
Back pain	背部痛	6 (1.8)	4 (1.2)	7 (2.1)	4 (1.2)
Diarrhoea	下痢	7 (2.1)	2 (0.6)	7 (2.1)	2 (0.6)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	6 (1.8)	1 (0.3)	7 (2.1)	1 (0.3)
Fatigue	疲労	6 (1.8)	5 (1.6)	6 (1.8)	5 (1.6)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	4 (1.2)	6 (1.9)	6 (1.8)	7 (2.2)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	4 (1.2)	2 (0.6)	6 (1.8)	2 (0.6)
Vomiting	嘔吐	6 (1.8)	4 (1.2)	6 (1.8)	4 (1.2)
Asthenia	無力症	4 (1.2)	1 (0.3)	5 (1.5)	1 (0.3)
Pain	疼痛	5 (1.5)	4 (1.2)	5 (1.5)	4 (1.2)
Pyrexia	発熱	3 (0.9)	4 (1.2)	4 (1.2)	6 (1.9)
Dehydration	脱水	3 (0.9)	7 (2.2)	3 (0.9)	7 (2.2)
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	1 (0.3)	5 (1.6)	2 (0.6)	5 (1.6)
Pneumonitis	肺臓炎	0	8 (2.5)	0	8 (2.5)
Renal failure acute	急性腎不全	0	5 (1.6)	0	5 (1.6)

Abbreviation: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
Includes only events within the AE observation period defined as the time from first dose date until the earlier of 30 days after date of decision to discontinue study treatment, date of death, date of consent withdrawal, or the data cutoff date.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: 総括報告書　Table 58、Table 14.3.2.2、総括報告書補遺 2　Table 19

（6）投与中止に至った有害事象

最終解析時に本剤群又はエベロリムス群のいずれかで発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象〔疾患進行（PT）を除く〕を表 2.7.6.12-18 に示した。

初回解析時

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤群で 10%、エベロリムス群で 9.6%であり、両投与群で同程度であった。

最終解析時

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤群で 15%、エベロリムス群で 12%であり、両投与群で同程度であった。

表 2.7.6.12-18　治験薬の投与中止に至った有害事象
（最終解析時にいずれかの投与群で発現割合が 1%以上）（Safety population）

		初回解析時		最終解析時	
		Cabozantinib	Everolimus	Cabozantinib	Everolimus
		N=331	N=322	N=331	N=322
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of subjects with at least one AE that led to treatment discontinuation (excluding AEs of disease progression)[a]		34 (10)	31 (9.6)	50 (15)	38 (12)
Decreased appetite	食欲減退	6 (1.8)	3 (0.9)	7 (2.1)	3 (0.9)
Diarrhoea	下痢	3 (0.9)	3 (0.9)	7 (2.1)	3 (0.9)
Fatigue	疲労	4 (1.2)	3 (0.9)	6 (1.8)	3 (0.9)
Asthenia	無力症	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (1.2)	1 (0.3)
Proteinuria	蛋白尿	3 (0.9)	0	4 (1.2)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	3 (0.9)	0	4 (1.2)
Pneumonitis	肺臓炎	0	7 (2.2)	0	7 (2.2)

Abbreviations: AE=adverse event; CRF=case report form; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
Includes only events within the AE observation period defined as the time from first dose date until the earlier of 30 days after date of decision to discontinue study treatment, date of death, date of consent withdrawal, or the data cutoff date.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Data from the AE CRF; differs slightly from the treatment summaries based upon the Study Treatment CRF due to minor reconciliation errors and/or the application of the 22 May 2015 or 02 October 2016 data cutoff.
Source: 総括報告書　Table 63、Table 14.3.2.4、総括報告書補遺 2　Table 24

（7）減量、休薬に至った有害事象

1）減量に至った有害事象

本剤群又はエベロリムス群のいずれかで発現割合が 5%以上の治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.6.12-19 に示した。

初回解析時

治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は本剤群で 60%、エベロリムス群で 24%であった。

最終解析時

治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は本剤群で 63%、エベロリムス群で 25%であった。

表 2.7.6.12-19　治験薬の減量に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）
（Safety population）

		初回解析時		最終解析時	
		Cabozantinib	Everolimus	Cabozantinib	Everolimus
		N=331	N=322	N=331	N=322
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of subjects with at least one AE that led to dose reduction[a]		200 (60)	78 (24)	210 (63)	82 (25)
Diarrhoea	下痢	54 (16)	3 (0.9)	59 (18)	3 (0.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	38 (11)	2 (0.6)	41 (12)	2 (0.6)
Fatigue	疲労	33 (10)	11 (3.4)	38 (11)	11 (3.4)
Hypertension	高血圧	25 (7.6)	0	25 (7.6)	0

Abbreviations: AE=adverse event; CRF=case report form; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
Includes only events within the AE observation period defined as the time from first dose date until the earlier of 30 days after date decision to discontinue study treatment, date of death, date of consent withdrawal, or the data cutoff date.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Data from the AE CRF; differs slightly from the treatment summaries based upon the Study Treatment CRF due to minor reconciliation errors and/or the application of the 22 May 2015 or 02 October 2016 data cutoff.
Source: 総括報告書　Table 60、総括報告書補遺 2　Table 21

2）休薬に至った有害事象

本剤群又はエベロリムス群のいずれかで発現割合が 10%以上の休薬に至った有害事象を表 2.7.6.12-20 に示した。

初回解析時

休薬に至った有害事象の発現割合は本剤群で 70%、エベロリムス群で 59%であった。

最終解析時

休薬に至った有害事象の発現割合は本剤群で 74%、エベロリムス群で 61%であった。

表 2.7.6.12-20　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 10%以上）
（Safety population）

