TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS 1
LIST OF TABLES 1
略号および用語の定義一覧 2
生物薬剤学試験および関連する分析法 3
1. 背景および概観 3
1.1. 製剤開発 3
1.2. バイオアベイラビリティ／生物学的同等性 3
1.3. 分析法の概要 6
1.3.1. 血清中アベルマブ濃度の定量 11
1.3.2. アベルマブの抗薬物抗体（ホモジニアス法によるブリッジングアッセイ） 11
1.3.3. 血漿中アキシチニブ濃度の定量 13
2. 個々の試験結果の要約 14
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 14

LIST OF TABLES

Table 1. 本書の生物薬剤学試験一覧 4
Table 2. アベルマブおよびアキシチニブの試験試料分析時における分析法の性能の要約 7
Table 3. アベルマブおよびアキシチニブのバリデートされた分析法の要約 8
Table 4. アベルマブの臨床開発に用いた免疫原性分析法のバリデーションの要約 12

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
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
aRCC	advanced renal cell carcinoma：進行腎細胞癌
CV	coefficient of variation：変動係数
ECL	electrochemiluminescence：電気化学発光
HPLC MS/MS	high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry : 高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
HPC	high positive control：高濃度陽性対照
K_3EDTA	tripotassium ethylene diamine tetra acetic acid：エチレンジアミン四酢酸三カリウム
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限
LOD	limit of detection：検出限界
LPC	low positive control：低濃度陽性対照
MCC	merkel cell carcinoma：メルケル細胞癌
Nab	neutralizing antibody：中和抗体
PC	positive control：陽性対照
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
ST	solid tumor：固形癌

生物薬剤学試験および関連する分析法

M2.7.1 項は，進行腎細胞癌（aRCC）に対するアベルマブとアキシチニブの併用投与に関する生物薬剤学データを記載する。

aRCC を適応症とする本申請では，アベルマブの薬物動態（PK）に関する生体試料分析法として，メルケル細胞癌（MCC）を適応症とした初回申請時と同一の分析法を使用した。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。中和抗体（Nab）の分析データは試験完了後に提出する。M2.7.1 項の内容を以下に要約する。

- 新たにバリデートされたアベルマブに対する血清中抗薬物抗体（ADA）分析法
- 新たにバリデートされた血漿中アキシチニブ濃度分析法
- 本申請資料に記載した aRCC 対象試験実施時におけるアベルマブおよびアキシチニブの PK および ADA の生体試料分析法の性能

1. 背景および概観

M2.7.1 項の目的は，B9991002 試験および B9991003 試験で使用した，ホモジニアス法を用いた新規ブリッジング電気化学発光（ECL）法によるアベルマブの ADA 分析法およびアキシチニブの PK 生体試料分析法を示すことである。これら 2 試験の概要を Table 1 に示す。aRCC に対する本申請に含まれる B9991002 試験および B9991003 試験で用いたアベルマブの ADA 分析法は新規の分析法であり，初回のアベルマブ申請時には使用されなかった。アキシチニブの PK 生体試料分析法については，B9991002 試験および B9991003 試験で用いた分析法と，初回のアキシチニブ申請時の分析法のクロスバリデーションを実施した。各試験でのアベルマブおよびアキシチニブの PK および ADA 分析法の性能についても要約する。MCC の承認申請後に，アベルマブについての新たな生物薬剤学的所見は得られていない。アベルマブの開発に関する詳細な背景情報については，MCC の申請資料を参照のこと。

アキシチニブについては，これまでの承認申請後に新たな生物薬剤学的所見は得られていない。

1.1. 製剤開発

B9991002 試験および B9991003 試験で用いたアベルマブ製剤は MCC の市販製剤と同一である。製剤開発の概要は初回申請時の M2.7.1 項に記載している。

1.2. バイオアベイラビリティ／生物学的同等性

アベルマブは希釈して静脈内投与する液剤であるため，バイオアベイラビリティ試験は不要であり，生物学的同等性試験は実施していない。

Table 1.　本書の生物薬剤学試験一覧

Study Protocol Number/Countries	Study Description	Study Population	PK and ADA Sampling	Treatments
B9991003 (Phase 3) Locations: Australia, Austria, Belgium, Canada, Denmark, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, Japan, Korea, Mexico, Netherlands, New Zealand, Romania, Russia, Spain, Sweden, UK, and US	Phase 3, multinational, multicenter, randomized (1:1), open-label, parallel 2-arm study in which patients receive either avelumab in combination with axitinib or sunitinib monotherapy in the first-line treatment of patients with aRCC	Adult patients with histologically or cytologically confirmed advanced or metastatic RCC with a clear cell component	<u>PK samples collected for Arm A</u> Pre-dose PK samples for avelumab (3.5 mL) taken on Day 1, Day 15, and Day 29 of Cycle 1; on Day 1 and Day 29 of Cycles 2, 3, 4; Day 1 of Cycle 6; and then every 2 cycles thereafter. PK samples for axitinib (3 mL) collected 2 hours post-dose on Day 1, and then at pre-dose and 2 hours post-dose on Day 15 and Day 29 of Cycle 1. <u>ADA samples collected for Arm A</u> One 3.5 mL whole blood sample for anti-avelumab antibodies collected pre-dose (2 hrs before avelumab infusion) at Day 1, Day 15, and Day 29 of Cycle 1; at Day 1 and Day 29 of Cycles 2-4; at Day 1 of Cycle 6; and then every 2 cycles thereafter.	Arm A: avelumab as 1-hour infusion Q2W in a 6-week cycle + axitinib 5 mg PO BID Arm B: sunitinib PO 50 mg QD on a schedule of 4 weeks on treatment followed by 2 weeks off treatment (Schedule 4/2 in 6-week cycles)

Table 1.　本書の生物薬剤学試験一覧

Study Protocol Number/Countries	Study Description	Study Population	PK and ADA Sampling	Treatments
B9991002 (Phase 1b) Locations: United States, United Kingdom, and Japan	Phase 1b, open-label, multi-center, multiple-dose, safety, PK, and pharmacodynamic study of avelumab in combination with axitinib in adult patients with previously untreated aRCC	Adult patients with previously untreated aRCC	PK samples collected Avelumab: pre-dose samples of avelumab (3.5 mL) taken on Cycles 1-4, Cycle 6, Cycle 8, and every 12 wks thereafter; post-dose samples taken on Day 1 of Cycles 1 and 4. Axitinib: pre- and post-dose (0-8 hrs post-dose) samples (3 mL) taken at lead-in Day 7 and Day 1 Cycle 4 (pre- and post-dose). ADA samples collected One whole blood sample (3.5 mL) for anti-avelumab antibodies collected pre-dose (2 hrs before avelumab infusion) on Cycles 1, 2, 3, 4, 6, and 8. Subsequent samples collected approximately every 12 weeks. All samples should be drawn within 2 hrs before start of avelumab infusion.	7-day lead-in period: axitinib 5 mg PO BID, followed by avelumab 10 mg/kg Q2W + axitinib 5 mg PO BID

ADA=anti-drug antibody; aRCC=advanced renal cell carcinoma; BID=twice daily; PK=pharmacokinetic; PO=by mouth; Q2W=every 2 weeks; QD=once daily; RCC=renal cell carcinoma.
Source: Summary of Clinical Pharmacology for Avelumab Plus Axitinib for the Treatment of aRCC, Table 1.

1.3. 分析法の概要

アベルマブの臨床試験で採取した PK および ADA の生体試料を分析するため，独メルク社（日本法人メルクバイオファーマ社）およびファイザー社の両社が委託した分析施設で選択性および感度の高い生体試料分析法を開発し，バリデートした上で，ヒト血清中アベルマブ［バリデーション報告書 B9999001（改訂 1 および補遺 1～3），B9999003，B9999004 および B9999010］，ヒト血清中アベルマブ ADA（バリデーション報告書 B9997001 改訂 2）およびヒト血漿中アキシチニブ（バリデーション報告書 A4069004）を定量した。上記のバリデーション報告書のうち，B9999001（改訂 1），B9999003，B9999004 および B9999010 については，初回申請資料の M5.3.1.4 項（生物学的及び理化学的分析法検討報告書）に提示し，その他のバリデーション報告書は，本申請資料の M5.3.1.4 項に提示した。分析法のバリデーションは，以下のガイダンスおよびガイドライン「Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation, US Department of Health and Human Services, FDA; Center for Drug Evaluation and Research; Center for Veterinary Medicine, May 2001; Guideline on Bioanalytical Method Validation, Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency, EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev 1 Corr. 2; Reflection Paper for Laboratories that Perform the Analysis or Evaluation of Clinical Trial Samples, GCP Inspectors Working Group, European Medicines Agency, EMA/INS/GCP/532137/2010」, 製薬業界のベストプラクティス，ならびに独メルク社，ファイザー社および委託先分析施設の該当する標準業務手順書を遵守して実施した。

臨床試験で採取したアベルマブおよびアキシチニブの PK 試料分析時における，バリデートされた分析法の性能を Table 2 に要約する。各臨床試験における PK および ADA 試料の分析に関する全結果は，各試験の治験総括報告書に添付したアキシチニブの PK ならびにアベルマブの PK および ADA の生体試料分析に関する中間報告書に記載している（M5.3.5 項）。

Table 3 にバリデーション時の PK 生体試料分析法の性能を要約するとともに，B9991002 試験および B9991003 試験で用いた PK バリデーションを一覧で示す。

Table 2.　アベルマブおよびアキシチニブの試験試料分析時における分析法の性能の要約

Clinical Study Protocol No.	Compound Analyzed	Matrix	Calibration Range (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	Inter-Assay Precision %CV[a]	Inter-Assay Accuracy %RE[a]	ISR Acceptable?
B9991002	Avelumab	Serum	200 to 200,000	200	≤6.3%	-8.5% to 8.0%	Yes
B9991002	Axitinib	Plasma	0.500 to 100	0.500	≤5.4%	-0.2% to 2.1%	Yes
B9991003	Avelumab	Serum	200 to 200,000	200	9.1%	-7.5% to 7.3%	Yes
B9991003	Axitinib	Plasma	0.500 to 100	0.500	≤4.4%	-0.7% to 1.6%	Yes

a. Statistics (%RE and %CV) based on mean assay performance of low, medium, high, and dilution (if applicable) QC samples from all analytical batches that met acceptance criteria.
%CV=percent of coefficient of variation; ISR=incurred sample reanalysis; LLOQ=lower limit of quantitation; QC=quality control; %RE=percent of relative error.

