TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 3
略号および用語の定義一覧 4
1. 製品開発の根拠 6
1.1. 作用機序 6
1.2. 科学的背景 6
1.2.1. 腎細胞癌 6
1.2.2. 進行腎細胞癌に対する治療 6
1.2.3. 進行腎細胞癌における治療の課題および今後の展望 10
1.3. アベルマブおよびアキシチニブの臨床開発 11
1.3.1. 進行腎細胞癌を対象としたアベルマブとアキシチニブ併用投与の根拠 11
1.3.2. 進行腎細胞癌を対象としたアベルマブとアキシチニブ併用投与の開発経緯 13
1.3.3. B9991003 試験の治験実施計画書改訂の経緯 14
1.3.4. 国内における進行腎細胞癌（aRCC）に対する臨床開発の経緯 15
1.3.4.1. 本邦での承認申請における効能・効果（案）および用法・用量（案） 15
1.3.5. 臨床データパッケージ 15
1.4. 科学的ガイドラインおよび規制当局の助言 17
1.4.1. 規制当局の助言 17
1.4.2. 外国での承認・審査状況 18
2. 生物薬剤学に関する概括評価 19
3. 臨床薬理に関する概括評価 19
3.1. 薬物動態 19
3.2. 薬物-薬物相互作用 19
3.3. 母集団薬物動態解析 20
3.4. 免疫原性 20
3.5. 臨床薬理データに基づく用法・用量の妥当性 20
4. 有効性の概括評価 21
4.1. 治験デザイン 21
4.2. 解析対象集団 22
4.3. 患者の内訳，人口統計学的特性，疾患特性 22

4.4. 有効性の結果 23
4.4.1. 無増悪生存期間（PFS） 24
4.4.2. 全生存期間（OS） 26
4.4.3. 次治療の無増悪生存期間（PFS2） 28
4.4.4. 客観的奏効率（ORR） 28
4.4.5. 有効性に対する免疫原性の影響 31
4.4.6. アベルマブとアキシチニブを併用投与したときの有効性とアベルマブ単剤またはアキシチニブ単剤を投与したときの有効性との比較 31
4.4.7. 日本人における結果 31
4.5. 有効性の評価に関する考察 32
5. 安全性の概括評価 34
5.1. 安全性の結果 34
5.1.1. 曝露状況 35
5.1.2. 有害事象 35
5.1.2.1. 因果関係を問わない有害事象 35
5.1.2.2. 治験薬と関連のある有害事象 44
5.1.3. 死亡 44
5.1.4. その他の重篤な有害事象 45
5.1.5. 治験薬の投与中止または用量調節に至った有害事象 45
5.1.6. 特に注目すべき有害事象 47
5.1.6.1. 免疫関連の有害事象（irAE） 47
5.1.6.2. 心臓関連の有害事象 50
5.1.6.3. 注入に伴う反応（IRR） 50
5.1.7. 免疫原性 51
5.1.8. 臨床検査値異常 52
5.1.9. バイタルサインおよびその他の検査 53
5.1.9.1. 心臓関連の検査 53
5.1.9.2. 特別な患者集団および状況下における安全性 54
5.1.10. 市販後データ 55
5.2. 安全性の評価の考察 55
6. ベネフィットとリスクに関する結論 57
6.1. 治療の背景 57

6.1.1. 疾患または症状 57
6.1.2. 現行の治療 57
6.2. ベネフィット 57
6.3. リスク 59
6.4. ベネフィット・リスク評価 61
7. 参考文献 62

LIST OF TABLES

Table 1. 進行腎細胞癌の一次治療として承認されている薬剤の臨床試験一覧 (進行腎細胞癌に対して本邦で未承認の薬剤含む) 8
Table 2. 本邦の承認申請に用いた臨床試験一覧 16
Table 3. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common TEAEs (Any Grade in ≥10% Subjects or Grade ≥3 in ≥5% Subjects in Any Treatment Group), by PT and Maximum CTCAE Grade During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set 38

LIST OF FIGURES

Figure 1. 再発，ステージ IV および切除不能な腎細胞癌に対する治療ガイドライン 9
Figure 2. 本邦における進行腎癌に対する薬物治療法の選択基準 9
Figure 3. 本邦での承認申請における臨床データパッケージ 16
Figure 4. Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) – Full Analysis Set 25
Figure 5. Kaplan-Meier Plot of Overall Survival – Full Analysis Set 27
Figure 6. Best Percent Change from Baseline in Sum of Diameters for Target Lesions Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Full Analysis Set 30

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
1L	first-line：1 次治療
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity：抗体依存性細胞媒介性細胞傷害
AG-013736	アキシチニブの治験成分記号
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
aRCC	advanced renal cell carcinoma：進行腎細胞癌
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BHD	Birt Hogg Dubé
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下独立中央判定
BID	bis in die (twice a day)：1 日 2 回
BNP	B type natriuretic peptide：B 型ナトリウム利尿ペプチド
BOR	best overall response：最良総合効果
CCEC	Cardiac Clinical Events Committee：心臓イベントに関する独立判定委員会
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	confidence interval：信頼区間
CK-MB	creatine kinase MB：クレアチンキナーゼ MB
CRF	case report form：症例報告書
CR	complete response：完全奏効
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象通用語規準
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4：細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
DR	duration of response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EU	European Union：欧州連合
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
HR	hazard ratio：ハザード比
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon：インターフェロン
Ig	immunoglobulin：免疫グロブリン
IL	interleukin：インターロイキン
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
irAE	immune-related adverse event：免疫関連の有害事象
IRR	infusion-related reaction：注入に伴う反応
IV	intravenous：静脈内投与
LLN	lower limit of normal：基準値下限
LVEF	left ventricular ejection fraction：左室駆出率
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MCC	Merkel cell carcinoma：メルケル細胞癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activiites：ICH 国際医薬用語集
mRCC	metastatic renal cell carcinoma：転移性腎細胞癌
M	module：モジュール
MDSC	myeloid-derived suppressor cell：骨髄由来抑制細胞
MSB0010718C	アベルマブの治験成分記号
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
mTOR	mammalian target of rapamycin：哺乳類ラパマイシン標的蛋白質
MUGA	Multi-gated acquisition
nAb	neutralizing antibody：中和抗体
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	not evaluable
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
OR(R)	objective response (rate)：客観的奏効（率）
OS	overall survival：全生存
PADER	Periodic Adverse Drug Experience Report
PD	progressive disease：疾患進行
PD-1	programmed death-1：プログラム細胞死 1
PDGF	platelet derived growth factor：血小板由来成長因子
PD-L1	programmed death ligand-1：プログラム細胞死リガンド 1
PFS	progression free survival：無増悪生存期間
PFS2	progression free survival on Next-Line Therapy：次治療の無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PO	per oral：経口投与
popPK	population pharmacokinetic：母集団薬物動態
PP	per protocol：治験実施計画書に適合した
PR	partial response：部分奏効
PS	performance status
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	preferred term：基本語
Q2W	every 2 weeks：2 週に 1 回
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
RCC	renal cell carcinoma：腎細胞癌
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SD	stable disease：安定
TEAE	treatment-emergent adverse event
TIL	tumor infiltrating lymphocytes：腫瘍浸潤リンパ球
TKI	tyrosine kinase inhibitor：チロシンキナーゼ阻害薬
TTR	time to response：奏効までの期間
UC	urothelial carcinoma：尿路上皮癌
ULN	upper limit of normal：基準値上限
VEGF	vascular endothelial growth factor：血管内皮細胞増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor：血管内皮細胞増殖因子受容体
VHL	von Hippel-Lindau

1. 製品開発の根拠

1.1. 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プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）を標的としたヒト免疫グロブリン（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プログラム細胞死 1（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。アベルマブの臨床試験では，単剤投与および種々の併用投与にて抗腫瘍活性が示されている。

1.2. 科学的背景

1.2.1. 腎細胞癌

腎細胞癌（RCC）は最も一般的な腎腫瘍であり，成人の悪性腫瘍全体の約 3%を占めている [1]。RCC が腎および腎盂癌全体の 90%～95%を占めることから [1,2]，報告されている腎腫瘍全体の推定患者数より RCC のおおよその患者数を推定することができる。GLOBOCAN 2018 のデータによると，腎腫瘍と診断される症例数は世界中で毎年 403,262 例と推定されており [3]，これから RCC の新規患者数は年間約 362,900～383,000 例と推定される。また，RCC 患者の 25%以上が初回診断時に進行または転移が認められる [4]。

国立がん研究センターの癌の統計によると，本邦における 2004 年の腎・尿路（膀胱除く）悪性腫瘍の罹患患者数は 13,732 例であるが，2014 年の罹患患者数は 25,322 例と 10 年間で 10,000 例以上の増加を示しており，罹患数は今後も増加することが予想されている [5]。また，罹患患者数の増加に伴い死亡数も増加しており，2017 年には 9,470 例が腎・尿路（膀胱除く）悪性腫瘍により死亡している。2006 年から 2008 年に遠隔転移を有する腎・尿路（膀胱除く）悪性腫瘍と診断された患者の 5 年相対生存率は 12.9%であった [5]。

RCC は尿細管上皮に発生し，現在 5 つの主なサブタイプが認められている。これらのうちの約 70%～80%は淡明細胞型 RCC であり，乳頭状 RCC（Type I および II），嫌色素性 RCC，集合管癌および分類不能型 RCC を含むその他の組織型は頻度が低い [6]。MET 癌原遺伝子，von Hippel-Lindau 癌抑制遺伝子（VHL），フマル酸ヒドラターゼ癌抑制遺伝子および Birt Hogg Dubé 癌抑制遺伝子（BHD）のいずれの変異によっても RCC を誘発する。散発性の淡明細胞型 RCC の 90%以上に，VHL 遺伝子の体細胞変異またはメチル化がみられる。VHL 遺伝子の変異は，血管新生因子［血管内皮細胞増殖因子（VEGF）および血小板由来成長因子（PDGF）など］の転写を促進し，腫瘍形成を誘導する [7]。

1.2.2. 進行腎細胞癌に対する治療

治癒切除の適応のない進行癌（再発または IV 期）の患者には全身療法が行われる [11]。

進行腎細胞癌（aRCC）の一次治療にはマルチターゲットチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）の cabozantinib，パゾパニブおよびスニチニブ，抗 VEGF mAb のベバシズマブとインターフェロン（IFN）-αの併用療法，ならびに哺乳類ラパマイシン標的蛋白質（mTOR）阻害薬のテムシロリムスなどがある [8,9]。最近では，intermediate リスクおよび poor リスクの aRCC 患者に対する一次治

療として，抗 PD-1 抗体のニボルマブとイピリムマブ［抗細胞傷害性 T リンパ球抗原 4（CTLA-4）抗体］の併用療法が米国で承認された[10]。aRCC の一次治療として承認されている薬剤（RCC に対して本邦で未承認の薬剤含む）の臨床試験を Table 1 に示す。二次治療以降には TKI のアキシチニブ，cabozantinib およびソラフェニブ，mTOR 阻害薬のエベロリムスの単剤投与または TKI であるレンバチニブとの併用投与およびニボルマブがある[8]。

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインにおいて，aRCC に対する一次治療として推奨されている薬物治療は，International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium（IMDC）リスク分類の favorable リスクではスニチニブおよびパゾパニブ，poor/intermediate リスクではイピリムマブとニボルマブの併用投与および cabozantinib である。二次治療以降については，ニボルマブ，TKI または mTOR 阻害薬が推奨されている[11]。Figure 1 に NCCN ガイドライン Kidney Cancer（Version 2. 2019）を示す。

Table 1.　進行腎細胞癌の一次治療として承認されている薬剤の臨床試験一覧（進行腎細胞癌に対して本邦で未承認の薬剤含む）

薬剤	臨床試験	主要評価項目	PFS 中央値 (95%CI)	PFS ハザード比 (95%CI)
ベバシズマブ＋IFN-α (N=327)（本邦未承認） 対 プラセボ+ IFN-α (N=322) [12]	mRCC 患者を対象にベバシズマブ+ IFN-αと placebo + IFN-αを比較する無作為化，二重盲検第 3 相試験	OS[a]	10.2 ヵ月 (NR) 対 5.4 ヵ月 (NR)	0.63 (0.52, 0.75)
スニチニブ(N=375) 対 IFN-α (N=375) [13]	mRCC の一次治療としてスニチニブと IFN-αを比較する国際多施設共同，無作為化第 3 相試験	PFS	11 ヵ月 (10, 12) 対 5 ヵ月 (4, 6) [d]	0.42 (0.32, 0.54)
テムシロリムス (N=209) 対 IFN-α (N=207) [14]	予後不良の aRCC 患者に対する一次治療としてテムシロリムスおよび IFN-α +テムシロリムス併用投与を IFN-αと比較する無作為化，非盲検，3 群比較第 3 相試験	OS[b]	5.5 ヵ月 (3.9, 7.0) 対 3.1 ヵ月 (2.2, 3.8) [d, e]	0.66 (0.53, 0.81)
パゾパニブ (N=290) 対 プラセボ (N=145) [15]	未治療またはサイトカイン治療歴を有する aRCC 患者を対象にパゾパニブ単剤投与の有効性および安全性を評価する無作為化，二重盲検，プラセボ対照第 3 相試験	PFS	11.1 ヵ月 (NR) 対 2.8 ヵ月 (NR) [d]	0.40 (0.27, 0.60)
cabozantinib (N=79)（本邦未承認） 対 スニチニブ (N=78) [16]	mRCC 患者の一次治療として cabozantinib をスニチニブと比較する多施設共同，無作為化第 2 相試験	PFS	8.6 ヵ月 (6.8, 14.0) 対 5.3 ヵ月 (3.0, 8.2) [d, e]	0.48 (0.31, 0.74)
ニボルマブ＋イピリムマブ (N=425) 対 スニチニブ (N=422) [10]	未治療の mRCC 患者を対象にニボルマブ+イピリムマブ併用療法をスニチニブ単剤投与と比較する無作為化，非盲検第 3 相試験	PFS[c]	11.6 ヵ月 (8.7, 15.5) 対 8.4 ヵ月 (7.0, 10.8) [d,e]	0.82 (0.64, 1.05) [f]

a. OS の評価に十分なイベント件数が集積されていなかったため，PFS を用いて承認申請を行った。
b. IFN 単剤投与に対するテムシロリムス単剤投与の OS ハザード比は 0.73（95% CI : 0.58, 0.92 ; P=0.008）であった。OS 中央値は IFN-α投与群 7.3 ヵ月，テムシロリムス投与群 10.9 ヵ月であった。
c. 主要評価項目は ORR，PFS および OS
d. 第三者判定による PFS
e. intermediate リスクおよび poor リスク患者
f. 99.1%CI
aRCC：進行腎細胞癌，mRCC：転移腎細胞癌，CI：信頼区間，IFN：インターフェロン，NR：報告なし，ORR：奏効率，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間

Figure 1.　再発，ステージ IV および切除不能な腎細胞癌に対する治療ガイドライン

RELAPSE OR STAGE IV: FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
	Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful under certain circumstances
Favorable risk[j]	• Pazopanib (category 1) • Sunitinib (category 1)	• Ipilimumab + nivolumab • Cabozantinib (category 2B)	• Active surveillance[k] • Axitinib (category 2B) • Bevacizumab + interferon alfa-2b (category 1) • High-dose IL-2[l]
Poor/ intermediate risk[j]	• Ipilimumab + nivolumab (category 1) • Cabozantinib	• Pazopanib (category 1) • Sunitinib (category 1)	• Axitinib (category 2B) • Bevacizumab + interferon alfa-2b (category 1) • High-dose IL-2[l] • Temsirolimus (category 1)[m]

RELAPSE OR STAGE IV: SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY[n]		
Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful under certain circumstances
• Cabozantinib (category 1) • Nivolumab (category 1) • Ipilimumab + nivolumab	• Axitinib (category 1) • Lenvatinib + everolimus (category 1) • Everolimus • Pazopanib • Sunitinib	• Bevacizumab (category 2B) • Sorafenib (category 2B) • High-dose IL-2 for selected patients[l] (category 2B) • Temsirolimus (category 2B)[m]

[j]See Risk Models to Direct Treatment (IMDC criteria) (KID-C).
[k]Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:1317-1324.
[l]Patients with excellent performance status and normal organ function.
[m]See Risk Models to Direct Treatment (Predictors of Short Survival Used to Select Patients for Temsirolimus) (KID-C).
[n]In clear cell and non-clear cell RCC with predominant sarcomatoid features, gemcitabine + doxorubicin (category 2B) and gemcitabine + sunitinib (category 2B) have shown benefit.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

本邦においては，スニチニブ，パゾパニブおよびテムシロリムスが aRCC の一次治療薬として腎癌診療ガイドライン 2017 年版で推奨されている（Figure 2）。二次治療以降については，NCCN ガイドラインと同様，ニボルマブ，TKI または mTOR 阻害薬が推奨されている[17]。イピリムマブとニボルマブの併用投与については，本邦では 2018 年 8 月に aRCC に対する治療薬として承認されており，今後の腎癌診療ガイドライン改訂時には NCCN ガイドラインと同様に poor/intermediate リスクに対する推奨薬物療法として掲載されることが予想される。

Figure 2.　本邦における進行腎癌に対する薬物治療法の選択基準

	分類	推奨治療薬*
一次治療	淡明細胞型腎細胞癌（低／中リスク）	スニチニブ，パゾパニブ（ソラフェニブ，インターフェロン-α，低用量インターロイキン-2）
	淡明細胞型腎細胞癌（高リスク）	スニチニブ，テムシロリムス
	非淡明細胞型腎細胞癌	スニチニブ，テムシロリムス
二次治療	チロシンキナーゼ阻害薬後	アキシチニブ，ニボルマブ（エベロリムス，ソラフェニブ）
	サイトカイン療法後	アキシチニブ，ソラフェニブ（スニチニブ，パゾパニブ）
	mTOR阻害薬後	臨床試験等
三次治療	チロシンキナーゼ阻害薬２剤後	ニボルマブ（エベロリムス）
	チロシンキナーゼ阻害薬／mTOR阻害薬後	ソラフェニブ，アキシチニブ（スニチニブ，パゾパニブ）
	その他	臨床試験等

＊：（　）内の薬剤は，標準的推奨薬の投与が適さない場合の代替治療薬

1.2.3. 進行腎細胞癌における治療の課題および今後の展望

現在承認されている TKI の投与を受けた患者の多くは治療初期にベネフィットが認められるが，初発または再発の RCC 患者に長期にわたる奏効および完全奏効が認められることはまれであり，最終的に疾患の進行が認められる [18,19]。aRCC 患者に対する一次治療として血管内皮細胞増殖因子受容体（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 [20]。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 [21]。Heng リスク分類（前述の IMDC リスク分類と同義）[22] および Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）リスク分類 [23] は，臨床データから得られた複数の予後因子を組み合わせた予後分類である。臨床試験では一般的に対象となる患者集団の説明に用いられており，最近の試験からその重要性が示されている [10]。

第 3 相試験である CheckMate 025 試験において OS の延長が認められたことから，2015 年に抗 PD-1 mAb であるニボルマブは aRCC に対する二次治療として承認された [24]。TKI 療法と同様に抗 PD-1/PD-L1 療法でも持続的な奏効は十分ではなく，抗 PD-1 抗体単独では無増悪生存期間（PFS）の延長が認められないことから，aRCC に対する異なる作用機序を持つ薬剤の併用療法の開発が進められている。ニボルマブとマルチターゲット TKI（スニチニブまたはパゾパニブ）の併用投与を検討した第 1 相試験では，過去に治療を受けていない aRCC 患者において TKI 単剤投与と比べて明らかに高い抗腫瘍効果が認められた [25]。しかし，腎および肝毒性が懸念されたことから，この併用投与の開発は進められなかった [25]。

最近では，無作為化第 3 相試験である CheckMate 214 試験の結果に基づき，ニボルマブとイピリムマブの併用投与が intermediate または poor リスクの aRCC 患者に対する一次治療として米国で承認された [10]。しかし，本試験では PFS に統計的に有意な差は認められず，intermediate および poor リスクの aRCC 患者の 20%では，最良総合効果（BOR）は疾患進行（PD）であった [10]。Favorable リスクの患者では，奏効率（ORR），PFS および OS において標準療法であるスニチニブを上回るベネフィットは認められなかった。Favorable リスクの患者を対象とした探索的な有効性の解析では，OS のハザード比はスニチニブで良好であった［ハザード比 1.45（99.8%信頼区間：0.51，4.12）］。さらに，ORR はニボルマブとイピリムマブの併用投与では 29%（95%信頼区間：21%，38%）であったのに対し，スニチニブ単剤投与では 52%（95%信頼区間：43%，61%），ニボルマブとイピリムマブの併用投与およびスニチニブ単剤投与の PFS 中央値はそれぞれ 15.3 ヵ月（95%信頼区間：9.7 ヵ月，20.3 ヵ月）および 25.1 ヵ月（95%信頼区間：20.9 ヵ月，推定不能），ハザード比 2.18（99.1%信頼区間：1.29，3.68）であり，ORR および PFS はスニチニブで良好であった [10]。