		初回解析時		最終解析時	
		Cabozantinib	Everolimus	Cabozantinib	Everolimus
		N=331	N=322	N=331	N=322
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of subjects with at least one AE that led to dose interruption[a]		233 (70)	189 (59)	246 (74)	195 (61)
Diarrhoea	下痢	72 (22)	8 (2.5)	80 (24)	8 (2.5)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	46 (14)	5 (1.6)	47 (14)	5 (1.6)
Fatigue	疲労	41 (12)	19 (5.9)	43 (13)	19 (5.9)

Abbreviations: AE=adverse event; CRF=case report form; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities..
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
Includes only events within the AE observation period defined as the time from first dose date until the earlier of 30 days after date of decision to discontinue study treatment, date of death, date of consent withdrawal, or the data cutoff date.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a Data from the AE CRF; differs slightly from the treatment summaries based upon the Study Treatment CRF due to minor reconciliation errors and/or the application of the 22 May 2015 or 02 October 2016 data cutoff.
Source: 総括報告書　Table 61、総括報告書補遺 2　Table 22

（8）注目すべき有害事象

本試験では、VEGFR-TKI 投与時に報告されている腎障害／蛋白尿、肝胆道系障害、補正 QT 延長、血栓塞栓性イベント、顎骨壊死、胃腸穿孔／瘻孔、出血性イベント及び創傷治癒合併症について集計した。さらに、哺乳類ラパマイシン標的蛋白質（mTOR）阻害剤であるエベロリムス投与時に報告されている感染症／寄生虫症、呼吸障害及び代謝障害／電解質障害についても集計した。

なお、最終解析時には注目すべき有害事象の解析を実施していないことから、以下、初回解析時の結果を示した。

1）腎障害及び蛋白尿

腎障害に関連する有害事象として、本剤群（331 例）で急性腎不全〔2 例（0.6%）〕、腎不全及び急性腎前性腎不全〔各 1 例（0.3%）〕、エベロリムス群（322 例）で腎不全及び急性腎不全〔各 5 例（1.6%）〕、慢性腎不全〔1 例（0.3%）〕が発現した。いずれの投与群でも Grade 5 の事象はなかった。

蛋白尿の発現割合は本剤群で 12%（41/331 例）、エベロリムス群で 9.3%（30/322 例）であった。Grade 3 の蛋白尿の発現割合はそれぞれ 2.4%（8 例）及び 0.3%（1 例）であった。いずれの投与群でも Grade 4 以上の事象はなかった。

2）肝胆道系障害

肝胆道系障害（SOC）の発現割合は本剤群で 4.2%（14/331 例）、エベロリムス群で 3.1%（10/322 例）であった。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は、本剤群で胆管閉塞〔2 例（0.6%）〕、胆管炎、急性胆管炎、急性胆嚢炎、胆汁うっ滞性肝炎及び門脈血栓症〔各 1 例（0.3%）〕、エベロリムス群で胆管炎、胆嚢炎、急性胆嚢炎及び門脈血栓症〔各 1 例（0.3%）〕であった。いずれの投与群でも Grade 5 の事象はなかった。

3）補正 QT 延長

心電図 QT 延長は本剤群（331 例）及びエベロリムス群（322 例）の各 1 例（0.3%）に発現した。本剤群では Grade 2、エベロリムス群では Grade 3 であり、いずれの事象も非重篤と判断された。

4）血栓塞栓性イベント

動脈血栓性イベントに関連する有害事象の発現割合は本剤群で 0.9%（3/331 例）、エベロリムス群で 0.3%（1/322 例）であった。いずれの投与群でも Grade 4 以上の事象はなかった。

本剤群で発現割合が 1%以上の静脈及び混合／特定不能の血栓性イベントに関連する有害事象は、肺塞栓症〔本剤群で 12 例（3.6%）及びエベロリムス群で 1 例（0.3%）、以下同順〕及び深部静脈血栓症〔5 例（1.5%）及び 2 例（0.6%）〕であった。Grade 3 又は Grade 4 の肺塞栓症の発現割合は本剤群で 2.4%（8/331 例）、エベロリムス群で 0.3%（1/322 例）であり、本剤群の 1 例（0.3%）に発現した肺塞栓症は Grade 4 であった。また、本剤群の 1 例（0.3%）に発現した深部静脈血栓症は Grade 3 であった。エベロリムス群では Grade 3 の深部静脈血栓症はなかった。いずれの投与群でも Grade 5 の事象はなかった。

5）顎骨壊死

顎骨壊死は本剤群（331 例）及びエベロリムス群（322 例）の各 2 例（0.6%）に発現した。このうち、本剤群の 1 例は重篤（Grade 3）と判断され、エベロリムス群では 2 例とも重篤（Grade 3）と判断された。Grade 3 の顎骨壊死を発現した本剤群の 1 例は、ベースライン時に前治療に起因する Grade 2 の顎骨壊死を合併症として有しており、試験期間中に併用薬としてデノスマブの投与を受けていた。また、Grade 2 と判断された本剤群の 1 例はランダム化前に顎骨壊死の病歴を有していた。いずれの投与群でも Grade 4 以上の事象はなかった。

6）胃腸穿孔及び瘻孔

胃腸穿孔に関連する有害事象は本剤群（331 例）の 3 例（0.9%）及びエベロリムス群（322 例）の 2 例（0.6%）に発現した。このうち、本剤群の 2 例に発現した消化管穿孔及び小腸穿孔はいずれも Grade 3 であった。エベロリムス群の 2 例に発現した腸管穿孔及び消化管穿孔はそれぞれ Grade 4 及び Grade 5 であった。本剤群では Grade 4 以上の事象はなかった。

本剤群では腹膜炎の発現はなかったが、エベロリムス群では 1 例に Grade 4 の重篤な腹膜炎が発現し、別の 1 例に Grade 2 の重篤な細菌性腹膜炎が発現した。