Table 3. アベルマブおよびアキシチニブのバリデートされた分析法の要約

Method Validation Report ID and Analyte	Matrix	Assay Laboratory	Calibration Range (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	Inter-Assay Precision %CV[a]	Inter-Assay Accuracy %RE[a]	Clinical Study Protocol No.
B9999001 Avelumab-PK Merck Serono: 15-GR023-V0 [redacted]: 218-1407 Validation at [redacted]	Serum	[redacted] USA)	200 to 200,000	200	≤11.3%	-6.0% to 9.7%	B9991002 B9991003
B9999001, Addendum 1 Avelumab-PK Merck Serono: 15-GR023-V0 [redacted]: 218-1407	Serum	[redacted] USA)	200 to 200,000	200	N/A Supplemental Interference Assessments		N/A
B9999001, Addendum 2 Avelumab-PK Merck Serono: 15-GR023-V0 [redacted]: 218-1407	Serum	[redacted] USA)	200 to 200,000	200	≤20.8%	-4.1% to 13.7%	B9991002 B9991003
B9999001, Addendum 3 Avelumab-PK Merck Serono: 15-GR023-V0 [redacted]: 218-1407	Serum	[redacted] USA)	200 to 200,000	200	N/A	N/A	B9991002 B9991003
B9999003 Avelumab-PK Merck Serono: RF6870 Original Validation at EMD Serono	Serum	Merck Serono (Ivrea, Italy)	200 to 200,000	200	≤15.5%	-10.3% to 4.2%	N/A
B9999004, Cross Validation Avelumab-PK Merck Serono: 15-IV104-V0 [redacted]: 218-1504 Cross Validation	Serum	[redacted] USA)—Receiving Laboratory	200 to 200,000	200	≤11.1%	-6.5% to 13.1%	B9991002 B9991003

Table 3.　アベルマブおよびアキシチニブのバリデートされた分析法の要約

Method Validation Report ID and Analyte	Matrix	Assay Laboratory	Calibration Range (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	Inter-Assay Precision %CV[a]	Inter-Assay Accuracy %RE[a]	Clinical Study Protocol No.
B9999004, Cross Validation Avelumab-PK Merck Serono: 15-IV104-V0 [redacted]: 218-1504	Serum	Merck Serono (Ivrea, Italy)—Originator Laboratory	200 to 200,000	200	≤8.5%	-6.7% to 0.5%	B9991002 B9991003
B9999010 Avelumab-PK Merck Serono: RF7010 [redacted]: N/A	Serum	[redacted] USA)	200 to 200,000	200	≤8.5%	-10.8% to 0.6%	B9991002 B9991003
A4069004 Axitinib-PK	Plasma	[redacted] CANADA)	0.500 to 100	0.500	≤5.8%	-1.3% to 1.4%	B9991002 B9991003
A4069004 (Amendment 1) Axitinib-PK	Plasma	[redacted] CANADA)	0.500 to 100	0.500	≤5.5%	-1.3% to 1.4%	B9991002 B9991003
A4069004 (Addendum 1) Axitinib-PK	Plasma	[redacted] CANADA)	0.500 to 100	0.500	≤2.4%	-3.0% to 0.8%	B9991002 B9991003
A4069005 Axitinib-PK Cross Validation	Plasma	[redacted] USA)	0.500 to 100	0.500	≤4.5%	2.6% to 6.7%	B9991002 B9991003

Table 3. アベルマブおよびアキシチニブのバリデートされた分析法の要約

Method Validation Report ID and Analyte	Matrix	Assay Laboratory	Calibration Range (ng/mL)	LLOQ (ng/mL)	Inter-Assay Precision %CV[a]	Inter-Assay Accuracy %RE[a]	Clinical Study Protocol No.
A4069005 Axitinib-PK Cross Validation	Plasma	[redacted] CANADA)	0.500 to 100	0.500	≤4.5%	1.3% to 2.7%	B9991002 B9991003

a. Statistics (%RE and %CV) based on mean assay performance of LLOQ (if applicable), low, medium, high, and dilution (if applicable) QC samples from validation batches that met acceptance criteria.
%CV=percent of coefficient of variation; LLOQ=lower limit of quantitation; PK=pharmacokinetic; QC=quality control; [redacted]; %RE=percent of relative error; N/A=not applicable.

1.3.1. 血清中アベルマブ濃度の定量

本申請資料のデータ作成時に用いた分析法は，初回申請時のものと同一である。本法は，最初に独メルク社にてバリデーション試験番号 RF8670（ファイザー社バリデーション番号：B9999003）の下でバリデートされ，その後，[redacted] 社（米国[redacted]）でバリデートされた（独メルク社バリデーション番号：15-GR023-V0，ファイザー社バリデーション番号：B9999001，改訂 1 および補遺 1～3）。独メルク社と [redacted] 社の分析法は，独メルク社バリデーション試験番号 15-IV104-V0（ファイザー社バリデーション番号：B9999004）の下でクロスバリデーションが実施された。また，長期安定性試験を-80°C で最長 [redacted] 日間，独メルク社のバリデーション試験番号 RF7010（ファイザー社バリデーション番号：B9999010）の下で実施した。これらの PK 生体試料分析法の概要を Table 3 に示した。バリデーション報告書 B9999001 の補遺 1～3 は，M5.3.1.4 項に提示し，その他のバリデーション報告書［B9999001（改訂 1），B9999003，B9999004 および B9999010］については，初回申請資料の M5.3.1.4 項に提示した。

[redacted] 社でバリデートされた分析法は，B9991002 試験および B9991003 試験の試料分析に使用した。

1.3.2. アベルマブの抗薬物抗体（ホモジニアス法によるブリッジングアッセイ）

新規の ADA 分析法は [redacted] 社で開発・バリデートされたホモジニアス ECL 法である［ファイザー社バリデーション番号：B9997001，独メルク社バリデーション番号：15-GR077-V0，改訂 2（M5.3.1.4 項）］。この新たな分析法は，新規ベンダーへの移管および分析の最適化のために最初の分析法を更新したものである。新規 ADA 分析法は，以前の段階的ブリッジング ADA 分析法と比較してスクリーニングおよび確認試験のカットポイントが低く，相対感度が良好なホモジニアス法によるブリッジングアッセイである。以前の分析法と新規分析法の比較を Table 4 に示す。以前の段階的 ADA 分析法では，B9991002 試験および B9991003 試験の試料分析は実施しなかった。

Table 4. アベルマブの臨床開発に用いた免疫原性分析法のバリデーションの要約

Reports	Assay Principle	Studies	Cut Point Factor	Sensitivity (LOD)	Drug Tolerance	Validation QC Conc (µg/mL)	%CV Precision at QC Concentrations		
							Inter-Assay (signal)	Intra-Assay	Inter-Assay (S/N)
TNJS13-170 Amendment 2	Step-wise bridging immuno-assay on MSD® platform	EMR100070-001 EMR100070-002 EMR100070-003	Screening 1.80 NHV 1.17 Japanese population 1.25 ST Confirmatory: 35.0% in NHV and ST 49.5% in Japanese population	15.5 ng/mL in NHV; 4.85 ng/mL in Japan; 5.12 ng/mL in ST	0.25 µg/mL at 31.3 µg/mL avelumab in NHV, at 125 µg/mL avelumab in Japanese population and ST	NC 0.25 (LPC) 2.0 (MPC) 5.0 (HPC)	40.2% 42.0% 41.2% 42.8%	6.8% to 12.8% 3.7% to 8.6% 1.8% to 8.6% 1.1% to 11.5%	NA NT NT NT
15-GR077-V0 Amendment 2	Homogenous bridging immuno-assay on MSD® platform	Ongoing studies (B9991002, B9991003)	Screening 1.12 Confirmatory: 22.5%	2.3 ng/mL in ST	0.25 µg/mL at 100 µg/mL avelumab in ST	NC 0.02 (LPC) 0.50 (HPC)	5.7% 22.4% 28.1%	0% to 16.5% 0.3% to 7.9% 0.4% to 10.6%	NA 21.0% 26.3%

Source: TNJS13-170 Amendment 2 Section 2; 15-GR077-V0 Amendment 2 Section 2, and Tables 6, 7, and 8; 16 QPD065-V0 Section 2.
Conc=concentrations; HPC=high positive control; LOD=limit of detection; LPC=low positive control; MPC=mid positive control; MSD=Mesoscale Discovery; NA=not applicable; NC=negative control; NHV=normal healthy volunteer; NT=not tested; QC=quality control; %CV=percent of coefficient of variation; S/N=signal to noise as measured by positive control divided by negative control, ST=solid tumor.