未治療の aRCC 患者を対象としてアテゾリズマブとベバシズマブの併用投与（抗 PD-L1 抗体と抗 VEGF 抗体の併用投与）とスニチニブ単剤投与を比較する無作為化第 3 相試験である IMmotion 151 試験では，PD-L1 陽性患者における治験責任医師判定による PFS について，アテゾリズマブとベバシズマブの併用投与はスニチニブ単剤投与に対して統計的に有意な延長を示した［ハザード比 0.74（95%信頼区間：0.57，0.96），p=0.0217］。しかし，独立中央判定では PFS のベネフィットは認められなかった。報告時点では OS に関してイベントの集積は十分ではなかった [26]。副次的評価項目である PD-L1 の発現を問わない全患者における治験責任医師判定による PFS についても併用投与において良好な結果であった［ハザード比 0.83（95%信頼区間：0.70，0.97）］[26]。全患者のうち 18%では，治験責任医師の評価に基づく BOR は PD であった [26]。CheckMate 214 試

験および IMmotion 151 試験の両試験では，PD-L1 陽性の患者集団において，PD-L1 の発現を問わない患者集団よりも高い有効性が認められた [10,26]。

新たな併用療法から得られたデータでは，免疫チェックポイント阻害薬を用いた併用療法は，概して良好な忍容性および管理可能な安全性プロファイルを示し，未治療 aRCC 患者に対する治療薬として承認されている薬剤と比べて抗腫瘍効果が高く，intermediate リスクおよび poor リスクまたは PD-L1 陽性の患者で顕著であることが示唆されている。また，抗 PD-1/PD-L1 療法やこれらとの併用療法で PD-L1 陽性患者で高い有効性が示されており，最近のデータから腫瘍内の PD-L1 発現が寄与している可能性が示唆されている [24,27,28]。

1.3. アベルマブおよびアキシチニブの臨床開発

アベルマブは，ファイザー社と独メルク社（日本法人メルクバイオファーマ社）により共同開発を行っている。両社が主導する臨床試験では，様々な癌種に対してアベルマブの安全性および有効性を検討している。aRCC を対象としてアベルマブとアキシチニブの併用投与を検討する臨床試験はファイザー社が治験依頼者として実施している。

アベルマブは成人および 12 歳以上の小児の転移メルケル細胞癌（MCC）患者に対する治療薬として，2017 年 3 月 23 日に米国で最初に製造販売承認を取得し，欧州連合（EU），スイス，日本，カナダ，イスラエル，オーストラリアを初めとする国々でも転移 MCC に対する治療として製造販売承認を得ている。さらに，白金製剤を含む化学療法の投与中または投与終了後に疾患進行が認められた，または白金製剤を含む化学療法を用いた術前補助療法または術後補助療法から 12 ヵ月以内に疾患進行した成人の局所進行または転移性尿路上皮癌（UC）患者に対する治療としても，米国およびカナダで迅速／条件付き承認を取得し，イスラエルで承認を取得している。本邦では，2017 年 9 月に「根治切除不能なメルケル細胞癌」の適応症にて承認されている。

アキシチニブ（インライタ®，治験成分記号：AG-013736）は，ファイザー社が開発した VEGFR-1，2 および 3 を強力かつ選択的に阻害する TKI であり，aRCC の二次治療薬として 2012 年 1 月 27 日に米国にて最初に承認され，現在，世界各国で承認されている。本邦においては，2012 年 6 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の適応症にて承認されている。

アベルマブおよびアキシチニブの両薬剤とも，種々の固形癌を対象とした臨床試験を行っており，安全性プロファイルは確立されている。

1.3.1. 進行腎細胞癌を対象としたアベルマブとアキシチニブ併用投与の根拠

RCC の治療は大きく改善しているが，持続的な奏効や完全奏効が得られる aRCC 患者は少ない。患者の多くはいずれ耐性を発現し，治療中に疾患の進行を認め，最終的に転移癌により死亡する（1.2.3 項）。aRCC 患者では満足できる持続的な奏効や完全奏効が得られておらず，医療上のニーズはいまだ満たされていない。このことから aRCC 患者に対する新たな治療が求められている。

aRCC 患者に免疫療法を行う妥当性についてはいくつかの根拠が示されている。例えば，サイトカインをベースとした免疫療法，特に高用量インターロイキン（IL）-2 は一部の aRCC 患者で持続的な奏効がみられている [29]。さらに，腫瘍浸潤リンパ球（TIL）での PD-1 受容体の発現と，PD-1 のリガンドである PD-L1 の腫瘍細胞における発現は，早期の PD および予後不良と関連してい

る[30,31]。PD-1/PD-L1 相互作用を阻害する mAb は，VEGF シグナル経路の阻害薬による治療後に疾患の進行を認めた aRCC 患者に対して単剤で有効であることが示されている[32,33]。

VEGF シグナル伝達と免疫調節の相互依存性については多くの根拠が示されている。例えば，免疫抑制細胞は VEGFA の産生を介して血管新生を促進することが認められており[34]，VEGFR-2 は免疫抑制 FOXP3high CD4+制御性 T 細胞に選択的に発現する一方[35]，VEGFR-2 を標的とした治療は VEGF 誘導性の制御性 T 細胞の増殖を抑制する[36]。同様に，4T1 細胞マウス同種移植乳癌モデルにおいて VEGFR-2 を阻害すると，免疫抑制細胞が減少し，成熟樹状細胞の浸潤が増加する[37]。Yuan らは，アキシチニブの投与後にマウスの脾臓および腫瘍において，骨髄由来抑制細胞（MDSC）の蓄積が抑制され，CD8+陽性の T 細胞群が増加することを示した[38]。これらのデータを総合すると，PD-1/PD-L1 経路と VEGF シグナル経路の相互作用は，aRCC の増殖および aRCC に対する免疫応答を制御していることが示唆される。

実際，in vivo のマウス癌モデルにおいて PD-1 と VEGFR-2 経路を同時に阻害することで，相乗的な抗腫瘍効果の誘導が認められている[39]。同様に，併用投与を行った aRCC 患者に顕著な抗腫瘍効果が認められている（1.2.3 項）。こうした所見から，PD-L1 阻害薬と VEGF シグナル経路阻害薬であるアベルマブとアキシチニブの併用投与は，両剤の作用機序を補完することにより，許容できない毒性を伴うことなく，VEGF TKI の単剤投与よりも高い臨床的ベネフィットを未治療 aRCC 患者にもたらす可能性がある。

現在独メルク社が実施している EMR100070-001 試験では，aRCC 患者の一次治療および二次治療においてアベルマブ単剤投与の臨床効果が示された。EMR100070-001 試験は非盲検，用量漸増第 1 相試験であり，転移または局所進行固形癌患者および特定の癌種を対象とした拡大コホートにおいて，アベルマブ 10 mg/kg の週 2 回投与の安全性，忍容性，薬物動態（PK），生物学的活性および臨床効果を検討している［M5.3.5.2.2 EMR100070-001 試験 RCC コホート治験総括報告書（CSR）（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）］。

転移腎細胞癌（mRCC）に対する一次治療としてのアキシチニブ単剤投与の臨床効果は，淡明細胞型 mRCC の一次治療としてアキシチニブ単剤投与［5 mg 1 日 2 回（BID）経口投与（PO）］とソラフェニブ単剤投与（400 mg BID PO）を比較した無作為化，非盲検第 3 相試験（A4061051 試験）で示されている［M5.3.5.4.1 A4061051 試験 CSR（CSR には最終 PFS データ，CSR 補遺には最新の OS データが記載されている）］。本試験では，アキシチニブまたはソラフェニブの投与を受けた患者間の PFS について統計的に有意な差は認められなかったが，アキシチニブの PFS 中央値は，既に承認されている他の VEGFR TKI で aRCC 患者の一次治療として実施した第 3 相試験で報告された PFS 中央値と同様であった[40]。当該試験におけるアキシチニブの毒性は概して忍容可能かつ管理可能であり，前治療歴のある aRCC 患者を対象としたアキシチニブの臨床試験において認められたものと同様であった[41]。

ファイザー社が開発したマルチターゲット TKI であるスニチニブの単剤投与は，aRCC 患者の一次治療として安全かつ有効であることが確認されている[42,43]。マウスの非臨床データから，スニチニブはヒト末梢 T 細胞の増殖および機能を低下させ，T 細胞による免疫応答を抑制することが示唆されている[44]。このため，スニチニブは抗 PD-1/PD-L1 抗体の有効性を低下させる可能性がある。また，未治療の aRCC 患者にスニチニブを抗 PD-1 抗体のニボルマブと併用投与したとこ

ろ，腎毒性および肝毒性が認められた[25]。肝毒性はスニチニブの既知のリスクであり，未治療のaRCC 患者では血液学的毒性も報告されている[42,43]。

アキシチニブはスニチニブに比べて肝毒性および血液学的毒性が低いことから，アベルマブなどの免疫チェックポイント阻害薬との併用薬に適していると考えられた。このため，aRCC の一次治療としてアベルマブとアキシチニブの併用投与を評価することとした。

1.3.2. 進行腎細胞癌を対象としたアベルマブとアキシチニブ併用投与の開発経緯

非盲検，用量設定パート，拡大パートを含む第 1b 相試験（B9991002 試験）を 2015 年 10 月より実施し，aRCC 患者の一次治療としてアベルマブとアキシチニブの併用投与の検討を開始した。本試験では，併用投与の安全性，PK および薬力学を評価した。本試験の用量設定パートにおいて，アベルマブ 10 mg/kg［2 週に 1 回（Q2W）静脈内投与（IV）］とアキシチニブ 5 mg（BID PO）の併用投与を今後の併用投与試験の推奨レジメンとして決定した。B9991002 試験の結果から，アベルマブとアキシチニブの併用投与は高い奏効率を示し，未治療の aRCC 患者に各薬剤を単剤投与した場合よりも有効である可能性が示唆された。

解析結果から，Ventana SP263 を用いた免疫化学染色により腫瘍領域の免疫細胞の 1%以上に PD-L1 発現が認められる患者集団は，アベルマブとアキシチニブの併用投与により，（PD-L1 発現状態を問わない患者集団と比べて）より高い奏効率が期待できる患者集団であることが示唆された（M5.3.5.2.1 B9991002 試験 CSR 11.4.4.2 項）。これと同様の所見が，他の PD-1/PD-L1 阻害薬の投与を受けた aRCC 患者でも観察されている[24,27,28]。

これらの B9991002 試験の所見をもとに，ファイザー社は aRCC 患者の一次治療と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の単剤投与と比較する第 3 相試験（B9991003 試験）を実施した。本試験は多施設，無作為化，非盲検，2 群並行群間比較，国際共同試験であり，一次治療の aRCC 患者を対象として，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。スニチニブは未治療 RCC に対する世界的な標準治療であること，アキシチニブでは未治療 RCC に対する適応が承認されていないことから，aRCC の一次治療としてアベルマブとアキシチニブの併用投与を評価する第 3 相試験（B9991003 試験）では，スニチニブが対照薬として適切であると判断し，選択した。

2016 年 3 月から 2017 年 12 月に，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）（0 または 1）および地域（米国，カナダ／西ヨーロッパ，その他の地域）を層別因子として計 886 例が無作為に割り付けられた（アベルマブ＋アキシチニブ併用群 442 例およびスニチニブ群 444 例）。両群間のクロスオーバーは許容しなかった。無作為に割り付けられた患者 886 例中 812 例（91.6%）のうち PD-L1 陽性患者は 560 例（63.2%）であった［アベルマブ＋アキシチニブ併用群 270 例（61.1%）およびスニチニブ群 290 例（65.3%）］。

本試験では，1 回目の中間解析の結果，主要評価項目である PD-L1 陽性患者における PFS および重要な副次的評価項目である PD-L1 の発現を問わない全患者における PFS の両方について目的を達成した。これらの項目はいずれも盲検下での独立中央判定（BICR）により評価を行った。すなわち，両患者集団において，アベルマブ＋アキシチニブ併用群では，スニチニブ群と比較して，臨床的に意義がありかつ統計的に有意な PFS の改善が認められた（4.4.1 項）。

1 回目の中間解析時点では，PD-L1 陽性患者集団および全患者集団のいずれにおいても OS のイベントの集積は十分ではなかったが，両患者集団ともにアベルマブとアキシチニブの併用投与で良好な傾向が認められた（4.4.2 項）。

概して，アベルマブとアキシチニブの併用投与は未治療の aRCC 患者において良好な忍容性を示し，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（5.1 項）。

全般的な有効性および安全性のデータから，未治療の aRCC 患者におけるアベルマブとアキシチニブの併用投与は，良好なベネフィット／リスクプロファイルを示した。アベルマブとアキシチニブの併用投与は，スニチニブを含む現在承認されている他の治療法と比較して臨床的に意義のある治療効果の改善をもたらしたことから，未治療の aRCC 患者に対して新たな治療選択肢を提供し，現在の満たされていない医療ニーズに応える重要な治療法になると考えられる。

なお，B9991003 試験の結果，アベルマブとアキシチニブの併用投与およびスニチニブ単剤投与の有効性はいずれも，PD-L1 陽性患者集団と全患者集団の間で明らかな差は認められなかったことから（4.4 項），臨床に関する概括評価（M2.5）では，PD-L1 発現を問わない全患者集団における有効性の結果を中心に提示する。

1.3.3. B9991003 試験の治験実施計画書改訂の経緯

B9991003 試験では当初，PD-L1 発現を問わない aRCC 患者に対する一次治療として，スニチニブ単剤投与に対するアベルマブとアキシチニブの併用投与の PFS における優越性を検証することを目的とした。B9991002 試験およびその他の PD-1/PD-L1 チェックポイント阻害薬の試験で得られたデータから，これらの薬剤では PD-L1 発現陰性の患者よりも PD-L1 発現陽性の患者において，奏効を認める可能性が高いことが示唆されたことから，治験実施計画書を改訂し，規制当局の承認を得た（B9991003 試験 治験実施計画書 改訂第 5 版）。aRCC を対象とした試験で OS の重要性が次第に増してきていることを考慮し，OS についても主要評価項目とした。改訂後の主要目的を PD-L1 陽性の aRCC 患者に対する一次治療として，スニチニブ単剤投与に対するアベルマブとアキシチニブの併用投与の PFS または OS の優越性を検証することとした。主要評価項目は，PD-L1 陽性患者における Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）v1.1 に従った BICR による PFS および PD-L1 陽性患者における OS とした。試験全体の第 1 種の過誤確率を片側 0.025 以下に維持するため，主要評価項目と重要な副次評価項目（PD-L1 の発現を問わないすべての患者における PFS および OS）についてのゲート・キーピング法による検定手順についても改訂に含めた。

その他に以下に示す重要な治験実施計画書の改訂を行った。

- 治験実施計画書 改訂第 6 版において，PFS の最終解析時点（OS の 2 回目の中間解析）から 15 ヵ月後に OS の 3 回目の中間解析を追加した。OS の 3 回目の中間解析を追加した理由は，本治験実施計画書改訂日までに観察された死亡数が治験実施計画書の想定を大幅に下回り，PFS の最終解析（OS の 2 回目の中間解析）から OS の最終解析までの期間が当初の想定よりも大幅に長くなることが見込まれたためである。この改訂は本申請の根拠データである 1 回目の中間解析前に行った。

B9991003 試験実施計画書の最新版については B9991003 試験 CSR 16.1.1 項（M5.3.5.1.1）を参照のこと。

1.3.4. 国内における進行腎細胞癌（aRCC）に対する臨床開発の経緯

本邦では，20[redacted] 年[redacted] 月より B9991002 試験，20[redacted] 年[redacted] 月より B9991003 試験に参加し，B9991002 試験には 5 例，B9991003 試験には 67 例の日本人[a)]が組み入れられた。B9991002 試験において，日本人におけるアベルマブとアキシチニブの併用投与の忍容性は良好であった。また，B9991003 試験では，日本人 PD-L1 陽性患者集団および PD-L1 の発現を問わない日本人全患者集団のいずれにおいても試験全体と一貫した有効性の結果が示され（4.4 項），日本人における安全性プロファイルは試験全体と同様であった（5.1 項）。

1.3.4.1. 本邦での承認申請における効能・効果（案）および用法・用量（案）

アベルマブとアキシチニブの併用投与の対象となる患者集団は未治療の aRCC 患者であることから，本邦においては，以下の効能・効果（案）および用法・用量（案）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。用法・用量（案）については，既に承認されている根治切除不能なメルケル細胞癌において承認されている用法・用量と同一である。

【効能・効果（案）】根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

【用法・用量（案）】アキシチニブとの併用において，通常，成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として，1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。

1.3.5. 臨床データパッケージ

本邦での一変申請における臨床データパッケージを Figure 3 に，本邦の承認申請に用いた臨床試験一覧を Table 2 に示す。

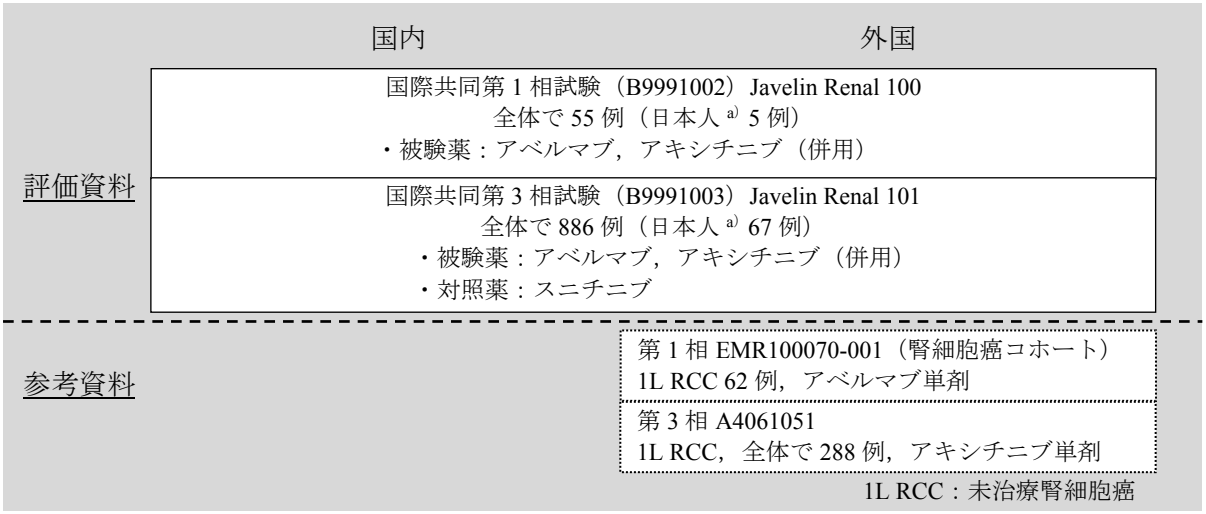
本一変申請では，B9991002 試験および B9991003 試験を評価資料とした。さらに，アベルマブとアキシチニブ併用投与について各々の薬剤の単剤投与における有効性および安全性との比較を行い，併用投与の臨床的意義を考察するため，アベルマブの単剤投与試験［未治療の aRCC 患者を対象とした第 1 相試験（EMR100070-001 試験）］およびアキシチニブの単剤投与試験［未治療の mRCC 患者を対象とした第 3 相試験（A4061051 試験）］のデータを参考資料として含めた。

本一変申請における安全性解析は，主としてアベルマブ 10 mg/kg Q2W IV とアキシチニブ 5 mg BID PO による併用投与を少なくとも 1 回受けた未治療の aRCC 患者 489 例［B9991002 試験の 55 例および B9991003 試験の 434 例（併合 aRCC 集団）］の併合安全性データに基づいて行った。

---

a) 日本人とは日本の治験実施施設で治験に参加した患者とした。

Figure 3.　本邦での承認申請における臨床データパッケージ



a) 日本人とは日本の治験実施施設で治験に参加した患者とした。

Table 2.　本邦の承認申請に用いた臨床試験一覧

試験番号 試験の状況	試験名	患者数	承認申請に用いる評価項目	評価／参考資料
未治療腎細胞患者にアベルマブとアキシチニブを併用投与した試験				
B9991002 完了 a)	未治療の進行腎細胞癌患者を対象として AVELUMAB（MSB0010718C）のアキシチニブ（AG-013736）との併用投与時の安全性，薬物動態および薬力学を検討する非盲検，用量設定第 1 相試験	55 例 （うち日本人 b) 5 例）	安全性 PK	評価
B9991003 継続中 登録完了	スニチニブ（スーテント）単剤投与を対照としてアベルマブ（MSB0010718C）とアキシチニブ（インライタ）の併用投与を検討する一次治療の進行腎細胞癌患者を対象とした，無作為化，非盲検，並行群間比較，国際共同第 3 相試験	886 例 （うち日本人 b) 67 例）	有効性 安全性 PK	評価
未治療腎細胞患者にアベルマブを単剤投与した試験				
EMR100070-001 完了 a)	転移性又は局所進行性の固形癌患者を対象としてアベルマブの安全性，忍容性，薬物動態，生物学的活性および臨床効果を検討する第 1 相，非盲検，用量漸増試験	腎細胞癌コホートのうち 1L RCC 62 例	有効性 安全性 PK	参考
未治療腎細胞癌患者にアキシチニブを単剤投与した試験				
A4061051 完了 a)	転移性腎細胞癌患者を対象としたアキシチニブ投与試験（ソラフェニブ対照）第 3 相試験	288 例 （アキシチニブ投与群 192 例）	有効性 安全性	参考

a) 「完了」とは，主要評価項目の解析が完了し，治験総括報告書が作成されていることを示すが，一部の患者は治験薬の投与および安全性のフォローアップを継続している。
b) 日本人とは日本の治験実施施設で治験に参加した患者とした。
PK：薬物動態，1L RCC：未治療腎細胞癌