瘻孔に関連する有害事象は本剤群の 4 例（1.2%）のみに発現し、1 例（0.3%）に発現した痔瘻は Grade 3 であった。その他の事象はいずれも Grade 2 以下であった。

7）出血性イベント

本剤群（331 例）又はエベロリムス群（322 例）のいずれかで発現割合が 2%以上の出血性イベントに関連する有害事象は鼻出血〔本剤群で 12 例（3.6%）及びエベロリムス群で 46 例（14%）、以下同順〕及び直腸出血〔8 例（2.4%）及び 1 例（0.3%）〕であった。Grade 3 以上の出血性イベントは本剤群の 6 例（1.8%）及びエベロリムス群の 4 例（1.2%）に発現したが、いずれの事象も各投与群で 1 例のみの発現であった。Grade 3 又は Grade 4 の事象は、本剤群で脳血腫、胃出血、潰瘍性出血、出血性関節症及び出血性貧血であり、エベロリムス群で胃出血、上部消化管出血、腎出血及び脳出血（MedDRA に基づく読み替えを行っていない）であった。本剤群で発現した出血性関節症及び出血性貧血は Grade 4 であった。本剤群の 2 例（0.6%）に 2 件の Grade 5 の出血性イベントが発現した。1 件は外方増殖性の頭蓋骨転移に起因する硬膜外血腫であり、本剤の最終投与 31 日後以降に発現した。別の 1 件は処置後出血であり、末梢性虚血に対する外科的治療時の凝固予防を目的としたヘパリンの投与後に発現した。エベロリムス群では Grade 5 の事象はなかった。

8）創傷治癒合併症

創傷治癒合併症に関連する有害事象のうち、本剤群では Grade 3 又は Grade 4 の事象はなかった。エベロリムス群では 322 例中 1 例（0.3%）に Grade 3 又は Grade 4 の創傷感染が発現した。いずれの投与群でも Grade 5 の事象はなかった。

9）感染症及び寄生虫症

感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は本剤群で 42%（138/331 例）、エベロリムス群で 46%（149/322 例）であった。いずれかの投与群で発現割合が 1%以上であった Grade 3 又

は Grade 4 の有害事象は肺炎〔本剤群で 5 例（1.5%）及びエベロリムス群で 12 例（3.7%）〕のみであった。Grade 5 の事象として、本剤群で肺炎及び尿路性敗血症、エベロリムス群でアスペルギルス感染及び肺炎が発現した。

いずれの投与群でも膿瘍の発現割合は低かった。Grade 3 の事象として、本剤群で腹部膿瘍及び肛門膿瘍〔各 2 例（0.6%）〕、エベロリムス群で頚部膿瘍及び歯周膿瘍〔各 1 例（0.3%）〕が発現した。なお、エベロリムス群で発現した歯周膿瘍は、MedDRA に基づく読み替えを行っていない。

10）呼吸障害

呼吸器、胸郭および縦隔障害（SOC）の発現割合は本剤群で 55%（183/331 例）、エベロリムス群で 66%（213/322 例）であった。本剤群で発現割合が 1%以上の Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は呼吸困難〔10 例（3.0%）〕、胸水〔9 例（2.7%）〕及び肺塞栓症〔8 例（2.4%）〕であった。エベロリムス群で発現割合が 1%以上の Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は呼吸困難〔14 例（4.3%）〕、胸水及び肺臓炎〔各 6 例（1.9%）〕であった。本剤群では Grade 5 の事象はなかった。エベロリムス群では 6 例（1.9%）に Grade 5 の事象が発現し、その内訳は誤嚥性肺炎が 3 例（0.9%）、胸水症が 2 例（0.6%）、呼吸不全が 1 例（0.3%）であった。

11）代謝障害及び電解質障害

代謝および栄養障害（SOC）の発現割合は本剤群で 66%（219/331 例）、エベロリムス群で 64%（206/322 例）であった。本剤群で発現割合が 1%以上の Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は低マグネシウム血症〔16 例（4.8%）〕、低カリウム血症〔15 例（4.5%）〕、低ナトリウム血症〔13 例（3.9%）〕、低リン酸血症〔12 例（3.6%）〕、食欲減退〔9 例（2.7%）〕、低カルシウム血症〔6 例（1.8%）〕、高カリウム血症及び高トリグリセリド血症〔各 4 例（1.2%）〕であった。エベロリムス群で発現割合が 1%以上の Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は高血糖〔16 例（5.0%）〕、高トリグリセリド血症〔9 例（2.8%）〕、低ナトリウム血症及び低リン酸血症〔各 8 例（2.5%）〕、脱水〔7 例（2.2%）〕、高カルシウム血症、高カリウム血症及び低カリウム血症〔各 6 例（1.9%）〕であった。いずれの投与群でも Grade 5 の事象はなかった。

（9）臨床検査

以下に最終解析時の結果を示した。

1）血液学的検査

主な血液学的検査値異常（異常が認められた被験者の割合が 40%以上）は、本剤群（331 例）でヘモグロビン減少〔41%（135 例）〕、エベロリムス群（322 例）でヘモグロビン減少〔73%（235 例）〕及びリンパ球数減少〔40%（129 例）〕であった。いずれの投与群でも、大部分の臨床検査値異常は Grade 1 又は Grade 2 であった。

主な Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値異常（異常が認められた被験者の割合が 5%以上）は、両投与群ともリンパ球数減少〔本剤群で 11%（38 例）及びエベロリムス群で 12%（38 例）〕及びヘモグロビン減少〔それぞれ 6.3%（21 例）及び 19%（60 例）〕であった。

