表 2.7.6.13-4　有効性の主要評価項目及び副次評価項目のデータカットオフ日

Endpoint	Study A031203	Database cutoff dates
Primary	PFS by RECIST (The original assessment was determined by the Investigator. A retrospective determination was performed per IRC.)	Alliance: 11 April 2016 CSR: 15 September 2016
Secondary	OS	Alliance: 15 September 2016 CSR: 13 January 2017
Secondary	ORR by RECIST (The original assessment was determined by the Investigator. A retrospective determination was performed per IRC.)	Alliance: 01 August 2016 CSR: 15 September 2016

Abbreviations: CSR=clinical study report; IRC=Independent Radiology Committee; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
Source: 総括報告書　Table 9

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

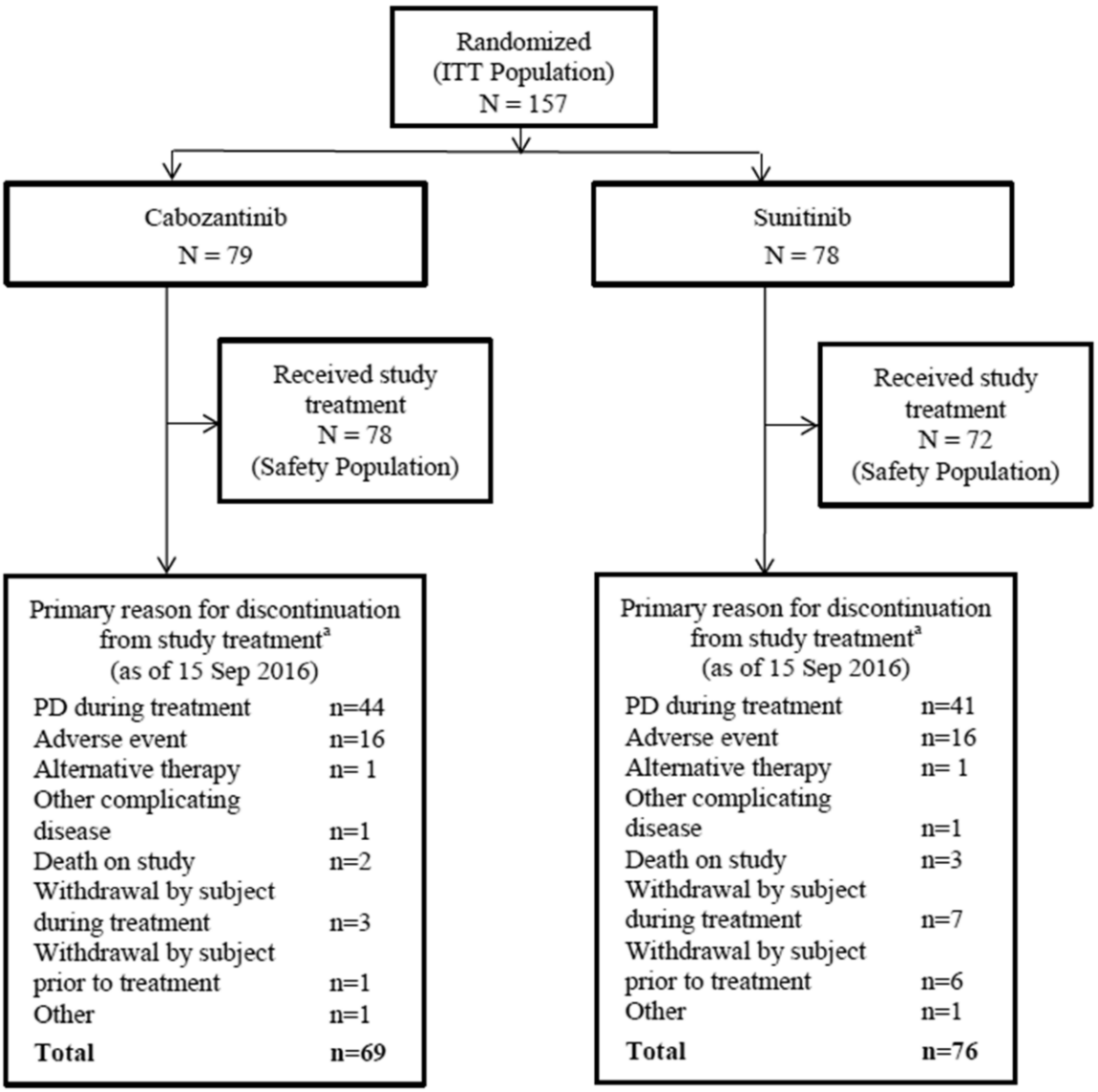
（1）被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.13-1 及び表 2.7.6.13-5 に示した。

計 157 例の被験者をランダム化し、本剤群（79 例）又はスニチニブ群（78 例）のいずれかに割り付けた。ランダム化された 157 例を ITT population とし、このうち、治験薬の投与を受けた本剤群 78 例及びスニチニブ群 72 例を Safety population とした。残りの被験者（本剤群 1 例及びスニチニブ群 6 例）は、治験薬の投与前に本試験を中止した。Safety population のすべての被験者は、割り付けられた治験薬のみの投与を受けた。

データカットオフ時点（2016 年 9 月 15 日）で治験薬の投与を継続していた被験者は、本剤群で 10 例（13%）、スニチニブ群で 2 例（3%）であった。治験薬投与中止の主な理由は病勢の進行（ITT population で本剤群 56%及びスニチニブ群 53%、以下同順）及び有害事象（20%及び 21%）であった。Safety population でも同様の結果が得られた。

図 2.7.6.13-1　被験者の内訳（データカットオフ日：2016 年 9 月 15 日）



Abbreviations: PD=progressive disease; ITT=intent-to-treat.
a Categories as collected on the case report form.
Source: 総括報告書　Figure 1

表 2.7.6.13-5　被験者の内訳（データカットオフ日：2016 年 9 月 15 日）
（ITT population 及び Safety population）

	ITT Population		Safety Population	
	Cabozantinib N=79 n (%)	Sunitinib N=78 n (%)	Cabozantinib N=78 n (%)	Sunitinib N=72 n (%)
Subjects on study treatment at data cutoff	10 (13)	2 (3)	10 (13)	2 (3)
Subjects who discontinued study treatment	69 (87)	76 (97)	68 (87)	70 (97)
Primary reason for discontinuation from study treatment:[a]				
Disease Progression (relapse during active treatment)	44 (56)	41 (53)	44 (56)	41 (57)
Adverse Event	16 (20)	16 (21)	16 (21)	16 (22)
Alternative Therapy	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Other Complicating Disease	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Death on study	2 (3)	3 (4)	2 (3)	3 (4)
Withdrawal by subject during protocol therapy	3 (4)	7 (9)	3 (4)	7 (10)
Withdrawal by subject prior to protocol therapy	1 (1)	6 (8)	0	0
Other	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Subjects in survival follow-up	40 (51)	29 (37)	40 (51)	26 (36)
Subjects lost to follow-up	0	0	0	0
Subjects who withdrew consent from all follow-up visits	1 (1)	6 (8)	0	3 (4)

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

OS のデータカットオフ時点（2017 年 1 月 13 日）の被験者の内訳は、2016 年 9 月 15 日時点での結果と同様であった。2017 年 1 月 13 日時点で、ほとんどの被験者〔ITT population で本剤群 71 例（90%）及びスニチニブ群 76 例（97%）〕が治験薬の投与を中止していた。

2.7.6.13.2.2 被験者背景

（1）人口統計学及び他の基準値の特性

ITT population での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 2.7.6.13-6 に示した。

ITT population でのベースライン時の人口統計学的特性は、投与群間で概ね同様であった。年齢の中央値は、本剤群で 63 歳、スニチニブ群で 64 歳であった。65 歳以上であった被験者の割合は各投与群で約 45%であった。男性の割合は、本剤群で 84%、スニチニブ群で 73%であった。ほとんどの被験者（各投与群で約 90%）が白人であった。IMDC リスク分類の被験者割合は、各投与群で中リスクが 81%及び高リスクが 19%であった。また、骨転移が認められた被験者の割合は、各投与群で約 36%であり、投与群間で割付因子に偏りはみられなかった。ECOG PS は、大部分の被験者（各投与群で 87%）が 0 又は 1 であり、各投与群で 13%の被験者が 2 であった。

Safety population でのベースライン時の人口統計学的特性は、ITT population と同様であった。

表 2.7.6.13-6　ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT population）

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

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

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

b Baseline bone metastases data per IxRS differ slightly from those reported by CRF (Table 13).

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

Source: 総括報告書　Table 12

（2）ベースライン時の疾患特性

ITT population でのベースライン時の疾患特性を表 2.7.6.13-7 に示した。

ITT population でのベースライン時のがん病歴は、投与群間で同様であった。原発巣の初回診断から登録／ランダム化までの期間の中央値は、各投与群で約 0.25 年であった。すべての被験者が転移病変を有していた。各投与群で 50%以上の被験者に認められた転移病変の部位

は、肺及びリンパ節であった。各投与群で約 75%の被験者が腎摘出術を受けており、約 40%が MET 高発現の被験者であった。

Safety population でのベースライン時の疾患特性は、ITT population と同様であった。

表 2.7.6.13-7　ベースライン時の疾患特性（ITT population）

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

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

a Baseline bone metastases data per CRF differ slightly from those reported by IxRS (Table 12).

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

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

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

Source: 総括報告書　Table 13

放射線療法の治療歴がある被験者は、本剤群で 79 例中 14 例（18%）、スニチニブ群で 78 例中 19 例（24%）であり、最も多かった放射線照射部位は骨であった。RCC に対する前治療について、本剤群では、全身抗がん治療歴を有する被験者はいなかった。スニチニブ群では、治験薬の投与を受けた 1 例が「前治療（特定不能）」を受けていた。また、スニチニブ群の別の 1 例が「薬物療法及び／又は免疫療法」（薬剤名の記載なし）を受けていたが、治験薬は投与されなかった。

2.7.6.13.2.3 有効性の評価

（1）主要評価項目：PFS

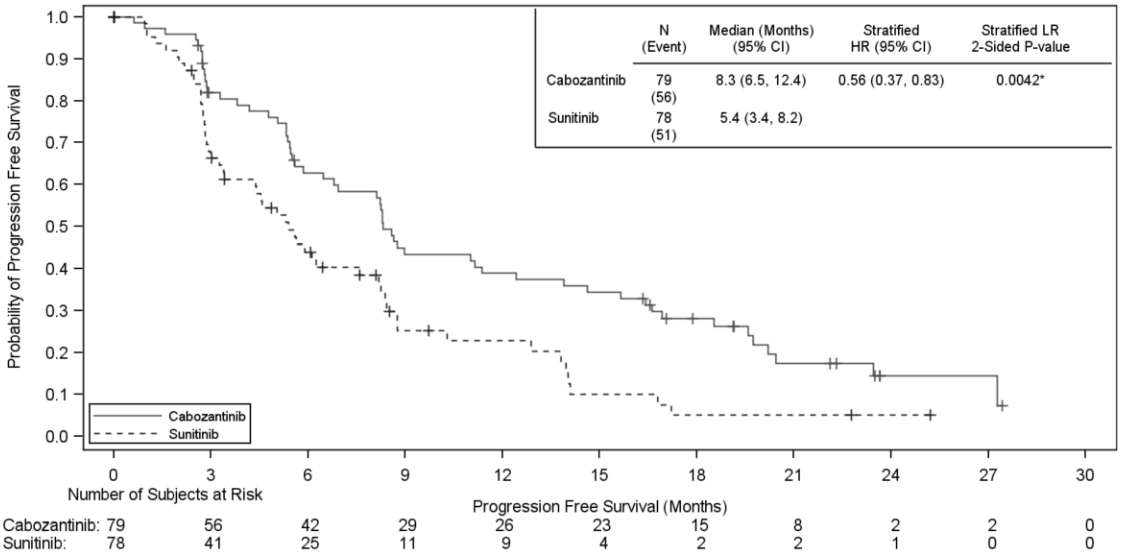
1）医師判定による PFS

FDA による打ち切りの定義を用いた、医師判定による PFS の解析結果を図 2.7.6.13-2 及び表 2.7.6.13-8 に示した。

本解析のデータカットオフ時点（2016 年 9 月 15 日）までに、107 件（本剤群 56 件、スニチニブ群 51 件）の PFS イベントが発生した。本解析の結果、スニチニブ群と比較して本剤群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。層別因子で調整したハザード比は 0.56〔95%CI：0.37～0.83、両側 p=0.0042（層別ログランク検定）〕であった。Kaplan-Meier 法により推定された PFS の中央値は本剤群で 8.3 ヵ月、スニチニブ群で 5.4 ヵ月であり、中央値の差は 2.9 ヵ月と推定された。

Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存率を推定した結果、各評価時点の無増悪生存率はスニチニブ群と比較して本剤群で高かった。12 ヵ月無増悪生存率は本剤群で 38.9%、スニチニブ群で 22.7%と推定された。

図 2.7.6.13-2　Kaplan-Meier 無増悪生存曲線
（医師判定及び FDA による打ち切りの定義を用いた解析、ITT population）



Abbreviations: CI=confidence interval; FDA=Food and Drug Administration; HR=hazard ratio; IMDC=International Metastatic RCC Database Consortium; ITT=intent-to-treat; IxRS=interactive voice/web response system; LR=log-rank.
Stratification factors per IxRS comprise IMDC risk categories (intermediate risk, poor risk) and bone metastasis (yes, no).
* Indicates 2-sided p-value <0.05.
+ Indicates a censored observation.
Source: 総括報告書　Figure 3

表 2.7.6.13-8 PFS（医師判定及び FDA による打ち切りの定義を用いた解析、ITT population）

	Cabozantinib N=79	Sunitinib N=78
Number (%) of subjects		
Censored	23 (29)	27 (35)
2 or more missed ATAs prior to event	2 (3)	1 (1)
No baseline and postbaseline ATAs	1 (1)	0
No event by last ATA	11 (14)	3 (4)
No postbaseline ATA	0	6 (8)
Systemic anticancer therapy	9 (11)	17 (22)
Event	56 (71)	51 (65)
Death	3 (4)	7 (9)
Documented progression	53 (67)	44 (56)
Duration of progression free survival (months)[a]		
Median (95%CI)	8.3 (6.5, 12.4)	5.4 (3.4, 8.2)
25th percentile, 75th percentile	5.1, 19.6	2.8, 10.3
Range	0.0+, 27.4+	0.0+, 25.2+
2-sided log-rank p-value: stratified[b]	0.0042	
Hazard ratio (95%CI); stratified[b,c]	0.56 (0.37, 0.83)	
Landmark Estimates (% of subjects event-free)		
3 months	81.9	66.3
6 months	62.8	44.0
12 months	38.9	22.7
18 months	28.0	5.1