ホモジニアス ECL 法による ADA 分析を簡潔に説明する。まず初めに試験試料，陰性対照および陽性対照（PC）を酸とインキュベーションし，抗体とアベルマブの複合体を解離させた後，中和し，ビオチン標識アベルマブおよびルテニウム（sulfo-tag）標識アベルマブと結合させる。その後，この結合物をストレプトアビジン固相化プレート上でインキュベーションし，そこで ADA と標識アベルマブの複合体を補捉し，ECL 検出器により測定する。測定したシグナルは PC または試験試料中の ADA 量に比例する。スクリーニングアッセイで陽性を示した試料は，引き続き，過剰のアベルマブ存在下でシグナルが減少するかを確認試験で検討する。さらに，陽性と確定された試料については，存在する ADA の抗体価を測定する。

固形癌（ST）患者 50 例から得た血清試料を評価し，スクリーニングアッセイのカットポイント係数を 1.12，確認試験のカットポイントを阻害率 22.5%とした。アッセイ内精度は 16.5%変動係数（CV）以下であった。担当者の違いによる頑健性は，複数の担当者が実施し，精度を評価することで確認した。分析感度は 10 ng/mL，検出限界（LOD）はアベルマブ非存在下で 2.3 ng/mL（PC）であった。薬物耐性*試験では，アベルマブ 100 µg/mL 存在下で 250 ng/mL（PC）の検出が可能であった。選択性は ST 患者の血清試料 10 個体中 9 個体において 20 ng/mL［低濃度陽性対照（LPC）］で確認された。PC 試料取り扱い時の安定性は，室温および 4°C で 24 時間，最大 7 回の凍結／融解サイクルを繰り返して確認された。

結論として，ADA を検出する免疫原性分析法は精度，頑健性，感度，薬物耐性および選択性が確認された。本バリデーションに記載した ECL 法は，ヒト血清中アベルマブ抗体のスクリーニング，確認試験および抗体価測定に関してバリデートされている。B9991002 試験および B9991003 試験から得た試料は，[redacted]社でホモジニアス ECL 法により分析した。詳細な情報については，ECL 法バリデーション報告書番号 15-GR077-V0（ファイザー社バリデーション番号 B9997001，改訂 2）に示した（M5.3.1.4 項）。

1.3.3. 血漿中アキシチニブ濃度の定量

ヒト K_3-EDTA（エチレンジアミン四酢酸三カリウム）血漿中のアキシチニブ（AG-013,736）濃度は，[redacted]社（カナダ[redacted]）によりバリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（HPLC MS/MS）を用いて測定された（ファイザー社バリデーション番号 A4069004）。本法は，最初に[redacted]社（米国[redacted]）にてファイザー社バリデーション番号 A4069001 の下でバリデートされた。A4069001 のバリデーションは，初回のアキシチニブ申請資料に記載した。[redacted]社の施設閉鎖により，A4069001 のバリデートされた方法が[redacted]の施設に移管され，A4069004 の下でバリデートされた。その後，A4069001 および A4069004 のバリデートされた方法について，[redacted]社の両施設によるクロスバリデーションがファイザー社バリデーション番号 A4069005 の下で実施された。A4069004 のバリデートされた方法の定量範囲，

* 薬物存在下で抗体価が測定できる性能

抽出手順，クロマトグラフ分離および質量分析検出は，A4069001 のバリデートされた方法と同一であった。

[redacted] 社でバリデートされた生体試料分析法は，B9991002 試験および B9991003 試験から得られた試料の分析に使用した。

分析法を簡潔に説明する。アキシチニブとその重水素標識内標準物質 PF-06778691（アキシチニブ d7）を，酢酸エチル : ヘキサン（75 : 25，v/v）を加えた液液抽出により黄色灯下でヒト K_3-EDTA 血漿 200 µL から分離した。酢酸エチル：ヘキサン抽出物を窒素で蒸発乾固した後，得られた残留物を溶解し，陽イオンエレクトロスプレーMS/MS 検出器を備えたペンタフルオロフェニルプロピルカラムを用いた液体クロマトグラフィにより分析した。アキシチニブの定量下限は，0.500 ng/mL であり，100 ng/mL（定量上限）まで直線性が認められた。具体的な分析法の詳細，バリデーション評価および結果は，分析法のバリデーション報告書 A4069004，A4069004 改訂 1（追加の長期凍結マトリックス中安定性を含む）および A4069004 補遺 1（質量分析計モデルを ABSciex API 3000 から API 4000 に更新するための，アッセイ内およびアッセイ間精度・真度，希釈の妥当性，再注入時の再現性，ならびに正常，溶血および高脂血漿中のマトリックス効果，全血中安定性および追加の長期凍結マトリックス中安定性の評価によるパーシャルバリデーションを含む）に記載した（M5.3.1.4 項）。

2. 個々の試験結果の要約

アベルマブおよびアキシチニブについて，これまでの承認申請後に新たな生物薬剤学試験は実施していない。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

aRCC の申請用に追加の比較は実施していない。

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 5
1. 背景および概観 7
1.1. 背景 8
1.2. ヒト生体試料を用いた検討 8
1.3. aRCC を対象とした臨床薬理データの概略 8
1.4. 臨床薬物動態の概要 10
1.5. 免疫原性の概要 11
1.6. 推奨用量の妥当性 12
2. 個々の試験結果の要約 12
2.1. B9991002：未治療の aRCC 成人患者を対象としたアキシチニブと併用するアベルマブの第 1b 相，非盲検，多施設共同，反復投与，安全性，PK および薬力学試験 16
2.1.1. 試験デザイン 16
2.1.2. 方法 16
2.1.3. 薬物動態 16
2.1.3.1. アベルマブの PK 17
2.1.3.2. アキシチニブの PK 17
2.1.4. アキシチニブの PK に対するアベルマブの影響 20
2.1.5. 薬力学 21
2.1.6. 免疫原性 21
2.2. B9991003：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またはスニチニブ単独投与のいずれかの投与を受ける患者を対象とした第 3 相，多国籍，多施設共同，無作為化（1：1），非盲検，2 群間並行試験 22
2.2.1. 試験デザイン 22
2.2.2. 方法 22
2.2.3. 薬物動態 23
2.2.3.1. アベルマブの PK 23
2.2.3.2. アキシチニブの PK 29
2.2.4. 薬力学 38
2.2.5. 免疫原性 38

2.3. EMR100070-001：転移性または局所進行固形癌を有する患者を対象としたアベルマブの安全性，忍容性，PK，生物学的活性および臨床効果を評価するための第 1 相，非盲検，反復投与用量漸増試験－RCC コホート 38
2.3.1. 試験デザイン 38
2.3.2. 方法 38
2.3.3. 薬物動態 39
2.3.4. 免疫原性 39
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 39
3.1. アベルマブのポピュレーション PK 解析 40
3.2. アベルマブの曝露－応答解析 41
3.2.1. 安全性に関する曝露－応答解析 42
3.2.2. 有効性に関する曝露－応答解析 44
4. 特別な試験 45
4.1. 免疫原性 45
4.1.1. リスクの評価 45
4.1.2. 免疫原性についての検討内容 46
4.1.3. 免疫原性の発現率および特性 46
4.1.4. 免疫原性と PK の関連性 48
4.1.5. 免疫原性と安全性との関連性 51
4.1.6. 未治療 aRCC 患者における免疫原性と有効性との関連性 51
4.1.7. 臨床的ベネフィットとリスクの全般的な評価に対する免疫原性の影響 51
5. 結論 52
6. 付録 54
6.1. Appendix 1: Summary Continuous Variables by Study for Clinical Studies with Avelumab and in Combination with Axitinib: Pharmacokinetic Data Evaluable Patients 54
6.2. Appendix 2: Summary Categorical Variables by Study for Clinical Studies with Avelumab and in Combination with Axitinib: Pharmacokinetic Data Evaluable Patients 55
6.3. Appendix 3: List of ADA Categories for Individual Patients Across all of their Valid Results 56
7. 参考文献 57

LIST OF TABLES

Table 1. Clinical Studies Providing Clinical Pharmacology Data in this Summary 13

Table 2. MSB0010718C, AG-013736, Protocol B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Axitinib Dose-Normalized Pharmacokinetics Parameters - Axitinib PK Parameter Analysis Set 18

Table 3. MSB0010718C, AG-013736, Protocol B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Effect of Avelumab on Axitinib Pharmacokinetics Parameters (Dose-Normalized AUC_{tau} and C_{max}) - Axitinib PK Parameter Analysis Set 21

Table 4. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Serum Avelumab Concentration (ug/mL) versus Time Summary by Visit – Avelumab PK Concentration Analysis Set Treatment Group: Avelumab + Axitinib 24

Table 5. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Serum Avelumab Concentration (ug/mL) versus Time Summary by Visit – Avelumab PK Concentration Analysis Set (Japanese) Treatment Group: Avelumab + Axitinib 27

Table 6. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Serum Avelumab Concentration (ug/mL) versus Time Summary by Visit – Avelumab PK Concentration Analysis Set (Non-Japanese) Treatment Group: Avelumab + Axitinib 28

Table 7. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Plasma Axitinib Concentration (ng/mL) versus Time Summary by Visit - Axitinib PK Concentration Analysis Set Treatment Group: Avelumab + Axitinib 31

Table 8. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Plasma Axitinib Concentration (ng/mL) versus Time Summary by Visit - Axitinib PK Concentration Analysis Set (Japanese) Treatment Group: Avelumab + Axitinib 36

Table 9. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Plasma Axitinib Concentration (ng/mL) versus Time Summary by Visit - Axitinib PK Concentration Analysis Set (Non-Japanese) Treatment Group: Avelumab + Axitinib 37

Table 10. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Subject ADA Categories - Immunogenicity Analysis Set 46