2）血液生化学検査

主な血液生化学検査値異常（異常が認められた被験者の割合が 40%以上）は、本剤群（331 例）で AST 増加〔74%（246 例）〕、ALT 増加〔70%（232 例）〕、クレアチニン増加〔59%（195 例）〕、トリグリセリド増加〔57%（188 例）〕、リン酸塩減少〔51%（170 例）〕、アルブミン減少〔46%（153 例）〕、ALP 増加〔40%（132 例）〕及びグルコース増加〔40%（131 例）〕であった。エベロリムス群（322 例）では、トリグリセリド増加〔74%（238 例）〕、クレアチニン増加〔72%（233 例）〕、グルコース増加〔60%（193 例）〕、GGT 増加〔47%（152 例）〕及び AST 増加〔41%（133 例）〕であった。いずれの投与群でも、大部分の臨床検査値異常は Grade 1 又は Grade 2 であった。

主な Grade 3 又は Grade 4 の血液生化学検査値異常（異常が認められた被験者の割合が 5%以上）は、本剤群でナトリウム減少〔12%（39 例）〕、リン酸塩減少〔9.7%（32 例）〕、マグネシウム減少〔8.2%（27 例）〕、GGT 増加及びカリウム減少〔各 6.0%（20 例）〕、リパーゼ増加〔5.1%（17 例）〕であった。エベロリムス群では、トリグリセリド増加〔13%（42 例）〕、GGT 増加〔9.6%（31 例）〕、グルコース増加〔9. 3%（30 例）〕、ナトリウム減少〔6.8%（22 例）〕及びリン酸塩減少〔5.3%（17 例）〕であった。

臨床検査値が薬物性肝障害の基準である Hy’s Law に合致した被験者は、いずれの投与群でもいなかった。

（10）バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

以下に最終解析時の結果を示した。

治験薬投与後にベースラインから体重が 10%以上減少した被験者の割合は、本剤群で 54%（179/331 例）、エベロリムス群で 23%（75/322 例）であった。これは消化器関連の有害事象の発現割合がエベロリムス群と比較して本剤群で高かったことによるものと考えられた。

中央判定機関によるレビュー結果では、治験薬投与後に QTcF の平均値が 500 msec を超えた被験者はいずれの投与群でもみられなかった。また、トルサード ド ポアント及び突然死は、いずれの投与群でも報告されなかった。

2.7.6.12.3 結論

主要評価項目である PFS について、エベロリムス群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められた。主要な副次評価項目である OS 及び ORR についても、エベロリムス群と比較して統計学的に有意な結果が得られた。また、本剤群で認められた有害事象は支持療法及び用量調整によって管理可能な範囲であり、有害事象全体の発現割合はエベロリムス群と同程度であった。

本試験の有効性及び安全性の結果から、標準治療であるエベロリムスと比較して、本剤による治療は VEGFR-TKI による治療後に増悪した転移を有する進行 RCC 患者に対し、良好なベネフィット／リスクプロファイルをもたらすことが示された。

2.7.6.13 海外第 2 相試験（A031203 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

治験の標題

Randomized Phase II Study Comparing Cabozantinib (NSC #761968 and IND #116059) with Commercially Supplied Sunitinib in Subjects with Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma

治験実施医療機関

77 施設（米国）

公表文献

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.

試験期間

2013 年 7 月 ■ 日（最初の被験者の登録日）～2017 年 1 月 13 日（OS の解析のデータカットオフ日）

試験の種類

第 2 相試験

2.7.6.13.1 試験方法

2.7.6.13.1.1 試験の目的

［主目的］

・全身治療歴のない腎細胞癌（RCC）患者を対象に、カボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）を投与したときの PFS に及ぼす効果をスニチニブと比較して評価する。

［副目的］

・全身治療歴のない RCC 患者を対象に、本剤を投与したときの奏効率に及ぼす効果をスニチニブと比較して評価する。

・全身治療歴のない RCC 患者を対象に、本剤を投与したときの OS に及ぼす効果をスニチニブと比較して評価する。

［探索的目的］

・全身治療歴のない RCC 患者を対象に、免疫組織化学法による MET 発現レベル（陽性／陰性）と PFS の関連について評価する。

2.7.6.13.1.2 試験デザイン

本試験は、全身治療歴のない、局所進行性又は転移を有する RCC 患者を対象とした本剤とスニチニブの有効性を比較する第 2 相ランダム化非盲検実薬対照試験である。主要評価項目

は PFS とした。本試験は、登録／ランダム化期、治験薬投与期及び追跡調査期から構成された。

なお、本試験は、NCI がん治療評価プログラム（CTEP）主導で The Alliance for Clinical Trials in Oncology（Alliance）により、主要評価項目を医師判定による PFS として実施され、Journal of Clinical Oncology に結果が報告されている。本試験は承認申請を目的として実施されていなかったが、良好な結果が得られたため、FDA との医薬品申請前相談の結果を踏まえて、本剤の製造者である Exelixis 社は独立画像評価委員会（IRC）判定による PFS 及び ORR の解析を実施することとし、IRC による盲検下での放射線画像判定をレトロスペクティブに実施し、再解析を行った本試験結果を承認申請に用いた。本 2.7.6.13 項では、特段の記載がない限り、Exelixis 社による再解析結果を示した。

登録／ランダム化期で被験者の適格性を確認し、適格基準を満たした被験者を 1 : 1 の比で本剤 60 mg 1 日 1 回投与（連日投与）又はスニチニブ 50 mg を 1 日 1 回投与（4 週間投与後 2 週間休薬の 6 週間サイクル）のいずれかにランダムに割り付け、非盲検下で投与した。割付因子は、ベースライン時の骨転移（有無）及び International Metastatic RCC Database Consortium（IMDC）リスク分類〔中リスク（1 又は 2 項目）又は高リスク（3 項目以上）〕とした。