Abbreviations: ATA=adequate tumor assessment; CI=confidence interval; FDA=Food and Drug Administration; IMDC=International Metastatic RCC Database Consortium; ITT=intent-to-treat; IxRS=interactive voice/web response system; PFS=progression-free survival.
+ Indicates a censored observation.
FDA-recommended censoring rules are described in Section 9.7.1.2.1.
a Median and percentiles are based on Kaplan-Meier survival estimates.
b Stratification factors per IxRS comprise IMDC risk categories (intermediate risk, poor risk) and bone metastasis (yes, no).
c Estimated using the Cox proportional hazard model adjusted for stratification factors per IxRS. Hazard ratio <1 indicates PFS in favor of cabozantinib.
Source: 総括報告書 Table 18

上記と異なる 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を実施した結果、いずれの解析でも同様の結果が得られ、結果の頑健性が示された。

2）IRC 判定による PFS

IRC による腫瘍評価をレトロスペクティブに実施するため、ITT population 157 例のうち 156 例の放射線画像を回収した。残りの 1 例は放射線画像の回収を拒否した被験者であった。この 1 例を除くと、データカットオフ日（2016 年 9 月 15 日）までに撮像した放射線画像の回収率は 100%であった。

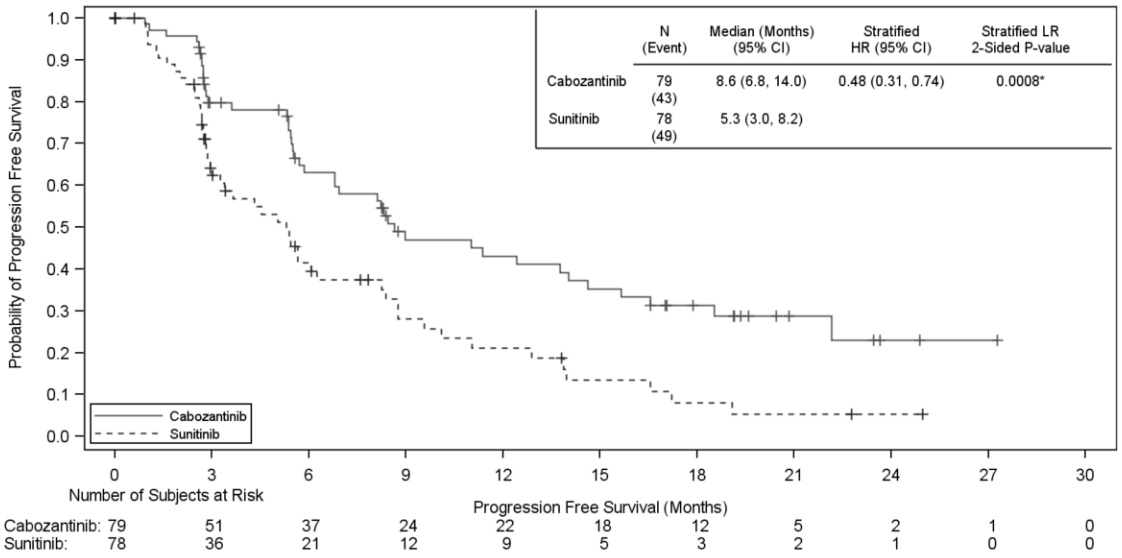
FDA による打ち切りの定義を用いた、IRC 判定による PFS の解析結果を図 2.7.6.13-3 及び表 2.7.6.13-9 に示した。

本解析のデータカットオフ時点（2016 年 9 月 15 日）までに、92 件（本剤群 43 件、スニチニブ群 49 件）の PFS イベントが発生した。本解析の結果、スニチニブ群と比較して本剤群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。層別因子で調整したハザード比は 0.48〔95%CI：0.31～0.74、両側 p=0.0008（層別ログランク検定）〕であり、PD 又は死亡のリス

クが 52%減少した。Kaplan-Meier 法により推定された PFS の中央値は本剤群で 8.6 ヵ月、スニチニブ群で 5.3 ヵ月であり、中央値の差は 3.3 ヵ月と推定された。

Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存率を推定した結果、各評価時点の無増悪生存率はスニチニブ群と比較して本剤群で高かった。12 ヵ月無増悪生存率は本剤群で 43.1%、スニチニブ群で 21.1%と推定された。

図 2.7.6.13-3　Kaplan-Meier 無増悪生存曲線
（IRC 判定及び FDA による打ち切りの定義を用いた解析、ITT population）



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

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

* Indicates 2-sided p-value <0.05.

+ Indicates a censored observation.

Source: 総括報告書　Figure 2

表 2.7.6.13-9　PFS（IRC 判定及び FDA による打ち切りの定義を用いた解析、ITT population）

	Cabozantinib N=79	Sunitinib N=78
Number (%) of subjects		
Censored	36 (46)	29 (37)
2 or more missed ATAs prior to event	5 (6)	0
No baseline and postbaseline ATAs	0	2 (3)
No event by last ATA	10 (13)	3 (4)
No postbaseline ATA	1 (1)	6 (8)
Systemic anticancer therapy	20 (25)	18 (23)
Event	43 (54)	49 (63)
Death	3 (4)	6 (8)
Documented progression	40 (51)	43 (55)
Duration of progression free survival (months)[a]		
Median (95%CI)	8.6 (6.8, 14.0)	5.3 (3.0, 8.2)
25th percentile, 75th percentile	5.4, 22.1	2.7, 10.1
Range	0.0+, 27.3+	0.0+, 25.0+
2-sided log-rank p-value: stratified[b]	0.0008	
Hazard ratio (95%CI); stratified[b,c]	0.48 (0.31, 0.74)	
Landmark Estimates (% of subjects event-free)		
3 months	79.7	64.2
6 months	63.1	41.5
12 months	43.1	21.1
18 months	31.4	8.0
21 months	28.7	5.4

Abbreviations: ATA=adequate tumor assessment; CI=confidence interval; FDA=Food and Drug Administration; IMDC=International Metastatic RCC Database Consortium; IRC=Independent Radiology Committee; ITT=intent-to-treat; IxRS=interactive voice/web response system; PFS=progression-free survival.

+ Indicates a censored observation.

FDA-recommended censoring rules are described in Section 9.7.1.2.1.

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

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

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

Source: 総括報告書　Table 15

上記と異なる 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を実施した結果、いずれの解析でも同様の結果が得られ、結果の頑健性が示された。

（2）副次評価項目

1）OS

データカットオフ時点（2017 年 1 月 13 日）の死亡イベント数は計 83 件であり、スニチニブ群（45 件）と比較して本剤群（38 件）で少なかった。OS の追跡調査期間の中央値は 28.9 ヵ月であった。なお、本試験では、生存状況について頻回かつ体系的な調査は行わず、データカットオフ時点までに入手できたデータのみを用いて確認した。

OS の解析結果（データカットオフ日：2017 年 1 月 13 日）を図 2.7.6.13-4 及び表 2.7.6.13-10 に示した。

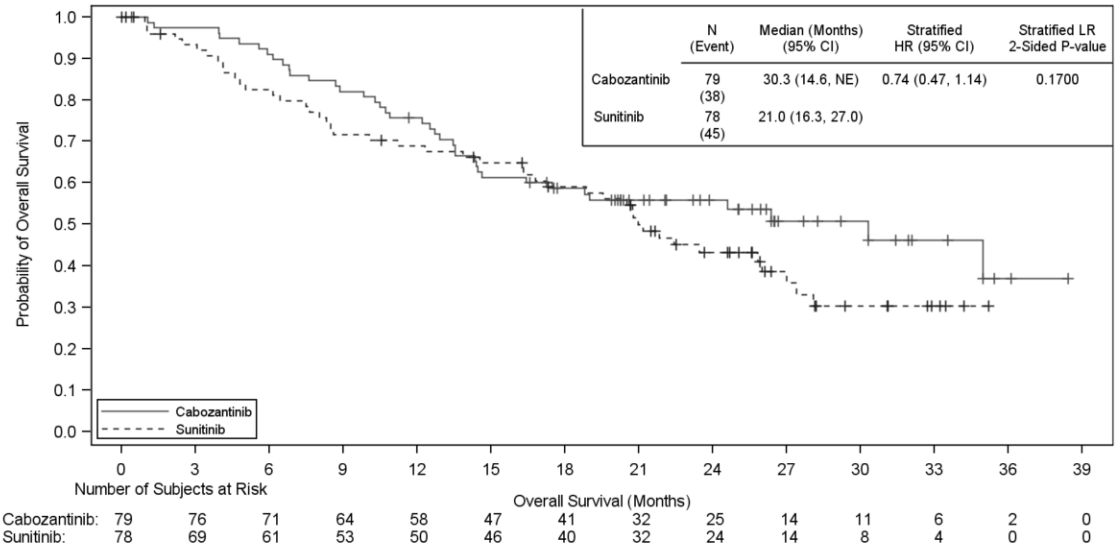
Kaplan-Meier 法により推定された OS の中央値は本剤群で 30.3 ヵ月、スニチニブ群で 21.0 ヵ月であり、中央値の差は 9.3 ヵ月と推定された。ただし、データが不完全であるため、OS

の中央値付近で打ち切りが著明に多くみられたことから、本結果は慎重に解釈すべきである。層別因子で調整したハザード比は 0.74〔95%CI：0.47～1.14、両側 p=0.1700（層別ログランク検定）〕であった。

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

また、追加解析時点（データカットオフ日：2017 年 7 月 1 日）でも、同様の結果が得られた〔ハザード比 0.80（95%CI：0.53～1.21）〕。

図 2.7.6.13-4　Kaplan-Meier 生存曲線（ITT population）



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

表 2.7.6.13-10　OS（ITT population）

	Cabozantinib N=79	Sunitinib N=78
Number (%) of subjects		
Censored (no event as of cutoff date)	41 (52)	33 (42)
Death	38 (48)	45 (58)
Duration of overall survival (months)		
Median (95%CI)	30.3 (14.6, NE)	21.0 (16.3, 27.0)
25th percentile, 75th percentile[a]	12.2, NE	8.3, NE
Range	0.4+, 38.4+	0.0+, 35.2+
2-sided stratified log-rank p-value[b]	0.1700	
Stratified hazard ratio (95%CI)[b,c]	0.74 (0.47, 1.14)	
Landmark Estimates (% of subjects event-free)		
3 months	97.4	93.3
6 months	91.0	82.5
12 months	75.6	68.9
18 months	58.6	59.0
24 months	55.8	43.3
30 months	50.7	30.3

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

+ Indicates a censored observation.

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

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

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

Source: 総括報告書　Table 24

治験実施計画書に規定されていない抗がん治療（NPACT）（全身治療及び緩和目的の放射線療法）の実施は治験薬の投与中止まで不可とした。

NPACT（全身治療）の概要を表 2.7.6.13-11 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%（45 例）、スニチニブ群で 58%（45 例）であり、両投与群で同程度であった。

表 2.7.6.13-11　NPACT（全身治療）（ITT population）

	Cabozantinib N=79 n (%)	Sunitinib N=78 n (%)
Any systemic non-radiation anticancer agent	45 (57)	45 (58)
VEGFR-TKI therapies	36 (46)	35 (45)
Axitinib	18 (23)	15 (19)
Pazopanib	13 (16)	9 (12)
Sunitinib[a]	10 (13)	10 (13)
Cabozantinib[a]	1 (1)	5 (6)
Sorafenib	1 (1)	2 (3)
Anti-PD-1/PD-L1 targeting agents[b]	10 (13)	12 (15)
PD-1 inhibitor (not coded)	6 (8)	6 (8)
Nivolumab (not coded)	4 (5)	6 (8)
Other selected systemic therapies		
Temsirolimus	7 (9)	3 (4)
Everolimus	6 (8)	15 (19)
Bevacizumab	0	5 (6)
Interleukins	2 (3)	1 (1)
Interferons	1 (1)	0
Chemotherapy and other cytotoxic agents		
Gemcitabine (not coded)	2 (3)	1 (1)
Doxorubicin (not coded)	2 (3)	0
Mitomycin	1 (1)	0
Bisphosphonates, other drugs affecting bone structure and mineralization		
Zoledronic acid	1 (1)	1 (1)
Denosumab	1 (1)	0
Other agents		
Dexamethasone	0	1 (1)
Investigational drug	4 (5)	0
Therapeutic radiopharmaceutical	0	1 (1)

Abbreviations: CRF=case report form; ITT=Intent-to-treat; NPACT=non-protocol anticancer therapy; PD-1=programmed cell death immune receptor; PD-L1=programmed cell death ligand-1; VEGFR-TKI=vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; WHO=World Health Organization.

At each level of summarization, a subject was counted only once if the subject reported one or more agents.

WHO Drug (March 2014) was used for coding.

a Cabozantinib and sunitinib data summarized in this table were collected from the Off-Treatment CRF for commercial drug prescribed outside of the study treatment.

b Antibodies targeting the programmed death receptor-1 (PD-1) immune checkpoint inhibitor or its ligand PD-L1: Nivolumab was the only identified medication received within the PD-1/PD-L1 category.