Table 11. Protocol B9991003: Summary of Maximum ADA Titer--ADA Ever-Positive Subjects 48

Table 12. Protocol B9991003: Maximum Observed Titer for ADA Ever-Positive Subjects by Duration of Seropositivity 48

Table 13. MSB0010718C, AG-013736, Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20 Jun 2018, Snapshot Date: 01 Aug 2018) Summary of Serum Avelumab Ctrough, by Treatment-Induced ADA versus ADA Never-Positive or Baseline ADA Positive--Avelumab PK Concentration and Immunogenicity Analysis Set 49

LIST OF FIGURES

Figure 1. Serum Trough Concentrations for Avelumab by Cycle and Day—Avelumab PK Concentration Analysis set 17

Figure 2. Box-plots Comparing Axitinib Dose-normalized AUC_{tau} in the Absence (Lead-in Day 7) and Presence of Avelumab (Cycle 4 Day 1)--Axitinib PK Parameter Analysis Set 19

Figure 3. Box-plots Comparing Axitinib Dose-normalized C_{max} in the Absence (Lead-in Day 7) and Presence of Avelumab (Cycle 4 Day 1)--Axitinib PK Parameter Analysis Set 20

Figure 4. Serum Trough Concentration for Avelumab by Cycle and Day--Avelumab PK Concentration Analysis Set 23

Figure 5. Serum Trough Concentration for Avelumab by Cycle and Day--Avelumab PK Concentration Analysis Set (Japanese) 25

Figure 6. Serum Trough Concentration for Avelumab by Cycle and Day--Avelumab PK Concentration Analysis Set (Non-Japanese) 26

Figure 7. Axitinib C_{trough} versus Time Summary by Visit--Axitinib PK Concentration Analysis Set 29

Figure 8. Axitinib C_{max} versus Time Summary by Visit--Axitinib PK Concentration Analysis Set 30

Figure 9. Axitinib C_{trough} versus Time Summary by Visit--Axitinib PK Concentration Analysis Set (Japanese) 32

Figure 10. Axitinib C_{trough} versus Time Summary by Visit--Axitinib PK Concentration Analysis Set (Non-Japanese) 33

Figure 11. Axitinib C_{max} versus Time Summary by Visit--Axitinib PK Concentration Analysis Set (Japanese) 34

Figure 12. Axitinib C_{max} versus Time Summary by Visit--Axitinib PK Concentration Analysis Set (Non-Japanese) 35

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
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
aRCC	Advanced renal cell carcinoma：進行腎細胞癌
AUC	Area under the concentration-time curve：濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve from time zero to time of last measurable concentration：0 時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the concentration-time curve over the dosing interval：投与間隔の濃度－時間曲線下面積
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下での独立中央判定
BID	Twice a day：1 日 2 回
C_{EOI}	Concentration at end of infusion：投与終了時の濃度
CI	Confidence interval：信頼区間
CL	Total systemic clearance：全身クリアランス
CL/F	Oral plasma clearance：経口クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CSR	Clinical study report：治験総括報告書
C_{trough}	Predose concentration during multiple dosing：投与前トラフ濃度
CV	Coefficient of variation：変動係数
DLT	Dose limiting toxicity：用量制限毒性
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status : Eastern Cooperative Oncology Groupのパフォーマンスステータス
IC	Immune cells：腫瘍関連免疫細胞
Ig	Immunoglobulin：免疫グロブリン
irAE	Immune-related adverse event：免疫関連有害事象
IRR	Infusion-related reactions：注入に伴う反応
IV	Intravenously：静脈内
LLQ	Lower limit of quantitation：定量下限
mAb	Monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MCC	Merkel cell carcinoma：メルケル細胞癌
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐用量
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events：米国国立がん研究所有害事象共通用語規準
PD-1	Programmed death 1 [receptor]：プログラム細胞死 1［受容体］
PD-L1	Programmed death ligand 1：プログラム細胞死リガンド 1
PD	Pharmacodynamic：薬力学
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetic：薬物動態
PO	By mouth：経口
PopPK	Population PK：ポピュレーション PK
Q2W	Every 2 weeks：2 週間に 1 回
QD	Once daily：1 日 1 回
RCC	Renal cell carcinoma：腎細胞癌
RECIST v 1.1	Response Evaluation Criteria for Solid Tumors ver 1.1：固形癌の効果判定基準 1.1 版
RP2D	Recommended Phase 2 dose：第 2 相試験の推奨用量
SD	Standard deviation：標準偏差

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life：消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event：試験治療下で発現した有害事象
TKI	Tyrosine kinase inhibitor：チロシンキナーゼ阻害薬
T_{max}	Time to first occurrence of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
TO	Target occupancy：標的占有率
UC	Urothelial carcinoma：尿路上皮癌
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor：血管内皮増殖因子受容体
Vz/F	Apparent volume of distribution：見かけの分布容積

1. 背景および概観

本項では，未治療の進行腎細胞癌（aRCC）患者におけるアベルマブとアキシチニブの併用投与に関連する臨床薬理データを要約する。

アベルマブ（バベンチオ®，治験成分記号 MSB0010718C）は，腫瘍細胞および多種類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）に対する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 との相互作用を阻害することにより，抗腫瘍 CD8 陽性 T 細胞に対する PD-L1 の抑制作用を除去し，結果として細胞傷害性 T 細胞の抗腫瘍免疫応答の回復をもたらす。

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 aRCC の二次治療薬として世界で承認されている，血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）1，2 および 3 に対する選択的低分子経口チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）である。

本項の結論は以下の通りである。

- アベルマブとアキシチニブの間に薬物相互作用は認められなかった。アベルマブの反復静脈内（IV）投与とアキシチニブの反復経口（PO）投与を併用しても，アキシチニブの薬物動態（PK）に臨床的に意味のある影響は認められなかった。また，aRCC 患者へのアキシチニブ併用時のアベルマブの曝露量は，単剤投与での曝露量と同程度であった。

- 未治療の aRCC 患者の併合集団全体で，試験薬投与による抗薬物抗体（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に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 解析では，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。アベルマブの PK，安全性および有効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。

- 安全性に関する曝露－応答関係に関して，アベルマブの曝露量と，アベルマブの注入に伴う反応（IRR）（グレードを問わない）および有害事象（グレード 3 以上）の発現との間に関連は認められなかったが，グレードを問わない免疫関連有害事象（irAE）の発現率との間には弱い関連性が認められた。全体として，アベルマブとアキシチニブ併用投与時の安全性に関する曝露－応答関係は，固形癌患者を対象としたアベルマブ単剤投与時に推定された曝露－応答関係と類似し，曝露と安全性の関係に明らかな相違は認められなかった。

- aRCC 患者におけるアベルマブの曝露量と盲検下での独立中央判定（BICR）評価による無増悪生存期間（PFS）との間に弱い曝露－応答関係が認められたが，いくつかの交絡因子が存在するため観察された曝露－応答関係の解釈には限界がある。

* 薬物存在下で抗体価が測定できる性能

- 未治療の aRCC 患者にアベルマブ 10 mg/kg の 2 週間に 1 回（Q2W）IV 投与とアキシチニブを併用したときの安全性プロファイルは管理可能で忍容性が認められており，スニチニブに対する優れた有効性が BICR 評価による PFS で確認されている。

1.1. 背景

モデルマウスにおいて，in vivo で PD-1/PD-L1 と VEGFR 2 を同時に阻害すると相乗的な腫瘍縮小効果が誘導されることが示され（Yasuda et al 2013），併用投与を受けた aRCC 患者ではより顕著な腫瘍縮小効果が認められている（1.6 項）。これらの所見に基づくと，PD-L1 阻害薬であるアベルマブを VEGF 阻害薬に追加投与すると，相補的な作用機序により，未治療の aRCC 患者において許容できない毒性を引き起こさずに，VEGFR TKI 単独投与に比べさらなる臨床的効果が得られることが期待される。

In vitro において，アベルマブは PD-L1 陽性腫瘍細胞に対する抗体依存性細胞媒介性細胞傷害作用を促進し，新たな抗腫瘍メカニズムを有する（Boyerinas et al 2015）。PD-L1 は T 細胞応答抑制において重要な役割を持つことから，アベルマブは腎細胞癌（RCC）を含む様々な腫瘍の治療法として現在開発が進められている。

メルケル細胞癌（MCC）の承認申請後に，アベルマブ単剤投与について新たな臨床薬理学的所見は得られていない。

アキシチニブ（AG-013736）は，VEGFR 1，2 および 3 に対する選択的低分子経口 TKI である。現在本邦におけるアキシチニブの適応症は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」であり，通常，成人にはアキシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回（BID）PO 投与する。なお，患者の状態により適宜増減するが，1 回 10 mg BID まで増量できる。

アキシチニブ単独投与に関して，これまでの承認申請後に新たな臨床薬理学的所見は得られていない。

1.2. ヒト生体試料を用いた検討

アベルマブおよびアキシチニブに関して，これまでの各承認申請後にヒト生体試料を用いた試験による新たな所見は得られていない。

1.3. aRCC を対象とした臨床薬理データの概略

本項では，未治療の aRCC 患者に，アベルマブとアキシチニブを併用投与したときのアベルマブの PK 解析，ポピュレーション PK（popPK）解析，ADA ならびに有効性および安全性評価項目に関する曝露－応答解析の概要を記載する。

本項に記載したアベルマブとアキシチニブの併用に関する臨床薬理データは，2 つの臨床試験（B9991002 試験および B9991003 試験）から得られた。さらに，補助的な情報として，アベルマブの単剤投与試験である EMR100070-001 試験の RCC コホートの情報を含めた。これらの試験の概要を以下および Table 1 に示す。