治験薬の投与は、進行（PD）若しくは治療不耐容が認められるまで、又は被験者が同意を撤回するまで継続した。腫瘍評価は 2 サイクル（12 週間）ごとに実施し、治験薬投与中止後も、PD が確認されるまで又は登録／ランダム化から 5 年後までのいずれか早い方まで継続した。PD 後は、6 ヵ月ごとに被験者を追跡して生存状況及び二次性悪性腫瘍を調査することとし、被験者が死亡するまで又は登録／ランダム化から 5 年後までのいずれか早い方まで調査を継続した。

腫瘍評価は、放射線画像診断で RECIST version 1.1（RECIST 1.1）に基づいて治験責任医師又は治験分担医師が実施した（医師判定）。また、医師判定に加えて、承認申請のために、盲検下での IRC による腫瘍評価（IRC 判定）をレトロスペクティブに実施した。

注：本 2.7.6.13 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。

2.7.6.13.1.3 対象及び組入れ基準

［適格基準］

以下の基準をすべて満たす患者を登録対象とした。

1. 疾病の診断

1.1. 組織学的診断：組織学的に淡明細胞を含む RCC と診断された患者。転移性病変の組織学的所見は問わない。

1.2. 局所進行性（根治的外科手術又は放射線療法を適用できない疾病と定義）RCC 患者又は転移を有する RCC 患者（米国対がん合同委員会の病期分類によるステージ IV の RCC に相当）。

1.3. IMDC リスク分類で中リスク（1 又は 2 項目）又は高リスク（3 項目以上）の患者。以下の 6 項目のうち 1 つ以上に該当すること。

- RCC と診断されてから本試験での治験薬投与開始まで 1 年未満。
- ヘモグロビンが LLN 未満。

○ 補正カルシウムが ULN 超。
○ Karnofsky Performance Status（KPS）のスコアが 80%未満。
○ 好中球数が ULN 超。
○ 血小板数が ULN 超。

1.4. 放射線画像診断で空洞性肺病変が確認されていないこと。
1.5. 下大静脈又は上大静脈に浸潤する腫瘍がないこと。
1.6. 登録／ランダム化前 28 日以内に消化管に浸潤する腫瘍又は気管・気管支内腫瘍が確認されていないこと。

2. 前治療
2.1. RCC に対する全身抗がん治療歴がないこと（ビスフォスフォネート製剤やデノスマブなどの支持療法は可）。
2.2. 登録／ランダム化前 6 週以内に大手術若しくは重大な外傷を受けていないこと、又はこのような手術などによる創傷が完全に治癒していること（腎摘出術を受けた患者は、創傷治癒合併症がなければ、術後 4 週間で登録可）。
2.3. 放射線療法
○ 脳、胸腔、腹部又は骨盤への放射線療法は、登録／ランダム化の 90 日以上前までに完了していること。
○ 骨への放射線療法は、登録／ランダム化の 14 日以上前までに完了していること。
○ その他の部位への放射線療法は、登録／ランダム化の 28 日以上前までに完了していること。
いかなる部位でも、放射線による治療歴のある患者は、放射線療法から完全に回復しており、合併症が持続していないこと。
2.4. 強力な CYP3A4 誘導剤又は阻害剤による長期併用療法を受けていないこと。登録／ランダム化前 12 日以内に強力な CYP3A4 誘導剤の投与を受けていないこと、また、登録／ランダム化前 7 日以内に強力な CYP3A4 阻害剤の投与を受けていないこと。

3. 測定可能病変
3.1. RECIST 1.1 に基づいて測定可能病変を有する患者。測定可能病変とは、少なくとも 1 次元で正確に測定でき（最長径が記録されること）、従来の検査法で 2 cm 以上又はスパイラル CT で 1 cm 以上の病変を指す。

4. 現病歴／既往歴
4.1. 活動性の脳転移を有さない患者。脳転移が既治療で登録／ランダム化前の少なくとも 3 ヵ月間は安定した状態であれば登録可。ベースライン時に脳 MRI 又は CT を実施すること。
4.2. 登録／ランダム化前 28 日以内に介入を要する治癒していない重篤な外傷、潰瘍又は骨折がないこと。
4.3. 登録／ランダム化前 6 ヵ月以内に動脈血栓性イベント（一過性脳虚血発作、脳血管発作、末梢動脈血栓症、不安定狭心症、登録／ランダム化前 6 ヵ月以内に外科的・医学的介入を要する狭心症、心筋梗塞など）を発現していないこと。臨床的に問題となる末梢動脈疾患（間欠性跛行を認める）、重大な血管系疾患（大動脈瘤、大動脈解離の既往）又は他の動脈血栓性イベントを有している患者は不適格。

4.4. 登録／ランダム化前 6 ヵ月以内に、肺塞栓症又は未治療の深部静脈血栓症の既往がない患者。
○ 直近の深部静脈血栓症に対して、低分子量ヘパリンを用いた抗凝固療法による治療を 6 週間以上受けた患者は可。
○ 治療用ワルファリン（2 mg/日超）の投与を受けている患者は不適格。

4.5. コントロール不良の高血圧（収縮期血圧 150 mmHg 以上及び／又は拡張期血圧 90 mmHg 以上）を有する患者、又は高血圧クリーゼ若しくは高血圧性脳症の既往を有する患者は不適格。

4.6. ニューヨーク心臓協会分類でクラス II 以上のうっ血性心不全を有さない患者。

4.7. 心エコー又はマルチゲート収集法で駆出率が 50%超の患者。

4.8. 登録／ランダム化前 28 日以内に QTcF が 500 msec 超でなかった患者。
注：最初の QTcF が 500 msec 超であった場合、追加の心電図検査を 2 回実施する。1 回目と 2 回目の追加検査の間隔は 3 分以上とする。3 回の心電図検査の QTcF の平均値が 500 msec 以下の場合は登録可とする。