Source: 総括報告書　Table 26

2）ORR

① 医師判定による ORR

医師判定による腫瘍縮小効果の結果を表 2.7.6.13-12 に示した。

ORR は本剤群で 33%（95%CI：22.7%～44.4%）、スニチニブ群で 12%（95%CI：5.4%～20.8%）であった。客観的奏効が認められた被験者 35 例（本剤群 26 例、スニチニブ群 9 例）のうち本剤群の 1 例に CR が認められた。ORR の投与群間の差は、21.4%〔95%CI：8.8%～33.9%、両側 p=0.0010（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）〕であった。ランダム化から客観的奏効までの期間の中央値は、本剤群で 2.91 ヵ月（範囲：1.3～13.0 ヵ月）、スニチニブ群で 3.09 ヵ月（範囲：2.6～16.7 ヵ月）であった。

表 2.7.6.13-12　RECIST 1.1 に基づく腫瘍縮小効果（医師判定、ITT population）

	Cabozantinib N=79	Sunitinib N=78
Subjects with any tumor reduction compared with baseline, n (%)	67 (85)	30 (38)
Subjects with ≥1 baseline and ≥1 postbaseline SoD[a], n (%)	72 (91)	54 (69)
Best overall response, n (%)[b]		
Confirmed complete response (CR)	1 (1)	0
Confirmed partial response (PR)	25 (32)	9 (12)
Stable disease (SD)	34 (43)	29 (37)
Unconfirmed CR	0	0
Unconfirmed PR	10 (13)	3 (4)
Progressive disease (PD)	14 (18)	19 (24)
Unable to evaluate (UE)	3 (4)	6 (8)
Missing[c]	2 (3)	15 (19)
No baseline assessments	1 (1)	2 (3)
No postbaseline assessments	2 (3)	15 (19)
Objective response rate (ORR)[d]		
n (%)	26 (33)	9 (12)
95%CI, %	(22.7, 44.4)	(5.4, 20.8)
ORR treatment difference (95%CI)	21.4 (8.8, 33.9)	
Stratified CMH test 2-sided p-value[e]	0.0010	

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

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

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

c Subjects are counted once in the Missing row but may be counted in multiple missing subcategories. Subjects who were summarized as UE/Missing had the following end of treatment reasons:
Cabozantinib: Discontinuation due to AE (4), withdrew consent prior to treatment (1)
Sunitinib: Discontinuation due to AE (7), death on study (2), disease progression during treatment (2), withdrew consent prior to treatment (6), withdrew consent after starting treatment (3), other (1 [referred for hospice treatment]).

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

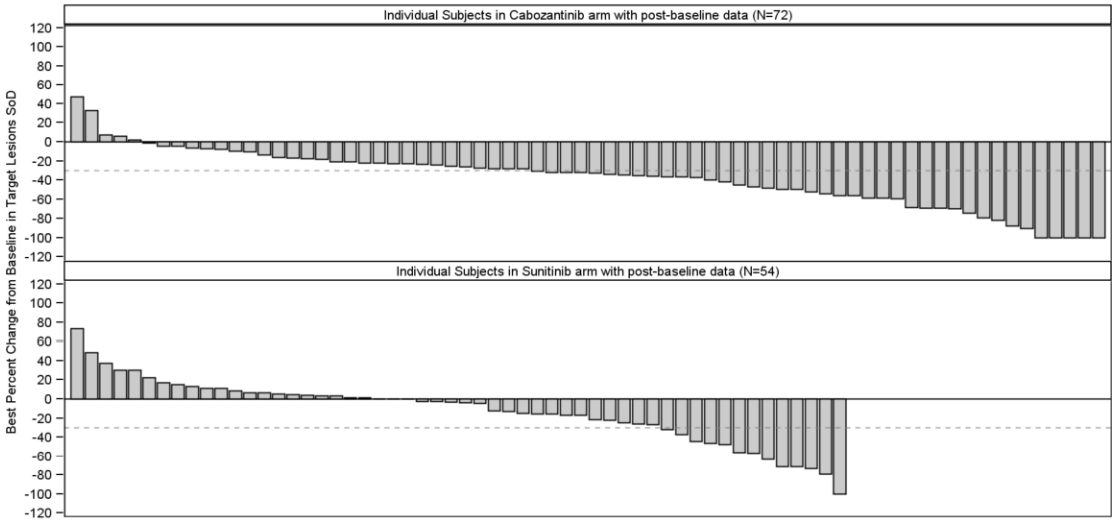
e Stratification factors per IxRS comprise IMDC risk categories (intermediate risk, poor risk) and bone metastasis (yes, no).

Source: 総括報告書　Table 29

ベースライン及びベースライン後に腫瘍評価データがある被験者を対象に、腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率を図 2.7.6.13-5 に示した。

ベースライン後に腫瘍サイズの減少が認められた被験者の割合は、スニチニブ群（38%）と比較して本剤群（85%）で高く、その差は 2 倍を超えた。

図 2.7.6.13-5　腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率（医師判定、ITT population）



Abbreviations: ITT=intent-to-treat; NPACT=non-protocol anticancer therapy; SoD=sum of diameters.
Note: Date for the following subjects are not included in this figure: 17 subjects (cabozantinib 2, sunitinib 15) did not have postbaseline data and 9 subjects (cabozantinib 3, sunitinib 6; Table 29) were unevaluable due to NPACT.
In addition, disease progression was assessed for 5 subjects (cabozantinib 2, sunitinib 3), target lesions did not contribute to the assessment.
Source: 総括報告書　Figure 6

② IRC 判定による ORR

IRC 判定による腫瘍縮小効果の結果を表 2.7.6.13-13 に示した。

ORR は本剤群で 20%（95%CI：12.0%～30.8%）、スニチニブ群で 9%（95%CI：3.7%～17.6%）であった。客観的奏効はすべて PR であり、いずれの投与群でも CR は認められなかった。ORR の投与群間の差は、11.3%〔95%CI：0.4%～22.2%、両側 p=0.0406（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定）〕であった。ランダム化から客観的奏効までの期間の中央値は、本剤群で 4.91 ヵ月（範囲：2.6～10.9 ヵ月）、スニチニブ群で 5.78 ヵ月（範囲：2.6～22.3 ヵ月）であった。

表 2.7.6.13-13　RECIST 1.1 に基づく腫瘍縮小効果（IRC 判定、ITT population）

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

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

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

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

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

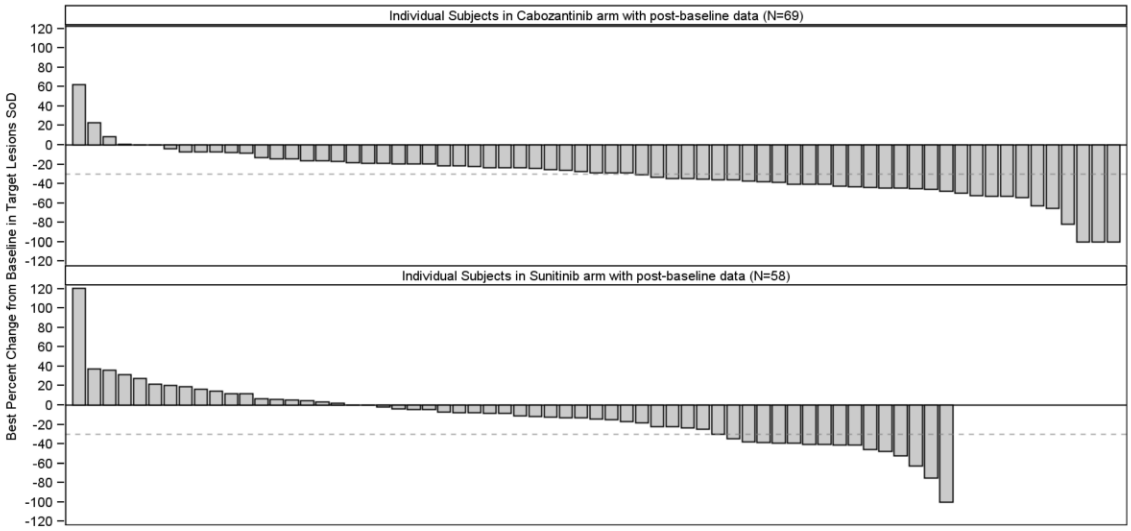
d ORR is defined as the proportion of subjects achieving IRC-determined best overall response of CR or PR per RECIST v1.1 confirmed by a subsequent scan at least 28 days later.

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

Source: 総括報告書　Table 27

ベースライン及びベースライン後に腫瘍評価データがある被験者を対象に、腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率を図 2.7.6.13-6 に示した。ベースライン後に腫瘍サイズの減少が認められた被験者の割合は、スニチニブ群（50%）と比較して本剤群（80%）で高かった。

図 2.7.6.13-6　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: CR=complete response; IRC=Independent Radiology Committee; ITT=intent-to-treat; NPACT=non-protocol anticancer therapy; PD=progressive disease; SoD=sum of diameters; UE=unable to evaluate.
Note: Date for the following subjects are not included in this figure: 14 subjects (cabozantinib 2, sunitinib 12) did not have postbaseline data (Table 27). In addition, three subjects (cabozantinib 2, sunitinib 1) had only non-target lesions (response of non-CR/non-PD); 7 subjects (cabozantinib 3, sunitinib 4) were unevaluable due to NPACT; disease progression was assessed for 5 subjects (cabozantinib 2, sunitinib 3) on the basis of new lesions or progression in non-target lesions, target lesions did not contribute to the assessment. Additionally, 1 cabozantinib subject with an overall response of UE did not have any postbaseline target lesions measured.
Source: 総括報告書　Figure 5

（3）その他の評価項目：奏効期間

1）医師判定による奏効期間

FDA による打ち切りの定義を用いた医師判定による奏効期間の中央値は、本剤群で 17.4 ヵ月〔95%CI：11.7～推定不能（NE）〕、スニチニブ群で 11.0 ヵ月（95%CI：7.6～NE）であった。層別因子で調整したハザード比は 0.39（95%CI：0.12～1.26）であった。

2）IRC 判定による奏効期間

FDA による打ち切りの定義を用いた IRC 判定による奏効期間の中央値は、本剤群で NE（95%CI：8.5～NE）、スニチニブ群で 8.1 ヵ月（95%CI：6.0～NE）であった。層別因子で調整したハザード比は 0.21（95%CI：0.05～0.90）であった。

2.7.6.13.2.4 安全性の評価

安全性の結果については、データカットオフ日（2016 年 9 月 15 日）時点の結果を示した。表 2.7.6.13-14～表 2.7.6.13-21 では、臨床データベースを基に要約した結果を示した。さらに、臨床データベースからの情報に加えて、必要に応じて、治験責任医師又は治験分担医師から NCI-CTEP に直接報告のあった重篤な有害事象の情報（転帰及び因果関係に関する被験者レベルのより詳しい情報）を本文（表脚注を含む）に追記した。なお、このような追加情報は Exelixis 社のグローバル安全性データベースに入力されたものであるため、スニチニブ群の被験者に関する情報は含まれていない。

（1）治験薬の曝露状況

投与期間の中央値は、本剤群で 6.5 ヵ月（範囲：0.2～28.7 ヵ月）、スニチニブ群で 3.1 ヵ月（範囲：0.2～25.5 ヵ月）であった（本結果には有害事象による休薬期間及びスニチニブ群で規定された投与サイクルごとの休薬期間を含む）。平均 1 日投与量の中央値は、本剤群で 50.3 mg、スニチニブ群で 44.7 mg であり、いずれの投与群でも治験実施計画書で規定した 1 段階目の減量レベル（本剤 40 mg、スニチニブ 37.5 mg）を上回った。用量強度の中央値は、いずれの投与群でも治験実施計画書で規定した最大用量（本剤 60 mg、スニチニブ 50 mg）の 80%超であった。なお、本試験では、減量後に用量を増量することは許容しなかった。

サイクル 1～2 の平均 1 日投与量の中央値は、本剤群で 60.0 mg、スニチニブ群で 50.0 mg であり、いずれの投与群でも規定の最大用量であった。サイクル 3 から、本剤群ではサイクル 15 まで、スニチニブ群ではサイクル 7 まで、平均 1 日投与量の中央値が 1 段階目の減量レベル（本剤 40 mg、スニチニブ 37.5 mg）付近まで減少した。以降のサイクルでは、治験薬投与継続中の被験者が少なすぎるため（各投与群 10 例以下）、平均 1 日投与量が被験者全体の曝露状況を代表する結果とはならなかった。

治験薬の用量調整（減量又は休薬）を行った被験者の割合は、本剤群で 81%、スニチニブ群で 76%であった。治験薬の用量を少なくとも 1 段階減量した被験者の割合は、本剤群で 46%、スニチニブ群で 35%であり、少なくとも 1 回は休薬した被験者の割合は、本剤群で 73%、スニチニブ群で 71%であった。

（2）有害事象

有害事象の要約（solicited AEs 及び unsolicited AEs の合計）を表 2.7.6.13-14 に示した。

本試験の観察期間中に認められた有害事象の発現割合は本剤群で 96%、スニチニブ群で 99%であり、両投与群で同程度であった。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は本剤群で 68%、スニチニブ群で 65%であり、両投与群で同程度であった。Grade 4 の有害事象の発現割合は本剤群で 10%、スニチニブ群で 6.9%であり、本剤群で高かった。重篤な有害事象の発現割合は本剤群で 49%、スニチニブ群で 51%であり、両投与群で同程度であった。治験薬の最終投与後 30 日以内の Grade 5 の有害事象の発現割合は本剤群で 3.8%（3 例）、スニチニブ群で 8.3%（6 例）であり、本剤群で低かった。また、これら 9 例のほかに、3 例に治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡が報告されたが、臨床データベース上では Grade 5 の有害事象として記録されなかった。

表 2.7.6.13-14　有害事象の要約（Safety population）

	Cabozantinib N=78 n (%)	Sunitinib N=72 n (%)
AE	75 (96)	71 (99)
Related AE	74 (95)	70 (97)
Worst AE, Grade 3/4	53 (68)	47 (65)
Worst related AE, Grade 3/4	47 (60)	45 (63)
Worst AE, Grade 4	8 (10)[a]	5 (6.9)
Worst related AE, Grade 4	4 (5.1)[a]	3 (4.2)
Grade 5 AE at any time	4 (5.1)	9 (13)
Grade 5 AE through 30 days after last dose of study treatment[b]	3 (3.8)	6 (8.3)
Grade 5 AE >30 days after last dose of study treatment	1 (1.3)	3 (4.2)
Related Grade 5 AE at any time	2 (2.6)	4 (5.6)
Related Grade 5 AE through 30 days after last dose of study treatment	2 (2.6)	4 (5.6)
Related Grade 5 AE >30 days after last dose of study treatment	0	0
SAE[c]	38 (49)	37 (51)
Related SAE[c]	28 (36)	26 (36)
Deaths	38 (49)	43 (60)
Death through 30 days after last dose of study treatment[b]	4 (5.1)	8 (11)
Death >30 days after last dose of study treatment	34 (44)	35 (49)

Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event.
A small fraction of the total AEs reported could not be coded in MedDRA at the time of the data cutoff, and limited information is available on the nature of these events. Only ten of the events were Grade 3, and none had a severity of Grade 4 or 5. Since the majority events were low grade, it is unlikely that these events would significantly impact the overall safety evaluation from the study.
Subjects are counted only once in each category but may be counted in multiple categories.
Incidence of solicited and unsolicited AEs or SAEs. Unsolicited Grade 1 and 2 events not related to study treatment were not collected. For incidence of specific solicited or unsolicited preferred terms see Table 40 (AEs) or Table 46 (SAEs).
a Cabozantinib subject [redacted] experienced a related Grade 4 AE of jejunal perforation and subsequently died <30 days after receiving the last dose of study treatment; the initially reported cause of death for this subject was tumor (ie, progressive disease). However, follow-up reporting included in the safety narrative but not the clinical database indicates that the Investigator later re-assessed the cause of death as jejunal perforation (Grade 5 AE related to study treatment). This subject is discussed in greater detail in Section 12.3.4.2.7.
b Grade 5 AEs were not reported for 3 subjects (1 cabozantinib, 2 sunitinib) who died <30 days after the last dose of study treatment (see Section 12.3.2.1).
c Grade 1 or 2 SAEs that did not entail hospitalization ≥24 h were not recorded in the clinical database.
Source: 総括報告書　Table 39