- B9991002 試験は，未治療の aRCC 患者を対象にアベルマブとアキシチニブの併用投与の安全性，薬力学（PD）および PK を評価することを目的とした完了した第 1b 相，非盲検，用量設

定試験である。本試験は用量設定パートと用量拡大パートで構成された。本試験の主要目的は，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の安全性および忍容性を評価すること，ならびに最大耐用量（MTD）を推定し，第 2 相試験の推奨用量（RP2D）を決定することであった。

- B9991003 試験は，aRCC 患者の一次治療におけるアベルマブとアキシチニブの併用投与とスニチニブ単剤投与を比較する進行中の第 3 相，国際共同，無作為化（1：1），非盲検，並行群間比較試験である。本試験の主要目的は，未治療の PD-L1 陽性 aRCC 患者を対象に BICR 評価による PFS および全生存期間に関して，スニチニブ単独投与に対するアベルマブとアキシチニブの併用投与の優越性を示すことであった。PD-L1 陽性腫瘍の定義は，Ventana SP263 アッセイにより，腫瘍関連免疫細胞（IC）において染色強度を問わず PD-L1 陽性率が腫瘍領域の 1%以上を占めることとした。その他の目的として，安全性および PK を評価した。本試験は申請する適応症の検証的試験であった。

- EMR100070-001 試験は，転移性または局所進行固形癌患者を対象としてアベルマブ単剤投与の安全性，忍容性，PK，生物学的活性および臨床効果を評価し，特定の適応症への拡大を検討する進行中の第 1 相，非盲検，反復投与用量漸増試験である。本項では本試験での拡大パートに含まれている RCC コホート（一次治療 62 例，二次治療 20 例）について記載する。

個々の試験から得られた結果は 2 項で考察する。

本項に示す新規の臨床薬理学的解析は，第 1b 相試験である B9991002 試験および検証的第 3 相試験である B9991003 試験における未治療の aRCC 患者から得られたアベルマブおよびアキシチニブの PK データならびに ADA のデータに基づいている。申請する用法・用量の妥当性を裏付ける情報として，以下の臨床薬理学的解析および評価を記載する。

1. 未治療の aRCC 患者におけるアベルマブの曝露量を推定し，単剤投与時のアベルマブの曝露量と比較するために popPK 解析を実施した。本解析では，アベルマブ単剤投与時のデータで構築した popPK モデルを使用した（Modeling and Simulation Pop PK Report, version 1.0 March 2017*）。

2. B9991002 試験では，アキシチニブの反復 PO 投与をアベルマブ反復 IV 投与と併用したときのアキシチニブの血漿中濃度を，アキシチニブ単剤投与時の血漿中濃度と比較し，アキシチニブの曝露量に対するアベルマブの影響を評価した。また，アベルマブの血漿中濃度に対するアキシチニブの影響を確認するため，popPK 解析で求めたアキシチニブ併用時のパラメータおよびアキシチニブ併用時の定常状態のアベルマブの曝露量を，単剤投与時と比較した。

3. アキシチニブと併用した場合のアベルマブの免疫原性について，B9991002 試験および B9991003 試験から得られた免疫原性データを併合して ADA の発現率を評価した。さらに，PK，安全性および有効性に対する ADA の影響を評価した。B9991003 試験終了時には，中和抗体の検討結果が得られる予定である。

* MCC の承認申請後に構築されたクリアランスの経時的変化を組み込んだ popPK モデル

4. B9991002 試験および B9991003 試験のデータを併合した，安全性に関するアベルマブの曝露－応答解析では，全グレードの IRR，irAE，およびグレード 3 以上の有害事象を対象とした。

5. 検証的試験（B9991003 試験）での BICR 評価による PFS を用いて，有効性に関するアベルマブの曝露－応答関係を評価した。

本申請で実施した popPK 解析には，アベルマブ単剤投与時の popPK 解析で既に構築されている構造モデルを利用したため，初期の試験からのアベルマブ単剤投与時の PK データを併合したデータセット（様々な癌種の患者 1827 例からの PK データ）も含めて解析を行った。詳細については PMAR-EQDD-B999e-DP4-888 に記載している。

安全性および有効性に関する曝露－応答解析の詳細については，それぞれ PMAR-EQDD-B999e-DP4-888 および PMAR-EQDD-B999e-DP4-889 に記載している。

アキシチニブについては，これまでのアキシチニブの承認申請において，RCC 患者におけるアキシチニブ単剤投与時の popPK および曝露－応答解析を実施し十分検討されていることから，本申請のための解析は実施していない。

1.4. 臨床薬物動態の概要

単剤投与時のアベルマブの PK 特性は，転移性 MCC に関する初回の申請資料に要約されている。単剤投与時のアベルマブの PK は，ノンコンパートメント解析および popPK 解析により十分に特徴付けられている。aRCC 患者におけるアキシチニブ単剤投与時の PK 特性の要約は，これまでのアキシチニブの申請資料に要約されている。

アベルマブとアキシチニブの薬物相互作用の評価

MCC に関する承認申請後にアベルマブ単剤投与時について新たな臨床薬理学的所見は得られていない。アベルマブは低分子薬との薬物相互作用を起こさないと考えられる。アベルマブは全身で細胞内のリソソーム系蛋白質分解により消失することから，シトクロム P450 またはトランスポーターに対する阻害能または誘導能を有する低分子薬の影響を受けないと考えられる。

シトクロム P450 の基質であるアキシチニブとの併用に関しては，アキシチニブの曝露量に対するアベルマブの影響を B9991002 試験で検討した。投与量で補正したアキシチニブの平均血漿中濃度を，アキシチニブ単剤投与時（導入期第 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 IV Q2W）の併用時（サイクル 4 第 1 日）と比較し評価した。

アベルマブとアキシチニブの間に薬物相互作用は認められなかった。アベルマブの反復 IV 投与とアキシチニブの反復 PO 投与を併用しても，アキシチニブの PK に臨床的に意味のある影響は認められなかった。投与量で補正したアキシチニブの 0 時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}），投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）および最高血漿中濃度（C_{max}）の幾何平均値の比は 0.77～0.91 の範囲にあり，90%信頼区間（CI）は 1 を含んでいたことから，アベルマブ併用時のアキシチニブの曝露量は単剤投与時と類似していることが確認された（2.1.4 項）。また，未治療の aRCC 患者におけるアキシチニブ併用時のアベルマブの曝露量は，単剤投与時の曝露量と同様であった（3.1 項および PMAR-EQDD-B999e-DP4-888）。

アキシチニブ併用時のアベルマブのポピュレーションPK解析

未治療のaRCC患者でのアキシチニブ併用時のアベルマブ10 mg/kg IV Q2W投与時のPKを検討するために，popPK解析を実施した。本解析はB9991002試験およびB9991003試験から得られた濃度データを用いて行った。これらの試験から得られたaRCC患者集団のデータを，様々な癌種の患者1827例にアベルマブを単剤投与したときのPKデータで構築したpopPKモデルを用いて解析し，aRCC患者での曝露量の推定を行った。

- 未治療のaRCC患者集団におけるアキシチニブ併用時のアベルマブの全身クリアランス(CL)の推定値は0.0269 L/h（95%CI：0.0262, 0.0275）であった。単剤投与時のアベルマブのCLは一部の癌種で経時的に低下し，異なる癌種を合わせた全体でのベースラインからの最大低下率の平均値は32.1%であった。未治療のaRCC患者集団におけるアキシチニブ併用時のアベルマブのCLの経時的な低下率は9.9%と推定され，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CLの変化は，類似のmAbでも報告されており，アベルマブを投与したMCC患者集団でも観察されている（Li et al 2017，Liu et al 2017）。

- 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，単剤投与時と類似していた（3.1項）。

- アベルマブのPKに関して，未治療のaRCC患者とその他の固形癌患者との間に意味のある差は認められなかった（3.1項）。

- 未治療のaRCC患者を併合した集団全体を対象としたpopPK解析において，アベルマブのPKに臨床的に意味のあるADAまたはPD-L1の発現状態の影響は認められなかった（3.1項）。

1.5. 免疫原性の概要

アベルマブのPK，安全性および有効性に対する免疫原性の影響は，転移性MCCの承認申請時に評価している。固形癌患者を対象とした試験を併合した患者1738例において，アベルマブ10 mg/kg IV Q2W投与したときのADA発現率は4.1%（64例）であった。アベルマブに対するADAの発現は，PKプロファイルおよびIRRのリスクに影響を及ぼさないと考えられた。

アキシチニブ併用時のアベルマブの免疫原性について，未治療のaRCC患者におけるADA陽性例の割合を要約し，アベルマブのPK，安全性および有効性に対する影響を評価した。中和抗体に関するデータは，B9991003試験の終了後に検討する。

- B9991002試験およびB9991003試験を併合した安全性解析対象集団で，投与によるADA発現率は480例中66例（14.6%）であった（4.1.3項参照）。EMR100070-001試験（アベルマブ単剤投与）のRCCコホートでもADA発現が同程度認められており，二次治療部分集団では20例中3例（15.0%），一次治療部分集団では59例中4例（6.8%）であった。1回以上ADA陽性を示した患者の抗体価は全般的に低かった。

- 未治療のaRCC患者の併合集団におけるADA発現率は，種々の固形癌患者にアベルマブを単剤投与した併合集団での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と考えられる。この新規のADAの分析法に関する詳細はM2.7.1項に記載している。