1.4. 科学的ガイドラインおよび規制当局の助言

本一変申請のデータパッケージに含めたすべての試験は，医薬品の臨床試験の実施基準の原則を遵守した Pfizer Inc.および独メルク社（日本法人メルクバイオファーマ社）の標準業務手順書に従って実施した。すべての試験は倫理委員会または治験審査委員会の承認を得て実施した。すべての患者の文書同意を得て，試験実施時期に適用されるヘルシンキ宣言に従って試験を実施した。必要な場合，関連する規制当局から試験実施についての承認を得た。また本邦においては，上記に加え，「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号）」を遵守して実施した。

1.4.1. 規制当局の助言

アベルマブの aRCC に対する臨床開発計画および規制当局への申請計画に関する米国，欧州および日本の医薬品規制当局との協議について，以下に要約する。

米国

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，米国食品医薬品庁（FDA）との Type B[redacted] meeting において，aRCC 患者に対する[redacted]を検討する[redacted] 試験について協議を行った。[redacted] 試験について，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]および[redacted]などの[redacted]項目について協議を行った。

2017 年 12 月 20 日，B9991002 試験の予備的な有効性データに基づき，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，FDA から Breakthrough Therapy の指定を受けた。その後，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Type B meeting を開催し，[redacted]承認申請のための[redacted]，[redacted]および[redacted]について協議した。

欧州連合（EU）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，aRCC に対する[redacted]を検討する臨床試験（[redacted] 試験）に関して，Committee for Medicinal Products for Human Use（CHMP）から科学的助言を得た。[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]および[redacted]などについて協議した。

日本

本邦での申請に先立ち，[redacted] 試験および [redacted] 試験を[redacted]とした[redacted]一変申請を行うことの適切性について，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに[redacted]相談を実施した。医薬品医療機器総合機構より，提示した[redacted]もとにアベルマブの一変申請を行うことは可能であるとの助言を得た。

1.4.2. 外国での承認・審査状況

米国およびアルゼンチンではそれぞれ 2019 年 5 月および 9 月に aRCC に対する適応が承認された。また，欧州では 2019 年 2 月に申請を行った。それ以外の地域についても承認申請を実施または計画している。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

aRCC を適応症とした本申請に使用したアベルマブの PK 生体試料分析法は，MCC を適応症とした初回申請時の方法と同一である。また，本申請資料に記載したアキシチニブの PK 生体試料分析法は，アキシチニブの初回申請時とは別の分析施設に移管され，新たにバリデートされた方法であるが，初回申請時の分析法と同一と考える。アベルマブの抗薬物抗体（ADA）を測定する分析法として，初回申請以降に，より感度の高い，薬物耐性[a]のある新規の方法を開発しバリデートした。アキシチニブの PK および血清中アベルマブ ADA を測定するためのバリデートされた方法の詳細を本申請資料に提示する（M2.7.1 項）。

これまでの承認申請以降，アベルマブまたはアキシチニブに関して，新規の生物薬剤学試験は実施していない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

アベルマブおよびアキシチニブの単剤の PK プロファイル，安全性および有効性は，各種の臨床薬理試験およびその他の臨床試験で確認されている。それぞれ単剤での承認取得以降，新たな臨床薬理に関する所見は得られていない。

本申請に含まれる臨床薬理に関する解析は，第 1b 相試験である B9991002 試験および第 3 相検証試験である B9991003 試験の aRCC 集団の患者から得たアベルマブならびにアキシチニブの PK データおよびアベルマブの ADA データを用いて実施した。

aRCC 集団でのアキシチニブ併用時のアベルマブの PK プロファイルを検討するために，アベルマブ単剤投与時のデータに基づいて構築された母集団薬物動態（popPK）モデルを用いて popPK 解析を行った。さらにそのモデルを用いて，B9991002 試験および B9991003 試験の aRCC 患者での曝露－安全性解析および曝露－有効性解析に用いる曝露量の推定値を算出した。aRCC 患者でのアベルマブとアキシチニブ併用時の用法・用量の妥当性を支持するデータとして，以下に検討結果の概略を示す。

3.1. 薬物動態

B9991002 試験および B9991003 試験の aRCC 成人患者において，アキシチニブの反復投与とアベルマブの反復投与を併用したときの PK を評価した。両試験において，アベルマブの血清中濃度は反復投与開始後約 2 週間で定常状態に達し，血清中トラフ濃度に経時的に大きな上昇は認められなかった。アキシチニブの PK については 3.2 項に記載する。

3.2. 薬物 - 薬物相互作用

アベルマブとアキシチニブの PK 特性を考慮すると，薬物相互作用はないと考えられたが，アキシチニブの曝露量に対するアベルマブの影響を B9991002 試験で評価した。その結果，アキシチニブの用量標準化した平均血漿中濃度は，アキシチニブ単剤投与時（導入期の第 7 日）と，アキシチニブ反復 PO 投与＋アベルマブ反復 IV 投与（10 mg/kg Q2W IV；治療サイクル 4 第 1 日）の

[a] 薬物存在下で抗体価が測定できる性能

併用投与時で同様であることが確認された。アベルマブについても，aRCC 患者でのアベルマブの曝露量および popPK 解析での PK パラメータの推定値は，すでに得られている単剤投与時の値と同様であった。

3.3. 母集団薬物動態解析

PopPK 解析には，aRCC 成人患者を対象とした 2 試験から得られたデータを用いた（B9991002 試験：n=54，B9991003 試験：n=434）。単剤投与時に得られているデータも補助的なデータとして利用した（EMR100070-001，EMR100070-002 および EMR100070-003 試験の 3 試験，n=1827）。

aRCC 患者でのアキシチニブ併用時のアベルマブの PK は，単剤投与したときと同様に，クリアランスの経時的変化を組み込んだ，一次消失過程を有する 2 コンパートメントモデルで適切に記述された。aRCC 患者での，アキシチニブ併用時のアベルマブの PK パラメータの推定値は，様々な癌種での単剤投与時の結果と一致していた。このことから，アベルマブとアキシチニブの間に薬物相互作用がないこと，およびaRCC 患者での PK が他の癌種と異ならないことが確認された。アベルマブの PK に，ADA および PD-L1 発現の影響は認められなかった。aRCC 患者集団での，アベルマブのクリアランスのベースラインからの平均最大低下率は，約 9.9%と推定された。この変化は臨床的に意味のある変動ではないと考えられた。経時的なクリアランスの変化は，類似の mAb でも報告されおり，アベルマブを投与した MCC 患者集団でも観察されている。

適合度および診断プロットでの評価により，最終 popPK モデルの妥当性が確認された。最終 popPK モデルにより，aRCC 患者で得られたデータは適切に記述され，aRCC 患者でのアキシチニブ併用下のアベルマブの PK が特徴付けられた。このモデルを用いて安全性および有効性に関する曝露－反応解析に用いる曝露量パラメータを算出した。

3.4. 免疫原性

aRCC 患者の併合集団全体で，試験薬投与による ADA 発現率は 14.6%であった。この発現率は，種々の固形癌患者の併合集団でのアベルマブ単剤投与時の ADA 発現率 4.1%よりも高かった。この発現率の上昇は，aRCC 患者集団の ADA の測定では，より感度が高く薬物耐性が高い新規の分析法を使用したことによるものであると考えられる（2 項）。アベルマブの PK および安全性に対して臨床的に意味のある ADA の影響は認められなかった。中和抗体（nAb）に関するデータは，B9991003 試験の完了後に検討する。

3.5. 臨床薬理データに基づく用法・用量の妥当性

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確認されたアベルマブおよびアキシチニブの用法・用量で実施した。両試験において，aRCC 患者でのアベルマブ 10 mg/kg Q2W IV とアキシチニブ 5 mg BID PO（開始用量）併用投与の安全性と忍容性が確認された。アベルマブとアキシチニブの間には薬物相互作用は認められず，アキシチニブ併用時のアベルマブの PK は，単剤投与時と類似していた。B9991003 試験で用いたアベルマブおよびアキシチニブの用法・用量は，試験実施時にすでにそれぞれの単剤投与時の推奨用法・用量としてすでに確立されていた。

4. 有効性の概括評価

本項では，主要な評価試験である B9991003 試験（無作為割り付け，第 3 相試験）から得られた，アベルマブとアキシチニブ併用時の有効性データについて記述する。B9991003 試験では 2018 年 6 月 20 日をデータカットオフ日として 1 回目の中間解析を実施した。

アベルマブとアキシチニブ併用時の有効性データは B9991003 試験のほかに B9991002 試験（第 1b 相）からも得られており本申請資料に含めた。

また，これら 2 試験に加え，アベルマブとアキシチニブ併用投与の有効性について各薬剤の単剤投与における有効性との比較を行い，併用投与の臨床的意義を評価するため，未治療の aRCC 患者を対象としたアベルマブの単剤投与試験（EMR100070-001 試験），未治療の mRCC 患者を対象としたアキシチニブの単剤投与試験（A4061051 試験）の有効性データも本申請資料に含めた（4.4.6 項）。

4.1. 治験デザイン

B9991003 試験は，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する国際共同，多施設，無作為割り付け，非盲検，並行 2 群間比較，第 3 相試験である。

B9991003 試験の主要目的は，PD-L1 陽性 aRCC 患者に対する一次治療で，アベルマブとアキシチニブを併用投与したときの PFS または OS についてスニチニブ単剤投与に対する優越性を検証することであり，主要評価項目は，PD-L1 陽性患者集団における PFS（RECIST v1.1 に従った BICR 判定を用いる）または PD-L1 陽性患者集団における OS とした。

重要な副次目的は，すべての aRCC 患者（PD-L1 発現を問わない）に対する一次治療で，アベルマブとアキシチニブ併用投与時の PFS または OS についてスニチニブ単剤投与に対する優越性を検証することであり，主な有効性の副次評価項目は，全患者集団（PD-L1 発現を問わない）における PFS（RECIST v1.1 に従った BICR 判定を用いる）および全患者集団における OS とした。試験全体で第一種の過誤確率を片側 0.025 以下に抑えるため，主要評価項目および重要な副次評価項目の解析ではゲート・キーピング法を採用した。

その他の主な副次評価項目は，客観的奏効（OR），PFS（治験責任医師判定），次治療の無増悪生存期間（PFS2），奏効までの期間（TTR），奏効期間（DR）および安全性であった。

患者には，以下に示す用法・用量でアベルマブ＋アキシチニブ併用またはスニチニブ単剤のいずれかを投与した。

- A 群（アベルマブ＋アキシチニブ併用群）：
  アベルマブ 10 mg/kg Q2W IV（6 週間を 1 サイクルとする）＋アキシチニブ 5 mg BID PO
- B 群（スニチニブ群）：
  スニチニブ 50 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与後，2 週間休薬（スケジュール 4/2）

患者の主な選択基準は，18 歳以上（日本では 20 歳以上）で，組織学的または細胞学的に淡明細胞癌のコンポーネントを有する aRCC と診断されている患者であること，ECOG PS が 0 または 1 で，適切な骨髄機能，肝機能および腎機能を有し，左室駆出率（LVEF）が基準値下限（LLN）

以上あること，RECIST v1.1 に従った，過去に放射線治療を行っていない測定可能病変を少なくとも 1 つ有することとした（B9991003 試験 CSR16.1.1 項に添付した治験実施計画書 4 項）。

本試験では計 886 例の患者を A 群（アベルマブ＋アキシチニブ併用投与）または B 群（スニチニブ単剤投与）に割付比 1：1 で，ECOG PS（0，1）および地理的地域（米国，カナダ／西ヨーロッパ，その他の地域）を層別因子として無作為に割り付けた。アベルマブ＋アキシチニブ併用群とスニチニブ群とのクロスオーバーは認めなかった。治験薬の投与は BICR 判定で PD が確定するまで，許容できない毒性が認められるまで，患者が同意を撤回するまで，または追跡不能となるまで継続した。

抗腫瘍効果は放射線画像検査から評価した。画像検査は，ベースライン（スクリーニング）時，無作為割り付けから 18 ヵ月後までは 6 週毎（治験実施計画書初版で，全患者集団において期待される PFS の中央値を超えるよう設定），それ以降は，BICR により PD が確定するまで 12 週毎に実施した。OS の評価については，投与期間中および追跡期間中は当該期間中の評価から患者の生存状況（生存または死亡）を確認し，その後は 3 ヵ月毎に生存状況を確認した。

安全性は，有害事象，重篤な有害事象，バイタルサイン，身体的所見，12 誘導心電図（ECG），臨床検査評価（妊娠検査を含む），ECOG PS および併用薬使用の理由に関するデータを収集して評価した。治験実施計画書の試験スケジュールに明記したとおり，試験期間中は定期的に安全性を観察した。

4.2. 解析対象集団

B9991003 試験の主要目的の解析対象は PD-L1 陽性腫瘍を有する患者である。PD-L1 発現状況は Ventana SP263（PD-L1）（臨床試験用）アッセイを用いて定義し，PD-L1 陽性腫瘍とは，腫瘍領域において染色強度を問わず PD-L1 を発現している腫瘍関連免疫細胞の割合が 1%以上の腫瘍とした。

以下に示す解析対象集団を用いて，PD-L1 陽性患者集団を対象とした解析と全患者集団（PD-L1 発現を問わない）を対象とした解析の両方を実施した。

有効性の評価項目の解析には 2 つの解析対象集団を用いた。

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為に割り付けられたすべての患者で構成した。無作為割り付け時に割り付けられた治験薬に基づいて患者を分類した。すべての有効性評価項目について，FAS を主要な解析対象集団とした。

- 治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団：FAS の部分集団であり，本試験の主な目的に影響を及ぼす可能性のある基準に該当しない患者で構成した。

4.3. 患者の内訳，人口統計学的特性，疾患特性

2016 年 3 月 23 日から 2017 年 12 月 19 日までの期間に 886 例（アベルマブ＋アキシチニブ併用群 442 例，スニチニブ群 444 例）を無作為に割り付けた。無作為割り付けを行った患者のうち，アベルマブ＋アキシチニブ併用群 8 例，スニチニブ群 5 例は治験薬の投与を受けなかった。PD-L1 発現状況は 812/886 例（91.6%）で評価可能で，PD-L1 陽性腫瘍が認められた患者は 560/886 例

（63.2%）であり，投与群別ではアベルマブ＋アキシチニブ併用群で 270/442 例（61.1%），スニチニブ群 290/444 例（65.3%）であった（M2.7.3.3.1.1 項）。

データカットオフ日時点でアベルマブ＋アキシチニブ併用群（442 例）では 212 例（48.0%）がアベルマブの投与を中止しており，196 例（44.3%）がアキシチニブの投与を中止していた。スニチニブ群（444 例）では 277 例（62.4%）がスニチニブの投与を中止していた。治験薬投与中止の主な理由は PD（アベルマブ 19.5%，アキシチニブ 20.8%，スニチニブ 35.4%）であった（M2.7.3 項 Table 4）。

また, データカットオフ日時点で, アベルマブ＋アキシチニブ併用群（442 例）では, 187 例（42.3%）がアベルマブおよびアキシチニブ両剤の投与を中止し，221 例（50.0%）が併用投与を継続していた。9 例（2.0%）はアベルマブ単剤投与を，25 例（5.7%）はアキシチニブ単剤投与を受けていた（M2.7.3.3.1.1 項）。

無作為割り付け時の層別因子である ECOG PS および地理的地域について，その分布は 2 群間で同程度であった（M2.7.3 項 Table 5）。

ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性は 2 群間で均衡がとれていた。疾患の組織学的分類は淡明細胞型が多く（アベルマブ＋アキシチニブ併用群 99.3%，スニチニブ群 98.2%），ベースライン時点の MSKCC および Heng のリスク分類（favorable，intermediate，poor）では，各リスクの患者の分布は，両群間で類似していた。また，各リスクの患者の分布は MSKCC 分類と Heng 分類とで明らかな差は認められなかった（M2.7.3 項 Table 6）。

4.4. 有効性の結果

B9991003 試験では主要目的を達成した。有効性の主要評価項目である，PD-L1 陽性患者集団における PFS（BICR 判定）で，アベルマブ＋アキシチニブ併用群ではスニチニブ群と比べて臨床的に意味のある，統計的に有意な PFS の改善が認められた（p<0.0001）。アベルマブ＋アキシチニブ併用群では，スニチニブ群と比較し，PD（BICR 判定）または死亡のリスクが 39%減少した［層別ハザード比は 0.61（95%信頼区間：0.475，0.790）］（M2.7.3 項 Table 7）。

B9991003 試験で事前に規定した検定手順に基づき，主要評価項目である PD-L1 陽性患者集団を対象とした PFS で, スニチニブ群と比べてアベルマブ＋アキシチニブ併用群に統計的に有意な結果が得られたため，重要な副次評価項目である全患者集団を対象とした PFS の検定を行った。その結果，アベルマブ＋アキシチニブ併用群ではスニチニブ群と比べて臨床的に意味のある，統計的に有意な PFS（BICR 判定）の改善が認められた（p=0.0001）。また，アベルマブ＋アキシチニブ併用群では，スニチニブ群と比較し，PD（BICR 判定）または死亡のリスクが 31%減少した［層別ハザード比は 0.69（95%信頼区間：0.563，0.840）］（M2.7.3 項 Table 7）。

有効性評価項目の解析の結果，アベルマブ＋アキシチニブ併用群，スニチニブ群のいずれにおいても, PD-L1 陽性患者集団と全患者集団で顕著な差は認められなかったため（M2.7.3 項 Table 7），本項では全患者集団を中心に有効性データを提示する。

4.4.1. 無増悪生存期間（PFS）

全患者集団における PFS（BICR 判定）の層別ハザード比は 0.69［95%信頼区間：0.563，0.840，片側 p=0.0001］であり，スニチニブ群と比べてアベルマブ＋アキシチニブ併用群で良好な結果であった。アベルマブ＋アキシチニブ併用群では，スニチニブ群と比較し，PD（BICR 判定）または死亡のリスクが 31%減少した。BICR 判定を用いた PFS の中央値は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 13.8 ヵ月（95%信頼区間：11.1 ヵ月，推定不能），スニチニブ群で 8.4 ヵ月（95%信頼区間：6.9 ヵ月，11.1 ヵ月）であった（M2.7.3 項 Table 8）。

全患者集団における PFS（BICR 判定）の Kaplan-Meier プロットを投与群毎に Figure 4 に示した。アベルマブ＋アキシチニブ併用群はスニチニブ群と比べ，最初の腫瘍評価（無作為割り付け約 6 週後）の時点で明らかな改善が認められた。追跡期間の中央値は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 10.8 ヵ月（95%信頼区間：9.7 ヵ月，11.1 ヵ月）およびスニチニブ群で 8.6 ヵ月（95%信頼区間：8.3 ヵ月，10.2 ヵ月）であった（M2.7.3.2.1 項）。

主要解析結果の頑健性を検討するために感度分析を実施した。感度分析では，試験全体の結果および結論が解析手法や解析における仮定に影響を受ける可能性があるかを確認した。すべての感度分析で PFS の改善の程度に意味のある差異は認められず，感度分析の結果は主要解析の結果を支持した。ハザード比はすべてスニチニブ群に比べてアベルマブ＋アキシチニブ併用群で良好な結果（0.657～0.708）であった（M2.7.3 項 Figure 4）。