Solicited AEs 及び本剤群又はスニチニブ群のいずれかで発現割合が 10%以上の unsolicited AEs を表 2.7.6.13-15 に示した。

本剤群で発現割合が 20%以上の solicited AEs 及び unsolicited AEs は、下痢（73%）、高血圧（67%）、疲労（64%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（60%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（55%）、食欲減退（47%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（42%）、味覚異常（41%）、血小板数減少（38%）、口内炎（37%）、貧血（33%）、悪心及び体重減少（各 32%）、消化不良（27%）、血中クレアチニン増加（24%）、低リン酸血症、甲状腺機能低下症及び嘔吐（各 23%）、浮動性めまい、発声障害及び低マグネシウム血症（各 22%）、高血糖（21%）であった。

スニチニブ群で発現割合が 20%以上の solicited AEs 及び unsolicited AEs は、疲労（68%）、血小板数減少（61%）、下痢（54%）、貧血（46%）、高血圧（44%）、悪心（39%）、好中球数減少及び白血球数減少（各 35%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（33%）、食欲減退

（32%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（31%）、味覚異常及び口内炎（各29%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（28%）、嘔吐、浮動性めまい及び低ナトリウム血症（各 22%）、血中クレアチニン増加（21%）であった。

スニチニブ群と比較して本剤群で発現割合が 10%以上高かった solicited AEs 及び unsolicited AEs は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（本剤群 60%、スニチニブ群 31%、以下同順）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（55%、28%）、高血圧（67%、44%）、発声障害（22%、1.4%）、下痢（73%、54%）、甲状腺機能低下症（23%、5.6%）、食欲減退（47%、32%）、体重減少（32%、17%）、脱毛症（18%、2.8%）、ざ瘡様皮膚炎（15%、2.8%）、味覚異常（41%、29%）、皮膚乾燥（19%、8.3%）、低マグネシウム血症（22%、11%）、消化不良（27%、17%）及び塞栓症（12%、1.4%）であった。

表 2.7.6.13-15　Solicited AEs 及びいずれかの投与群で発現割合が10%以上の unsolicited AEs（Safety population）

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=78 n (%) Grade Any	Cabozantinib N=78 n (%) Grade 3/4	Sunitinib N=72 n (%) Grade Any	Sunitinib N=72 n (%) Grade 3/4
Number of subjects with at least one AE		75 (96)	53 (68)	71 (99)	47 (65)
Solicited AEs					
Number of subjects with at least one solicited AE		75 (96)	38 (49)	68 (94)	41 (57)
Diarrhoea	下痢	57 (73)	8 (10)	39 (54)	8 (11)
Hypertension	高血圧	52 (67)	22 (28)	32 (44)	15 (21)
Fatigue	疲労	50 (64)	5 (6.4)	49 (68)	12 (17)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	47 (60)	2 (2.6)	22 (31)	2 (2.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	43 (55)	4 (5.1)	20 (28)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	33 (42)	6 (7.7)	24 (33)	3 (4.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	30 (38)	1 (1.3)	44 (61)	8 (11)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	12 (15)	0	25 (35)	3 (4.2)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	11 (14)	0	5 (6.9)	1 (1.4)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	3 (3.8)	0	5 (6.9)	2 (2.8)
Pancreatitis	膵炎	1 (1.3)	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Unsolicited AEs Reported in ≥10% of Subjects in Either Treatment Arm					
Number of subjects with at least one unsolicited AE		70 (90)	42 (54)	65 (90)	38 (53)
Decreased appetite	食欲減退	37 (47)	4 (5.1)	23 (32)	1 (1.4)
Dysgeusia	味覚異常	32 (41)	0	21 (29)	0
Stomatitis	口内炎	29 (37)	4 (5.1)	21 (29)	4 (5.6)
Anaemia	貧血	26 (33)	1 (1.3)	33 (46)	2 (2.8)
Nausea	悪心	25 (32)	2 (2.6)	28 (39)	3 (4.2)
Weight decreased	体重減少	25 (32)	3 (3.8)	12 (17)	0
Dyspepsia	消化不良	21 (27)	0	12 (17)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	19 (24)	2 (2.6)	15 (21)	2 (2.8)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	18 (23)	7 (9.0)	12 (17)	5 (6.9)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	18 (23)	0	4 (5.6)	0
Vomiting	嘔吐	18 (23)	1 (1.3)	16 (22)	2 (2.8)
Dizziness	浮動性めまい	17 (22)	1 (1.3)	16 (22)	0
Dysphonia	発声障害	17 (22)	1 (1.3)	1 (1.4)	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	17 (22)	2 (2.6)	8 (11)	0
Hyperglycaemia	高血糖	16 (21)	0	11 (15)	4 (5.6)
Dry mouth	口内乾燥	15 (19)	0	9 (13)	0
Dry skin	皮膚乾燥	15 (19)	0	6 (8.3)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	15 (19)	0	12 (17)	0
Alopecia	脱毛症	14 (18)	0	2 (2.8)	0
Constipation	便秘	14 (18)	1 (1.3)	11 (15)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	14 (18)	2 (2.6)	11 (15)	0
Dyspnoea	呼吸困難	13 (17)	1 (1.3)	14 (19)	4 (5.6)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	12 (15)	0	2 (2.8)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	12 (15)	1 (1.3)	5 (6.9)	0

表 2.7.6.13-15　Solicited AEs 及びいずれかの投与群で発現割合が 10%以上の unsolicited AEs（Safety population）（続き）

		Cabozantinib N=78 n (%)		Sunitinib N=72 n (%)	
		Grade		Grade	
Preferred Term	基本語	Any	3/4	Any	3/4
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	12 (15)	0	9 (13)	2 (2.8)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	11 (14)	7 (9.0)	16 (22)	6 (8.3)
Abdominal pain	腹痛	10 (13)	0	8 (11)	3 (4.2)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	10 (13)	0	9 (13)	1 (1.4)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	10 (13)	1 (1.3)	13 (18)	4 (5.6)
Pain	疼痛	10 (13)	4 (5.1)	4 (5.6)	0
Cough	咳嗽	9 (12)	0	5 (6.9)	0
Dehydration	脱水	9 (12)	3 (3.8)	7 (9.7)	1 (1.4)
Embolism[a]	塞栓症 [a]	9 (12)	6 (7.7)	1 (1.4)	0
Headache	頭痛	9 (12)	1 (1.3)	12 (17)	1 (1.4)
White blood cell count decreased	白血球数減少	9 (12)	0	25 (35)	2 (2.8)
Arthralgia	関節痛	8 (10)	1 (1.3)	5 (6.9)	0
Back pain	背部痛	8 (10)	3 (3.8)	4 (5.6)	0
Epistaxis	鼻出血	8 (10)	0	3 (4.2)	0
Hypotension	低血圧	8 (10)	4 (5.1)	3 (4.2)	1 (1.4)
Insomnia	不眠症	8 (10)	0	6 (8.3)	0
Oral pain	口腔内痛	8 (10)	0	6 (8.3)	0
Pain in extremity	四肢痛	8 (10)	2 (2.6)	7 (9.7)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	8 (10)	1 (1.3)	4 (5.6)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	7 (9.0)	1 (1.3)	8 (11)	2 (2.8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	6 (7.7)	0	10 (14)	0
Proteinuria	蛋白尿	5 (6.4)	2 (2.6)	10 (14)	1 (1.4)
Muscular weakness	筋力低下	3 (3.8)	0	12 (17)	1 (1.4)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PPES=palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome.

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.

A total of 25 subjects (32%) in the cabozantinib arm and 18 subjects (25%) subjects in the sunitinib arm had reported verbatim terms that were uncoded. Four uncoded Grade 3 events were reported for 4 subjects (5.1%) in the cabozantinib arm, and 6 were reported for 5 subjects (6.9%) in the sunitinib arm. There were no Grade 4 or 5 uncoded events. The Grade 3 events had the following verbatim-text descriptions:

・cabozantinib arm: pulmonary embolism, acute renal failure, burn, and hypophosphatemia.

・sunitinib arm: difficulty swallowing, stomatitis, polycythemia, planned craniotomy surgery, scrotum rash, and herpes zoster.

Note that Grade 1 or 2 unsolicited AEs were only required to be collected if the Investigator considered them to be treatment related.

Note that there is no CTCAE Grade 1 category for pancreatitis or Grade 4 category for fatigue or PPES.

From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.

a Events of embolism from the Exelixis cabozantinib global safety database included pulmonary embolism, deep vein thrombosis, stroke, thrombosis of the axillary artery, or thrombosis of the left internal carotid artery; further information on these AEs is provided in Sections 12.3.4.2.4 and 12.3.4.2.5. In addition, there was one uncoded Grade 3 AE described as a 'pulmonary embolism' reported in the cabozantinib arm.

Source: 総括報告書　Table 40

治験実施計画書に規定した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（solicited related AEs）及び本剤群又はスニチニブ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その他の有害事象（unsolicited related AEs）を表 2.7.6.13-16 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、本剤群で 95%、スニチニブ群で 97%であった。

本剤群で発現割合が 20%以上の solicited related AEs 及び unsolicited related AEs は、下痢（72%）、疲労（62%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（60%）、高血圧（56%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（54%）、食欲減退（45%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（42%）、味覚異常（41%）、血小板数減少及び口内炎（各 37%）、悪心及び体重減少（各 31%）、貧血（29%）、消化不良及び低リン酸血症（各 23%）、甲状腺機能低下症（22%）、血中クレアチニン増加、発声障害及び低マグネシウム血症（各 21%）であった。

スニチニブ群で発現割合が 20%以上の solicited related AEs 及び unsolicited related AEs は、疲労（67%）、血小板数減少（58%）、下痢（49%）、貧血（44%）、高血圧（38%）、悪心（36%）、好中球数減少及び白血球数減少（各 35%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（32%）、食欲減退（31%）、味覚異常及び口内炎（各 29%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 25%）、嘔吐（21%）であった。

表 2.7.6.13-16　Solicited related AEs 及びいずれかの投与群で発現割合が 10%以上の unsolicited related AEs（Safety population）

		Cabozantinib N=78 n (%)		Sunitinib N=72 n (%)	
		Grade		Grade	
Preferred Term	基本語	Any	3/4	Any	3/4
Number of subjects with at least one related AE		74 (95)	47 (60)	70 (97)	45 (63)
Solicited Related AEs					
Number of subjects with at least one solicited related AE		73 (94)	32 (41)	68 (94)	38 (53)
Diarrhoea	下痢	56 (72)	7 (9.0)	35 (49)	6 (8.3)
Fatigue	疲労	48 (62)	4 (5.1)	48 (67)	12 (17)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	47 (60)	1 (1.3)	18 (25)	2 (2.8)
Hypertension	高血圧	44 (56)	17 (22)	27 (38)	13 (18)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	42 (54)	3 (3.8)	18 (25)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	33 (42)	6 (7.7)	23 (32)	3 (4.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	29 (37)	1 (1.3)	42 (58)	8 (11)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	12 (15)	0	25 (35)	3 (4.2)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	11 (14)	0	4 (5.6)	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	2 (2.6)	0	5 (6.9)	2 (2.8)
Pancreatitis	膵炎	1 (1.3)	0	0	0
Unsolicited Related AEs (Reported in ≥10% of Subjects in Either Treatment Arm)					
Number of subjects with at least one unsolicited related AE		69 (88)	33 (42)	62 (86)	30 (42)
Decreased appetite	食欲減退	35 (45)	4 (5.1)	22 (31)	1 (1.4)
Dysgeusia	味覚異常	32 (41)	0	21 (29)	0
Stomatitis	口内炎	29 (37)	4 (5.1)	21 (29)	4 (5.6)
Nausea	悪心	24 (31)	2 (2.6)	26 (36)	2 (2.8)
Weight decreased	体重減少	24 (31)	3 (3.8)	12 (17)	0
Anaemia	貧血	23 (29)	0	32 (44)	1 (1.4)
Dyspepsia	消化不良	18 (23)	0	12 (17)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	18 (23)	7 (9.0)	12 (17)	5 (6.9)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	17 (22)	0	4 (5.6)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	16 (21)	1 (1.3)	14 (19)	2 (2.8)
Dysphonia	発声障害	16 (21)	1 (1.3)	1 (1.4)	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	16 (21)	1 (1.3)	8 (11)	0
Dry mouth	口内乾燥	15 (19)	0	8 (11)	0
Dry skin	皮膚乾燥	15 (19)	0	6 (8.3)	0
Vomiting	嘔吐	15 (19)	1 (1.3)	15 (21)	1 (1.4)
Constipation	便秘	14 (18)	1 (1.3)	9 (13)	0
Dizziness	浮動性めまい	14 (18)	0	12 (17)	0
Alopecia	脱毛症	13 (17)	0	2 (2.8)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	13 (17)	0	12 (17)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	13 (17)	2 (2.6)	10 (14)	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	12 (15)	0	2 (2.8)	0
Dyspnoea	呼吸困難	12 (15)	1 (1.3)	8 (11)	1 (1.4)
Hypokalaemia	低カリウム血症	12 (15)	1 (1.3)	4 (5.6)	0

表 2.7.6.13-16　Solicited related AEs 及びいずれかの投与群で発現割合が 10%以上の unsolicited related AEs（Safety population）（続き）

		Cabozantinib N=78 n (%)		Sunitinib N=72 n (%)	
		Grade		Grade	
Preferred Term	基本語	Any	3/4	Any	3/4
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	11 (14)	0	9 (13)	2 (2.8)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	10 (13)	0	8 (11)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	10 (13)	0	13 (18)	3 (4.2)
Headache	頭痛	9 (12)	0	11 (15)	1 (1.4)
White blood cell count decreased	白血球数減少	9 (12)	0	25 (35)	2 (2.8)
Abdominal pain	腹痛	8 (10)	0	5 (6.9)	2 (2.8)
Dehydration	脱水	8 (10)	3 (3.8)	7 (9.7)	1 (1.4)
Hyperglycaemia	高血糖	8 (10)	0	8 (11)	2 (2.8)
Insomnia	不眠症	8 (10)	0	6 (8.3)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	8 (10)	1 (1.3)	3 (4.2)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	6 (7.7)	2 (2.6)	13 (18)	4 (5.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	5 (6.4)	0	9 (13)	0
Proteinuria	蛋白尿	5 (6.4)	2 (2.6)	9 (13)	1 (1.4)
Muscular weakness	筋力低下	3 (3.8)	0	10 (14)	0