- 試験薬投与による ADA 発現が認められた患者では，ADA が検出されなかった患者およびベースライン時に ADA 陽性であった患者よりも投与前トラフ濃度（C_{trough}）の平均値は低値を示す傾向にあったが，分布はほぼ重なっており，臨床的に意味のある変動ではないと考えられる（4.1.4 項）。C_{max} は，ADA 発現が認められた患者と ADA 発現が認められなかった患者およびベースライン時に ADA 陽性であった患者で同程度であった。以上のことから，ADA は PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる（4.1.4 項）。

- PopPK，曝露－安全性および曝露－有効性解析において，ADA の発現は有意な共変量ではなく，PK，安全性および有効性への影響は認められなかった（PMAR-EQDD-B999e-DP4-888 および PMAR-EQDD-B999e-DP4-889）。

1.6. 推奨用量の妥当性

様々な癌種を対象とした第 1 相試験（EMR100070-001 試験）およびその用量漸増パートにおいて最高 20 mg/kg Q2W 投与を検討し，MTD に達しなかった。安全性および忍容性を考慮し，アベルマブの単剤投与時の推奨用量を 10 mg/kg IV Q2W 投与に決定した。Ex vivo 試験において，10 mg/kg IV Q2W 投与時のすべての期間において，末梢血単核球での PD-L1 の高い受容体占有率［標的占有率（TO）が 90%を超える］ことが確認されている。詳細な考察は MCC の申請資料に記載している。

アベルマブをアキシチニブと併用することにより，PD-1 経路と VEGFR 2 を同時に阻害すると，相乗的な抗腫瘍効果が誘導されることが，in vivo の様々なモデルで示されている（Yasuda et al 2013）。B9991002 試験では，アベルマブとアキシチニブを併用したときの安全性，PK および予備的有効性を検討し，それぞれの薬剤の併用時の推奨用量を決定することを目的とした。その結果，アベルマブ 10 mg/kg IV Q2W 投与とアキシチニブ 5 mg PO BID 投与（開始用量）の併用での安全性と忍容性が確認され，両薬剤間に明らかな薬物動態的相互作用は認められなかった。この第 1b 相試験（B9991002 試験）の用量設定パートでの検討結果に基づき，併用時の RP2D をアベルマブ 10 mg/kg IV Q2W 投与とアキシチニブ 5 mg PO BID 投与に決定した。アキシチニブについては，現在の添付文書での用法・用量において開始用量を 5 mg BID 投与とし，患者の状態により適宜増減するが，10 mg BID まで増量できることとしている。この用法・用量を用いて，aRCC の一次治療においてアベルマブとアキシチニブの併用をスニチニブと比較する無作為化試験（B9991003 試験）を実施した。

B9991002 試験および B9991003 試験から得られた PK，安全性および有効性のデータは，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を支持するものであった。これらの試験で用いた投与方法は，アベルマブおよびアキシチニブのそれぞれの単剤投与時の推奨用法・用量として既に確立されている。未治療の aRCC 患者にアベルマブ 10 mg/kg IV Q2W 投与をアキシチニブと併用したときの安全性および忍容性プロファイルは管理可能であり，スニチニブに対する優れた有効性が BICR 評価による PFS で確認されている。

2. 個々の試験結果の要約

Table 1 に PK，ADA，有効性および安全性のデータが得られた 3 試験の一覧を示す。

Table 1. Clinical Studies Providing Clinical Pharmacology Data in this Summary

Protocol / Location / Cutoff Date	Study population (N)	PK/ADA sampling	Treatments
B9991002 (Phase 1) Locations: United States, United Kingdom, and Japan Cutoff date: 03 April 2018	Adult patients with previously untreated aRCC N=55	PK samples collected Avelumab PK samples (3.5 mL) collected from all patients at Cycle 1, Day 1 at pre-dose and 1 hour post-dose (end-of-infusion) and on Day 8; Cycle 2 and 3, Day 1 pre-dose; Day 1 of Cycle 4 pre-dose and 1 hour post-dose; and Day 1 of Cycles 6 and 8; and then every 12 weeks thereafter pre-dose • Avelumab PK (n=54) Axitinib PK (3 mL) samples collected from all patients in dose finding phase to assess effect of avelumab on the PK of axitinib. Blood samples for axitinib PK collected at Lead-in Day 7 at pre-dose and at 1, 2, 3, 4, 6 and 8 hours post-dose, and Day 1 of Cycle 4 at pre-dose and at 1, 2, 3, 4, 6, and 8 hours post-dose. • Axitinib PK (n=24) • Axitinib PK parameter (n=16) ADA samples collected Avelumab ADA samples (3.5 mL) collected pre-dose (2 hours before avelumab infusion) on Cycles 1, 2, 3, 4, 6, and 8. Subsequent samples collected approximately every 12 weeks. All samples were drawn within 2 hours before start of avelumab infusion. • n=54	Avelumab 10 mg/kg IV Q2W + axitinib 5 mg PO BID

Table 1. Clinical Studies Providing Clinical Pharmacology Data in this Summary

Protocol / Location / Cutoff Date	Study population (N)	PK/ADA sampling	Treatments
B9991003 (Phase 3) Locations: Australia, Austria, Belgium, Canada, Denmark, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, Japan, Republic of Korea, Mexico, Netherlands, New Zealand, Romania, Russia, Spain, UK, and US. Cutoff date: 20 June 2018	Adult patients with histologically or cytologically confirmed advanced or metastatic RCC with a clear cell component. Avelumab + axitinib: n=434 Sunitinib: n=439	<u>PK samples collected for avelumab and axitinib</u> Pre-dose PK samples for avelumab (3.5 mL) collected on Day 1, Day 15, and Day 29 of Cycle 1; on Day 1 and Day 29 of Cycles 2, 3, 4; Day 1 of Cycle 6; and then every 2 cycles thereafter. • Avelumab PK (n=434) PK samples for axitinib (3 mL) collected 2 hours post-dose on Day 1, and then at pre-dose and 2 hours post-dose on Day 15 and Day 29 of Cycle 1. • Axitinib PK (n=407) <u>ADA samples collected for avelumab and axitinib</u> Avelumab ADA samples (3.5 mL) collected pre-dose (2 hours before avelumab infusion) Day 1, Day 15, and Day 29 of Cycle 1; at Day 1 and Day 29 of Cycles 2-4; at Day 1 of Cycle 6; and then every 2 cycles thereafter. • n=426	Avelumab as 1-hour infusion Q2W + Axitinib 5 mg PO BID on continuous dosing schedule Sunitinib PO 50 mg QD on a schedule of 4 weeks on treatment followed by 2 weeks off treatment (Schedule 4/2 in 6-week cycles)

Table 1. Clinical Studies Providing Clinical Pharmacology Data in this Summary

Protocol / Location / Cutoff Date	Study population (N)	PK/ADA sampling	Treatments
EMR 100070-001 (Phase 1-- RCC secondary expansion cohort)/ United States, France, Belgium, Germany, Republic of Korea, Czech Republic, and United Kingdom/ Cutoff date: 27 April 2018	Adult patients with metastatic or locally advanced solid tumors and expansion to selected indications. RCC Cohort only: • 1st line RCC (n=62) • 2nd line RCC (n=20)	<u>PK samples collected—Dose Escalation Phase</u> Sparse blood samples collected. Avelumab PK serum samples drawn on Day 1 before and at the end of the 1-hour infusion, and at 0.5, 1, 2, 4, 6, and 12 hours post-infusion. PK sampling on Days 2 and 3 was optional. Where performed, on Day 2, samples collected 24 and 36 hours post-infusion and on Day 3, a single sample drawn 48 hours post-infusion (± 6 hours). On Days 15, 29, 43, 85, 127, and 169, samples collected prior to infusion (trough value) and immediately after infusion is completed (peak value). <u>PK samples collected—RCC Expansion Phase</u> Samples for PK collected: • Within 2 hrs prior to study drug administration on Days 1, 15, 29, 43, 57, 71, 85, and 169 • End of infusion and 2-8 hrs after end of infusion at Days 1, 43, 85, and 169 • At 10-wk Safety Follow-up visit <u>ADA samples collected</u> Serum samples collected prior to trial treatment on Days 1 (baseline), 15, 29, 43, 57, 71, 85 (every 2 weeks), and on Days 127 and 169 (every 6 weeks), and at end-of-treatment visit (within 28 days after last treatment). • n=61 (1st line cohort) • n=20 (2nd line cohort)	Avelumab administered via IV infusion Q2W Treatment expansion phase: 10.0 mg/kg IV

ADA=anti-drug antibody; aRCC=advanced renal cell carcinoma; BID=twice daily; IV=intravenous; mg=milligram; mL=milliliter; N=number of patients; PK=pharmacokinetic; PO=by mouth; Q2W=every 2 weeks; QD=once daily; RCC=renal cell carcinoma.