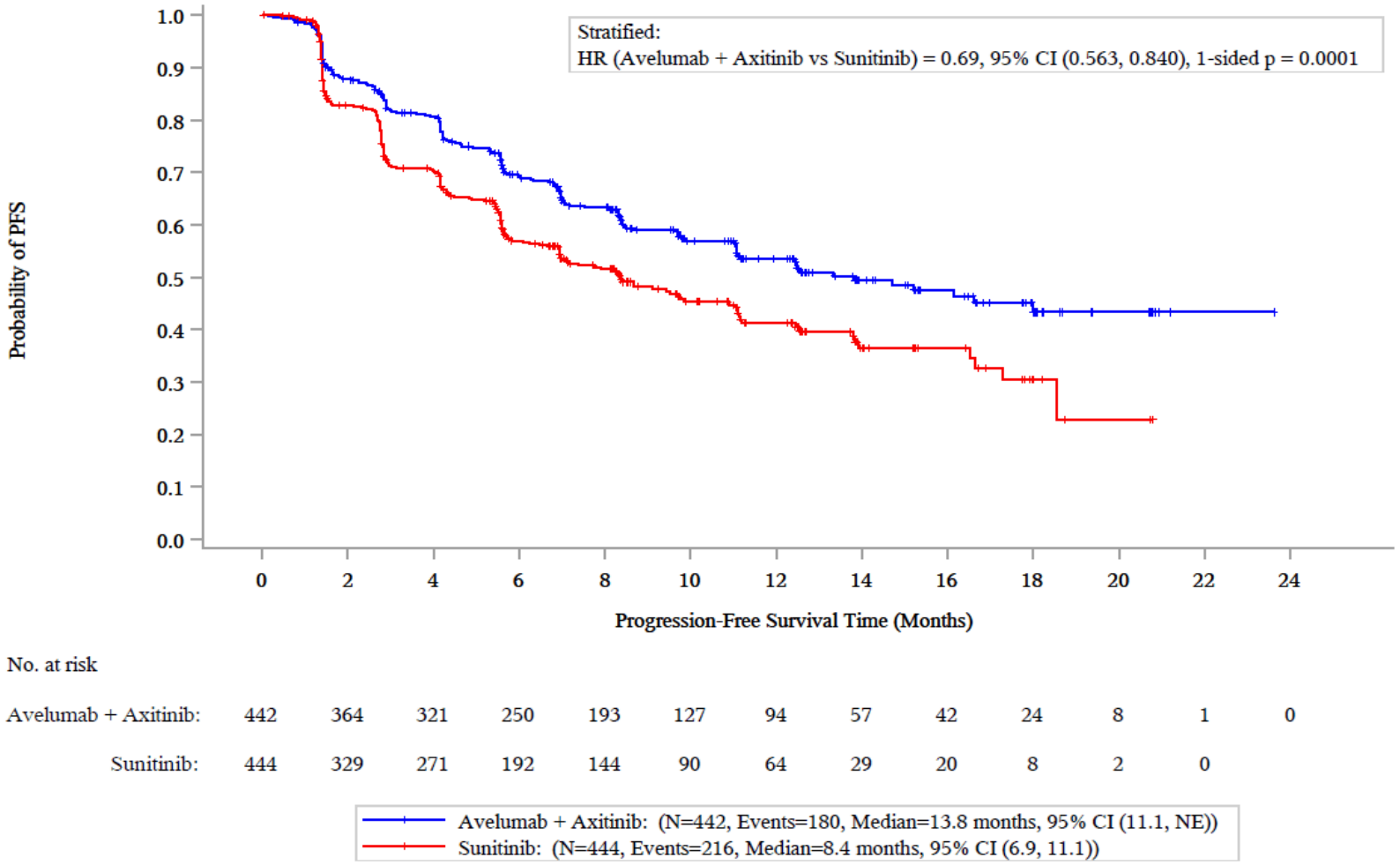
アベルマブ＋アキシチニブ併用群での PFS の改善は，事前に規定した部分集団においても一貫して認められた。注目すべき点として，全患者集団を対象として観察されたベネフィットは，PD-L1 陽性患者に認められたベネフィットにのみ起因するのではなく，PD-L1 陰性患者に認められたベネフィットにも起因していた［PD-L1 陰性患者集団でのハザード比 0.80（95%信頼区間：0.551，1.164）］（M2.7.3 項 Figure 5）。

全患者集団における BICR 判定を用いた PFS の改善は，治験責任医師判定を用いた PFS の結果からも裏付けられた。治験責任医師判定を用いた PFS でも，スニチニブ群と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群で臨床的に意味のある延長が認められた。層別ハザード比は 0.64［95%信頼区間：0.525，0.775，片側 p≤0.0001］で，スニチニブ群と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群に良好な結果であった。PFS（治験責任医師判定）の中央値はアベルマブ＋アキシチニブ併用群で 12.5 ヵ月（95%信頼区間：11.1 ヵ月，15.2 ヵ月），スニチニブ群で 8.4 ヵ月（95%信頼区間：8.2 ヵ月，9.7 ヵ月）であった（M2.7.3 項 Figure 7）。

PFS は BICR 判定および治験責任医師判定のいずれにおいても，PD-L1 陽性患者集団と全患者集団で類似していた（B9991003 試験 CSR Table 14.2.5.1.2，Table 14.2.5.3.2）。

全患者集団で，治験薬投与終了後に抗癌剤の投与を受けた患者の割合は，スニチニブ群［39.2%（174/444 例）］と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群［20.8%（92/442 例）］で低かった。治験薬投与終了後に 5%以上の患者に使用された抗癌剤は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で cabozantinib（9.5%），スニチニブ群でニボルマブ（24.1%），cabozantinib（6.3%）およびスニチニブ（5.2%）であった（M2.7.3 項 Table 10）。

Figure 4. Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) – Full Analysis Set



Source: Figure 14.2.5.1.1 of Study B9991003. PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02AUG2018 (09:24) Source Data: ADTTEB Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adtteb_pfs_f001 Date of Generation: 23SEP2018 (17:31)

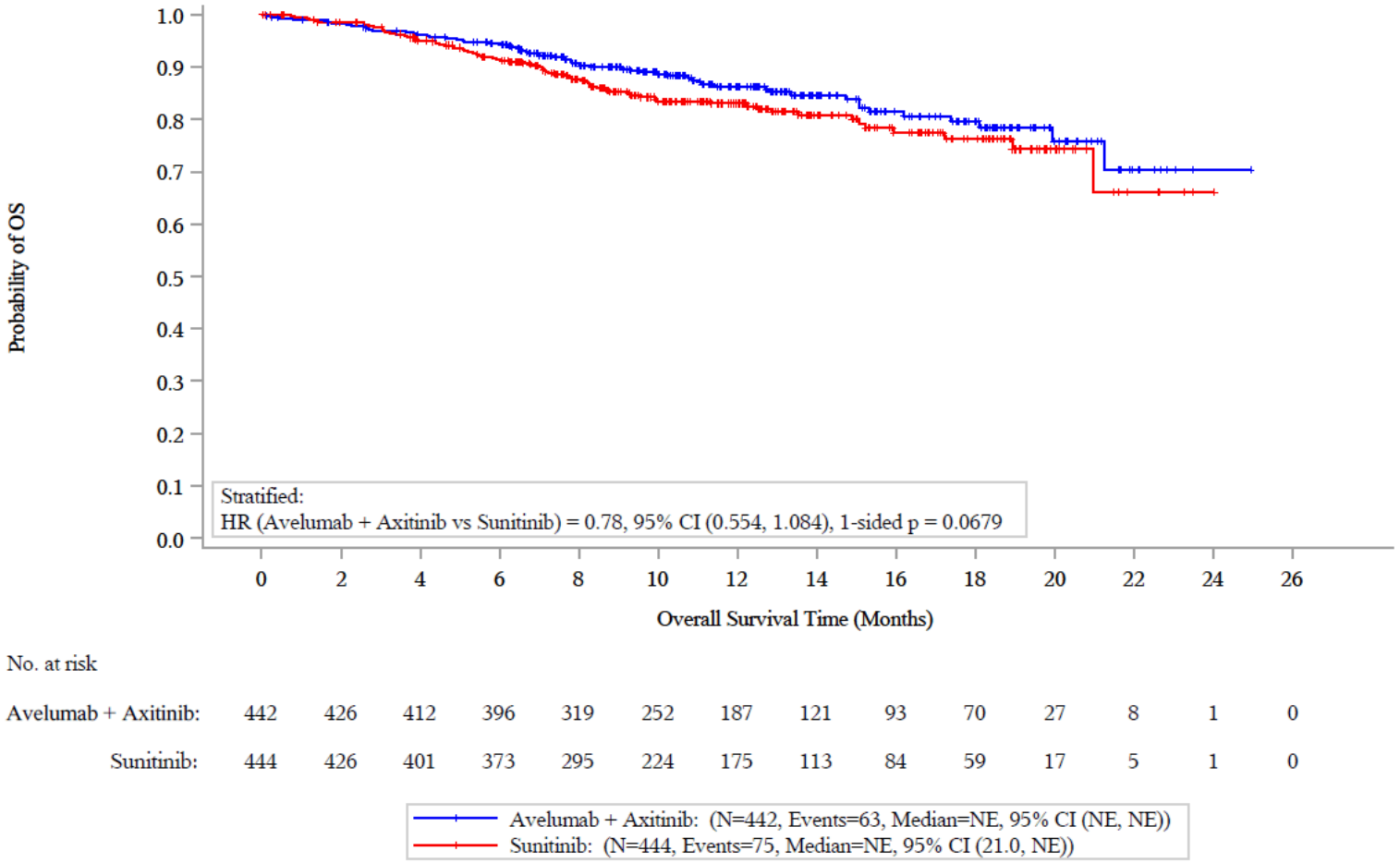
4.4.2. 全生存期間（OS）

B9991003 試験では 1 回目の中間解析時点で，OS に関してイベントの集積は十分ではなかった。PD-L1 陽性患者集団では 81 例の死亡が認められたが，これは事前に規定した OS の最終解析に必要な死亡例 368 例の 22%であった。事前に規定したゲート・キーピング法に従い，全患者集団における PFS（BICR 判定）で統計的に有意な改善が認められたことから，続いて OS を評価した（M2.7.3.3.2.1.2 項）。

全患者集団では，1 回目の中間解析時点で 138 例（アベルマブ＋アキシチニブ併用群 63 例，スニチニブ群 75 例）の死亡が認められた。層別ハザード比は 0.78（95%信頼区間：0.554，1.084）であり，スニチニブ群と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群で良好な傾向が認められた（Figure 5）。同様に，PD-L1 陽性患者集団での層別ハザード比は 0.82（95%信頼区間：0.530，1.276）であり，スニチニブ群と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群で良好な傾向が認められた（B9991003 試験 CSR Table 14.2.3.1.2）。いずれの患者集団，いずれの投与群でも OS の中央値は未達であった。OS に関してイベントの集積は十分でなく，OS に関する結論はまだ得られていない（M2.7.3 項 Table 9，Figure 6）。

PD-L1 陽性患者集団における OS データは全患者集団の OS データと類似していた（M2.7.3 項 Table 7）。

Figure 5. Kaplan-Meier Plot of Overall Survival – Full Analysis Set



Source: Figure 14.2.3.1.1 of Study B9991003. PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02AUG2018 (09:24)
Source Data: ADTTE Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adtte_os_f001 Date of Generation: 23SEP2018 (16:59).

4.4.3. 次治療の無増悪生存期間（PFS2）

PFS2 は，一次治療の効果が二次治療の効果に影響を与えるかどうかを検討するための B9991003 試験の副次評価項目であり，無作為割り付けから，最初の PD（治験責任医師判定）後に開始した二次治療を中止するまで，二次治療開始後に認められた 2 回目の PD（治験責任医師判定）まで，あるいは死亡（死因を問わない）までのいずれか最も早い日までの期間と定義した。

全患者集団において，PFS2 イベントは，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 85 例（19.2%）に，スニチニブ群で 125 例（28.2%）に認められた。PFS2 の中央値は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群では未達（95%信頼区間：19.9 ヵ月，推定不能）であり，スニチニブ群では 18.4 ヵ月（95%信頼区間：15.7 ヵ月，23.6 ヵ月）であった。PFS2 率は，12 ヵ月時点でアベルマブ＋アキシチニブ併用群で 0.800（95%信頼区間：0.751，0.840），スニチニブ群で 0.667（95%信頼区間：0.610，0.718）であり，18 ヵ月時点ではそれぞれ 0.680（95%信頼区間：0.602，0.746），0.529（95%信頼区間：0.444，0.607）であった。PD-L1 陽性患者集団における PFS2 の結果は全患者集団の PFS2 の結果と類似していた（M2.7.3.3.2.2.1.2 項）。

PFS2 は，スニチニブ群と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群で長く，アベルマブ＋アキシチニブ併用による一次治療は，二次治療の効果に対して悪影響を及ぼさないことが示唆された（M2.7.3.3.2.2.1.2 項）。

4.4.4. 客観的奏効率（ORR）

全患者集団における ORR（BICR 判定）は，スニチニブ群と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群で 2 倍高い結果であった。ORR（BICR 判定）は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 51.4%（95%信頼区間：46.6%，56.1%），スニチニブ群で 25.7%（95%信頼区間：21.7%，30.0%）であり，層別オッズ比は 3.098［95%信頼区間：2.300，4.148，片側 p<0.0001（名目上）］で，スニチニブ群と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群で良好な結果であった（M2.7.3 項 Table 12, Figure 8）。

BOR で CR が確定（BICR 判定）した患者は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 15 例（3.4%），スニチニブ群で 8 例（1.8%）であった。アベルマブ＋アキシチニブ併用群の 15 例は全例が腎摘除を受けていた。病変部位はリンパ節ならびに腎臓，肺，肝臓，副腎，胸膜，胸壁および腹膜・大網などの非リンパ節であった。8 例が肺転移を，1 例が肝転移を，9 例が結節性疾患（9 例中 5 例は結節性疾患のみ）を有していた。確定 CR の大部分は最初の部分奏効（PR）後に，1 例は安定（SD）後に認められ，2 例では最初の腫瘍評価時に CR が認められた。BOR で CR が確定（BICR 判定）した 15 例中 10 例は治験薬投与開始から 8 ヵ月以内に CR が確定した。

全患者集団では，標的病変の腫瘍の縮小が認められた患者の割合はスニチニブ群と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群で高かった（Figure 6）。

PD-L1 陽性患者集団における ORR の結果（アベルマブ＋アキシチニブ併用群 55.2%，スニチニブ群 25.5%）は，全患者集団における ORR の結果と類似していた（M2.7.3.3.2.2.2.1 項）。

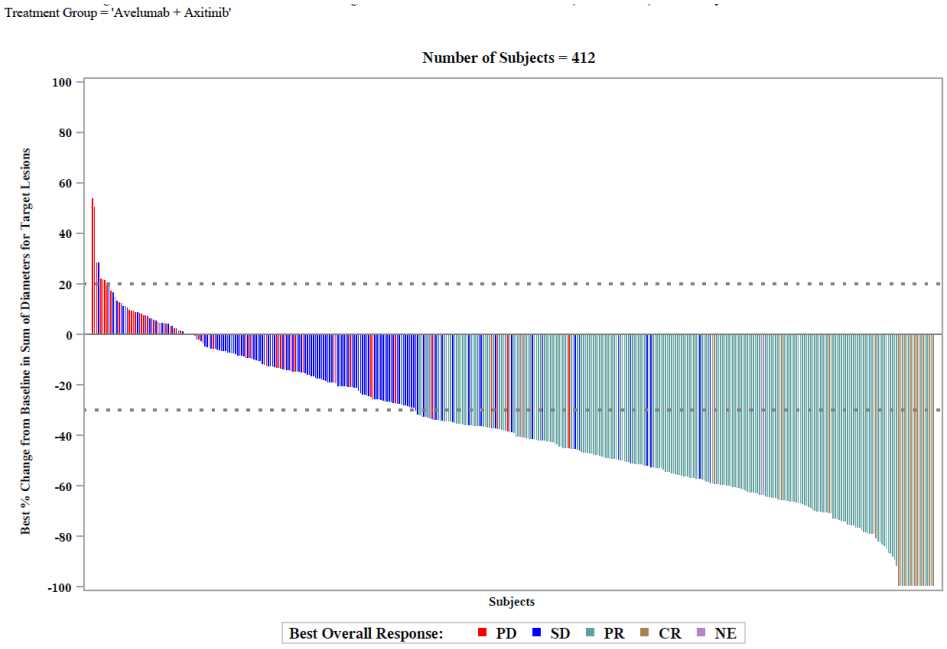
スニチニブ群と比較したアベルマブ＋アキシチニブ併用群の ORR の改善は，事前に規定した部分集団において一貫して認められた（B9991003 試験 CSR Figure 14.2.1.1.6）。注目すべき点として，全患者集団を対象として観察されたベネフィットは，PD-L1 陽性患者に認められたベネフィッ

トにのみ起因するのではなく, PD-L1 陰性患者に認められたベネフィットにも起因していた[オッズ比は 2.240（95%信頼区間：1.286，3.923）で，スニチニブ群と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群で良好な結果］（M2.7.3 項 Figure 8）。

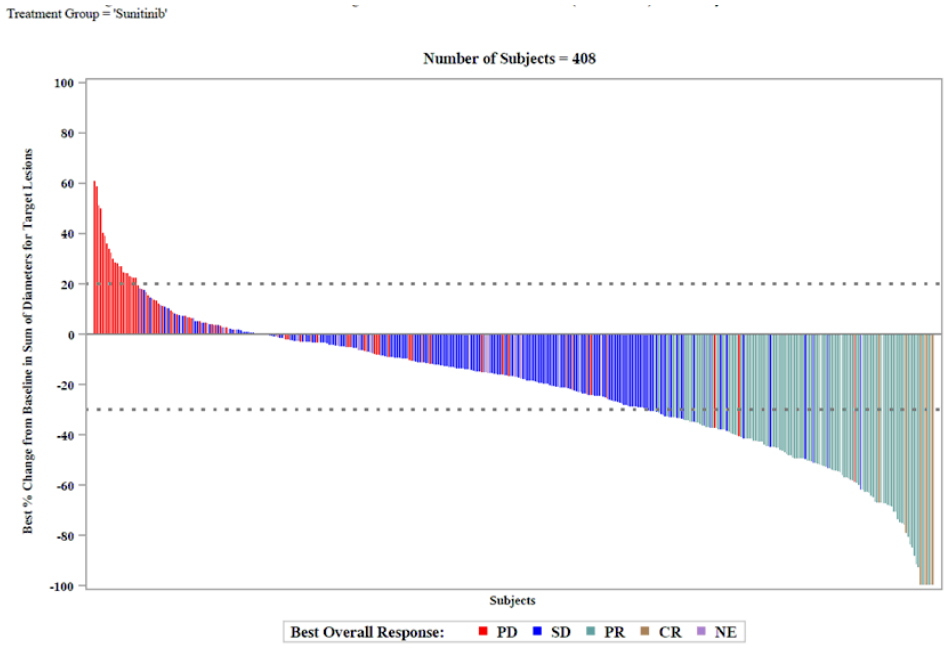
アベルマブ＋アキシチニブ併用群では, 奏効の多くは初回または 2 回目の腫瘍評価時に認められ, TTR の中央値は, 全患者集団で無作為割り付け後 2.6 ヵ月, PD-L1 陽性患者集団で 1.6 ヵ月であった。また，TTR はスニチニブ群と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群で短かった（スニチニブ群の TTR は, 全患者集団で無作為割り付け後 3.2 ヵ月, PD-L1 陽性患者集団で 3.0 ヵ月であった）。

奏効が認められた患者での DR の中央値は両群とも未達であったが, 12 ヵ月時点の奏効持続率は, アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 0.642（95%信頼区間：0.548，0.722），スニチニブ群で 0.608（95%信頼区間：0.417，0.753）であった（M2.7.3 項 Table 14）。PD-L1 陽性患者集団においても同様の結果であった。

Figure 6. Best Percent Change from Baseline in Sum of Diameters for Target Lesions Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Full Analysis Set



Source: Figure 14.2.1.1.1 of Study B9991003.
Includes subjects with target lesions at baseline and at least one post-baseline target lesion assessment up to and including min (PD date by BICR, start of new anti-cancer therapy date).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02AUG2018 (09:24)
Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adtrb_bpchg_bor_f001 Date of Generation: 03OCT2018 (09:11)



Source: Figure 14.2.1.1.1 of Study B9991003.
Includes subjects with target lesions at baseline and at least one post-baseline target lesion assessment up to and including min (PD date by BICR, start of new anti-cancer therapy date).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02AUG2018 (09:24)
Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adtrb_bpchg_bor_f001 Date of Generation: 03OCT2018 (09:11)

4.4.5. 有効性に対する免疫原性の影響

免疫原性が認められた患者の割合は低かった。アベルマブに対する ADA は有効性に対して影響を及ぼさないと考えられた（M2.7.2.4.1.7 項）。

4.4.6. アベルマブとアキシチニブを併用投与したときの有効性とアベルマブ単剤またはアキシチニブ単剤を投与したときの有効性との比較

B9991003 試験の試験デザインの特性（A＋B 対 C：アベルマブ＋アキシチニブ併用 対 スニチニブ）により，併用投与（アベルマブ＋アキシチニブ併用）の有効性の評価では，併用する薬剤（アベルマブ，アキシチニブ）の単剤投与の効果を適切に評価することが重要である。重要な有効性の評価項目（PFS, OR および CR）について，aRCC 患者の一次治療における，併用投与（B9991003 試験）および各単剤投与（アベルマブ単剤投与：EMR100070-001 試験，アキシチニブ単剤投与：A4061051 試験）の試験データを要約した。

全般的に，3 試験の比較可能な人口統計学的特性および疾患特性は，リスク分類の分布を除き概ね類似していた。3 試験とも患者は主に白人，男性，年齢（中央値）は約 60 歳であった。B9991003 試験のアベルマブ＋アキシチニブ併用投与に無作為割り付けされた患者は，A4061051 試験でアキシチニブ単剤投与を受けた患者または EMR100070-001 試験の RCC コホートでアベルマブ単剤投与を受けた未治療患者と比較して，ベースライン時の MSKCC リスク分類 favorable の割合が低かった。予後不良と考えられる患者は favorable よりも intermediate または poor に分類される患者であることから，この不均衡は各薬剤の単剤投与の患者と比較して，アベルマブ＋アキシチニブ併用投与の有効性を総合的に評価する上で不利な要因と考えられた（M2.7.3 項 Table 15）。