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PPES=palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome.
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.
Note that there is no CTCAE Grade 1 category for pancreatitis or Grade 4 category for fatigue or PPES.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
Source: 総括報告書　Table 41

（3）Grade 3 又は Grade 4 の有害事象

Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は本剤群で 68%（53/78 例）、スニチニブ群で 65%（47/72 例）であった。

Grade 3 又は Grade 4 で発現割合が 5.0%以上であった solicited AEs 及び unsolicited AEs は、本剤群では高血圧〔28%（22 例）〕、下痢〔10%（8 例）〕、低ナトリウム血症及び低リン酸血症〔各 9.0%（7 例）〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び塞栓症〔各 7.7%（6 例）〕、疲労〔6.4%（5 例）〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、低血圧、疼痛、口内炎及び失神〔各 5.1%（4 例）〕であった。

スニチニブ群では、高血圧〔21%（15 例）〕、疲労〔17%（12 例）〕、下痢及び血小板数減少〔各 11%（8 例）〕、低ナトリウム血症〔8.3%（6 例）〕、低リン酸血症〔6.9%（5 例）〕、口内炎、呼吸困難、リンパ球数減少及び高血糖〔各 5.6%（4 例）〕であった。

スニチニブ群と比較して本剤群で発現割合が 5.0%以上高かった Grade 3 又は Grade 4 の solicited AEs 及び unsolicited AEs は、高血圧（本剤群 28%、スニチニブ群 21%、以下同順）、塞栓症（7.7%、0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、疼痛及び失神（各 5.1%、0%）であった。このうち、高血圧、疼痛及び失神はいずれも Grade 3 の事象であり、Grade 4 の事象はなかった。本剤群に認められた Grade 3 又は Grade 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び塞栓症のうち、Grade 4 の事象はそれぞれ 1 例及び 2 例に認められた。

（4）死亡

データカットオフ時点（2016 年 9 月 15 日）までに報告された死亡及び死因を表 2.7.6.13-17 に示した。

Safety population ではデータカットオフ時点までに 81 例の死亡が報告された〔本剤群 38/78 例（49%）、スニチニブ群 43/72 例（60%）〕。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡は、本剤群で 4 例（5%）、スニチニブ群で 8 例（11%）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 34 例（44%）、スニチニブ群で 35 例（49%）であり、最も多かった死因は、各投与群とも病勢の進行であった。

表 2.7.6.13-17　死亡及び死因（Safety population）

	Cabozantinib N=78 n (%)	Sunitinib N=72 n (%)
Alive	40 (51)	29 (40)
Expired	38 (49)	43 (60)
Deaths through 30 days after last dose of study treatment	4 (5)	8 (11)
Tumor (ie, disease progression)	1 (1)[a]	1 (1)[b]
Drug-related	1 (1)[c]	1 (1)[d]
Unknown	2 (3)[e]	0
Other	0	6 (8)[f]
Deaths >30 days after last dose of study treatment	34 (44)	35 (49)
Tumor (ie, disease progression)	24 (31)	28 (39)
Drug-related	0	0
Unknown	3 (4)	3 (4)
Other[g]	7 (9)	4 (6)

Abbreviations: AE=adverse event; PT=preferred term; RCC=renal cell cancer.

a Cabozantinib subject [redacted] experienced a Grade 4 AE of jejunal perforation and subsequently died <30 days after the last dose of study treatment; the initially reported cause of death for this subject was tumor (ie, progressive disease). However, follow-up reporting included in the safety narrative but not the clinical database indicates that the Investigator later re-assessed the cause of death as jejunal perforation (Grade 5 AE related to study treatment). This subject is discussed in greater detail in Section 12.3.4.2.7.

b Sunitinib subject [redacted] had a Grade 5 AE of hypotension assessed as unrelated to study treatment.

c Cabozantinib subject [redacted] had a Grade 5 AE of sepsis assessed as related to study treatment.

d Sunitinib subject [redacted] had a Grade 5 AE of angiopathy assessed as related to study treatment.

e The cause of death was 'Unknown' for the following subjects who died <30 days after the last dose on the cabozantinib arm: [redacted] (Grade 5 AE PT of death [unrelated to study treatment]) and [redacted] (Grade 5 AE PT of renal failure acute [related]).

f The reasons summarized under 'Other' for deaths on the sunitinib arm through 30 days after last dose of study treatment comprise:
- sepsis (subject [redacted]; Grade 5 AE PT of sepsis [related to study treatment])
- respiratory failure due to baseline underlying pulmonary disorder (subject [redacted]; Grade 5 AE PT of respiratory failure [unrelated])
- complete atelectasis/respiratory insufficiency (subject [redacted]; no Grade 5 AE reported)
- patient was struck by a car and died from injuries (subject [redacted]; no Grade 5 AE reported)
- metastatic RCC with other morbidities (subject [redacted]; Grade 5 AE PT of sudden death [related])
- hypoxic respiratory failure (subject [redacted]; Grade 5 AE PT of respiratory failure [related]).

g No further information is available for deaths that occurred >30 days after last dose of treatment and were categorized as 'Other'.

Source: 総括報告書　Table 43

治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡のうち Grade 5 の有害事象として報告された有害事象を表 2.7.6.13-18 に示した。

治験薬の最終投与後 30 日以内の Grade 5 の有害事象は、本剤群で 3 例（3.8%）、スニチニブ群で 6 例（8.3%）に報告され、治験薬との因果関係が否定できない Grade 5 の有害事象は

本剤群で 2 例（2.6%）（敗血症、急性腎不全）、スニチニブ群で 4 例（5.6%）（敗血症、血管障害、突然死、呼吸不全）に発現した。本結果には、臨床データベースに Grade 5 の有害事象として記録されなかった本剤群 1 例（死因は病勢の進行）及びスニチニブ群 2 例（死因はそれぞれ完全な無気肺及び呼吸不全、並びに事故）は含まれていない。このうち、本剤群の 1 例は、後日、治験責任医師により死因は空腸穿孔（Grade 4 の有害事象として報告されていた事象を Grade 5 の有害事象に変更）であり治験薬との因果関係が否定できないと再判定されていたことが、安全性の叙述より判明した。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 2.7.6.13-18　治験薬の最終投与後 30 日以内の Grade 5 の有害事象

（Safety population）

		Cabozantinib N=78 n (%)		Sunitinib N=72 n (%)	
Preferred Term	基本語	All Causality	Related	All Causality	Related
Number of subjects with at least 1 event[a]		3 (3.8)	2 (2.6)	6 (8.3)	4 (5.6)
Death	死亡	1 (1.3)	0	0	0
Renal failure acute	急性腎不全	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
Sepsis	敗血症	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.4)
Angiopathy	血管障害	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
Hypotension	低血圧	0	0	1 (1.4)	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	2 (2.8)[b]	1 (1.4)
Sudden death	突然死	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)

Abbreviations: AE=adverse events; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities.

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

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

Sorted by descending frequency in the cabozantinib arm.

Note that AEs displayed are unsolicited events, there is no CTCAE Grade 5 category for solicited events.

From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.

a Three subjects who died before 30 days after last dose did not have corresponding Grade 5 AEs reported in the clinical database: one cabozantinib subject (cause of death: tumor [ie, disease progression]) and two sunitinib subjects (causes of death: complete atelectasis, respiratory insufficiency and accident). The cabozantinib subject had a jejunal mass eroding adjacent bowel and experienced AE of jejunal perforation initially reported as Grade 4 severity in the clinical database; however, follow-up reporting included in the safety narrative but not the clinical database indicates that the Investigator later re-assessed the cause of death as jejunal perforation (Grade 5 AE related to study treatment). Further details are presented in Section 12.3.4.2.7.

b Sunitinib subject [redacted], who died from a Grade 5 AE of respiratory failure with an onset date 29 days after last dose of study treatment but a death date 34 days after the last dose, is not included in this table but is summarized in Table 45.

Source: 総括報告書　Table 44

（5）重篤な有害事象

重篤な solicited AEs 及び本剤群又はスニチニブ群のいずれかで発現割合が 2%以上の重篤な unsolicited AEs を表 2.7.6.13-19 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は本剤群で 49%、スニチニブ群で 51%であり、両投与群で同程度であった。本剤群で発現割合が 5%以上の重篤な solicited AEs 及び unsolicited AEs は、高血圧及び塞栓症（各 9.0%）、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び急性腎不全（各 5.1%）

であった。スニチニブ群で発現割合が 5%以上の重篤な solicited AEs 及び unsolicited AEs は、下痢（6.9%）、疲労、悪心及び嘔吐（各 5.6%）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の発現割合は、いずれの投与群でも 36%（本剤群 28/78 例、スニチニブ群 26/72 例）であり、両投与群で同程度であった。本剤群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない重篤な solicited AEs 及び unsolicited AEs は、高血圧〔9.0%（7 例）〕、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び塞栓症〔各 5.1%（4 例）〕であった。スニチニブ群で発現割合が 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない重篤な solicited AEs 及び unsolicited AEs は、下痢及び疲労〔各 5.6%（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 2.7.6.13-19　重篤な solicited AEs 及びいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の重篤な unsolicited AEs（Safety population）

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=78 n (%)	Sunitinib N=72 n (%)
Number of subjects with at least one SAE		38 (49)	37 (51)
Solicited SAEs			
Number of subjects with at least one solicited SAE		15 (19)	15 (21)
Hypertension	高血圧	7 (9.0)	3 (4.2)
Diarrhoea	下痢	4 (5.1)	5 (6.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (5.1)	1 (1.4)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.6)	2 (2.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	1 (1.4)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	1 (1.4)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	0	1 (1.4)
Fatigue	疲労	0	4 (5.6)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	3 (4.2)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (1.4)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	3 (4.2)
Unsolicited SAEs (Reported in ≥2% of Subjects in Either Treatment Arm)			
Number of subjects with at least one unsolicited SAE		34 (44)	33 (46)
Embolism[a]	塞栓症[a]	7 (9.0)	0
Renal failure acute[b]	急性腎不全[b]	4 (5.1)	2 (2.8)
Dehydration	脱水	3 (3.8)	2 (2.8)
Hypotension	低血圧	3 (3.8)	2 (2.8)
Syncope	失神	3 (3.8)	0
Weight decreased	体重減少	3 (3.8)	0
Anaemia	貧血	2 (2.6)	1 (1.4)
Back pain	背部痛	2 (2.6)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (2.6)	0
Decreased appetite	食欲減退	2 (2.6)	0

表 2.7.6.13-19　重篤な solicited AEs 及びいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の重篤な unsolicited AEs（Safety population）（続き）

Preferred Term	基本語	Cabozantinib N=78 n (%)	Sunitinib N=72 n (%)
Depression	うつ病	2 (2.6)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	2 (2.6)	3 (4.2)
Lung infection	肺感染	2 (2.6)	0
Nausea	悪心	2 (2.6)	4 (5.6)
Sepsis	敗血症	2 (2.6)	1 (1.4)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2 (2.6)	0
Stomatitis	口内炎	2 (2.6)	1 (1.4)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (1.3)	2 (2.8)
Nervous system disorder	神経系障害	1 (1.3)	2 (2.8)
Vomiting	嘔吐	1 (1.3)	4 (5.6)
Atrial fibrillation	心房細動	0	2 (2.8)
Headache	頭痛	0	3 (4.2)
Investigation	検査	0	2 (2.8)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	2 (2.8)
Pyrexia	発熱	0	2 (2.8)
Respiratory failure	呼吸不全	0	3 (4.2)

Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE=serious 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.

Note: CTCAE Grade 1 or 2 events that did not entail hospitalization ≥24 h are not recorded in the clinical database.

A total of 3 subjects (3.8%) in the cabozantinib arm and 1 subject (1.4%) in the sunitinib arm had serious events with reported verbatim terms that were uncoded. All these events had a severity of Grade 3; there were no Grade 4 or 5 uncoded serious events. The uncoded events had the following verbatim-text descriptions: acute renal failure, burn, and hypophosphatemia in the cabozantinib arm; planned craniotomy surgery in the sunitinib arm.

From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.

a Events of embolism from the safety database included pulmonary embolism, deep vein thrombosis, stroke, thrombosis of the axillary artery, or thrombosis of the left internal carotid artery; further information on these AEs is provided in Sections 12.3.4.2.4 and 12.3.4.2.5. In addition, there was one uncoded Grade 3 SAE described as a 'pulmonary embolism' reported in the cabozantinib arm.

b There was also an uncoded Grade 3 SAE of 'acute renal failure' reported in the cabozantinib arm; further information on this AE is provided in Section 12.3.4.2.1.