B9991002 試験および B9991003 試験での，未治療の aRCC 患者にアキシチニブとアベルマブを併用投与したときの人口統計学的データの概要を，Appendix 1（6.1 項）および Appendix 2（6.2 項）に示す。患者の大部分は白人男性で，年齢の中央値は 60～62 歳であった。アベルマブ単剤投与試験（EMR-100070-001 試験）の人口統計学的データは EMR-100070-001 試験の治験総括報告書（CSR）に記載している。

2.1. B9991002：未治療の aRCC 成人患者を対象としたアキシチニブと併用するアベルマブの第 1b 相，非盲検，多施設共同，反復投与，安全性，PK および薬力学試験

2.1.1. 試験デザイン

本試験は，未治療の淡明細胞型 aRCC 成人患者を対象としたアキシチニブと併用するアベルマブの第 1b 相，非盲検，多施設共同，反復投与，安全性，PK および PD 試験であった。この試験は用量設定パートと用量拡大パートで構成された。用量設定パートでは，modified toxicity probability interval 法を用いて，過去に進行癌の全身療法を受けたことがない aRCC 患者での MTD を検討し，RP2D を決定した。

アキシチニブの PK に対するアベルマブの影響を検討するため，用量設定パートには患者全例にアキシチニブ単剤投与を行う 7 日間の導入期をサイクル 1 の開始前に含めた。また，アキシチニブ併用時における定常状態のアベルマブの C_{trough} を，過去の試験で報告されているアベルマブ単剤投与時の C_{trough} と比較して，アベルマブの PK に対するアキシチニブの影響を評価した。この評価は popPK 解析でも行った（3.1 項）。

アベルマブの投与は，1 時間の定速 IV 投与を Q2W で行った。アキシチニブは連続投与のスケジュールで，食事の有無にかかわらず PO BID 投与した。疾患進行，患者の同意撤回，追跡不能，許容できない毒性または治験依頼者による試験終了のいずれかが確認される時点まで，患者全例に治験薬の投与を継続することとした。

2.1.2. 方法

本試験の PK 濃度解析対象集団には，投与後のアベルマブまたはアキシチニブ濃度が 1 回以上，定量下限（LLQ）を上回った患者を含めた。試験の各パート（用量設定パートもしくは用量拡大パート）ごとに設定した時点で，アベルマブおよびアキシチニブの PK 解析のための血液試料を患者から採取した。アベルマブの PK 評価用試料は試験に組み入れられた患者全例から採取した。アキシチニブの PK に対する，アベルマブの影響を評価するためのアキシチニブの PK 評価用試料は，アキシチニブ単剤投与を行う導入期第 7 日およびアベルマブとの併用投与時（サイクル 4 の第 1 日）に採取した。アベルマブの PK は記述的に要約した。アキシチニブの PK パラメータはノンコンパートメント解析で算出した。アベルマブの PK および ADA 評価用試料は Table 1 に示す時点で採取した。

2.1.3. 薬物動態

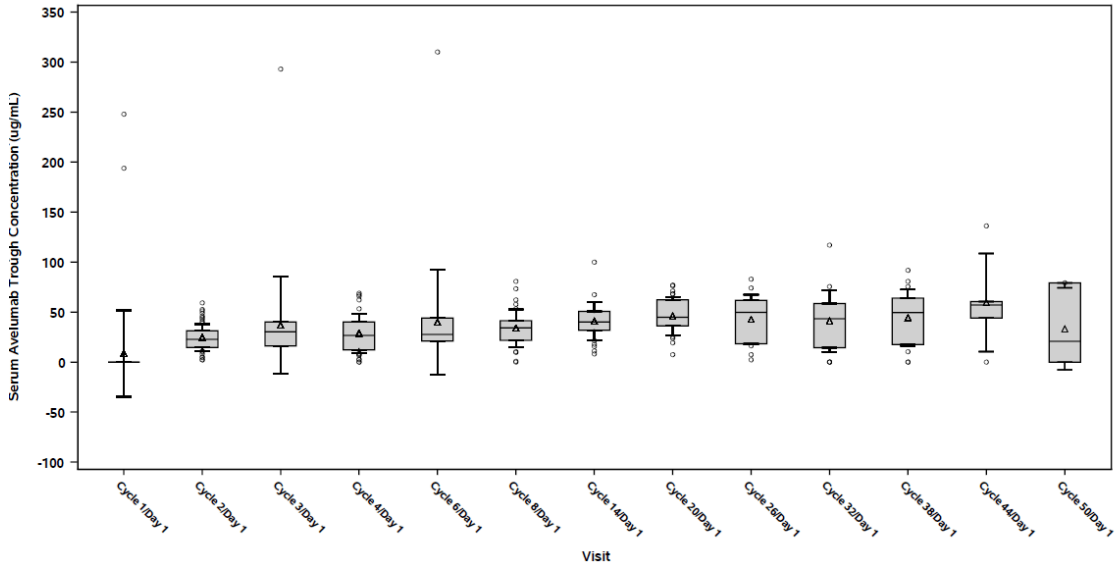
本試験の用量設定パートの結果に基づき RP2D は，アベルマブが 10 mg/kg IV Q2W，アキシチニブ開始用量が 5 mg PO BID に決定された。ただし，数例の患者には 5 mg を超えるアキシチニブが投与された。

アベルマブおよびアキシチニブの PK 評価用の血液試料は，バリデーション済みの分析方法を用いて測定された。PK および ADA 評価試料はアベルマブ IV 投与前および治験実施計画書の PK 試料採取スケジュールに規定している時点で採取した。

2.1.3.1. アベルマブの PK

本試験での，サイクルおよび試験日別のアベルマブの C_{trough} の箱ひげ図を Figure 1 に示す。アベルマブの濃度は，サイクル 2（2 回目のアベルマブ IV 投与）で定常状態に到達していると考えられた。

Figure 1. Serum Trough Concentrations for Avelumab by Cycle and Day—Avelumab PK Concentration Analysis set



Source: B9991002 CSR Figure 14.4.3.5
Symbol in the box interior = Mean. The horizontal Line in the box interior = Median. Upper and lower box lines = 3rd Quartile and 1st Quartile, respectively. End of vertical lines = 1 SD above and below the mean.
Symbols outside the box = measurements outside 1 SD from the mean.
For C1D1 and C2D1, if 0 H is taken > 12 hours prior to the start of avelumab infusion, C_{trough} is considered as missing.
For >= Cycle 3, if 0 H is taken > 2 hours prior to the start of avelumab infusion, C_{trough} is considered as missing.
For C1D1, if the concentration of pre dose 0 H is greater than a non-missing value of 1 H, then C_{trough} is considered as missing.
If 0 H reported time is missing, then C_{trough} is considered as missing.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data:ADPC Date of Reporting Dataset Creation:04JUN2018 Date of Table Generation:11SEP2018(13:29).

2.1.3.2. アキシチニブの PK

本試験において，アベルマブの反復 IV 投与（10 mg/kg IV Q2W，サイクル 4 の第 1 日）の併用時のアキシチニブの反復 PO 投与時（5 mg BID）のアキシチニブの曝露量は，アキシチニブ単剤投与時（導入期第 7 日）と類似していた。ノンコンパートメント解析で算出したアキシチニブの PK パラメータは，C_{max}，最高血漿中濃度到達時間（T_{max}），AUC_{tau}，終末相における消失半減期（$t_{1/2}$），PO 投与後の経口クリアランス（CL/F）および見かけの分布容積（Vz/F）である。

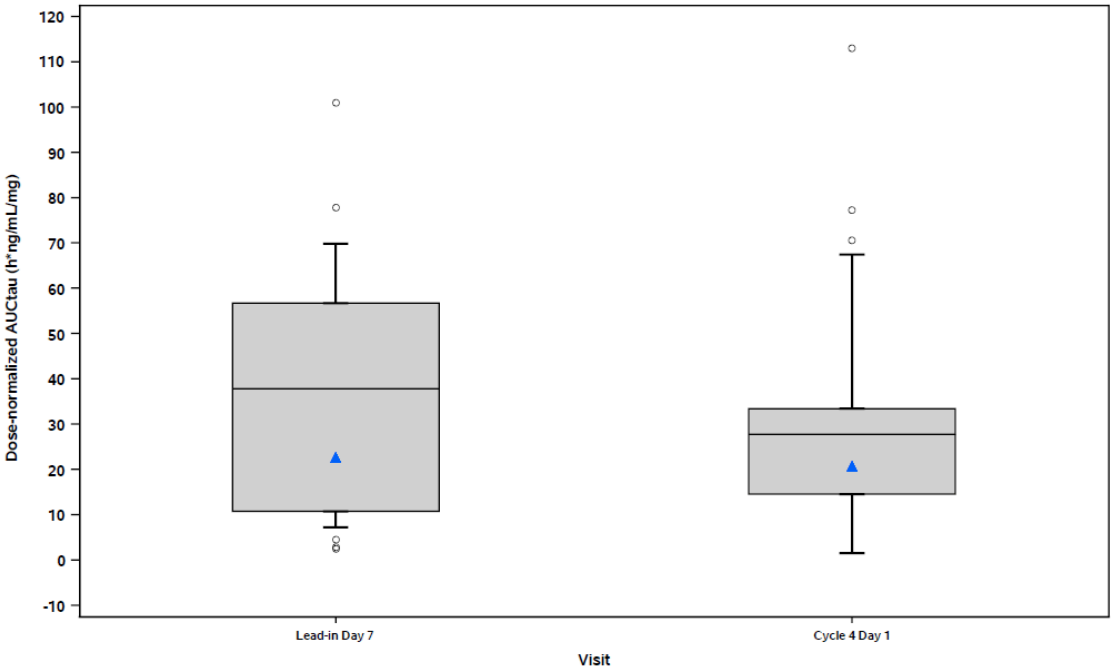
アベルマブ併用投与時のアキシチニブの曝露量（投与量で補正した AUC_{last}，AUC_{tau} および C_{max}）は，アキシチニブ単剤投与時の曝露量と類似していた（Table 2，Figure 2 および Figure 3）。投与量で補正した AUC_{last} のばらつきは，導入期第 7 日およびサイクル 4 の第 1 日ともに大きく，変動係数（CV）%の平均値はそれぞれ 179%および 175%であった（Table 2）。アキシチニブの PK のばらつきが大きいことは，単剤投与時において既に報告されている（Garrett et al 2014，Tortorici et al 2014）。本試験でのアキシチニブの PK の評価において，アキシチニブの PK パラメータのばらつきは，アベルマブ併用時と非併用時で類似していた。