B9991003 試験のアベルマブ＋アキシチニブ併用群では，単剤投与試験 2 試験と比較し，ベースライン時の MSKCC リスク分類 favorable の患者割合が低かったものの，各薬剤の単剤投与と比べ，良好な結果（PFS の延長，高い ORR および高い CR 率）が認められた。加えて，抗腫瘍効果の直接的な指標である ORR では，アベルマブ＋アキシチニブ併用投与は，2 剤の単剤投与のいずれと比較しても，ORR および CR 率が高く，ORR の 95%信頼区間は，単剤投与時と併用投与時で重ならなかった（M2.7.3 項 Table 16）。

アベルマブ＋アキシチニブ併用投与でより長い PFS 中央値が観察されたことについては，追跡期間も考慮する必要があるが，B9991003 試験（アベルマブ＋アキシチニブ併用投与）の追跡期間は最低 6 ヵ月であるのに対し，EMR100070-001 試験（アベルマブ単剤投与）では最低 18 ヵ月，A4061051 試験（アキシチニブ単剤投与）では最低 15 ヵ月であった（M2.7.3.3.2.4 項）。

試験間の比較については注意および限界はあるが，B9991003 試験の有効性データから，各薬剤の単剤投与時の有効性と比較して，併用投与でより良好な有効性が示唆された。

4.4.7. 日本人における結果

日本人部分集団解析は，日本の治験実施施設で B9991003 試験に参加した 67 例を対象に行った。67 例には日本人のほか，中国人 1 例，その他のアジア人 1 例が含まれていた。

無作為割り付け例 67 例（アベルマブ＋アキシチニブ併用群 33 例，スニチニブ群 34 例，以下同順）のうち，PD-L1 陽性患者は 42 例（22 例，20 例）であった（M2.7.3 項 Table 19）。

患者の年齢の中央値は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 64 歳（範囲：43～81 歳），スニチニブ群で 65 歳（範囲：38～85 歳）であった。両群ともに男性が多かったが，その割合はスニチニブ群と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群で低かった（アベルマブ＋アキシチニブ併用群 69.7%，スニチニブ群 85.3%）（M2.7.3 項 Table 19）。

1 回目の中間解析時点で，日本人全患者集団において，BICR 判定を用いた PFS イベントは，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 13 例（39.4%），スニチニブ群で 15 例（44.1%）に認められた。PFS（BICR 判定）の中央値は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 16.6 ヵ月（95%信頼区間：8.1 ヵ月，推定不能），スニチニブ群で 11.2 ヵ月（95%信頼区間：4.2 ヵ月，推定不能）であり，ハザード比は 0.66［95%信頼区間：0.296，1.464，片側 p=0.1512（名目上）］あった（M2.7.3 項 Table 21）。

1 回目の中間解析時点で，日本人全患者集団では，9 例（アベルマブ＋アキシチニブ併用群 3 例，スニチニブ群 6 例）の死亡が認められた。いずれの投与群でも OS の中央値は未達であり，ハザード比は 0.42［95%信頼区間：0.102，1.729，片側 p=0.1086（名目上）］であった。18 ヵ月時点の OS 率はアベルマブ＋アキシチニブ併用群で 0.925（95%信頼区間：0.726，0.981）であり，スニチニブ群で 0.753（95%信頼区間：0.492，0.893）であった（M2.7.3 項 Table 22）。

日本人全患者集団における ORR（BICR 判定）は，スニチニブ群（17.6%）と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群（60.6%）で高く，スニチニブ群と比較したアベルマブ＋アキシチニブ併用群における ORR の層別解析で，オッズ比は 6.888［95%信頼区間：2.047，25.715］であった（M2.7.3.3.3.2.3.2.1 項）。

試験全体の結果と同様に，日本人患者でも，アベルマブ＋アキシチニブ併用群，スニチニブ群のいずれにおいても，PD-L1 陽性患者集団と全患者集団で顕著な差は認められなかった。

日本人患者において，アベルマブ＋アキシチニブ併用投与は，全患者集団および PD-L1 陽性患者集団のいずれにおいてもスニチニブ単剤投与と比べて，良好な PFS の延長が認められた。OS はイベントの集積が十分ではなく結論は得られていないものの，いずれの患者集団においてもアベルマブ＋アキシチニブ併用投与で良好な傾向が認められた。また，アベルマブ＋アキシチニブ併用投与の ORR はスニチニブ投与より高い結果であった。これらの有効性の成績は，試験全体の結果と一貫していた。

4.5. 有効性の評価に関する考察

B9991003 試験は，RCC 患者を対象と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する試験であった。アベルマブの併用薬にはスニチニブではなくアキシチニブが選択された。その選択理由は，スニチニブはニボルマブ（PD-1 阻害薬）との併用で腎毒性および肝毒性が認められたが，アキシチニブはその安全性プロファイルから，スニチニブよりも肝毒性および血液学的毒性が低いことが予想されたことであった。

B9991003 試験の主要評価項目として PFS を選択した理由は，一般的に臨床試験の主要評価項目として用いられており，未治療 RCC 患者の治療薬として承認された他の抗癌剤で実施された臨床試験でも主要評価項目として使用されているからであった（Table 1）。B9991003 試験では主要目的が改訂された。これは，PD-L1 陽性患者ではアベルマブとアキシチニブの併用でより奏効率が高くなることを示唆する試験結果が得られたこと，また aRCC 患者を対象とした臨床試験で

OS の重要性が高まってきていたことからである（OS を主要評価項目の一つとして追加した）。統計的手法では，全患者集団の PFS および OS の検定も可能となるようゲート・キーピング法を採用し，試験全体で第一種の過誤確率を片側 0.025 以下に抑えた（M2.7.3.1.2.1.4.2 項）。

全患者集団および PD-L1 陽性患者集団のいずれにおいても，アベルマブ＋アキシチニブ併用群ではスニチニブ群と比べて臨床的に意味のある，統計的に有意な PFS の改善が認められた。全患者集団を対象として観察されたスニチニブの PFS（BICR 判定および治験責任医師判定）は，他の無作為化第 3 相試験で観察された範囲内であった（PFS 中央値 : 8.4～12.3 ヵ月）（M2.7.3.3.2.2.2.1 項）。

感度分析および部分集団解析を実施し，有効性の結果の頑健性および部分集団内での一貫性が確認された（M2.7.3.3.2.1.1 項）。

B9991003 試験では 1 回目の中間解析時点で，OS に関してイベントの集積は十分ではなかった。PD-L1 陽性患者集団では 81 例の死亡が認められたが，これは事前に規定した OS の最終解析に必要な死亡例 368 例の 22%であった。しかしながら，そのハザード比は全患者集団および PD-L1 陽性患者集団のいずれにおいても 1 未満であった。注目すべき点として，スニチニブ群と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群では次治療で抗癌剤の投与を受けた患者の割合が低く，OS の結果に影響を及ぼす可能性がある次治療に 2 群間の差が認められた（M2.7.3.3.2.1.2 項）。

B9991003 試験では，一次治療の効果が二次治療の効果に影響を与えるかどうかを検討するため PFS2 のデータを収集し，要約した。その結果，アベルマブ＋アキシチニブ併用による一次治療は，二次治療の効果に対して悪影響を及ぼさないことが示唆された（M2.7.3.3.2.2.1.2 項）。

B9991003 試験では，アベルマブ＋アキシチニブ併用に関する包括的な評価が可能となるよう目的を設定し，これにはバイオマーカーの評価，免疫原性の評価および安全性の評価が含まれた。各単剤投与と併用投与の有効性も定性的に比較した。

以上を総合して，B9991003 試験では，未治療の aRCC 患者におけるアベルマブ＋アキシチニブ併用の有効性に関して信頼できる頑健な評価が可能であった。

5. 安全性の概括評価

安全性の概括評価では，主にアベルマブ（10 mg/kg Q2W IV）およびアキシチニブ（5 mg BID PO）を併用投与した以下の 2 つの臨床試験の安全性データを要約した。個々の試験の結果に加え，2 試験でアベルマブおよびアキシチニブを併用投与した未治療の aRCC 患者の安全性データを併合（以降，併合 aRCC 集団）し，併合データ（489 例）についても提示した。

- 無作為化，非盲検試験である第 3 相試験（B9991003 試験）では，434 例がアベルマブとアキシチニブの併用投与を受け，439 例がスニチニブの投与を受けた。
- 非盲検，用量設定パート，拡大パートを含む第 1 相試験（B9991002 試験）では，55 例が治験薬の投与を受けた（そのうち 54 例がアベルマブとアキシチニブの併用投与を受け，1 例はアキシチニブのみの投与を受けた）。

また，アベルマブとアキシチニブの併用投与での個々の薬剤の安全性を評価するため，未治療の aRCC 患者を対象としたアベルマブおよびアキシチニブの単剤投与について，以下の 2 つの臨床試験の安全性データを提示した。

- 様々な転移または局所進行固形癌患者を対象としてアベルマブの安全性, 忍容性, 薬物動態, 生物活性および抗腫瘍効果を検討する，非盲検，用量漸増，反復投与第 1 相試験である EMR100070-001 試験の拡大パートの RCC コホート［一次治療の RCC 患者集団（以降, 1L RCC 患者）］のデータ
- 転移 RCC 患者を対象としてアキシチニブとソラフェニブの有効性および安全性を比較する 2 群，無作為化，非盲検，多施設共同第 3 相試験である A4061051 試験の一次治療患者のデータ

さらに, 本邦での転移 MCC を対象とした製造販売承認申請に含まれる EMR100070-001 試験および EMR100070-003 試験の両試験でアベルマブ単剤投与を受けた併合安全性解析対象集団［以降, アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験および 003 試験）］（1738 例）の安全性データを参考のため必要に応じて提示した。

日本人集団での安全性解析は, 日本の治験実施医療機関で B9991003 試験または B9991002 試験に参加し，治験薬の投与を 1 回以上受けた患者 72 例を対象に行った。72 例には日本人のほか，中国人 1 例，その他のアジア人 1 例が含まれていた。日本人集団では全患者集団（PD-L1 発現を問わないすべての患者集団）を対象とした集計結果を示した（M2.7.4.1.2.1 項）。

5.1. 安全性の結果

全体として，一次治療としてアベルマブとアキシチニブを併用投与した併合 aRCC 患者の安全性プロファイルは，良好かつ管理可能であり，各薬剤を単剤投与した際の既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた。

アベルマブとアキシチニブの併用投与の安全性プロファイルは，各薬剤で既に知られている安全性プロファイルと類似しており, 全患者集団および PD-L1 陽性患者集団に臨床的に意味のある差は認められなかった。

試験全体と比べて日本人患者の安全性プロファイルに大きな差はなかった。

5.1.1. 曝露状況

併合 aRCC 集団では，アベルマブとアキシチニブの併用投与として 488 例がアベルマブの投与を受け，489 例がアキシチニブの投与を受けた（1 例はアキシチニブのみの投与）。データカットオフ日時点，アベルマブの投与期間[a]の中央値は 37.9 週（相対用量強度の中央値 : 92.3%）であり，アキシチニブの投与期間[b]の中央値は 39.9 週（相対用量強度の中央値 : 88.4%）であった。スニチニブ群では，439 例が治験薬の投与を受けた。スニチニブの投与期間[c]の中央値は 31.7 週（相対用量強度の中央値：83.9%）であった（M2.7.4.1.2.1 項，M2.7.4.1.2.2 項）。

併合 aRCC 集団では，231 例（47.2%）で 7 日以上，72 例（14.7%）で 28 日以上アベルマブの投与の延期を行った。また，217 例（44.4%）が 1 回以上アキシチニブの投与量を減量し，370 例（75.7%）が 1 回以上アキシチニブの投与を中断し，58 例（11.9%）が 1 回以上アキシチニブの投与量を増量した（M2.7.4.1.2.3.1 項，M2.7.4.1.2.3.2 項）。

スニチニブ群では，136 例（31.0%）で 7 日以上，20 例（4.6%）で 28 日以上の投与延期を行った。329 例（74.9%）が 1 回以上投与を中断し，187 例（42.6%）が 1 回以上投与量を減量した（M2.7.4.1.2.3.3 項）。

人口統計学的特性およびベースライン特性は両投与群で同様であった（M2.7.4.1.3 項）。

<日本人集団>

日本人併合 aRCC 集団では，38 例がアベルマブおよびアキシチニブの投与を受けた。データカットオフ日時点で，アベルマブの投与期間の中央値は 36.0 週（相対用量強度の中央値：90.5%）であり，アキシチニブの投与期間の中央値は 42.9 週（相対用量強度の中央値：68.5%）であった。スニチニブ群では，34 例が治験薬の投与を受けた。スニチニブの投与期間の中央値は 36.4 週（相対用量強度の中央値：55.5%）であった（M2.7.4.1.2.2 項）。

5.1.2. 有害事象

併合 aRCC 集団では，アベルマブとアキシチニブの併用投与の安全性プロファイルは，各薬剤の既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた（M2.7.4.2.1.1 項）。有害事象は，概して治験薬の投与中断，投与量の減量または治療により管理可能であった。

5.1.2.1. 因果関係を問わない有害事象

因果関係を問わない主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上またはグレード 3 以上の 5%以上）の要約を Table 3 に示した。

---

[a] アベルマブの投与期間（週）＝（最終投与日）－（最初の投与日＋14）/ 7
[b] アキシチニブの投与期間（週）＝（最終投与日）－（最初の投与日＋1）/ 7
[c] スニチニブの投与期間（週）＝（最終投与日）－（最初の投与日＋d）/ 7 （d は，最後のサイクル終了前にスニチニブを中止した場合には“1”，それ以外の場合は“14”とする。）

併合 aRCC 集団では，因果関係を問わない有害事象が 487 例（99.6%）に報告された。

- 主な有害事象（発現頻度 20%以上）：下痢（62.8%），高血圧（49.3%），疲労（42.9%），悪心（33.5%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（33.3%），発声障害（32.7%），食欲減退（26.0%），甲状腺機能低下症（25.2%），咳嗽（23.7%），口内炎（22.5%），頭痛（21.3%），関節痛および呼吸困難（各 20.9%）

- グレード 3 以上の主な有害事象（発現頻度 5%以上）：高血圧（26.0%），下痢（6.3%），手掌･足底発赤知覚不全症候群およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（各 6.1%）

スニチニブ群では，因果関係を問わない有害事象が 436 例（99.3%）に報告された。

- 主な有害事象（発現頻度 20%以上）：下痢（47.6%），疲労（40.1%），悪心（39.2%），高血圧（36.0%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（33.7%），味覚異常（32.3%），食欲減退（28.7%），口内炎（23.5%），貧血（23.0%）

- グレード 3 以上の主な有害事象（発現頻度 5%以上）：高血圧（17.1%），貧血（8.2%），好中球減少症（8.0%），血小板減少症（6.2%），好中球数減少（5.7%），血小板数減少（5.0%）

総じて，アベルマブとアキシチニブの併用投与の安全性プロファイルは良好かつ管理可能であり，以下の 4 事象を除いて，各薬剤の単剤投与の安全性プロファイルと一致していた（M2.7.4.2.1.1 項）。

- 下痢は，アベルマブおよびアキシチニブの両薬剤の既知の副作用である。下痢の発現頻度は，併合 aRCC 集団（62.8%）の方が各薬剤の単剤投与（アベルマブ：18.9%，アキシチニブ：49.7%）と比べて高かった。また，グレード 3 以上の下痢の発現頻度は，併合 aRCC 集団とアキシチニブ単剤投与では同程度（それぞれ 6.3%，9.0%）であったが，アベルマブ単剤投与（1.3%）と比べると併合 aRCC 集団（6.3%）の方が高かった。

- 高血圧は，アキシチニブの既知の副作用である。高血圧の発現頻度は，併合 aRCC 集団（49.3%）とアキシチニブ単剤投与（48.7%）でおおむね同程度であったが，グレード 3 以上の高血圧の発現頻度は，併合 aRCC 集団の方がアキシチニブ単剤投与と比べて高かった（それぞれ 26.0%，13.8%）。この結果は，A4061051 試験とアベルマブの臨床試験で使用された米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）の版が異なることに起因するものと考えられる。A4061051 試験で使用された 3.0 版と比較して，アベルマブの臨床試験で使用した 4.03 版の定義の方が厳密であった。3.0 版ではグレード 3 の高血圧は「複数の薬剤を必要とするかまたは以前と比較してより強力な治療を必要とする」と定義されるのに対し，4.03 版ではグレード 3 の高血圧は「ステージ 2 の高血圧（収縮期血圧 ≥160 mmHg または拡張期血圧 ≥100 mmHg），医学的介入を必要とする，複数の薬剤または以前に使用したよりも強力な治療を必要とする」と定義されている。

- 甲状腺機能低下症は，アベルマブおよびアキシチニブの両薬剤の既知の副作用である。併合 aRCC 集団での甲状腺機能低下症の発現頻度は（25.2%），各薬剤の単剤投与と比べて高かった（アベルマブ：6.4%，アキシチニブ：20.6%）。グレード 3 以上の甲状腺機能低下症の発現

頻度は，併合 aRCC 集団（0.2%）および各薬剤の単剤投与（アベルマブ：0.2%，アキシチニブ：0%）のいずれにおいても低かった。

- ALT 増加は，アベルマブおよびアキシチニブの両薬剤の既知の副作用である。併合 aRCC 集団での ALT 増加の発現頻度は（18.6%），各薬剤の単剤投与と比べて高かった（アベルマブ：4.8%，アキシチニブ：10.6%）。また，グレード 3 以上の ALT 増加の発現頻度も，併合 aRCC 集団（6.1%）の方が各薬剤の単剤投与（アベルマブ：1.3%，アキシチニブ：3.2%）と比べて高かった。

因果関係を問わない有害事象の要約については M2.7.4.2.1.1 項を参照のこと。

<日本人集団>

日本人併合 aRCC 集団では，因果関係を問わない有害事象が 38 例全例に報告された。

- 主な有害事象（発現頻度 30%以上）：甲状腺機能低下症および手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 60.5%），高血圧（55.3%），下痢（50.0%），発声障害（47.4%），口内炎（36.8%）

- グレード 3 以上の主な有害事象（発現頻度 10%以上）：高血圧（31.6%），下痢，ALT 増加および肝機能異常（各 10.5%）

スニチニブ群では，因果関係を問わない有害事象が 34 例全例に報告された。

- 主な有害事象（発現頻度 30%以上）：手掌・足底発赤知覚不全症候群（70.6%），血小板数減少（64.7%），味覚異常（55.9%），下痢，発熱および倦怠感（各 47.1%），高血圧（44.1%），口内炎（35.3%），好中球数減少および白血球数減少（各 32.4%）

- グレード 3 以上の主な有害事象（発現頻度 10%以上）：血小板数減少（32.4%），好中球数減少（26.5%），白血球数減少，高血圧および貧血（各 17.6%）

日本人集団の因果関係を問わない有害事象の要約については M2.7.4.2.1.1 項を参照のこと。

Table 3. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common TEAEs (Any Grade in ≥10% Subjects or Grade ≥3 in ≥5% Subjects in Any Treatment Group), by PT and Maximum CTCAE Grade During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)		B9991003 Sunitinib (N=439)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with events	487 (99.6)	350 (71.6)	55 (100.0)	41 (74.5)	432 (99.5)	309 (71.2)	436 (99.3)	314 (71.5)
下痢	307 (62.8)	31 (6.3)	37 (67.3)	2 (3.6)	270 (62.2)	29 (6.7)	209 (47.6)	12 (2.7)
高血圧	241 (49.3)	127 (26.0)	26 (47.3)	16 (29.1)	215 (49.5)	111 (25.6)	158 (36.0)	75 (17.1)
疲労	210 (42.9)	17 (3.5)	30 (54.5)	2 (3.6)	180 (41.5)	15 (3.5)	176 (40.1)	16 (3.6)
悪心	164 (33.5)	8 (1.6)	16 (29.1)	2 (3.6)	148 (34.1)	6 (1.4)	172 (39.2)	7 (1.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	163 (33.3)	30 (6.1)	18 (32.7)	5 (9.1)	145 (33.4)	25 (5.8)	148 (33.7)	19 (4.3)
発声障害	160 (32.7)	2 (0.4)	27 (49.1)	0	133 (30.6)	2 (0.5)	14 (3.2)	0
食欲減退	127 (26.0)	10 (2.0)	13 (23.6)	1 (1.8)	114 (26.3)	9 (2.1)	126 (28.7)	4 (0.9)
甲状腺機能低下症	123 (25.2)	1 (0.2)	15 (27.3)	0	108 (24.9)	1 (0.2)	61 (13.9)	1 (0.2)
咳嗽	116 (23.7)	1 (0.2)	16 (29.1)	0	100 (23.0)	1 (0.2)	83 (18.9)	0
口内炎	110 (22.5)	8 (1.6)	8 (14.5)	0	102 (23.5)	8 (1.8)	103 (23.5)	4 (0.9)
頭痛	104 (21.3)	1 (0.2)	15 (27.3)	0	89 (20.5)	1 (0.2)	71 (16.2)	1 (0.2)