4.9. 先天性 QT 延長症候群の既往がない患者。

4.10. 登録／ランダム化前 6 ヵ月以内に不安定不整脈を発現していない患者。

4.11. 以下のいずれの所見も認められない患者：
a) 登録／ランダム化前 6 ヵ月以内に認められた臨床的に問題となる消化管出血
b) 登録／ランダム化前 3 ヵ月以内に認められた 2.5 mL 以上の喀血
c) 登録／ランダム化前 3 ヵ月以内に認められた肺出血を示すその他の兆候

4.12. 登録／ランダム化前 6 ヵ月以内に腹部の瘻孔、消化管穿孔、腹腔内膿瘍、腸閉塞又は胃流出路閉塞が認められていない患者、かつ登録／ランダム化前に完全に治癒／回復していること。
登録／ランダム化前3ヵ月以内に経皮的内視鏡下胃瘻造設術チューブを挿入していないこと。

4.13. 登録／ランダム化前28日以内に活動性の消化性潰瘍性疾患を発現していない患者。

4.14. 登録／ランダム化前28日以内に炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎及びクローン病など）、憩室炎、胆嚢炎、症候性の胆管炎又は虫垂炎を発現していない患者。

4.15. 登録／ランダム化前 28 日以内に吸収不良症候群を発現していない患者。

4.16. 非代償性甲状腺機能低下症を発現していない患者。治療中の甲状腺機能低下症患者の場合は、甲状腺刺激ホルモン（TSH）値が正常範囲内であること。

4.17. 放射線画像診断又は臨床診断で膵炎が確認されていないこと。

4.18. 臓器移植の既往がない患者。

4.19. 登録／ランダム化前 28 日以内に全身治療を要する活動性の感染症を発現していない患者。

5. 妊娠／授乳
○ 妊娠中又は授乳中の女性は不適格。
○ 妊娠可能な女性の場合、登録／ランダム化前 16 日以内に実施する血清又は尿検体による妊娠検査が陰性であること。

6. 年齢及び PS

6.1. 18 歳以上の患者。
6.2. ECOG PS が 0～2 の患者。
7. 保存組織検体
保存組織検体を提供できる患者。ただし、探索的研究への参加は任意。
8. 初回の検査値が以下のとおりであること。
○ 好中球絶対数が 1,500/μL 以上。
○ 血小板数が 100,000/μL 以上。
○ ヘモグロビンが 9 g/dL 以上（スクリーニング評価前 7 日以内の輸血は不可）。
○ 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下。
○ AST 及び ALT が ULN の 2.5 倍以下。
○ アルブミンが 2.8 g/dL 以上。
○ 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下、又はクレアチニンクリアランス算出値が 30 mL/min 以上。
○ 尿蛋白／クレアチニン比（UPCR）が 1.0 未満（UPCR が 1 以上の場合、24 時間蓄尿による尿蛋白検査で尿蛋白が 1 g 未満）。
○ 全血清カルシウムが 12 mg/dL 未満。
○ INR が ULN の 1.2 倍以下（抗凝固療法を受けている場合は、INR が安定しており推奨範囲内であること）。
○ TSH 値が正常範囲内（甲状腺ホルモンの補充を受けている患者のみ）。

2.7.6.13.1.4 計画被験者数

150 例

［設定根拠］

本試験は、140 例の被験者を 1：1 の比で本剤又はスニチニブのいずれかの治療レジメンに割り付けるデザインとした。

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

2.7.6.13.1.5 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）、対照薬としてスニチニブの 3 種のカプセル剤（12.5 mg カプセル、25 mg カプセル、50 mg カプセル）を使用した。

本剤 60 mg 1 日 1 回経口投与（連日投与）又はスニチニブ 50 mg を 1 日 1 回経口投与（6 週間サイクルで 4 週間投与後 2 週間休薬）した。

登録／ランダム化後 14 日以内に治験薬の投与を開始し、PD 又は許容できない毒性が認められない限り、開始用量（本剤 60 mg/日、スニチニブ 50 mg/日）を維持することとした。許容できない毒性が認められた場合は、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。PD 若しくは治療不耐容が認められるまで、又は被験者が同意を撤回するまで投与を継続した。

2.7.6.13.1.6 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 PFS

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

［副次評価項目］

· OS

○ OS は、ランダム化から死亡（死因を問わない）までの期間と定義される。

· RECIST 1.1 に基づく 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

○ 奏効期間は、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 RECIST 1.1 に基づき PD と判定されるまでの期間と定義される。

2.7.6.13.1.7 統計手法

［解析対象集団］

本試験では、ITT population（ランダム化されたすべての被験者）を対象にすべての有効性の解析を行った。また、Safety population（治験薬の投与を受けたすべての被験者）を対象にすべての安全性の解析を行った。

［有効性］

主要評価項目である PFS について、層別ログランク検定（両側）により本剤群とスニチニブ群の PFS を比較した。層別因子にはランダム化に用いた割付因子と同じ因子を用いた。Kaplan-Meier 法を用いて各投与群の PFS（中央値）及び 95%CI を推定した。ランダム化と同じ割付因子を用いた Cox 回帰モデル及び層化調整しない Cox 回帰モデルによる解析を行い、ハザード比及び 95%CI を推定した。

PFS 解析では、Alliance が規定した打ち切りの定義（Alliance による打ち切りの定義）を用いて解析を行った。また、治験実施計画書規定外の全身抗がん治療及び腫瘍未評価（欠測）を打ち切り項目に追加した FDA が推奨する打ち切りの定義（FDA による打ち切りの定義）を用いた解析も行った。さらに、上述の解析と異なる PFS イベントや打ち切りの定義に基づいた補足的な解析及び感度分析も実施した。