Source: 総括報告書　Table 46

（6）投与中止に至った有害事象

有害事象はサイクルごとに報告されたが、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ていないため、被験者の内訳のデータより、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合を以下に示した。

Safety population での治験薬の投与中止に至った有害事象〔有害事象として報告された病勢の進行を含む〕の発現割合は本剤群で 21%（16/78 例）、スニチニブ群で 22%（16/72 例）であった。

（7）注目すべき有害事象

本試験では、血管内皮細胞増殖因子受容体型チロシンキナーゼ阻害剤投与時に報告されている腎障害／蛋白尿、肝胆道系障害、QT 延長、血栓塞栓性イベント、顎骨壊死／顎骨壊死

に関連する可能性のある有害事象、胃腸穿孔／瘻孔、出血性イベント、可逆性後白質脳症症候群及び創傷治癒合併症について検討した。

1）腎障害及び蛋白尿

腎障害及び蛋白尿に関連する有害事象を表 2.7.6.13-20 に示した。

Grade 3 以上の急性腎不全は、本剤群の 4 例（5.1%）及びスニチニブ群の 1 例（1.4%）に発現した。さらに、本剤群では別の 1 例にコード化されていない Grade 3 の急性腎不全（医師記載用語）が発現した。急性腎不全の発現に影響を及ぼした可能性のある要因で最も多かったのは脱水で、その他は合併症の腎機能不全及び敗血症などであった。本剤群で発現した Grade 3 以上の急性腎不全はいずれも重篤な有害事象で、このうち 2 例に発現した急性腎不全（Grade 3 及び Grade 5）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。スニチニブ群の 1 例に発現した Grade 3 以上の急性腎不全は Grade 3 であり、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断された。

Grade 3 以上の慢性腎不全は、本剤群及びスニチニブ群の各 1 例（それぞれ 1.3%及び 1.4%）に発現し、重症度はいずれも Grade 3 であり、Grade 4 以上はなかった。本剤群で発現した Grade 3 の慢性腎不全は治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断された。

Grade 3 以上の蛋白尿は、本剤群の 2 例（2.6%）及びスニチニブ群の 1 例（1.4%）に発現し、重症度はいずれも Grade 3 であり、Grade 4 以上はなかった。本剤群 2 例に発現した Grade 3 の蛋白尿は治験薬との因果関係が否定できない非重篤な有害事象と判断された。スニチニブ群 1 例に発現した Grade 3 の蛋白尿は、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断された。

表 2.7.6.13-20　腎障害及び蛋白尿に関連する有害事象（Safety population）

		Cabozantinib N=78 n (%)			Sunitinib N=72 n (%)		
		Grade			Grade		
Preferred Term	基本語	Any	3/4	5	Any	3/4	5
Proteinuria	蛋白尿	5 (6.4)	2 (2.6)	0	10 (14)	1 (1.4)	0
Renal failure acute[a]	急性腎不全[a]	5 (6.4)	3 (3.8)	1 (1.3)	3 (4.2)	1 (1.4)	0
Renal failure chronic	慢性腎不全	2 (2.6)	1 (1.3)	0	4 (5.6)	1 (1.4)	0

Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE=serious adverse event.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a There was an uncoded Grade 3 SAE of 'acute renal failure' not related to study treatment reported in the cabozantinib arm (subject [redacted]).
Source: 総括報告書　Table 48

2）肝胆道系障害

肝胆道系障害（SOC）の発現割合は、いずれの投与群でも低かった〔本剤群 1.3%（1/78 例）、スニチニブ群 1.4%（1/72 例）〕。PT 別では、本剤群で胆嚢痛（治験薬との因果関係が否定された重篤な有害事象）、スニチニブ群で門脈血栓症（治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象）が発現し、重症度はいずれも Grade 3 であり、Grade 4 以上はなかった。

3）QT 延長

本剤群では、Grade 3 以上の心電図 QT 延長は発現せず、Grade 1 のみであった。スニチニブ群では、Grade 3 の心電図 QT 延長が 72 例中 2 例（2.8%）に発現し、このうち 1 例の心電図 QT 延長（QT 間隔が 500 msec 超）が治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断された。Grade 4 以上の事象はなかった。

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は、本剤群ではいずれの Grade も報告されなかった（臨床データベース）が、Exelixis 社のグローバル安全性データベースより、本剤群の 1 例に動脈血栓性イベントが発現していたことが判明した。スニチニブ群では、Grade 3 以上の動脈血栓性イベントに関連する有害事象として、Grade 3 の脳血管発作が 72 例中 1 例（1.4%）に発現した。当該事象と治験薬との因果関係は否定された。

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を表 2.7.6.13-21 に示した。

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の発現割合は、スニチニブ群と比較して本剤群で高かった。

なお、Alliance により実施された本試験では、血栓塞栓性イベントは塞栓症としてコード化された。本剤群について、臨床データベース上で報告された静脈及び混合／特定不能の血栓性イベントに関連する有害事象は、塞栓症〔9 例（12%）〕及び上大静脈症候群〔1 例（1.3%）〕であった。臨床データベース上では、塞栓症が報告された本剤群の 9 例のうち 6 例に Grade 3 以上の塞栓症が報告され、Exelixis 社のグローバル安全性データベースより、これら 6 例に発現した Grade 3 以上の塞栓症は肺塞栓症（5 例）及び左内頚静脈血栓症（1 例）であることが特定された。また、左内頚静脈血栓症が特定された被験者には上大静脈症候群も報告された。この他に、臨床データベース上で Grade 2 の塞栓症が 3 例に報告されたが、このうち 2 例の事象はグローバル安全性データベースで特定されず、1 例の事象は深部静脈血栓症であると特定された。また、臨床データベース上で報告された症例に加えてグローバル安全性データベースにより、更に別の 2 例でも肺塞栓症（Grade 3）が特定された。

臨床データベース及びグローバル安全性データベースより特定されたすべての被験者情報を合わせると、静脈及び混合／特定不能の血栓性イベントは本剤群の 11 例に発現した。このうち 8 例に Grade 3 又は Grade 4 の事象（Grade 5 なし）が発現し、7 例（9.0%）は肺塞栓症（Grade 3 又は Grade 4）及び 1 例は左内頚静脈血栓症（Grade 3）であったことが判明した。

スニチニブ群では、2 例に静脈及び混合／特定不能の血栓性イベントに関連する有害事象〔門脈血栓症（Grade 3）、塞栓症（Grade 2）各 1 例〕が発現した。

表 2.7.6.13-21　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
（Safety population）

		Cabozantinib N=78 n (%)			Sunitinib N=72 n (%)		
		Grade			Grade		
Preferred Term	基本語	Any	3/4	5	Any	3/4	5
Embolism	塞栓症	9 (12)	6 (7.7)[a,b]	0	1 (1.4)	0	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
Superior vena cava syndrome	上大静脈症候群	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0

Abbreviations: AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SAE=serious adverse event.
At each level of summarization, a subject was counted once for the most severe event if the subject reported one or more events.
From the Exelixis dictionary based on MedDRA version 17.0.
a The narratives for five of the six subjects in the cabozantinib arm with a PT of embolism (≥Grade 3) include information characterizing the events as pulmonary embolism ([redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted]). The remaining subject ([redacted]) had an unspecified event which was described in the Exelixis cabozantinib global safety database as thrombosis of the left internal jugular vein caused by compression of a large supraclavicular lymph node; this subject also had the Grade 3 AE of superior vena cava syndrome summarized in the table above.
b In addition to the subjects summarized under the PT of embolism, two additional cabozantinib subjects with pulmonary embolism were identified. One subject had an uncoded related Grade 3 AE (nonserious) described in verbatim text as 'pulmonary embolism' (subject [redacted]). One subject that did not have an venous or mixed thrombotic AE in the clinical database had an event of pulmonary embolism (subject [redacted]) in an SAE report (assessed as Grade 3 in the narrative).
Source: 総括報告書　Table 51

5）顎骨壊死及び顎骨壊死に関連する可能性のある有害事象

顎骨壊死に関連する有害事象は、いずれの投与群でも発現しなかった。

顎骨壊死に関連する可能性のある有害事象として、本剤群の 78 例中 1 例（1.3%）に、Grade 3 の重篤な歯感染が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。歯膿瘍は、いずれの投与群でも発現しなかった。

6）胃腸穿孔及び瘻孔

胃腸穿孔に関連する有害事象として、本剤群の 78 例中各 1 例（1.3%）にそれぞれ空腸穿孔及び大腸穿孔が発現した。重症度はいずれも Grade 4 で、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断された。空腸穿孔は、後日、治験責任医師により Grade 5 の有害事象に変更された。スニチニブ群では、胃腸穿孔に関連する有害事象は発現しなかった。

瘻孔に関連する有害事象は、いずれの投与群でも発現しなかった。

7）出血性イベント

Grade 3 以上の出血性イベントに関連する有害事象として、本剤群の 78 例中各 1 例（1.3%）にそれぞれ胃出血（Grade 3、重篤）、血尿（Grade 3、非重篤）、頭蓋内出血（Grade 4、重篤）及び血栓性血小板減少性紫斑病（Grade 3、非重篤）、スニチニブ群の 72 例中 1 例（1.4%）に胃出血（Grade 4、重篤）が発現した。このうち、血栓性血小板減少性紫斑病（本剤群）及び胃出血（スニチニブ群）は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

8）可逆性後白質脳症症候群

可逆性後白質脳症症候群に関連する有害事象は、いずれの投与群でも発現しなかった。

9）創傷治癒合併症

創傷治癒合併症に関連する有害事象は、本剤群では発現しなかった。スニチニブ群では Grade 2 の創離開のみが発現した。

（8）臨床検査

本試験では、臨床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異常は、有害事象として報告した。

（9）バイタルサイン、心電図及び他の観察項目

本試験では、バイタルサイン（血圧及び脈拍）、身体所見及び心電図の評価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。

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 33%（26/78 例）、スニチニブ群で 3%（2/72 例）であった。体重減少（PT）の発現割合は、本剤群で 32%（25 例）、スニチニブ群で 17%（12 例）であり、そのほとんどが Grade 1 又は Grade 2 の事象であった〔本剤群で Grade 3 が 3.8%（3 例）及び Grade 4 以上が 0%、スニチニブ群で Grade 3 以上が 0%）〕。

ベースライン時の ECOG PS は、両投与群ともほとんどの被験者（約 87%）で 1 以下であった。治験薬投与後にベースラインから ECOG PS が 1 以上悪化した被験者の割合は、本剤群で 37%（29/78 例）及びスニチニブ群で 32%（23/72 例）であり、2 以上悪化した被験者の割合は、いずれの投与群でも 4%（3 例）であった。

2.7.6.13.3 結論

主要評価項目である PFS について、全身治療歴のない進行 RCC 患者でスニチニブ群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長が認められた。副次評価項目である OS 及び ORR についても、スニチニブ群と比較して本剤群で良好な結果が示された。また、有害事象全体の発現割合は両投与群で同程度であった。各投与群で認められた有害事象は、各薬剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。

2.7.6.14 Cabozantinib-2001 試験

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

治験の標題

VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に増悪した日本人進行性腎細胞癌患者を対象とした Cabozantinib の第 2 相非盲検単群試験

治験実施医療機関

19 施設（日本）

公表文献

なし

試験期間

2017 年 12 月 13 日（最初の被験者の同意取得日）～2018 年 10 月 23 日（データカットオフ日）

試験の種類

第 2 相試験

2.7.6.14.1 試験方法

2.7.6.14.1.1 試験の目的

［主目的］

・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日本人進行腎細胞癌（RCC）患者を対象に、独立画像評価委員会（IRC）判定による ORR に基づいて、カボザンチニブリンゴ酸塩（以下、本剤）の有効性を評価する。

［副目的］

・IRC 判定による臨床的ベネフィット率（CBR）に基づいて、本剤の有効性を評価する。
・IRC 判定による PFS に基づいて、本剤の有効性を評価する。
・OS に基づいて、本剤の有効性を評価する。
・安全性を評価する。

［追加の目的］

・治験責任医師又は治験分担医師判定による ORR、CBR 及び PFS、並びに放射線画像診断による奏効期間に基づいて、本剤の有効性を評価する。
・本剤の血漿中での薬物動態特性を明らかにする。
・National Comprehensive Cancer Network（NCCN）-Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Cancer Symptom Index（FKSI-19）判定及び EuroQol Health questionnaire instrument（EQ-5D-5L）判定による健康関連 QOL（HRQOL）を評価する。

［探索的目的］

・本剤の効果を予測するバイオマーカー候補を探索する。

・本剤投与時の安全性を予測する可能性のあるバイオマーカー候補を探索する。

2.7.6.14.1.2 試験デザイン

本試験は VEGFR-TKI による治療後に増悪した日本人進行 RCC 患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する第 2 相非盲検単群試験である。主要評価項目は RECIST version 1.1（RECIST 1.1）に基づく IRC 判定による ORR 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。

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に本剤 60 mg を 1 日 1 回、非盲検下で投与した。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。放射線画像診断により RECIST 1.1 に基づき進行（PD）と判定された後も、本剤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投与を継続した。ただし、再度 PD と判定された場合には、その時点で本剤の投与を中止した。有害事象が発現した場合には、治験実施計画書に規定した用量調整基準に基づき減量又は休薬を可とした。

本剤の最終投与から 30 日（+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 HRQOL 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 2.7.6.14 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。

2.7.6.14.1.3 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. 同意取得時に 20 歳以上である日本人男女。
2. 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。
3. 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。
4. 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）及び細胞傷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 に示す薬剤は除く）。
5. 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する。

b) VEGFR-TKI の最終投与は、Week 1 Day 1 前 6 ヵ月以内とする。

6. 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 4.03 版の Grade 1 以下まで回復している患者。
7. Karnofsky Performance Status（KPS）のスコアが 70%以上の患者。
8. スクリーニング時に適切な臓器及び骨髄の機能を有している患者。
   a) 好中球絶対数が 1,500/mm^3 以上。
   b) 血小板数が 100,000/mm^3 以上。
   c) ヘモグロビンが 9 g/dL 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 以下。
   f) 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 以上。
   g) 尿蛋白／クレアチニン比が 1 mg/mg・Cr 以下。
9. 以下のいずれかの条件を満たす女性。
   a) スクリーニング開始前に 1 年以上の閉経状態（自然閉経であり、他の医学的理由によらない）にある。
   b) 避妊手術を受けている。
   c) 妊娠可能な女性は、同意取得時から治験薬の最終投与 4 ヵ月後まで、一つの非常に効果的な避妊法と有効な避妊法であるコンドーム（バリア法）を併用することに同意する。
   d) 患者のライフスタイルに合致する（通常の生活習慣で性交渉をしない）場合は、同意取得時から治験薬の最終投与 4 ヵ月後まで、性交渉を完全に避けることに同意する〔周期的な禁欲法（例：カレンダー法、排卵法、基礎体温法、排卵後を考慮した避妊法など）、コンドームのみ、抜去法、殺精子剤のみの方法及び授乳性無月経を利用する方法は避妊の方法として適切ではない〕。

   避妊手術（精管切除術）の有無にかかわらず、以下のいずれかの条件を満たす男性。
   a) 試験治療の期間中及び治験薬の最終投与 4 ヵ月後まで有効なバリア法による避妊を行うことに同意する。パートナーが妊娠可能な女性の場合、一つの非常に効果的な避妊法を同時に使用することが望ましい。
   b) 患者のライフスタイルに合致する（通常の生活習慣で性交渉をしない）場合は、同意取得時から治験薬の最終投与 4 ヵ月後まで、性交渉を完全に避けることに同意する〔周期的な禁欲法（例：女性パートナーのカレンダー法、排卵法、基礎体

温法、排卵後を考慮した避妊法など）、コンドームのみ、抜去法、殺精子剤のみの方法及び授乳性無月経を利用する方法は避妊の方法として適切ではない〕。

10. 将来の治療に不利益を被ることなく、いつでも同意を撤回できることを理解したうえで、治験に関連した手順（標準的な医療行為は除く）を実施する前に、自由意思で書面による同意を示すことができる患者。
11. 本試験の来院スケジュール及びその他の治験実施計画書に規定された事項に従う意思があり、かつ遂行可能な患者。