Table 3. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common TEAEs (Any Grade in ≥10% Subjects or Grade ≥3 in ≥5% Subjects in Any Treatment Group), by PT and Maximum CTCAE Grade During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)		B9991003 Sunitinib (N=439)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
関節痛	102 (20.9)	5 (1.0)	17 (30.9)	1 (1.8)	85 (19.6)	4 (0.9)	50 (11.4)	2 (0.5)
呼吸困難	102 (20.9)	13 (2.7)	16 (29.1)	0	86 (19.8)	13 (3.0)	57 (13.0)	7 (1.6)
体重減少	96 (19.6)	13 (2.7)	11 (20.0)	1 (1.8)	85 (19.6)	12 (2.8)	30 (6.8)	4 (0.9)
便秘	95 (19.4)	0	18 (32.7)	0	77 (17.7)	0	64 (14.6)	0
嘔吐	93 (19.0)	5 (1.0)	13 (23.6)	1 (1.8)	80 (18.4)	4 (0.9)	87 (19.8)	7 (1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	91 (18.6)	30 (6.1)	17 (30.9)	4 (7.3)	74 (17.1)	26 (6.0)	50 (11.4)	11 (2.5)
背部痛	87 (17.8)	2 (0.4)	10 (18.2)	0	77 (17.7)	2 (0.5)	65 (14.8)	8 (1.8)
発疹	82 (16.8)	3 (0.6)	20 (36.4)	1 (1.8)	62 (14.3)	2 (0.5)	49 (11.2)	2 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	80 (16.4)	18 (3.7)	17 (30.9)	1 (1.8)	63 (14.5)	17 (3.9)	52 (11.8)	9 (2.1)
悪寒	78 (16.0)	1 (0.2)	9 (16.4)	0	69 (15.9)	1 (0.2)	33 (7.5)	0
粘膜の炎症	74 (15.1)	6 (1.2)	13 (23.6)	1 (1.8)	61 (14.1)	5 (1.2)	61 (13.9)	5 (1.1)

Table 3. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common TEAEs (Any Grade in ≥10% Subjects or Grade ≥3 in ≥5% Subjects in Any Treatment Group), by PT and Maximum CTCAE Grade During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)		B9991003 Sunitinib (N=439)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
そう痒症	70 (14.3)	0	9 (16.4)	0	61 (14.1)	0	22 (5.0)	0
腹痛	66 (13.5)	5 (1.0)	7 (12.7)	0	59 (13.6)	5 (1.2)	43 (9.8)	8 (1.8)
無力症	65 (13.3)	11 (2.2)	1 (1.8)	0	64 (14.7)	11 (2.5)	72 (16.4)	13 (3.0)
味覚異常	65 (13.3)	0	8 (14.5)	0	57 (13.1)	0	142 (32.3)	0
注入に伴う反応	64 (13.1)	8 (1.6)	11 (20.0)	1 (1.8)	53 (12.2)	7 (1.6)	0	0
発熱	61 (12.5)	0	5 (9.1)	0	56 (12.9)	0	62 (14.1)	1 (0.2)
浮動性めまい	60 (12.3)	2 (0.4)	9 (16.4)	0	51 (11.8)	2 (0.5)	47 (10.7)	3 (0.7)
四肢痛	58 (11.9)	2 (0.4)	6 (10.9)	1 (1.8)	52 (12.0)	1 (0.2)	46 (10.5)	3 (0.7)
筋肉痛	53 (10.8)	4 (0.8)	10 (18.2)	2 (3.6)	43 (9.9)	2 (0.5)	26 (5.9)	0
口腔咽頭痛	51 (10.4)	0	7 (12.7)	0	44 (10.1)	0	27 (6.2)	0
皮膚乾燥	49 (10.0)	0	6 (10.9)	0	43 (9.9)	0	44 (10.0)	0
不眠症	46 (9.4)	0	8 (14.5)	0	38 (8.8)	0	35 (8.0)	0

Table 3. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common TEAEs (Any Grade in ≥10% Subjects or Grade ≥3 in ≥5% Subjects in Any Treatment Group), by PT and Maximum CTCAE Grade During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)		B9991003 Sunitinib (N=439)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
末梢性浮腫	46 (9.4)	2 (0.4)	7 (12.7)	0	39 (9.0)	2 (0.5)	45 (10.3)	1 (0.2)
口内乾燥	43 (8.8)	0	8 (14.5)	0	35 (8.1)	0	22 (5.0)	0
血中クレアチニン増加	42 (8.6)	3 (0.6)	8 (14.5)	0	34 (7.8)	3 (0.7)	36 (8.2)	0
アミラーゼ増加	40 (8.2)	12 (2.5)	17 (30.9)	6 (10.9)	23 (5.3)	6 (1.4)	13 (3.0)	4 (0.9)
高トリグリセリド血症	40 (8.2)	15 (3.1)	6 (10.9)	0	34 (7.8)	15 (3.5)	20 (4.6)	11 (2.5)
低リン酸血症	40 (8.2)	21 (4.3)	7 (12.7)	5 (9.1)	33 (7.6)	16 (3.7)	26 (5.9)	9 (2.1)
リパーゼ増加	40 (8.2)	23 (4.7)	12 (21.8)	5 (9.1)	28 (6.5)	18 (4.1)	27 (6.2)	18 (4.1)
鼻出血	39 (8.0)	0	2 (3.6)	0	37 (8.5)	0	49 (11.2)	0
上咽頭炎	39 (8.0)	0	8 (14.5)	0	31 (7.1)	0	27 (6.2)	0
消化不良	38 (7.8)	0	3 (5.5)	0	35 (8.1)	0	83 (18.9)	0
蛋白尿	34 (7.0)	11 (2.2)	8 (14.5)	4 (7.3)	26 (6.0)	7 (1.6)	14 (3.2)	4 (0.9)
貧血	33 (6.7)	9 (1.8)	7 (12.7)	2 (3.6)	26 (6.0)	7 (1.6)	101 (23.0)	36 (8.2)

Table 3. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common TEAEs (Any Grade in ≥10% Subjects or Grade ≥3 in ≥5% Subjects in Any Treatment Group), by PT and Maximum CTCAE Grade During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)		B9991003 Sunitinib (N=439)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
上気道感染	33 (6.7)	1 (0.2)	7 (12.7)	0	26 (6.0)	1 (0.2)	14 (3.2)	1 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	32 (6.5)	14 (2.9)	7 (12.7)	1 (1.8)	25 (5.8)	13 (3.0)	20 (4.6)	11 (2.5)
低ナトリウム血症	32 (6.5)	14 (2.9)	8 (14.5)	2 (3.6)	24 (5.5)	12 (2.8)	21 (4.8)	13 (3.0)
尿路感染	31 (6.3)	5 (1.0)	7 (12.7)	0	24 (5.5)	5 (1.2)	14 (3.2)	5 (1.1)
低血圧	27 (5.5)	6 (1.2)	6 (10.9)	1 (1.8)	21 (4.8)	5 (1.2)	19 (4.3)	1 (0.2)
筋痙縮	25 (5.1)	0	8 (14.5)	0	17 (3.9)	0	15 (3.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	23 (4.7)	2 (0.4)	6 (10.9)	0	17 (3.9)	2 (0.5)	20 (4.6)	2 (0.5)
高尿酸血症	23 (4.7)	2 (0.4)	7 (12.7)	0	16 (3.7)	2 (0.5)	7 (1.6)	2 (0.5)
胃食道逆流性疾患	21 (4.3)	0	6 (10.9)	0	15 (3.5)	0	34 (7.7)	0
血小板減少症	16 (3.3)	1 (0.2)	1 (1.8)	0	15 (3.5)	1 (0.2)	85 (19.4)	27 (6.2)
血小板数減少	13 (2.7)	0	5 (9.1)	0	8 (1.8)	0	63 (14.4)	22 (5.0)
肺塞栓症	12 (2.5)	10 (2.0)	3 (5.5)	3 (5.5)	9 (2.1)	7 (1.6)	6 (1.4)	4 (0.9)

Table 3. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common TEAEs (Any Grade in ≥10% Subjects or Grade ≥3 in ≥5% Subjects in Any Treatment Group), by PT and Maximum CTCAE Grade During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)		B9991003 Sunitinib (N=439)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚潰瘍	11 (2.2)	1 (0.2)	6 (10.9)	0	5 (1.2)	1 (0.2)	8 (1.8)	1 (0.2)
好中球減少症	7 (1.4)	1 (0.2)	1 (1.8)	0	6 (1.4)	1 (0.2)	83 (18.9)	35 (8.0)
好中球数減少	2 (0.4)	0	1 (1.8)	0	1 (0.2)	0	45 (10.3)	25 (5.7)

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.

Subjects reporting more than one adverse event (AE) within a preferred term are counted only once in that preferred term.

For subjects reporting more than one AE within a preferred term, the AE with maximum grade is included in the table.

MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied. MedDRA-J v21.0 coding dictionary applied.

PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (01:35) Source Data: ADAE Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adae_s050_3 Date of Generation: 25SEP2018 (23:55)

Table 14.3.1.2.2.1.1.1 is for Pfizer internal use.

5.1.2.2. 治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象の全般的なプロファイルは，因果関係を問わない有害事象とおおむね一致していた。

治験薬と関連のある主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上またはグレード 3 以上の 5%以上）の要約については，M2.7.4.2.1.1 項を参照のこと。

5.1.3. 死亡

全体として，死亡例の割合は，併合 aRCC 集団およびスニチニブ群で同程度であり［併合 aRCC 集団：15.5%（76 例），スニチニブ群：17.1%（75 例）］，主な死亡理由は両投与群ともに疾患進行であった［それぞれ 12.5%（61 例），12.3%（54 例）］。

併合 aRCC 集団では，20 例（4.1%）が治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した。死亡に至った主な有害事象は，疾患進行［9 例（1.8%）］であった。死亡（突然死を含む）および疾患進行（悪性新生物進行および新生物進行を含む）以外の死亡に至った有害事象は，心筋炎［2 例（0.4%）］，脳血管発作および肺塞栓症［各 1 例（0.2%）］であった。

また，B9991003 試験のアベルマブ＋アキシチニブ併用群で，治験薬投与期間終了後にグレード 5 の膵炎 2 件（壊死性膵炎および膵炎）が報告された。このうち 1 件はデータカットオフ日以降に発現した事象であった。

スニチニブ群では，18 例（4.1%）が治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した。死亡に至った主な有害事象は，疾患進行［3 例（0.7%）］であった。疾患進行（悪性新生物進行，新生物進行および腎癌を含む）以外の死亡に至った有害事象は，肺塞栓症［2 例（0.5%）］，心肺停止，心肺不全，脳血管発作，急性呼吸不全，胸水，呼吸不全，イレウスおよび腸管穿孔［各 1 例（0.2%）］であった。

併合 aRCC 集団では，治験薬と関連のある死亡に至った有害事象が 6 例（1.2%）に報告され，その内訳は死亡 3 例（0.6%），心筋炎 2 例（0.4%）および突然死 1 例（0.2%）であった。スニチニブ群では，治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は，腸管穿孔 1 例（0.2%）であった。

なお，心筋炎は，アベルマブおよび他のチェックポイント阻害薬の既知の副作用であり，致死的な動脈血栓塞栓事象（脳血管発作を含む）および静脈血栓塞栓事象（肺塞栓症を含む）はアキシチニブの既知の副作用である（M2.7.4.2.1.5.3.7.2 項）。

死亡に関する要約については M2.7.4.2.1.2 項を参照のこと。

<日本人集団>

死亡例の割合は，スニチニブ群［6 例（17.6%）］の方が併合 aRCC 集団［4 例（10.5%）］に比べて若干高かった。死亡理由は両投与群ともに疾患進行であった。
治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡に至った症例は，併合 aRCC 集団の 1 例（2.6%）のみであり，当該症例の死亡に至った有害事象は疾患進行であった（M2.7.4.2.1.2 項）。

5.1.4. その他の重篤な有害事象

全体として，併合 aRCC 集団で報告された重篤な有害事象は，各薬剤の既知の安全性プロファイルと一致していた（M2.7.4.2.1.3 項）。

併合 aRCC 集団では，因果関係を問わない重篤な有害事象が 173 例（35.4%），うちグレード 3 以上の有害事象が 139 例（28.4%）に報告された。グレード 3 以上の主な重篤な有害事象（発現頻度 1%超）は疾患進行（1.8%）および下痢（1.4%）であった。

スニチニブ群では，因果関係を問わない重篤な有害事象が 126 例（28.7%），うちグレード 3 以上の有害事象が 105 例（23.9%）に報告された。主な重篤な有害事象（発現頻度 1%超）は，全グレードおよびグレード 3 以上のいずれでも腹痛および貧血であった（全グレード:各 2.1%, グレード 3 以上：腹痛 1.4%，貧血 1.8%）。

<日本人集団>

因果関係を問わない全グレードの重篤な有害事象は，併合 aRCC 集団では 13 例（34.2%），スニチニブ群では 7 例（20.6%）に報告された。このうち 2 例以上の患者に報告された重篤な有害事象は，併合 aRCC 集団での甲状腺機能亢進症の 2 例（5.3%）のみであった（M2.7.4.2.1.3 項）。

5.1.5. 治験薬の投与中止または用量調節に至った有害事象

投与中止に至った有害事象（M2.7.4.2.1.4.1 項）

併合 aRCC 集団では，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象が 112 例（22.9%）に報告された。いずれかの治験薬の投与中止に至った主な有害事象（発現頻度 2%以上）は，ALT 増加（4.3%）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（2.7%）であった。

併合 aRCC 集団では，すべての治験薬の投与中止に至った有害事象が 35 例（7.2%）に報告された。すべての治験薬の投与中止に至った有害事象で発現頻度 2%以上の事象はなかった。

併合 aRCC 集団では，アベルマブの投与中止に至った有害事象が 94 例（19.2%），アキシチニブの投与中止に至った有害事象が 62 例（12.7%）に報告された。アベルマブの投与中止に至った主な有害事象（発現頻度 2%以上）は，ALT 増加（3.7%）および AST 増加（2.2%）であり，アキシチニブの投与中止に至った有害事象で発現頻度 2%以上の事象はなかった。

スニチニブ群では，スニチニブの投与中止に至った有害事象が 59 例（13.4%）に報告された。投与中止に至った有害事象で発現頻度 2%以上の事象はなかった。

いずれかの治験薬，アベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブの投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象の全般的なプロファイルは，それぞれの投与中止に至った因果関係を問わない有害事象とおおむね一致していた。

<日本人集団>

日本人併合 aRCC 集団では，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例（15.8%）に報告され，2 例以上の患者に認められた有害事象は，注入に伴う反応 2 例（5.3%）のみであった。

日本人併合 aRCC 集団では，すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

日本人併合 aRCC 集団では，アベルマブの投与中止に至った有害事象が 6 例（15.8%）に報告され，2 例以上の患者に認められた有害事象は，注入に伴う反応 2 例（5.3%）のみであった。アキシチニブの投与中止に至った有害事象は 1 例（2.6%）であった。

スニチニブ群では，スニチニブの投与中止に至った有害事象が 4 例（11.8%）に認められ，2 例以上の患者に認められた有害事象はなかった。

投与中断に至った有害事象（M2.7.4.2.1.4.2.1 項）

症例報告書（CRF）では，アベルマブに関して注入の中断と投与延期との区別はされず，いずれも同一の用語「治験薬の中断」を用いて記録された。投与中断に至った有害事象の解析には，注入の中断のみに至った（すなわち治験薬の減量や投与延期に至らなかった）注入に伴う反応（IRR）は含めなかった。

併合 aRCC 集団では，アベルマブの投与中断に至った有害事象が 246 例（50.3%），アキシチニブの投与中断に至った有害事象が 328 例（67.1%）に報告された。投与中断に至った主な有害事象（発現頻度 5%以上）は，アベルマブでは下痢（8.6%）および ALT 増加（7.4%），アキシチニブでは下痢（16.8%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（16.2%），高血圧（15.3%），ALT 増加（6.7%）および疲労（5.9%）であった。

スニチニブ群では，投与中断に至った有害事象が 244 例（55.6%）に報告され，投与中断に至った主な有害事象（発現頻度 5%以上）は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（7.5%），好中球減少症および高血圧（各 6.2%），貧血および疲労（各 5.5%）および下痢（5.0%）であった。

<日本人集団>

日本人併合 aRCC 集団では，アベルマブの投与中断に至った有害事象が 17 例（44.7%），アキシチニブの投与中断に至った有害事象が 30 例（78.9%）に報告された。投与中断に至った主な有害事象（5 例以上の患者）は，アベルマブでは ALT 増加および下痢（各 6 例），アキシチニブでは下痢（10 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群，高血圧，蛋白尿および ALT 増加（各 5 例）であった。

スニチニブ群では，投与中断に至った有害事象が 26 例（76.5%）に報告された。

減量に至った有害事象（M2.7.4.2.1.4.2.2 項）

アベルマブの減量は許容されていなかったが，併合 aRCC 集団では，グレード 1 の過敏症により「減量」の処置がとられた患者が 1 例（0.2%）報告された。これは，アベルマブの注入が計画どおりに終了しなかったことを意味している。

併合 aRCC 集団では，アキシチニブの減量に至った有害事象が 101 例（20.7%）に報告された。アキシチニブの減量に至った発現頻度 5%以上の有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（5.5%）のみであった。

スニチニブ群では，スニチニブの減量に至った有害事象が 105 例（23.9%）に報告されたが，減量に至った有害事象で発現頻度 5%以上の事象はなかった。

<日本人集団>

日本人併合 aRCC 集団では，アベルマブの減量に至った有害事象は報告されず，アキシチニブの減量に至った有害事象が 14 例（36.8%）に報告された。アキシチニブの減量に至った主な有害事象（2 例以上の患者）は手掌・足底発赤知覚不全症候群（4 例）および高血圧（2 例）であった。

スニチニブ群では，減量に至った有害事象が 15 例（44.1%）に報告された。

5.1.6. 特に注目すべき有害事象

アベルマブの特に注目すべき有害事象は，免疫関連の有害事象（irAE），心臓関連の有害事象および IRR とした。本項では，B9991002 試験および B9991003 試験の特に注目すべき有害事象について要約した。EMR100070-001 試験の特に注目すべき有害事象の要約は，M2.7.4.2.1.5 項参照のこと。

5.1.6.1. 免疫関連の有害事象（irAE）

B9991003 試験および B9991002 試験では，事前に規定した定義に基づき，プログラミングによるチェックおよび医学的評価の両方により，irAE を特定した（M2.7.4.1.1.3.6.1 項）。なお，irAE の定義を満たすすべての有害事象は，組織学的に免疫介在性が確認されていない場合でも，irAE の基準に合致するすべての事象を irAE とした。そのため，免疫介在性以外の作用機序を介してアキシチニブまたはスニチニブにより引き起こされた可能性がある同様の有害事象（特に甲状腺機能低下症，肝機能検査値上昇および下痢など）が irAE に含まれる場合がある（M2.7.4.2.1.5.1 項）。

事前に規定した各 irAE カテゴリーの irAE の可能性がある ICH 国際医薬用語集（MedDRA）基本語（PT）の一覧は，M2.7.4 項 Table 2 を参照のこと。

<u>併合 aRCC 集団</u>

併合 aRCC 集団では，irAE が 190 例（38.9%）に，いずれかの治験薬の投与中止に至った irAE が 32 例（6.5%）に認められた。主な irAE（発現頻度 2%以上）は，甲状腺機能低下症（21.1%），ALT 増加（4.1%），甲状腺機能亢進症（3.3%），AST 増加（3.1%），血中甲状腺刺激ホルモン増加および発疹（各 2.5%）であった（M2.7.4.2.1.5.2 項）。

グレード 3 以上の irAE は 44 例（9.0%）に，グレード 3 以上の主な irAE（発現頻度 1%以上）は，ALT 増加（2.5%）および AST 増加（1.4%）のみであった（M2.7.4.2.1.5.2 項）。グレード 4 の irAE が 4 例（0.8%）［免疫関連の肝炎（集）[a]：3 例，免疫関連の膵炎（集）：1 例）］に，グレード 5 の irAE が 2 例（0.4%）（ともに心筋炎）に認められた（SCS Table 14.3.1.2.8）。また，データ

[a] irAE のカテゴリーの後に（集）を付記した。

カットオフ日以降に B9991003 試験のアベルマブ＋アキシチニブ併用群に，irAE の基準を満たす致死的な膵炎が 1 例に報告された（M2.7.4.2.1.5.3.7.3 項）。

重篤な irAE は 30 例（6.1%）に報告された（M2.7.4.2.1.5.2 項）。

スニチニブ群

スニチニブ群では，irAE が 22 例（5.0%）に認められた。irAE が認められた irAE カテゴリーは免疫関連の甲状腺障害（集）［18 例（4.1%）］および免疫関連の発疹（集）［6 例（1.4%）］のみであった。グレード 3 以上の irAE は 1 例（0.2%）に報告された甲状腺機能低下症のみであった。重篤な irAE，投与中止に至った irAE または死亡に至った irAE はいずれも認められなかった（M2.7.4.2.1.5.2 項）。

アベルマブのアキシチニブとの併用投与の irAE プロファイルは，免疫関連の甲状腺障害（集），免疫関連の肝炎（集）および免疫関連の膵炎（集）を除き，アベルマブ単剤投与の irAE プロファイルとおおむね一致していた。

