1. 治験薬の名称

一般名：　アベルマブ

製品名：　バベンチオ

治験成分記号：　MSB0010718C

2. 薬理学的分類

アベルマブは，プログラム細胞死 1（PD-1）のリガンドであるプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）を特異的に標的とする免疫グロブリン（Ig）G1 ヒト抗体である。

3. 化学構造

分子式：　$C_{7814}H_{9898}N_{1698}O_{2010}S_{46}$ （ジスルフィド結合によるヘテロ二量体）

分子量：　約 147,000（糖鎖を含む）

4. 作用機序

アベルマブ（バベンチオ®，治験成分記号：MSB0010718C）は，癌細胞や複数の免疫細胞に発現する PD-L1 を標的とするヒト Ig G1 モノクローナル抗体（mAb）である。アベルマブは PD-L1 に結合し，PD-L1 とその受容体である PD-1 および B7.1 との相互作用を遮断する。腫瘍浸潤性 CD8 陽性 T 細胞に対する PD-L1 の抑制作用を解除することで，細胞傷害性 T 細胞の応答が回復する。アベルマブは in vitro において，PD-L1 陽性癌細胞に対する抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（ADCC）の刺激能を示した。

5. 臨床推奨用量

第 3 相検証試験である B9991003 試験は，B9991002 試験の用量設定パートで決定したアキシチニブおよびアベルマブの用法・用量にて実施した（B9991002 試験総括報告書 12.2.2 項）。進行腎細胞癌（aRCC）患者に対して，アベルマブ 10 mg/kg（2 週に 1 回静脈内投与）とアキシチニブ 5 mg（1 日 2 回経口投与）の併用投与は有効性を示し，安全かつ忍容性は良好であった。アキシチニブとアベルマブの間に薬物相互作用は認められず，B9991002 試験および B9991003 試験で確認されたアキシチニブ併用時のアベルマブの薬物動態（PK）は，単剤投与時と類似していた。B9991003 試験で用いたアキシチニブとの併用投与におけるアベルマブの用法・用量は，単剤投与時の推奨用法・用量として既に確立されており，メルケル細胞癌に対する治療として承認されている用法・用量と同一である。

6. 対象疾患およびアベルマブとアキシチニブ併用投与

未治療の aRCC 患者に対するアベルマブとアキシチニブの併用投与について，製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）を行う。

RCC は重篤かつ致死的な疾患であり，成人の悪性腫瘍全体の約 3%を占めている [1]。RCC の新規患者数は年間約 338,000 例と推定され [2]，その約 30%で初回診断時に進行または転移が認められる [3]。新規または再発の aRCC に対して複数の治療薬が承認されているが，治療初期にベネフィ

ットが認められても，多くの患者では最終的に疾患の進行が認められる[4,5]。aRCC 患者に対する一次治療として血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）阻害薬を投与した場合の全生存期間（OS）の中央値は約 26 ヵ月である[6]。診断時の癌の進展度が患者の予後に影響し，遠隔転移を有する場合，5 年生存率および 10 年生存率はそれぞれ 10%および 5%未満である[7]。そのため，aRCC に対するより効果が高く，忍容性のある新規の治療が求められている。

aRCC 患者に対するアベルマブとアキシチニブの併用投与は，一次治療の aRCC 患者を対象して，アベルマブとアキシチニブの併用投与をスニチニブ単剤投与と比較した多施設，無作為化，国際共同第 3 相試験である B9991003 試験の結果から支持される。本試験では， PD-L1 発現を問わない全患者集団において，アベルマブとアキシチニブの併用投与は，スニチニブ単剤投与と比較して統計的に有意かつ臨床的に意義のある無増悪生存期間（PFS）［盲検下による独立中央判定（BICR）］の延長を示した［ハザード比（HR） 0.69（95%信頼区間：0.563, 0.840；片側層別ログランク検定 p=0.0001），PFS 中央値：13.8 ヵ月 vs 8.4 ヵ月］。日本人集団においても同様の結果が得られており，PD-L1 発現を問わない全患者集団において，本併用投与はスニチニブ単剤投与と比較して良好な PFS（BICR 判定）の延長が認められた［HR 0.66（95%CI：0.296, 1.464），PFS 中央値：16.6 ヵ月 vs 11.2 ヵ月］。

また，未治療の aRCC 患者に対するアベルマブとアキシチニブの併用投与の忍容性はおおむね良好であり管理可能であった。両剤の併用投与において，個々の薬剤の単剤投与を上回る新たな安全性の懸念は認められなかった。

7. 参考文献

1. Gupta K, Miller JD, Li JZ et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. Cancer Treat Rev 2008;34:193-205.

2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136:E359-86.

3. Fisher R, Gore M, Larkin J. Current and future systemic treatments for renal cell carcinoma. Semin Cancer Biol 2013;23:38-45.

4. Minguet J, Smith KH, Bramlage CP, et al. Targeted therapies for treatment of renal cell carcinoma: recent advances and future perspectives. Cancer Chemother Pharmacol 2015;76(2):219-33.

5. Powles T, Chowdhury S, Jones R, et al. Sunitinib and other targeted therapies for renal cell carcinoma. Br J Cancer 2011;104(5):741-5.

6. Rodriguez-Vida A, Hutson TE, Bellmunt J, et al. New treatment options for metastatic renal cell carcinoma. ESMO Open 2017;2:e000185. doi:10.1136/esmoopen-2017-000185.

7. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, et al. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. AJR Am J Roentgen 2008;191(4):1220-32.