［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. Week 1 Day 1 前 14 日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. Week 1 Day 1 前 28 日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. Week 1 Day 1 前 28 日以内に他の臨床試験用薬剤の投与を受けた患者。
5. Week 1 Day 1 前 14 日以内に骨転移に対して放射線療法を受けた患者、及び／又は Week 1 Day 1 前 28 日以内にその他の外照射療法を受けた患者。Week 1 Day 1 前 42 日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。
6. 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 Week 1 Day 1 前 3 ヵ月間、症状が安定している場合は登録可とする。Week 1 Day 1 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。
7. 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 Xa 因子阻害剤など）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）及び低用量の低分子量ヘパリン（LMWH）の使用は許容する（日本では心保護を目的とした LMWH の使用は承認されていない）。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 LMWH による抗凝固療法を可とする。ただし、Week 1 Day 1 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。
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、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. Week 1 Day 1 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）
iv. 左室駆出率が 50%以下

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. Week 1 Day 1 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、腹腔内膿瘍

注：腹腔内膿瘍は Week 1 Day 1 前に完全に治癒していることを確認する。

c) Week 1 Day 1 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) HIV 陽性が既知又は後天性免疫不全症候群関連疾患
g) 活動性の B 型肝炎又は C 型肝炎
h) 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感染症
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 分類で 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. Week 1 Day 1 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 Week 1 Day 1 前 1 ヵ月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 Week 1 Day 1 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. Week 1 Day 1 前 14 日以内に QTcF が 500 msec 超であった患者。
注：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 以下の場合は当該被験者を除外しない。
11. 授乳中の女性。スクリーニング期間中の血清妊娠反応検査が陽性の女性。
注：授乳期の女性は、授乳を中止した場合であっても、本試験の対象から除外する。
12. 錠剤又はカプセル剤を嚥下できない患者。
13. 本剤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. 過去に RCC 以外の悪性腫瘍と診断され、Week 1 Day 1 前 2 年以内に残存病変が確認された患者。

注：表在性皮膚癌又は限局性の低悪性度腫瘍が確認されている患者で、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。

15. 内科的又は精神学的に重篤な疾患があり、本治験実施計画書に従った治療の遂行が困難であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者。
16. 本剤の吸収又は忍容性に影響を与えるおそれのある胃腸疾患又は消化管手術の既往がある患者。
17. Week 1 Day 1 前 14 日以内に強力な CYP3A 阻害剤又は CYP3A 誘導剤の投与を受けた患者。
18. 不法薬物の使用、薬物乱用、又はアルコール依存症による入院又はその所見が認められる患者。

2.7.6.14.1.4 計画被験者数

35 例

［設定根拠］

XL184-308 試験で、IRC 判定による ORR が本剤投与群では 17%（95%CI：13%～22%）、エベロリムス投与群では 3%（95%CI：2%～6%）であったことから、本試験では閾値を 3%とした。本試験における ORR の想定値を 17%、閾値奏効率を 3%とし、有意水準を片側 5%とした二項検定において検出力を 80%確保するためには 32 例が必要であった。さらに、脱落率を 10%と仮定して、約 35 例の被験者を本試験に組み入れる計画とした。

2.7.6.14.1.5 治験薬、投与方法、投与量及び投与期間

本試験では、本剤の 2 種の錠剤（20 mg 錠、60 mg 錠）を使用した。初回投与量として 60 mg（60 mg 錠 1 錠）を 1 日 1 回経口投与した。治験薬投与後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、有害事象が発現した場合には、治験実施計画書の規定に基づき治験薬の用量調整（減量又は休薬）を可とした。

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。

2.7.6.14.1.6 評価項目及び評価基準

［主要評価項目］

・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。

［副次評価項目］

・RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による CBR

・CBR は、RECIST 1.1 に基づく最良総合効果が CR、PR 又は SD（安定）と判定された被験者の割合と定義される。CR 及び PR は最初の判定から 28 日後以降に実施し

た後続の評価での確定を必須とする。SD は治験薬の初回投与から 8 週（51 日）以上経過後に判定する。

- RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による PFS
  - PFS は、治験薬の初回投与日から 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。
- OS
  - 治験薬の初回投与日から死亡（死因を問わない）までの期間と定義される。
- 安全性
  - TEAE が認められた被験者の割合
  - Grade 3 以上の TEAE が認められた被験者の割合
  - 重篤な TEAE が認められた被験者の割合
  - TEAE により治験薬の投与中止に至った被験者の割合
  - TEAE により治験薬の用量調整（減量又は休薬）に至った被験者の割合
  - 臨床的に問題となる臨床検査値異常が認められた被験者の割合
  - 臨床的に問題となるバイタルサイン測定値の異常が認められた被験者の割合

［追加の評価項目］

- RECIST 1.1 に基づく治験責任医師又は治験分担医師の判定による ORR
- RECIST 1.1 に基づく治験責任医師又は治験分担医師の判定による CBR
- RECIST 1.1 に基づく治験責任医師又は治験分担医師の判定による PFS
- 放射線画像診断による奏効期間
- 本剤の血漿中濃度
- NCCN-FKSI-19 判定による RCC 関連症状の変化
- 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

［探索的評価項目］

- 有効性バイオマーカー
  - バイオマーカー候補（血漿中バイオマーカーが含まれるが、これに限定されない）の本剤の投与及び／又は臨床転帰に関連した変化
  - 腫瘍組織中の DNA 及び／又は蛋白質（MET など）と、本剤の作用機序との関連性
- 安全性バイオマーカー候補
  - 薬物代謝酵素及び／又はトランスポーターをコードする遺伝子の遺伝子多型と、本剤の投与及び／又は臨床転帰との関連性

2.7.6.14.1.7 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以下の解析対象集団を用いた。

- FAS

  1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者。

・Response-evaluable analysis set

FAS のうち、ベースライン時に測定可能病変を有し、ベースライン後に 1 回以上腫瘍評価を受けたすべての被験者。

・Safety analysis set

1 回以上治験薬を投与されたすべての被験者。

［有効性］

主要評価項目である RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による ORR について、FAS を対象に主解析を行った。RECIST 1.1 に基づき、最良総合効果を CR（確定）、PR（確定）、SD、PD、評価不能及び欠測に分類し、要約した。ベースライン後に適切な評価結果がない被験者を欠測に分類した。ORR の点推定値及び正確な 90%CI（両側）を算出し、標的病変サイズの最大変化率について waterfall plot を示した。また、response-evaluable analysis set を対象に主解析と同様の手法を用いて副解析を行った。さらに、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。

副次評価項目である RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による CBR 及び PFS、並びに OS の解析を行った。CBR については、FAS 及び response-evaluable analysis set を対象に、ORR の解析と同じデータを用い、点推定値及び正確な 95%CI（両側）を算出した。PFS については FAS を対象に、打ち切りとなった被験者数及び PFS イベントを発現した被験者数の内訳を示した。また、Kaplan-Meier 法を用いて四分位数を推定し、6、12、18 及び 24 ヵ月時点の無増悪生存率を示した。PFS の解析には適切な腫瘍評価結果のみ（最良総合効果が CR、PR、SD 及び PD）を PD 及び評価打ち切りの決定に用いた。OS については、FAS を対象に PFS と同じ手法を用いて解析を行った。データカットオフ時点で生存していた被験者では、データカットオフ日又は直近の生存確認日のいずれか早い方で OS の評価を打ち切った。

［薬物動態］

FAS を対象に、血漿中カボザンチニブ濃度について各測定時点の記述統計量及び変動係数を算出した。また、各検体採取日（Week 3 Day 1、Week 5 Day 1 及び Week 9 Day 1）前 15 日間で、本剤 60 mg/日を少なくとも 14 回投与された被験者のみを対象に同様の解析を行った。

［安全性］

Safety analysis set を対象に安全性に関するすべての解析を行った。治験薬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（減量又は休薬）について要約した。有害事象の解析では、別途明記する場合を除き、TEAE の結果を示した。TEAE は治験薬の初回投与から最終投与 30 日後までに発現した有害事象と定義した。MedDRA 第 21.0 版を用いて有害事象を読み替え、CTCAE 第 4.03 版を用いて有害事象の重症度を評価した。SOC 及び PT 別の発現割合を CTCAE の最大 Grade 別に集計した。また、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査の結果を要約した。

2.7.6.14.2 試験成績

本試験では、最終被験者が 2 回目の腫瘍評価（Week 17 Day 1）を終了した時点（データカットオフ日：2018 年 10 月 23 日）でのデータを用いて、有効性、薬物動態及び安全性の解析を行った。

2.7.6.14.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

（1）被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.14-1 に示した。

計 46 例の被験者をスクリーニングし、35 例が本試験に登録された。本試験では本剤の初回投与時点で当該被験者が本試験に登録されたとみなした。

データカットオフ時点で 35 例中 24 例（68.6%）が本剤の投与を継続していた。本剤投与中止の主な理由は PD（5 例）及び有害事象（2 例）であった。

本剤の投与を受けた 35 例を FAS 及び safety analysis set とした。FAS のうち、ベースライン後の腫瘍評価結果がない 1 例を除いた 34 例を response-evaluable analysis set とした。

表 2.7.6.14-1　被験者の内訳（All Subjects Enrolled into the Treatment Period）

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

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

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

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

Source: 総括報告書　Table 10.a

2.7.6.14.2.2 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 2.7.6.14-2 に示した。

年齢の中央値は 63 歳で、65 歳以上が約 45%、男性が約 70%であった。

RCC の予後リスク分類である Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC）分類に基づくカテゴリは、低リスクが約 30%、中リスクが約 55%、高リスクが約 15%であった。Heng

らによる International Metastatic RCC Database Consortium（IMDC）リスク分類に基づくカテゴリは約 80%が中リスク又は高リスクであった。

表 2.7.6.14-2　ベースライン時の人口統計学的及び他の基準値の特性
（Full Analysis Set/Safety Analysis Set）

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

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

（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 2.7.6.14-3 に示した。

35 例すべてがステージ 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。

表 2.7.6.14-3　ベースライン時の疾患特性（Full Analysis Set/Safety Analysis Set）

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

Abbreviations: CT=computerized tomography; IRC=independent radiology committee; MRI= magnetic resonance imaging; RCC=renal cell carcinoma.
Source: 総括報告書　Table 11.c

RCC に対する主な前治療について、全身抗がん治療歴を表 2.7.6.14-4 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 20%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 はスニチニブ（68.6%）、アキシチニブ（51.4%）及びパゾパニブ（20.0%）であった。約 70%の被験者で、VEGFR-TKI の投与期間が 6 ヵ月を超えていた。約 40%の被験者が抗 PD-1 抗体薬、抗 PD-L1/L2 抗体薬による治療歴を有していた。

表 2.7.6.14-4　全身抗がん治療歴（Full Analysis Set/Safety Analysis Set）

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

Abbreviations: PD-1, PD-L1/L2=programmed cell death immune receptor (ligand-1, ligand-2); VEGFR-TKI=vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor.
Source: 総括報告書　Table 11.e

2.7.6.14.2.3 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 ORR

1）主解析

FAS を対象とした、ORR の主解析結果を表 2.7.6.14-5 に示した。

ORR は 20.0%（90%CI：9.8%～34.3%）であった。90%CI の下限（9.8%）は事前に規定した閾値である 3%を超えていた。客観的奏効はすべて PR であった。客観的奏効までの期間の中央値は、5.45 ヵ月（範囲：3.5～7.4 ヵ月）であった。最良総合効果が PD であった被験者の割合は 11.4%（4/35 例）であった。

表 2.7.6.14-5　RECIST 1.1 に基づく腫瘍縮小効果（IRC 判定、Full Analysis Set）

	Overall N=35
Best overall response, n (%)	
Confirmed complete response (CR)	0
Confirmed partial response (PR)	7 (20.0)
Stable disease (SD)[a]	23 (65.7)
Progressive disease (PD)	4 (11.4)
Not evaluable	0
Missing	1 (2.9)
Objective response rate (ORR)	
n (%)	7 (20.0)
90%CI	(9.783, 34.305)

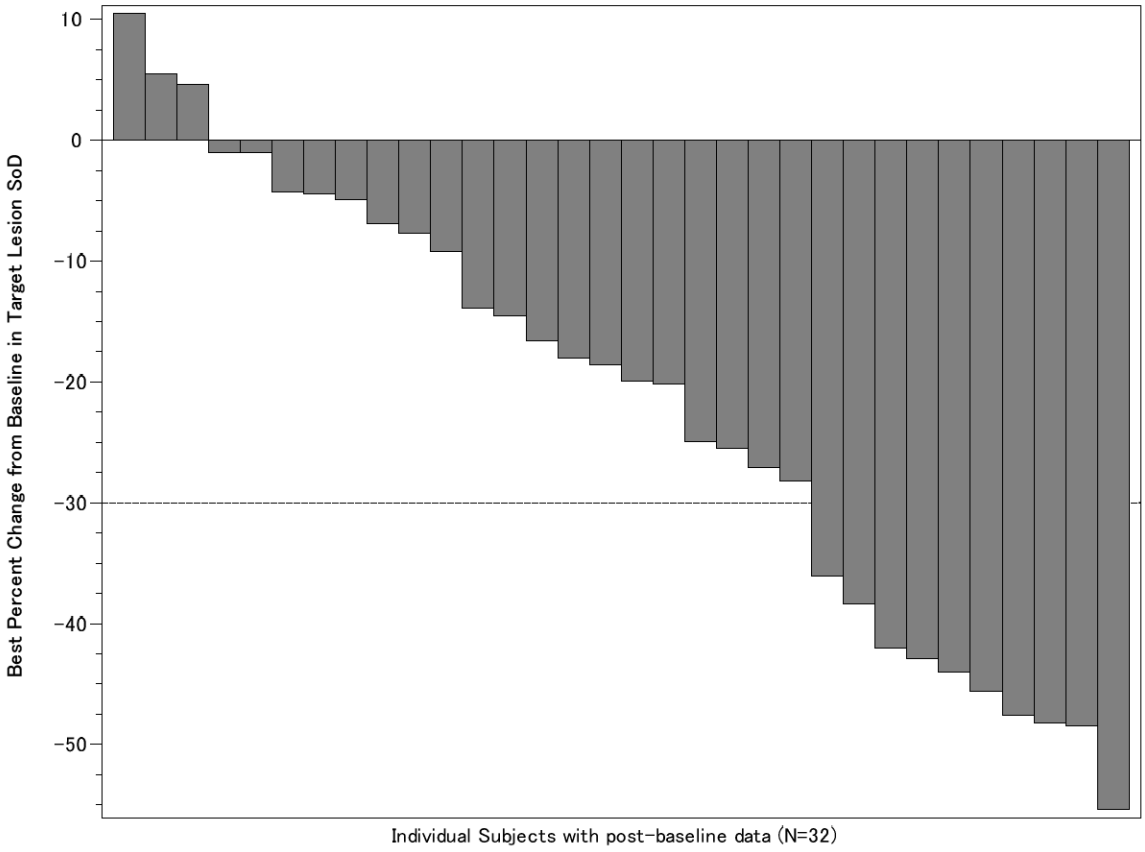
Abbreviations: CI=confidence interval; IRC=independent radiology committee; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria In Solid Tumors Version 1.1.