なお，irAE の回復までの期間および副腎皮質ホルモンの投与期間に関する解析では，現在継続中の試験の進捗状況に応じて，欠測または不完全な日付を補完した。

<日本人集団>

日本人併合 aRCC 集団では，irAE が 24 例（63.2%）に，いずれかの治験薬の投与中止に至った irAE が 3 例（7.9%）に認められた。主な irAE（2 例以上の患者）は，甲状腺機能低下症［18 例（47.4%）］のみであった。また，グレード 3 以上の irAE が 5 例（13.2%）に報告された（M2.7.4.2.1.5.2 項）。

スニチニブ群では，irAE は報告されなかった（M2.7.4.2.1.5.2 項）。

5.1.6.1.1. 免疫関連の甲状腺障害

免疫関連の甲状腺障害（集）（主に甲状腺機能低下症）は，アベルマブ単剤投与と比べてアベルマブとアキシチニブの併用投与の方がより多く認められた。アベルマブ単剤投与および併用投与のいずれも主なグレードは 1 または 2 であり，グレード 3 はそれぞれ 0.2%および 0.4%であった。なお，甲状腺障害はアキシチニブおよびスニチニブの既知の副作用でもある。

併合 aRCC 集団では，121 例（24.7%）に免疫関連の甲状腺障害（集）に分類された事象が認められ，初回発現までの期間の中央値は 12.3 週（範囲：3.6～84.1 週）であった。主な有害事象（MedDRA PT）は，甲状腺機能低下症［103 例（21.1%）］であり，甲状腺機能亢進症は 16 例（3.3%）に報告された。

甲状腺機能亢進症の irAE が認められた患者 16 例のうち B9991003 試験の患者が 13 例，B9991002 試験の患者が 3 例であった。B9991003 試験の 13 例中 9 例および B9991002 試験の 3 例全例では，その後甲状腺機能低下症の irAE が発現した。

免疫関連の甲状腺障害（集）はおおむね軽度であり，グレード 3 の irAE は 2 例（0.4%）のみに報告され，グレード 4 または 5 の irAE は報告されなかった。重篤な irAE は 2 例（0.4%）に，いずれかの治験薬の投与中止に至った irAE は 1 例（0.2%）に報告された。

免疫関連の甲状腺障害（集）が認められた患者のうち，大多数の患者［120 例（99.2%）］は甲状腺製剤の投与を受け，うち 5 例（4.1%）は抗甲状腺製剤の投与を受けた。

免疫関連の甲状腺障害（集）の要約は M2.7.4.2.1.5.3.4.1 項を参照のこと。

5.1.6.1.2. 免疫関連の肝炎

免疫関連の肝炎（集）は，アベルマブ単剤投与と比べてアベルマブとアキシチニブの併用投与の方が多く認められた。併用投与では，大部分がグレード 2 または 3 で，グレード 4 は 3 例（0.6%）であった。また，致死的な肝毒性または急性肝不全は報告されなかった。肝酵素上昇はアキシチニブの既知の副作用であり，肝毒性はスニチニブの既知の副作用である。

併合 aRCC 集団では，31 例（6.3%）に免疫関連の肝炎（集）が認められ，初回発現までの期間の中央値は 10.1 週（範囲 : 2.1～63.1 週）であった。主な有害事象（MedDRA PT）は，ALT 増加［20 例（4.1%）］および AST 増加［15 例（3.1%）］であった。

グレード 3 以上の irAE は 21 例 (4.3%) に報告された（グレード 5 の irAE は報告されなかった）。重篤な irAE は 10 例（2.0%）に，いずれかの治験薬の投与中止に至った irAE は 23 例（4.7%）に報告された。

免疫関連の肝炎（集）が認められた 30 例（96.8%）は副腎皮質ホルモンの全身投与を受け，うち 28 例（90.3%）が高用量の副腎皮質ホルモン（1 日総投与量プレドニゾロン換算 40 mg 以上）の投与を受けた。高用量の副腎皮質ホルモンの投与期間の中央値は 16.5 日（範囲：1.0～309.0 日）であった。

データカットオフ日時点で，免疫関連の肝炎（集）が認められた 31 例中 27 例（87.1%）では回復していた（回復までの期間の中央値：15.0 日）。

免疫関連の肝炎（集）の要約は M2.7.4.2.1.5.3.2 項を参照のこと。

5.1.6.1.3. 免疫関連の膵炎

アベルマブとアキシチニブの併用投与では，致死的な免疫関連の膵炎（集）が 2 例（1 件は，データカットオフ日以降）に報告された。膵炎は，免疫チェックポイント阻害薬の既知の副作用である。また，アミラーゼ増加およびリパーゼ増加は，アキシチニブの既知の副作用である。

併合 aRCC 集団では，2 例（0.4%）に免疫関連の膵炎（集）が認められ，有害事象（MedDRA PT）は，自己免疫性膵炎および壊死性膵炎（ともにグレード 4）であった（SCS Table 14.3.1.2.8）。

irAE に分類された 2 事象はいずれも重篤であり，いずれかの治験薬の投与中止に至った。両患者は高用量の副腎皮質ホルモンの全身投与を受け，投与期間の中央値は 36.5 日（範囲：9.0～64.0 日）であった。いずれも副腎皮質ホルモンに加えて，他の免疫抑制薬の投与は受けなかった。

免疫関連の膵炎（集）の 2 例の叙述は，B9991003 試験 CSR の 14.3.3 項を参照のこと。

また，データカットオフ日以降に B9991003 試験のアベルマブ＋アキシチニブ併用群に，irAE の基準を満たした致死的な膵炎が 1 例に報告された（当該症例の要約は M2.7.4.2.1.5.3.7.3 項参照）。

免疫関連の膵炎（集）の要約は M2.7.4.2.1.5.3.7.3 項を参照のこと。

5.1.6.1.4. 免疫関連の心筋炎

アベルマブとアキシチニブの併用投与では，致死的な免疫関連の心筋炎（集）が 2 例に報告された。心筋炎は，致死的な事象を含めて，アベルマブおよび他のチェックポイント阻害薬の既知の副作用である。心筋炎の臨床所見は多様で，心臓の安全性検査（心電図，心臓バイオマーカー，LVEF）が無症候性心筋炎の早期発見に有効であることは示されなかった。

併合 aRCC 集団では，3 例（0.6%）に免疫関連の心筋炎（集）が認められた。これらの irAE はいずれも，重篤かつグレード 3 以上であり，グレード 5 は 3 例中 2 例（0.4%）であった（M2.7.4 項 Table 50）。1 例は，グレード 3 の IRR により本事象発現前にアベルマブの投与を中止しており，その他の 2 例では，致死的な irAE により両治験薬の投与を中止した。

irAE の初回発現までの期間の中央値は 4.1 週（範囲 : 3.9～4.1 週）であった。3 例中 2 例（66.7%）は高用量の副腎皮質ホルモンの全身投与を受け，投与期間の中央値は 299.0 日（範囲 : 13.0～585.0 日）であった。

B9991003 試験では，アベルマブとアキシチニブの併用投与の心臓関連の安全性プロファイルをより適切に定義するため，潜在的な心臓関連の有害事象の評価を目的とした心臓イベントに関する独立判定委員会（CCEC）が設けられた（評価した事象の一覧および評価結果は B9991003 試験 CSR Table 16.1.13.2 参照）。B9991003 試験で認められた心筋炎の 2 例は，CCEC により診断が確定された。

スニチニブ群では，免疫関連の心筋炎（集）および心筋炎はいずれも認められなかったが，CCEC により心筋炎である可能性のある事象が 1 例に特定された。

A4061051 試験のアキシチニブ群では心筋炎の事象は報告されず, EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者では，免疫関連の心筋炎（集）は報告されなかった。EMR100070-001 試験では，漸増コホートでの 20 mg/kg 投与時に自己免疫障害が発現した患者に心筋炎が 1 件報告された。

免疫関連の心筋炎（集）の要約は M2.7.4.2.1.5.3.7.2 項を参照のこと。

5.1.6.2. 心臓関連の有害事象

アキシチニブおよびスニチニブなどの VEGFR TKI の心臓に関する安全性プロファイルならびにアベルマブおよび他のチェックポイント阻害薬に関して報告された心筋炎事象に基づき，併合 aRCC 集団，B9991003 試験，A4061051 試験のアキシチニブ群，EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者，アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験＋003 試験）において，心臓関連の有害事象について検討した。心臓関連の有害事象のプロファイルは，アベルマブの既知の副作用である心筋炎を除き，アキシチニブ単剤療法のプロファイルとおおむね一致していた（M2.7.4.2.1.5.4 項）。

5.1.6.3. 注入に伴う反応（IRR）

併合 aRCC 集団では, 事前に規定した定義に従い IRR を特定した（M2.7.4.1.1.3.6.1 項）。併合 aRCC 集団での IRR プロファイルは，アベルマブ単剤投与のプロファイルとおおむね一致していた。

IRR は，生命を脅かすまたは重度の IRR を含めて，アベルマブの臨床試験で報告されている。B9991002 試験および B9991003 試験の治験実施計画書では，IRR を軽減するために，アベルマブの各投与前に抗ヒスタミンおよびパラセタモール（アセトアミノフェン）の前投与が規定されていた（M2.7.4.1.3.2.2 項）。

併合 aRCC 集団では，IRR が 139 例（28.4%）に認められた。大多数の IRR はグレード 1（12.7%）またはグレード 2（14.1%）であった。グレード 3 以上の IRR は 8 例（1.6%）に報告され，グレード 4 または 5 の IRR は報告されなかった。重篤な IRR は 7 例（1.4%）に報告され［有害事象（MedDRA PT）：注入に伴う反応 6 例（1.2%），発熱 1 例（0.2%）］，投与中止に至った IRR は 9 例（1.8%）に報告された。

1 患者あたりの IRR が認められた注入回数の中央値は 1.0（範囲：1.0～6.0）であり，IRR が認められた大半の患者で，初回［103 例（21.1%）］または 2 回目［29 例（7.5%）］の注入時に初めて IRR が発現した。

IRR の初回発現までの期間の中央値は 1.0 日であった。注入速度の 50%以上の減速に至った IRR が 1 回以上報告された患者は 46 例（9.4%）であった。IRR が認められた半数以上の患者［85 例（61.2%）］が IRR に対する治療を受け，このうち副腎皮質ホルモンの全身投与を受けた患者は 34 例（24.5%）。データカットオフ日時点で IRR は 139 例全例で回復しており，回復までの期間の中央値は 1.0 日（範囲：1.0～42.0 日）であった。

IRR の要約は M2.7.4.2.1.5.5 項を参照のこと。

<日本人集団>

日本人併合 aRCC 集団では，IRR と特定された事象が 14 例（36.8%）に認められた。大多数の IRR はグレード 1 であった。グレード 3 以上の IRR はグレード 3 の 1 例（2.6%）のみであった。重篤な IRR は報告されなかった。アベルマブの投与中止に至った IRR は 2 例（5.3%）に報告された（M2.7.4.2.1.5.5 項）。

1 患者あたりの IRR が認められた注入回数の中央値は 1.0（範囲：1.0～2.0）であり，IRR が認められた大半の患者［13 例（34.2%）］で初めて IRR が発現した時期は，初回の注入時であった（M2.7.4.2.1.5.5 項）。

IRR の初回発現までの期間の中央値は 1 日であった。注入速度の 50%以上の減速に至った IRR が 1 回以上報告された患者は 4 例（10.5%）であった。IRR が認められた半数以上の患者［8 例（57.1%）］が IRR に対する治療を受けた。データカットオフ日時点で IRR は 14 例全例で回復しており，回復までの期間の中央値は 2.0 日（範囲：1.0～2.0 日）であった（M2.7.4.2.1.5.5 項）。

5.1.7. 免疫原性

併合 aRCC 集団の免疫原性解析対象集団は，安全性解析対象集団の部分集団であり，アベルマブに関する ADA/nAb 評価用の検体を 1 回以上採取した患者と定義した。

安全性に関して，臨床的に意味のある ADA の影響は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.6 項）。免疫原性に関する考察については M2.7.2.4.1 項を参照のこと。

5.1.8. 臨床検査値異常

血液学的検査値異常および生化学検査値異常

概して，血液学的検査値異常および生化学検査値異常は，アベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブの単剤投与の既知の安全性プロファイルと一致していた。

また，B9991003 試験の結果と同様に，血中コレステロール増加および高トリグリセリド血症の発現頻度は，スニチニブ群に比べて併合 aRCC 集団の方が高かった。なお，脂質代謝に関する臨床検査値異常は，アベルマブとアキシチニブの併用投与が甲状腺機能に与える影響と関連していた可能性がある（M2.7.4.3.2 項）。

トランスアミナーゼに対する影響は，アベルマブとアキシチニブの併用投与の方が各薬剤の単剤投与と比べて大きく（M2.7.4.3.2 項），併合 aRCC 集団で報告された肝毒性の有害事象とおおむね一致していた（5.1.2.1 項）。グレード 3 以上のリパーゼ増加の発現頻度は，各薬剤の単剤投与と比べて併用投与の方が高かった（M2.7.4 項 Table 70）。

肝機能検査値異常の要約を以下に示した。併合 aRCC 集団における臨床検査値異常の要約については M2.7.4.3 項を参照のこと。

肝機能検査値異常

併合 aRCC 集団では，肝機能検査値異常および Hy’s Law の基準に該当する可能性のある患者について解析した（M2.7.4.3.3 項）。

全体として，併合 aRCC 集団では，94 例（19.5%）に基準値上限（ULN）の 3 倍以上の ALT または AST が認められ，51 例（10.6%）に ULN の 5 倍以上の ALT または AST が認められた。また，13 例（2.7%）に ULN の 2 倍以上の総ビリルビンが認められた。

肝機能検査値異常は一過性であり，大部分がグレード 1 または 2 であった。

併合 aRCC 集団では，Hy’s Law の基準に該当する可能性のある 5 例（すべて B9991003 試験）のうち，急性肝不全に進行した患者はいなかった。このうち臨床検査値異常の原因が特定されたのは 2 例で，うち 1 例では急性胆管炎および敗血症が，もう 1 例では肝硬変および疾患進行が原因であった。また他の 2 例では，irAE と判定され，治療の変更および免疫抑制療法により適切に管理された。残りの 1 例では，アキシチニブの投与中止後，データカットオフ日時点で，アベルマブ単剤投与による治療を継続しており，安全性シグナルの再発は認められていない。

スニチニブ群では，1 例（0.2%）が Hy’s Law の基準に該当する可能性ありと判断された。本患者では，腫瘍崩壊症候群および多臓器不全の状況下で 36 日目にグレード 4 の急性肝不全が発現し，42 日目に死亡した。なお，急性肝不全は治験薬と関連なしと判定された。

EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者では，Hy’s Law の基準に該当した患者はいなかった。アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験＋003 試験）では，2 例（1.0%）が Hy’s Law の基準に該当する可能性ありと判断された。原因は基礎疾患および（または）別の病因であった。

5.1.9. バイタルサインおよびその他の検査

バイタルサインの要約は，M2.7.4.4.1 項を参照のこと。心臓関連の検査について，以下の項に考察した（心臓関連の有害事象の考察は 5.1.6.2 項参照）。

5.1.9.1. 心臓関連の検査

心電図

B9991002 試験および B9991003 試験では，QT interval corrected for heart rate（QTc：QTcB，QTcF および QTcP）間隔と RR 間隔に関するピアソンの相関係数より，心拍数で補正した QT 間隔として QTcP が最も適切であることが示唆されたことから，以下では QTcP 間隔を示した。

併合 aRCC 集団の大半の患者では，ベースライン後の QTcP 間隔は 450 msec 未満であり，ベースラインからの変化量は 30 msec 未満であった。

併合 aRCC 集団ではスニチニブ群と比べてベースライン後の QTcP 間隔が 450 msec または 500 msec を超えた患者が多かった。

- ベースライン後の QTcP 間隔が 450 msec を超えた患者は，併合 aRCC 集団では 55 例（11.3%），スニチニブ群では 27 例（6.4%）に認められた。
- ベースライン後の QTcP 間隔が 500 msec を超えた患者は，併合 aRCC 集団では 6 例（1.2%），スニチニブ群では 3 例（0.7%）に認められた。

併合 aRCC 集団での QTcP 間隔が 500 msec を超えた患者における有害事象には，QTc 所見が得られた時点で発現した心臓関連の有害事象はなかった。スニチニブ群では，グレード 4 の心電図 QT 延長が 1 件認められ，治験薬と関連ありと判定された。

ベースライン後の QTcP 間隔が 450 msec または 500 msec を超えて増加した割合は，併合 aRCC 集団の方がスニチニブ群と比べて大きかった。これは，制吐薬，抗ヒスタミン薬およびアヘン鎮痛薬などの QT 延長を引き起こす可能性のある薬剤の併用によるものと考えられた。さらに，アベルマブの前投与として 62.2%の患者にジフェンヒドラミンが投与されていたことも一因と考えられた。ジフェンヒドラミンは，臨床試験において IRR の管理または予防目的でよく用いられる。この結果は，ジフェンヒドラミンが QT 延長に影響するという文献の報告と一致している（M2.7.4.4.2.1 項）。

なお，アベルマブおよびアキシチニブの単剤投与のいずれについても臨床的に意味のある QT 延長を引き起こすとの報告はない。心電図に関する要約は M2.7.4.4.2.1 項を参照のこと。

MUGA スキャンまたは心エコー

Multi-gated acquisition（MUGA）スキャンまたは心エコーは，B9991003 試験でのみ定期的に測定した。LVEF が投与期間中にベースライン値から LLN 未満の値に 15 ポイント以上低下した患者の割合は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群の方がスニチニブ群に比べて高かった（併用群：4.7%，スニチニブ群：0.8%），グレード 4 または 5 の心臓関連の有害事象は報告されず，これらの事象は一過性であった。なお，LVEF は，VEGF 阻害薬の既知のクラスエフェクトである（M2.7.4.4.2.2

項）。

B9991002 試験では致死的な心筋炎が 1 例に認められたが，本試験では LVEF の測定は規定されていなかったため，LVEF は評価しなかった。B9991003 試験で認められた心筋炎の 2 例では，発現時に LVEF の異常が認められたが，臨床症状に先行して認められたものではなかった。なお，B9991003 試験では，LVEF の評価は，スクリーニング時に実施し，その後 2 サイクルごとに実施した（これ以上頻回な実施は実用的ではなく，患者に過度の負担を避けるため）。LVEF が投与期間中にベースライン値から LLN 未満の値に 15 ポイント以上低下した患者では，CCEC により明確に心筋炎または心筋炎の可能性ありと判定された事象は認められなかった。これらのデータより，LVEF の定期的な測定は，心筋炎の早期発見に有効であるとは考えられなかった。

MUGA スキャンまたは心エコーの要約については M2.7.4.4.2.2 項を参照とのこと。

心臓バイオマーカー（M2.7.4.4.2.3 項）

心臓バイオマーカー［B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP），トロポニンおよびクレアチンキナーゼ MB（CK-MB）］は，B9991003 試験でのみ定期的に測定した。

トロポニン I 値が低値または正常から高値（ULN 超）に変動した患者の割合は，両投与群で同程度であり（アベルマブ＋アキシチニブ併用群：8.6%，スニチニブ群：8.0%），トロポニン T 値が低値または正常から高値（ULN 超）に変動した患者の割合は，それぞれ 13.0%および 22.0%であった。

B9991003 試験での致死的な心筋炎の症例では，臨床症状の発現前に，トロポニン値がきわめて高値に上昇後，高値が継続されていたのに対し，同試験での非致死例ではトロポニン値は正常であった。B9991002 試験の死亡例では，トロポニン値はやや増加していた（PK 解析のために保存されていた血液検体を死亡後に測定）。

5.1.9.2. 特別な患者集団および状況下における安全性

アベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブへの曝露および安全性に対する年齢，性別，人種および民族を含む内因性要因の影響を検討した。また，ECOG PS（B9991003 試験の無作為割り付け時の層別因子），ベースライン時の MSKCC リスク分類および Heng リスク分類の影響についても検討した。全体として，アベルマブおよびアキシチニブの投与を受けた患者では，PD-L1 発現の有無を問わず，すべての部分集団間で薬物への曝露および安全性に対する臨床的に意味のある差は認められなかった。予測されたように，ECOG PS=1，MSKCC リスク分類が Poor リスクおよび Heng リスク分類が Poor リスクの部分集団では，グレード 3 の有害事象が多く報告された（M2.7.4.5.1 項）。

また，アベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブへの曝露および安全性に対する地域［米国，カナダ／西欧，その他（B9991003 試験の無作為割り付け時の層別因子）］および併合地域（北米，西欧，東欧，アジア，その他）を含む外因性要因の影響についても検討した。全体として，アベルマブおよびアキシチニブの投与を受けた患者では，PD-L1 発現の有無を問わず，すべての部分集団間で薬物への曝露および安全性に対する臨床的に意味のある差は認められなかった（M2.7.4.5.2 項）。