PFS の解析に用いた PFS イベント及び打ち切りの定義を表 2.7.6.13-1（医師判定）及び表 2.7.6.13-2（IRC 判定）に、情報のある打ち切りの可能性がある打ち切りに対する感度分析を表 2.7.6.13-3 に示した。

PFS 解析のデータカットオフ日は、123 件の PFS イベントが発生した時点とした。ただし、適用する PFS イベント（医師判定又は IRC 判定）や打ち切りの定義（Alliance による打ち切りの定義又は FDA による打ち切りの定義）によって PFS イベントが 123 件に満たない場合は、放射線画像データの最終回収日である 2016 年 9 月 15 日をデータカットオフ日とした。

副次評価項目の解析では多重性の調整は行わなかった。OS 解析には、PFS 解析と同一の統計手法を用いた。ORR 解析では、ベースライン後の腫瘍評価の結果がない被験者は non-responder としてカウントした。Fisher の正確確率検定（両側）により、本剤群とスニチニブ群の ORR を比較した。また、Cochran-Mantel-Haenszel 法で、ランダム化に用いた割付因子を調整した。奏効期間についても、PFS 解析に用いた同一の統計手法を用いて解析を行った（Kaplan-Meier 法、ログランク検定、Cox 回帰）。

表 2.7.6.13-1　医師判定による PFS の解析に用いた PFS イベント及び打ち切りの定義

Purpose	Investigator-documented PD		Investigator-Claims		Uniform Dates		Investigator-documented PD		Investigator-Claims		Uniform Dates	
Radiographic PD	Per Investigator		Per Investigator		Per Investigator		Per Investigator		Per Investigator		Per Investigator	
Censoring Rules	FDA-recommended		FDA-recommended		FDA-recommended		Alliance		Alliance		Alliance	
Population	ITT		ITT		ITT		ITT		ITT		ITT	
Analysis Cutoff	B: Date of 123rd event per Inv assessment and FDA censoring rules*		B: Date of 123rd event per Inv assessment and FDA censoring rules*		B: Date of 123rd event per Inv assessment and FDA censoring rules*		A: Date of 123rd event per Inv assessment and Alliance censoring rules		A: Date of 123rd event per Inv assessment and Alliance censoring rules		A: Date of 123rd event per Inv assessment and Alliance censoring rules*	
Condition	Outcome	Date of Outcome	Outcome	Date of Outcome	Outcome	Date of Outcome	Outcome	Date of Outcome	Outcome	Date of Outcome	Outcome	Date of Outcome
No baseline ATA	Censored	Date of Random-ization	Censored	Date of Random-ization	Censored	Date of Random-ization	Censored	Date of Random-ization	Censored	Date of Random-ization	NA	NA
Clinical Deterioration	NA	NA	Event	Date of Clinical Deterioration	NA	NA	NA	NA	Event	Date of Clinical Deterioration	NA	NA
sNPACT	Censored	Date of last ATA on or before sNPACT	Event	Date of sNPACT	Censored	Date of last ATA on or before sNPACT	NA	NA	Event	Date of sNPACT	NA	NA
Radiographic PD	Event	Date of PD	Event	Date of PD	Event	Date of scheduled visit (or next scheduled visit if between visits)	Event	Date of PD	Event	Date of PD	Event	Date of scheduled visit (or next scheduled visit if between visits)

表 2.7.6.13-1　医師判定による PFS の解析に用いた PFS イベント及び打ち切りの定義（続き）

Purpose	Investigator-documented PD		Investigator-Claims		Uniform Dates		Investigator-documented PD		Investigator-Claims		Uniform Dates	
Radiographic PD	Per Investigator		Per Investigator		Per Investigator		Per Investigator		Per Investigator		Per Investigator	
Censoring Rules	FDA-recommended		FDA-recommended		FDA-recommended		Alliance		Alliance		Alliance	
Population	ITT		ITT		ITT		ITT		ITT		ITT	
Analysis Cutoff	B: Date of 123rd event per Inv assessment and FDA censoring rules*		B: Date of 123rd event per Inv assessment and FDA censoring rules*		B: Date of 123rd event per Inv assessment and FDA censoring rules*		A: Date of 123rd event per Inv assessment and Alliance censoring rules		A: Date of 123rd event per Inv assessment and Alliance censoring rules		A: Date of 123rd event per Inv assessment and Alliance censoring rules*	
Condition	Outcome	Date of Outcome	Outcome	Date of Outcome	Outcome	Date of Outcome	Outcome	Date of Outcome	Outcome	Date of Outcome	Outcome	Date of Outcome
Death	Event	Date of Death	Event	Date of Death	Event	Date of Death	Event	Date of Death	Event	Date of Death	Event	Date of Death
≥2 consecutive missing scheduled ATA+ immediately prior to PD or death	Censored	Date of last ATA before missing visits	Censored	Date of last ATA before missing visits	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
None of the above	Censored	Date of last ATA	Censored	Date of last ATA	Censored	Date of last ATA	Censored	Date of last assess-ment	Censored	Date of last assess-ment	Censored	Date of last assess-ment

Abbreviations: ATA=adequate tumor assessment; FDA=Food and Drug Administration; Inv=investigator; ITT=intent-to-treat; NA=not applicable; PD=progressive disease; PFS=progression-free survival; sNPACT=systemic non-protocol anticancer therapy.

+ Operationally defined as an interval of 178 days without an adequate assessment.

* If 123 events were not observed under these rules, all data in the database extract were included in the analysis (ie, the date of the database extract was used as the analysis cutoff date).