a Include 1 subject whose best overall response was Non-CR/Non-PD

Source: 総括報告書　Table 11.g

ほとんどの被験者（29/32 例）でベースライン後に腫瘍サイズの減少が認められた。腫瘍サイズのベースラインからの変化率を図 2.7.6.14-1 に示した。

図 2.7.6.14-1　腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率（IRC 判定、Full Analysis Set）



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

2）副解析

Response-evaluable analysis set を対象に主解析と同一の手法を用いて解析を行った結果、ORR は 20.6%（90%CI：10.1%～35.2%）であり、主解析と同様の結果が得られた。

（2）副次評価項目

1）RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による CBR

CBR の解析結果を表 2.7.6.14-6 に示した。

CBR は 85.7%（95%CI：69.7%～95.2%）であった。最良総合効果が SD であった被験者の割合は 65.7%（23/35 例）であった（表 2.7.6.14-5 参照）。

Response-evaluable analysis set を対象に主解析と同一の手法を用いて解析を行った結果、CBR は 88.2%（95%CI：72.6%～96.7%）であり、主解析と同様の結果が得られた。

表 2.7.6.14-6　RECIST 1.1 に基づく CBR（IRC 判定、Full Analysis Set）

	Overall N=35
Clinical benefit rate (CBR)	
n (%)	30 (85.7)
95%CI	(69.743, 95.194)

Abbreviations: CBR=clinical benefit rate; CI=confidence interval; IRC=independent radiology committee; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria In Solid Tumors Version 1.1.
Source: 総括報告書　Table 11.i

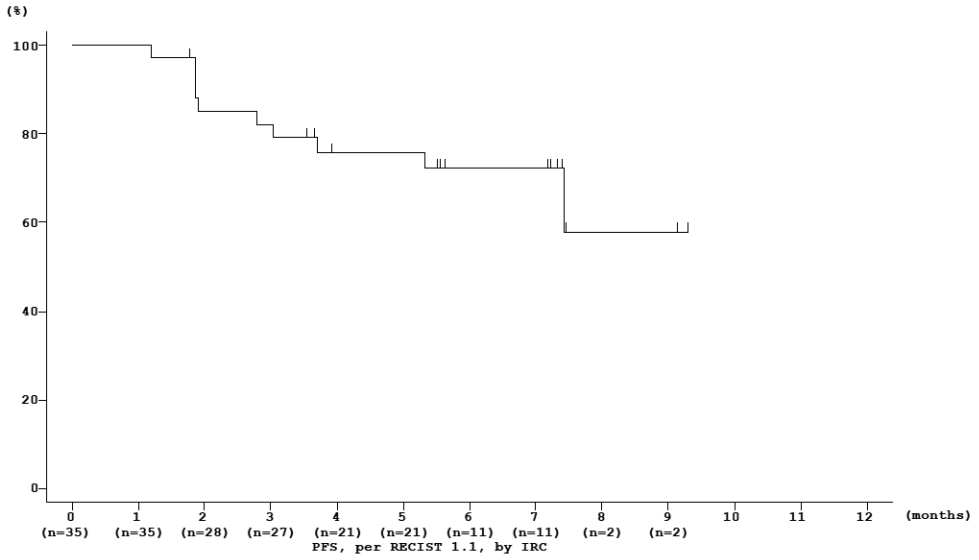
2）RECIST 1.1 に基づく IRC 判定による PFS

PFS の解析結果を図 2.7.6.14-2 及び表 2.7.6.14-7 に示した。

本解析のデータカットオフ時点（2018 年 10 月 23 日）までに、10 件の PFS イベントが発生した。データカットオフまでに打ち切りとなった被験者は 25 例（71.4%）であった。最終被験者の本剤初回投与からデータカットオフまでの期間は約 4 ヵ月であった。

Kaplan-Meier 法による解析では、PFS の中央値は推定不能であった。6 ヵ月無増悪生存率は 72.3%（95%CI：53.3%～84.6%）と推定された。

図 2.7.6.14-2　Kaplan-Meier 無増悪生存曲線（IRC 判定、Full Analysis Set）



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

表 2.7.6.14-7　RECIST 1.1 に基づく PFS（IRC 判定、Full Analysis Set）

	Overall N=35
Event, n (%)	
Death	2 (5.7)
PD	8 (22.9)
Censor, n (%)	
No Event by Data Cutoff	23 (65.7)
Subsequent Anticancer Therapy	2 (5.7)
Missing/Inadequate Assessments	0
Surgery	0
Progression Free Survival (months)	
75th percentile (95%CI)	5.3 (1.9, NE)
Median (95%CI)	NE (7.4, NE)
25th percentile (95%CI)	NE (NE, NE)

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

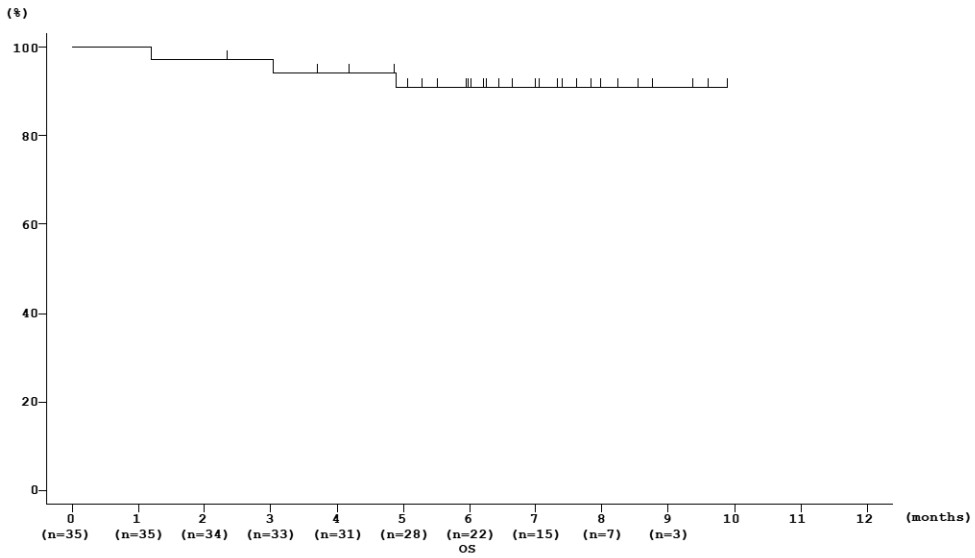
3）OS

OS の解析結果を図 2.7.6.14-3 及び表 2.7.6.14-8 に示した。

本解析のデータカットオフ時点（2018 年 10 月 23 日）の死亡イベント数は 3 件であった。最終被験者の本剤初回投与からデータカットオフまでの期間は約 4 ヵ月であった。

Kaplan-Meier 法による解析では、OS の中央値は推定不能であった。

図 2.7.6.14-3　Kaplan-Meier 生存曲線（Full Analysis Set）



Abbreviation: OS=overall survival.
Source: 総括報告書　Figure 11.c

表 2.7.6.14-8　OS（Full Analysis Set）

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

Abbreviations: CI=confidence interval; NE=not estimable; OS=overall survival.
Source: 総括報告書　Table 11.k

治験実施計画書に規定されていない全身抗がん治療の実施は本剤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。

全身抗がん治療の概要を表 2.7.6.14-9 に示した。データカットオフ時点までに 4 例が放射線療法以外の全身抗がん治療を受けたが、いずれも本剤投与中止後の治療であった。また、2 例が本剤投与中に放射線療法を受けた。

表 2.7.6.14-9　全身抗がん治療（Safety Analysis Set）

	Overall N=35 n (%)
Concomitant and Subsequent Non-Surgical Nonradiation Anticancer Therapy	
Systemic[a]	4 (11.4)
Local	0
VEGFR-TKI Agent	0
Agent Targeting PD-1, PD-L1/L2	3 (8.6)
Chemotherapy	0
Surgery that Impacted Tumor Lesions	0
Concomitant and Subsequent Radiation Therapy	2 (5.7)

Abbreviations: PD-1, PD-L1/L2=programmed cell death immune receptor (ligand-1, ligand-2); VEGFR-TKI=vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor.
a No subjects received concomitant therapies.
Source: 総括報告書　Table 11.l

（3）その他の評価項目

1）RECIST 1.1 に基づく医師判定による ORR

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 20.0%（90%CI：9.8%～34.3%）であり、全般的な腫瘍縮小効果の結果は IRC 判定による結果と同様であった〔2.7.6.14.2.3（1）項参照〕。

2）RECIST 1.1 に基づく医師判定による CBR

医師判定による CBR は 82.9%（95%CI：66.4%～93.4%）であり、IRC 判定による結果と同程度であった〔2.7.6.14.2.3（2）1）項参照〕。

3）RECIST 1.1 に基づく医師判定による PFS

IRC 判定による PFS に関する解析と同じ手法を用いて、医師判定による PFS に関する解析を行った。Kaplan-Meier 法による解析では、PFS の中央値は推定不能であり、IRC 判定による結果と同様であった〔2.7.6.14.2.3（2）2）項参照〕。

4）奏効期間

IRC 判定による客観的奏効は 7 例で認められた（FAS）（表 2.7.6.14-5 参照）。このうち、1 例が奏効判定後に PD と判定された。医師判定による結果でも同様であったが、奏効判定後に PD と判定された被験者はいなかった。

5）HRQOL 評価

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について、大きな変化はみられなかった。

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。

各指標スコアについて、大きな変化はみられなかった。

2.7.6.14.2.4 薬物動態の評価

FAS 及び FAS のうち、カボザンチニブの血漿中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を用いて血漿中カボザンチニブ濃度の解析を行った。結果を表 2.7.6.14-10 及び表 2.7.6.14-11 に示した。

FAS での血漿中カボザンチニブ濃度の平均値は、Week 3 Day 1 で 2,078 ng/mL（n=35）、Week 5 Day 1 で 1,617 ng/mL（n=34）、Week 9 Day 1 で 1,041 ng/mL（n=34）であった。

FAS のうち、定常状態下にある被験者での血漿中カボザンチニブ濃度の平均値は、Week 3 Day 1 で 2,317 ng/mL（n=25）、Week 5 Day 1 で 1,733 ng/mL（n=19）、Week 9 Day 1 で 1,559 ng/mL（n=7）であった。

表 2.7.6.14-10　血漿中カボザンチニブ濃度（Full Analysis Set）

Statistics	Concentration (ng/mL) at Scheduled Visit			
	Week 1 Day 1 (3 hr Postdose)	Week 3 Day 1	Week 5 Day 1	Week 9 Day 1
N	35	35	34	34
Mean	395.9	2078	1617	1041
SD	246.81	899.71	803.94	689.37
CV	62.3	43.3	49.7	66.2
Minimum	19.0	111	242	117
Median	359.0	1990	1435	917.5
Maximum	1210	3750	3620	2380

Abbreviations: CV=coefficient of variation; SD=standard deviation.
Source: 総括報告書　Table 11.v

表 2.7.6.14-11　定常状態下での血漿中カボザンチニブ濃度（Full Analysis Set）

Statistics	Concentration (ng/mL) at Scheduled Visit		
	Week 3 Day 1	Week 5 Day 1	Week 9 Day 1
N	25	19	7
Mean	2317	1733	1559
SD	766.32	662.77	524.31
CV	33.1	38.2	33.6
Minimum	896	735	542
Median	2160	1530	1510
Maximum	3750	3280	2130

Abbreviations: CV=coefficient of variation; SD=standard deviation.
Note: Analysis eligible subjects included subjects who received cabozantinib 60 mg for at least 14 of 15 days immediately prior to the visits for Week 3 Day 1, Week 5 Day 1, and Week 9 Day 1.
Source: 総括報告書　Table 11.w

2.7.6.14.2.5 安全性の評価

（1）治験薬の曝露状況

投与期間の中央値は 27 週、投与期間の平均値は 26 週であった。用量強度の中央値は 43%であった。

有害事象により本剤の用量を減量した被験者の割合は 85.7%（30/35 例）、初回の減量までの期間（中央値）は 30.5 日であった。また、有害事象により本剤の用量を 2 段階減量した被験者の割合は 62.9%（22/35 例）であり、2 段階減量までの期間（中央値）は 57.5 日であった。

有害事象により本剤を休薬した被験者の割合は 77.1%（27/35 例）であり、初回の休薬までの期間（中央値）は 26.0 日であった。

（2）有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.14-12 に示した。

すべての被験者に有害事象が発現した。Grade 3 の有害事象の発現割合は 51.4%、Grade 4 の有害事象の発現割合は 14.3%、Grade 5 の有害事象の発現割合は 2.9%であった。重篤な有害事象の発現割合は 25.7%であった。

表 2.7.6.14-12　有害事象の要約（Safety Analysis Set）

	Overall N=35 n (%)
Treatment-Emergent AEs	35 (100.0)
Related	34 (97.1)
Not related	1 (2.9)
Grade 1	0
Grade 2	11 (31.4)
Grade 3	18 (51.4)
Grade 4	5 (14.3)
Grade 5	1 (2.9)
Leading to Study Drug Discontinuation	4 (11.4)
Serious adverse events	9 (25.7)
Related	3 (8.6)
Not related	6 (17.1)
Leading to Study Drug Discontinuation	2 (5.7)
Deaths	1 (2.9)

Abbreviation: AE=adverse event.
Source: 総括報告書　Table 12.e

発現割合が 10%以上の有害事象を表 2.7.6.14-13 に示した。

発現割合が 20%以上の有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（62.9%）、下痢（60.0%）、高血圧、蛋白尿及び口内炎（各 40.0%）、味覚異常及び肝機能異常（各 34.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、倦怠感及び体重減少（各 25.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、便秘及び発熱（各 20.0%）であった。