5.1.10. 市販後データ

治験依頼者は，アベルマブの市販後，アベルマブに関する定期集積報告を規制当局に提出している。この定期集積報告には，「Periodic Adverse Drug Experience Report（PADER）」と「Periodic Safety Update Report（PSUR）」があり，米国（2017 年 3 月 23 日）および EU（2017 年 9 月 18 日）でのアベルマブの初回承認取得日以降，それぞれ 3 ヵ月ごと（PADER）および 6 ヵ月ごと（PSUR）に提出している。これらの報告期間中［PADER（最新の報告対象期間 : 2017 年 12 月 23 日～2018 年 3 月 22 日），PSUR（最新の報告対象期間：2017 年 9 月 23 日～2018 年 3 月 22 日），新たな安全性のリスクは特定されていない。

また，臨床試験および市販後の情報源から受領した安全性データ（報告対象期間：2017 年 1 月 27 日～2018 年 1 月 26 日）は，アキシチニブの既知の安全性プロファイルとおおむね一致しており，新たな安全性リスクは特定されなかった。

市販後データの要約については M2.7.4.6 項を参照のこと。

5.2. 安全性の評価の考察

B9991003 試験は，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検討することを目的とした多施設，国際共同，無作為化，非盲検，並行 2 群間第 3 相試験である。本試験では，地域および ECOG PS を無作為割り付け層別因子として設定した。よって，多様な地域の治験実施医療機関（治験責任医師）が参加し，組織学的および細胞学的に淡明細胞型 aRCC と診断された治療歴のない患者を登録した。したがって，本試験で得られた未治療の aRCC 患者集団における安全性の結果については，世界的に適用することが可能である。

未治療の aRCC 患者に対してアベルマブとアキシチニブを併用投与した際の全般的な安全性プロファイルを検討するため，B9991003 試験のアベルマブ＋アキシチニブ併用群および B9991002 試験でアベルマブまたはアキシチニブの投与を受けた全患者 489 例（併合 aRCC 集団）のデータ，また試験別のデータについて要約した。また，日本人集団での安全性を検討するため，日本の治験実施医療機関で B9991003 試験のアベルマブ＋アキシチニブ併用群および B9991002 試験でアベルマブとアキシチニブの併用投与を受けた全日本人患者（中国人およびその他のアジア人各 1 例を含む）72 例（併合 aRCC 集団）のデータ，また試験別のデータについても要約した。

本申請で提示する安全性評価は包括的であり，因果関係を問わないおよび治験薬と関連のある有害事象，グレード 3 以上の因果関係を問わないおよび治験薬と関連のある有害事象，有害事象による投与中止または用量調節，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象が含まれる。特にアベルマブでは，事前に規定した定義に従い分類した irAE および IRR を含むその他の重要な有害事象および臨床検査値異常を評価に含めた。

アベルマブとアキシチニブの併用投与の心臓関連の安全性プロファイルをより適切に定義するために，潜在的な心臓関連の有害事象の評価を目的とした CCEC による評価および判定を行った。CCEC は，抽出した心臓関連の有害事象を盲検下で評価し，診断の確定および治験薬との因果関係の判定を行った。

併合 aRCC 集団での曝露状況から，アベルマブとアキシチニブの併用投与における安全性プロファイルは適切な評価が可能であった。

また，アベルマブとアキシチニブの併用投与時の個々の薬剤の安全性を評価するために，アベルマブおよびアキシチニブ単剤投与の臨床試験での安全性データも本申請資料に提示した。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患または症状

RCC は最もよくみられる腎腫瘍であり，成人悪性腫瘍全体の約 3%を占めている [1]。RCC の 25%以上の患者では，初回診断時に進行または転移病変が認められる [4]。診断時の癌の進展度は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 [21]（1.2.1 項，1.2.3 項）。

6.1.2. 現行の治療

aRCC に対する一次治療には，マルチターゲット TKI のパゾパニブおよびスニチニブ，mTOR 阻害薬のテムシロリムスなどがある。最近では，抗 PD-1 抗体であるニボルマブと CTLA-4 抗体であるイピリムマブの併用投与が intermediate リスクおよび poor リスクの aRCC 患者に対する一次治療として米国で承認されており，本邦では根治切除不能または転移性の腎細胞癌に対する治療として承認されている（1.2.2 項）。

現在承認されている TKI の投与を受けた患者の多くは治療初期にベネフィットが認められるが，初発または再発の RCC 患者で長期にわたる奏効および完全奏効が認められることはまれであり，最終的に疾患の進行が認められる [18,19]（1.2.3 項）。したがって，このような RCC 患者に新たな治療選択肢を提供し，満たされていない医療ニーズに応える意義は非常に大きい。

aRCC の一次治療として VEGF シグナル経路阻害薬とチェックポイント阻害薬を併用することで aRCC 患者に臨床的ベネフィットが得られることが示唆されている。マウス癌モデルや aRCC 患者において，両剤の併用による相乗的な抗腫瘍効果が確認されており，併用投与の安全性プロファイルは良好であった（1.3 項）。したがって，VEGFR TKI のアキシチニブと PD-L1 阻害薬のアベルマブの併用投与は，未治療の aRCC 患者において許容できない毒性を伴うことなく，VEGF シグナル経路阻害薬またはチェックポイント阻害薬の単剤療法よりも大きな臨床的ベネフィットをもたらすと考えられる。

6.2. ベネフィット

本項では，未治療の aRCC 患者を対象としてアベルマブとアキシチニブの併用投与とスニチニブの単剤投与を比較する国際共同第 3 相試験（B9991003 試験）における有効性の結果に基づき，本併用投与のベネフィットについて記載した。

B9991003 試験の結果から，アベルマブとアキシチニブの併用投与は未治療の aRCC 患者に対して有効であることが示された。PD-L1 発現を問わない全患者集団において，アベルマブ 10 mg/kg Q2W IV とアキシチニブ 5 mg BID PO 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に PFS（BICR 判定）を延長した［ハザード比 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］。

PD-L1 陰性患者集団の部分集団解析においても，スニチニブ単剤投与と比べてアベルマブとアキシチニブの併用投与で良好な PFS の結果が認められたことから，全患者集団における本併用投与のベネフィットは PD-L1 陽性患者集団の結果のみに起因するものではないことが確認された。また，治験責任医師判定においても BICR 判定と同様の PFS の改善が示された。患者背景別の部分

集団解析では，事前に規定したすべての部分集団（Heng および MSKCC リスク分類を含む）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 の延長を示した。

ORR についてもスニチニブ群と比較して併用群で良好な結果が示された。全患者集団において併用群の ORR はスニチニブ群の 2 倍であった（51.4% vs 25.7%）。BOR で CR（BICR 判定）を達成した患者の割合は併用群でより大きく（3.4% vs 1.8%），進行が認められた患者の割合は併用群でより小さかった（11.5% vs 18.7%）。

併用群ではスニチニブ群と比較してより早期に奏効が認められた。全患者集団における TTR の中央値は併用群でより短かった（2.6 ヵ月 vs 3.2 ヵ月）。

全患者集団のいずれの投与群も DR の中央値は未達であった。12 ヵ月時点の奏効持続率は，併用群が 0.642（95%信頼区間：0.548，0.722）であるのに対して，スニチニブ群では 0.608（95%信頼区間：0.417，0.753）であり，併用群でより良好な傾向が認められた。

中間解析時点において，全患者集団における OS の中央値は併用群およびスニチニブ群のいずれも未達であったが，スニチニブ群と比較して併用群で良好な傾向が認められた［ハザード比 0.78（95%信頼区間：0.554，1.084）；片側層別ログランク検定 p=0.0679］。PD-L1 陽性患者集団においても同様の傾向が認められた。

PFS2 はスニチニブ群と比較して併用群で長く，一次治療としての本併用投与が二次治療の効果に悪影響を及ぼさないことが示唆された。

日本人集団においても試験全体と同様の結果が得られた。PD-L1 発現を問わない全患者集団において，併用群ではスニチニブ群と比較して良好な PFS（BICR 判定）の延長が認められ［ハザード比 0.66（95%信頼区間：0.296, 1.464），PFS 中央値：16.6 ヵ月 vs 11.2 ヵ月］，同様の傾向が PD-L1 陽性患者集団においても認められた。日本人における併用群の ORR は良好であり，全患者集団において併用群の ORR はスニチニブ群を大きく上回った（60.6% vs 17.6%）。また，中間解析時点では，日本人の全患者集団のいずれの投与群においても OS の中央値は未達であったが，スニチニブ群と比較して併用群で良好な傾向が認められた［ハザード比 0.42（95%信頼区間：0.102, 1.729）］。OS について，同様の傾向が PD-L1 陽性患者集団においても認められた。

Table 1 に示したとおり，PFS は未治療の aRCC 患者を対象とする様々な試験における主要評価項目であり，これらの試験の結果をもとに複数の薬剤がこれまでに承認されている。アベルマブとアキシチニブの併用投与における PFS の中央値は Table 1 に示す既存の治療法における PFS の中央値より長い結果であった。

以上より，アベルマブとアキシチニブの併用投与は，PD-L1 の発現状況を問わず，未治療の aRCC 患者に対して有効であることが示されたことから，医療上満たされていない aRCC 患者に対して，既存の治療法より有効性の高い治療選択肢を提供することが可能となり，aRCC 患者にとって大きな臨床的ベネフィットが得られると考える。

6.3. リスク

本項では，一次治療としてアベルマブとアキシチニブの併用投与を受けた aRCC 患者 489 例［B9991003 試験 434 例（うち日本人 33 例）および B9991002 試験 55 例（うち日本人 5 例）を含む］における安全性の結果に基づき，本併用投与のリスクについて記載した。

アベルマブとアキシチニブの併用群に認められた有害事象は管理可能で，それぞれの単剤投与時の安全性プロファイルとおおむね同様であり，予期しない有害事象は認められなかった。日本人集団において併用群に認められた有害事象は試験全体とおおむね同様であり，予期しない有害事象および死亡に至った有害事象は認められなかった。

B9991003 試験において，アベルマブとアキシチニブの併用投与は良好な安全性プロファイルを示した。

- 投与中止（併用群ではアベルマブとアキシチニブの両方を中止）に至った有害事象の発現率はスニチニブ群でより高かった。

- 死亡に至った有害事象の発現率は両群間で類似しており，認められた事象は主に疾患進行であった。その他の死亡に至った有害事象は両群とも主に心血管系の事象であり，これはアキシチニブおよびスニチニブの安全性プロファイルと一致していた。

- 重篤な有害事象の発現率はスニチニブ群と比較して併用群でやや高かったものの，グレード 3 以上の有害事象の発現率は同程度であった。

- 併用群に認められた主な因果関係を問わない有害事象（発現率 20%以上）は，下痢，高血圧，疲労，悪心，手掌・足底発赤知覚不全症候群，発声障害，食欲減退，甲状腺機能低下症，口内炎，咳嗽および頭痛であった。これらの有害事象は，それぞれの単剤投与時の安全性プロファイルとおおむね同様であり，予期しない有害事象は認められなかった。アベルマブおよびアキシチニブに共通して発現する可能性がある毒性については，甲状腺機能低下症，肝毒性，下痢など，併用投与により発現率が上昇する事象があったが，これらの有害事象を含め，併用群で発現した有害事象は概して管理可能であった。

- アベルマブの作用機序から予測されるように，irAE はスニチニブ群と比較して併用群で発現率がより高かった（38.2% vs 5.0%）。なお，irAE の定義を満たすすべての有害事象は，免疫介在性であることが組織学的に確認されていない場合でも irAE に分類したことに注意する必要がある。また，同様の有害事象，特に甲状腺機能低下症，肝機能検査値上昇および下痢は，アキシチニブまたはスニチニブの免疫介在性でない作用機序により引き起こされた可能性がある。

- 日本人集団においても試験全体と同様の結果が得られた。投与中止（併用群ではアベルマブとアキシチニブの両方を中止）に至った有害事象は併用群では認められなかったが，スニチニブ群では 4 例（11.8%）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現率はスニチニブ群と比較して併用群でやや高かったが，グレード 3 以上の有害事象の発現率はスニチニブ群でより高かった。併用群に認められた有害事象は試験全体と

同様であった。irAE は併用群では 20 例（60.6%）に認められたがスニチニブ群では認められなかった。

B9991003 試験および B9991002 試験でアベルマブとアキシチニブの併用投与を受けた患者全体（併合 aRCC 集団）において認められた irAE の種類や発現率は，アベルマブの単剤投与での安全性プロファイルとおおむね一致していた。ただし，以下の 3 つの irAE はアベルマブの単剤投与時と種類や発現率が異なるため，注意が必要である（M2.7.4.2.1.5 項）。

- 免疫関連の甲状腺障害：主に認められた事象は甲状腺機能低下症であり，アベルマブ単剤投与と比較してアベルマブとアキシチニブの併用投与において発現率が高かったが，大部分は重症度が軽度で支持療法により管理可能であった。甲状腺障害はアキシチニブの既知の副作用である。

- 免疫関連の肝炎：主に肝酵素値の上昇が認められ，アベルマブ単剤投与と比較してアベルマブとアキシチニブの併用投与において発現率が高かった。ほとんどの事象はグレード 2 または 3 であり，致死的な肝毒性や急性肝不全は報告されなかった。肝酵素値の上昇はアキシチニブの既知の副作用である。

- 免疫関連の膵炎：アベルマブとアキシチニブの併用投与において，irAE の定義を満たす死亡に至った膵炎が 2 例に報告された（1 例はデータカットオフ日以降に発現）。膵炎は免疫チェックポイント阻害薬の既知の副作用であるが，致死的な膵炎は過去にアベルマブにおいて報告されていない。アミラーゼおよびリパーゼの上昇はアキシチニブの既知の副作用である。

- 併合 aRCC 集団の日本人では，全体と比較して免疫関連の甲状腺機能低下症の発現率が高かった（併合 aRCC 集団の全体および日本人でそれぞれ 21.1%および 47.4%）が，日本人ではアキシチニブの単剤投与時に甲状腺機能低下症が高い頻度（44%）で発現することが知られているため，アキシチニブの免疫介在性でない作用機序により引き起こされた事象が含まれている可能性がある [45]。日本人で認められた免疫関連の甲状腺機能低下症はすべてグレード 1 または 2 であり，管理可能であった。日本人では甲状腺機能低下症以外に報告された irAE はいずれも 1 例にしか発現しておらず，死亡に至った irAE は報告されなかった。

併合 aRCC 集団において免疫関連の心筋炎が 3 例に発現し，そのうち 2 例は致死的であった。B9991003 試験で認められた心筋炎の 2 例は，CCEC により診断が確定された。アキシチニブやスニチニブなどの VEGFR TKI の心臓に関する安全性プロファイルおよびアベルマブやその他のチェックポイント阻害薬で報告されている心筋炎を踏まえ，併合 aRCC 集団における心臓関連の有害事象を評価したところ，B9991003 試験のスニチニブ群と比較して併合 aRCC 集団で心臓関連の有害事象の発現率が高かった。しかし，グレード 3 以上の心臓関連の有害事象の発現率は併合 aRCC 集団とスニチニブ群で同程度であり，本併用投与において報告された心臓関連の有害事象は，心筋炎を除き，アキシチニブ単剤投与時の安全性プロファイルとおおむね一致していた（心筋炎はアベルマブおよび他のチェックポイント阻害薬の既知の副作用である）。トロポニン，LVEF および心電図と心筋炎との関連性を評価したが，いずれも心筋炎の早期発見に有効であるとは考えられなかった。

重度または生命を脅かす事象を含む IRR がアベルマブの単剤投与において報告されているが，併合 aRCC 集団における IRR の発現率および重症度は，アベルマブの単剤投与時の安全性プロファイルと一致していた。

併合 aRCC 集団の日本人では心筋炎は発現しなかった。また，併合 aRCC 集団の日本人で発現した IRR の大部分はグレード 1 または 2 であり，発現した事象は試験全体と類似していた。

アベルマブの PK および安全性に対して臨床的に問題となる ADA の影響は認められなかった。ヒト mAb である他の免疫チェックポイント阻害薬においても免疫原性が報告されている。

PD-L1 陽性患者集団と PD-L1 発現を問わない全患者集団との間で，臨床的に問題となる安全性プロファイルの違いは認められなかった。

以上より，aRCC 患者に対する一次治療としてのアベルマブとアキシチニブの併用投与の忍容性は良好であり，発現した有害事象は概して管理可能であった。また，本併用投与の安全性プロファイルは，それぞれの薬剤の単剤投与における既知の安全性プロファイルと類似しており，新たな安全性上の問題は認められなかった。

6.4. ベネフィット・リスク評価

アベルマブとアキシチニブの併用投与は，日本人を含む未治療の aRCC 患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。本併用投与は，スニチニブを含む現在承認されている他の治療法と比較して臨床的に意義のある治療効果の改善をもたらしたことから，未治療の aRCC 患者に対して新たな治療選択肢を提供し，現在の満たされていない医療ニーズに応える重要な治療法になると考えられる。

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 (3):193-205.

2. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, et al. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. Eur Urol 2015;67(3):519-30.

3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;Sep 12:doi:10.3322/caac.21492. [Epub ahead of print]

4. Rossi SH, Klatte T, Usher-Smith J, et al. Epidemiology and screening for renal cancer. World J Urol 2018;36(9):1341-53.

5. 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス 最新がん統計. Available: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/index.html. 04 Dec 2018

6. Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, et al. Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2013;31:181-6.

7. Finley DS, Pantuck AJ, Belldegrun AS. Tumor biology and prognostic factors in renal cell carcinoma. Oncologist 2011;16:4.

8. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2017;376:354-66.

9. Kidney Cancer News (anonymous). Cabozantinib approved for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Clin Adv Hematol Oncol 2018;16(2):96. Available upon request.

10. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378(14):1277-90.

11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. version 2. 2019.

12. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370:2103-11.

13. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):115-24.

14. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271-81.

15. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28(6):1061-8.

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

17. 腎癌診療ガイドライン 2017 年版 日本泌尿器学会編

18. 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.

19. 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.

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

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

22. Heng D, Xie W, Regan M, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol 2009; 27:5794-9.

23. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:289-96.

24. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015;373(19):1803-13.

25. Amin A, Plimack ER, Infante JR, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Presented at ASCO 2014 Genitourinary (Nonprostate) Cancers Symposium; 31 May 2014: Chicago, Illinois: Abstract 5010 slides. Available upon request.

26. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, et al. IMmotion151: A randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma: Presented at ASCO 2018 Genitourinary Cancers Symposium; 10 Feb 2018b: San Francisco, CA: Abstract 578 slides. Available upon request.

27. McDermott DF, Atkins MB, Motzer RJ, et al. A phase II study of atezolizumab (atezo) with or without bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts). J Clin Oncol 2017;35 (Suppl 6S): Abstract 431.

28. McDermott DF, Lee J-L, Szczylik C, et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): results from cohort A of KEYNOTE-427. ASCO 2018 Annual Meeting. Abstract 4500.

29. Wierecky J, Muller MR, Wirths S, et al. Immunologic and clinical responses after vaccinations with peptide-pulsed dendritic cells in metastatic renal cancer patients. Cancer Res 2006;66:5910-8.

30. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. Nat Rev Immunol 2008;8(6):467-77.

31. Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemskerk B, et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. Blood 2009;114:1537-44.

32. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, et al. Clinical activity and safety of anti-PD-1 (BMS-936558, MDX-1106) in patients with previously treated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2012;30 (Suppl): Abstract 4505.

33. Cho DC, Sosman JA, Sznol M, et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2013;31(2): (Suppl): Abstract 4505.

34. Motz GT, Coukos G. The parallel lives of angiogenesis and immunosuppression: cancer and other tales. Nat Rev Immunol 2011;11(10):702-11.

35. Suzuki H, Onishi H, Wada J, et al.VEGFR2 is selectively expressed by FOXP3high CD4+ Treg. Eur J Immunol 2010 Jan;40(1):197-203.

36. Terme M, Tartour E, Taieb J. VEGFA/VEGFR2-targeted therapies prevent the VEGFA-induced proliferation of regulatory T cells in cancer. Oncoimmunology 2013 Aug 1;2(8):e25156.

37. Roland CL, Lynne KD, Toombs JE, et al. Cytokine levels correlate with immune cell infiltration after anti-VEGF therapy in preclinical mouse models of breast cancer. PLoS One 2009 Nov 3;4(11):e7669.

38. Yuan H, Cai P, Li Q, et al. Axitinib augments antitumor activity in renal cell carcinoma via STAT3-dependent reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation. Biomed Pharmacother 2014;68 (6):751-6.

39. Yasuda S, Sho M, Yamato I, et al. Simultaneous blockade of programmed death 1 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) induces synergistic anti-tumour effect in vivo. Clin Exp Immunol 2013;172:500-6.

40. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised open label phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14(13):1287- 94.

41. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal-cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. Lancet 2011;378:1931-9.

42. Sutent (sunitinib) United States Prescribing Information, Pfizer Inc, NY. Online. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021938s033lbl.pdf 09 Nov 2018

43. Sutent (sunitinib) Summary of Product Characteristics, Pfizer Ltd, UK. Online. Available: https://www.medicines.org.uk/emc/product/227/smpc 09 Nov 2018

44. Gu Y, Zhao W, Meng F, et al. Sunitinib impairs the proliferation and function of human peripheral T cell and prevents T-cell-mediated immune response in mice. Clin Immunol 2010;135:55-62.

45. Ueda T, Uemura H, Tomita Y, et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized phase 3 AXIS trial. Jpn J Clin Oncol 2013 Jun;43(6):616-28.