Source: 総括報告書　Table 7

表 2.7.6.13-2　IRC 判定による PFS の解析に用いた PFS イベント及び打ち切りの定義

Purpose	IRC-documented PD		Uniform Dates		IRC-documented PD		Uniform Dates	
Radiographic PD per	IRC		IRC		IRC		IRC	
Censoring Rules	FDA-recommended		FDA-recommended		Alliance		Alliance	
Population	ITT		ITT		ITT		ITT	
Analysis Cutoff	D: Date of 123rd event per IRC assessment and FDA censoring rules*		D: Date of 123rd event per IRC assessment and FDA censoring rules*		C: Date of 123rd event per IRC assessment and Alliance censoring rules*		C: Date of 123rd event per IRC assessment and Alliance censoring rules*	
Condition	Outcome	Date of Outcome	Outcome	Date of Outcome	Outcome	Date of Outcome	Outcome	Date of Outcome
No baseline ATA	Censored	Date of Randomization	Censored	Date of Randomization	Censored	Date of Randomization	Censored	Date of Randomization
Clinical Deterioration	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
sNPACT	Censored	Date of last ATA on or before sNPACT	Censored	Date of last ATA on or before sNPACT	NA	NA	NA	NA
Radiographic PD	Event	Date of PD	Event	Date of scheduled visit (or next scheduled visit if between visits)	Event	Date of PD	Event	Date of scheduled visit (or next scheduled visit if between visits)
Death	Event	Date of Death	Event	Date of Death	Event	Date of Death	Event	Date of Death
≥2 consecutive missing scheduled ATA+ immediately prior to PD or death	Censored	Date of last ATA before missing visits	Censored	Date of last ATA before missing visits	NA	NA	NA	NA
None of the above	Censored	Date of last ATA	Censored	Date of last ATA	Censored	Date of last assessment	Censored	Date of last assessment

Abbreviations: ATA=adequate tumor assessment; FDA=Food and Drug Administration; IRC=Independent Radiology Committee; ITT=intent-to-treat; NA=not applicable; PD=progressive disease; PFS=progression-free survival; sNPACT=systemic non-protocol anticancer therapy.

+ Operationally defined as an interval of 178 days without an adequate assessment.

* If 123 events were not observed under these rules, all data in the database extract were included in the analysis (ie, the date of the database extract was used as the analysis cutoff date).

Source: 総括報告書　Table 6

表 2.7.6.13-3　情報のある打ち切りの可能性がある打ち切りに対する感度分析

Censoring category for subjects censored using FDA-recommended rules	Selected censored subjects reclassified as events as shown below							
	Scheme 1		Scheme 2		Scheme 3		Scheme 4	
	Cabozantinib	Sunitinib	Cabozantinib	Sunitinib	Cabozantinib	Sunitinib	Cabozantinib	Sunitinib
Radiographic assessment ongoing at data cutoff without rPD or sNPACT (non-informative)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Discontinued treatment for reasons other than rPD and no sNPACT	At date of last ATA or randomization date	At date of last ATA or randomization date	At date of last ATA or randomization date	At date of last ATA or randomization date	At date of last ATA or randomization date	NA	At date of last ATA or randomization date	NA
sNPACT prior to rPD	NA	NA	At date of first sNPACT	At date of first sNPACT	NA	NA	At date of first sNPACT	NA

Abbreviations: ATA=adequate tumor assessment; NA=not applicable; rPD=radiographic progressive disease; sNPACT=systemic non-protocol anticancer therapy.
Source: 総括報告書　Table 8

［安全性］

投与群ごとに治験薬（本剤又はスニチニブ）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。用量調整の日時及びその理由（用量調整に至った有害事象など）に関する情報は収集されなかった。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。有害事象に対する治験薬の処置、転帰、発現日及び消失日に関する情報は収集されなかった。本試験では、臨床検査、バイタルサイン測定、身体検査及び心電図検査を定期的に実施したが、その結果は臨床データベースに記録しなかった。臨床的に問題となる所見及び治験実施計画書に規定した有害事象に関連する臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び心電図の異常は、有害事象として報告した。

なお、本試験では、予測される有害事象として、以下の 11 の有害事象を定義し、ベースライン時及び治験薬の投与サイクル（6 週間）ごとに発現の有無及び重症度を収集した：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、下痢、心電図 QT 延長、疲労、高血圧、膵炎、好中球数減少、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び血小板数減少。安全性の解析では、これらの有害事象を「治験実施計画書に規定した有害事象〔solicited adverse events (AEs)〕」として、自発的な報告によって収集したその他の有害事象（unsolicited AEs）とは区別して集計した。Grade 3 以上の有害事象はすべて記録することとしたが、Grade 2 以下の unsolicited AEs については、治験薬との因果関係が否定できない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のみ記録を必須とした。

2.7.6.13.2 試験成績

本試験の有効性の主要評価項目及び副次評価項目について、Alliance による解析及び Exelixis 社による再解析に用いたデータカットオフ日を表 2.7.6.13-4 に示した。

本試験は Alliance によって実施され、123 件の PFS イベントが発生した時点（データカットオフ日：2016 年 4 月 11 日）で PFS 解析〔Alliance による打ち切りの定義を用いた、医師判定による PFS 解析〕が行われた。

Exelixis 社によるレトロスペクティブな IRC 判定及び再解析のためのデータベース抽出日は、2017 年 1 月 13 日（OS の最終評価日）であった。放射線画像及び安全性については、2016 年 9 月 15 日までのデータを回収したため、2016 年 9 月 15 日までのデータが PFS 及び ORR 評価の最新のデータであった。FDA による打ち切りの定義を用いた PFS 解析及びレトロスペクティブ IRC 判定による解析（PFS 及び ORR）に用いる PFS イベント数を最大にすることを目的として、本試験のデータカットオフ日を 2016 年 9 月 15 日とした。また、OS については、データカットオフ日を 2017 年 1 月 13 日として解析を行った。さらに、2017 年 7 月 1 日までのデータを対象とした OS の追加解析の結果も補足した。