Table 2. MSB0010718C, AG-013736, Protocol B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Axitinib Dose-Normalized Pharmacokinetics Parameters - Axitinib PK Parameter Analysis Set

	Parameter Summary Statistics [1]			
Parameter (unit)	Lead-In Day 7		Cycle 4 Day 1	
	N	Values	N	Values
AUC_{last} (ng*hr/mL/mg)	13	18.972 (179)	13	17.171 (175)
AUC_{tau} (ng*hr/mL/mg)	13	22.625 (206)	13	20.684 (174)
C_{max} (ng/mL/mg)	14	4.6437 (178)	14	3.5678 (262)
CL/F (L/hr)	13	44.222 (206)	13	48.330 (173)
Vz/F (L)	10	115.78 (114)	10	144.09 (133)
T_{max} (hr)	14	2.0900 (0.0170, 4.1800)	14	1.9850 (1.0000, 3.0200)
$t_{1/2}$ (hr)	10	2.755 (+/-1.5417)	10	3.252 (+/-1.3389)

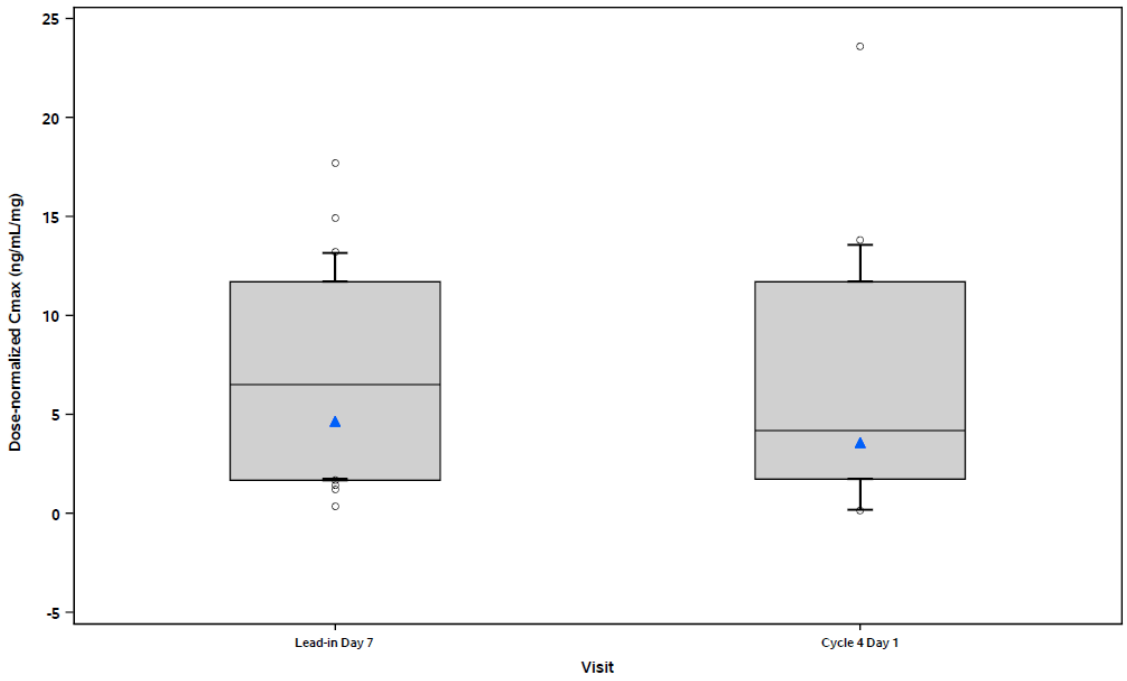
N = Number of subjects in the treatment group and contributing to the statistical summary.
%CV = percent coefficient of variation. SD = standard deviation.
[1] Geometric mean (geometric %CV) for all except: median (range) for T_{max}; arithmetic mean (+/- SD) for $t_{1/2}$.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 04JUN2018 (15:36) Output
File: ./B9991002_CSR/B9991002_BDR/adpp_s001_trans Date of Generation: 31AUG2018 (16:17)
Table 14.4.4.2.1 is for Pfizer internal use.

Figure 2. Box-plots Comparing Axitinib Dose-normalized AUC_{tau} in the Absence (Lead-in Day 7) and Presence of Avelumab (Cycle 4 Day 1)--Axitinib PK Parameter Analysis Set



Source: B9991002 CSR Figure 14.4.4.6. [[INTEXT GMDS Folder, adpp_auct_dn_f001]]
Symbol in the box interior = Geometric Mean. The horizontal line in the box interior = Median. Upper and lower box lines = 3rd quartile and 1st quartile, respectively. End of vertical lines = 1 SD above and below the mean. Symbols outside the box = measurements outside 1 SD from the mean.
Subjects who have data for both Axitinib Lead-in and Cycle 4 Day 1 are included in the plot.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: ADPP Date of Reporting Dataset Creation: 04JUN2018 Date of Table Generation: 11SEP2018 (17:32)

Figure 3. Box-plots Comparing Axitinib Dose-normalized C_{max} in the Absence (Lead-in Day 7) and Presence of Avelumab (Cycle 4 Day 1)--Axitinib PK Parameter Analysis Set



Source: B9991002 CSR Figure 14.4.4.8. [INTEXT GMDS Folder, adpp_cmax_dn_f001]
Symbol in the box interior = Geometric Mean. The horizontal line in the box interior = Median. Upper and lower box lines = 3rd quartile and 1st quartile, respectively. End of vertical lines = 1 SD above and below the mean. Symbols outside the box = measurements outside 1 SD from the mean.
Subjects who have data for both Axitinib Lead-in and Cycle 4 Day 1 are included in the plot.
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: ADPP Date of Reporting Dataset Creation: 04JUN2018 Date of Table Generation: 11SEP2018 (17:34).

2.1.4. アキシチニブの PK に対するアベルマブの影響

本試験では，アキシチニブの PK に対するアベルマブの影響のみを評価した。アベルマブとの併用投与開始前の 7 日間の導入期にアキシチニブを単剤投与し，アキシチニブ単剤投与時の PK を評価した。

投与量で補正したアキシチニブの AUC_{last}，AUC_{tau} および C_{max} 値の，単独投与時に対する併用投与時の幾何平均比は 0.77～0.91 の範囲であり，90% CI は 1 を含んでいた（Table 3）。このことからアベルマブ併用時のアキシチニブの曝露量は，アキシチニブ単剤与後の曝露量と類似していることが確認された。

Table 3. MSB0010718C, AG-013736, Protocol B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Effect of Avelumab on Axitinib Pharmacokinetics Parameters (Dose-Normalized AUC_{tau} and C_{max}) - Axitinib PK Parameter Analysis Set

	AUC_{last} (ng*hr/mL/mg) N=13	AUC_{tau} (ng*hr/mL/mg) N=13	C_{max} (ng/mL/mg) N=14
Lead-in Day 7			
n	13	13	14
Geometric Mean	18.972	22.625	4.6437
Geometric CV (%)	179	206	178
Geometric 95% CI	(9.202, 39.119)	(10.398, 49.233)	(2.3313, 9.2500)
Cycle 4 Day 1			
n	13	13	14
Geometric Mean	17.171	20.684	3.5678
Geometric CV (%)	175	174	262
Geometric 95% CI	(8.391, 35.139)	(10.147, 42.165)	(1.5572, 8.1743)
Lead-in Day 7 vs Cycle 4 Day 1			
n	13	13	14
Geometric Mean Ratio	0.905	0.914	0.7683
Geometric 90% CI	(0.605, 1.354)	(0.608, 1.375)	(0.5228, 1.1290)

Lead-in day 7 is the denominator used to calculate geometric mean ratio.
Only for subjects who have data for both Axitinib Lead-in and Cycle 4 Day 1.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18MAY2018 (00:16) Source Data: ADPP Output
File: ./B9991002_CSR/B9991002_BDR/adpp_effect_s002 Date of Generation: 10OCT2018 (10:32)
Table 14.4.4.4 is for Pfizer internal use.

2.1.5. 薬力学

MCC の承認申請以降に，PD に関する新たな所見は得られていない。

2.1.6. 免疫原性

免疫原性が PK，安全性および有効性に及ぼす影響に関する詳細は 4.1 項に示す。

2018 年 4 月 3 日のデータカットオフ日までに採取した試料についてアベルマブの ADA に関するデータを要約した。

ADA の発現頻度を 4.1.3 項の Table 10 に示す。試験治療によって ADA が発現した 9 例のうち，ADA が発現するまでの期間の中央値は 4.14 週であった（範囲：2.14, 14.29 週）。試験治療による ADA 反応が 9 例（17.6%）で報告され，約半数は持続的 ADA 反応を示し［4 例（7.8%）］，残りは一過性の反応であった［5 例（9.8%）］。ベースライン時に ADA 陽性であった 2 例（3.9%）のうち，試験治療によって ADA 抗体価の上昇が報告された患者はいなかった。

2.2. B9991003：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またはスニチニブ単独投与のいずれかの投与を受ける患者を対象とした第 3 相，多国籍，多施設共同，無作為化（1：1），非盲検，2 群間並行試験

2.2.1. 試験デザイン

現在実施中であるこの検証的試験は，第 3 相，多国籍，多施設共同，無作為化，非盲検，2 群間並行試験であり，未治療の aRCC 患者をアベルマブ＋アキシチニブ併用群またはスニチニブ群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。

- アベルマブ 10 mg/kg IV Q2W + アキシチニブ 5 mg PO BID
- スニチニブ 50 mg PO 1 日 1 回（QD）を 4/2 スケジュール（4 週間投与後 2 週間休薬）

この試験での PK 評価の目的は，アキシチニブ併用投与時のアベルマブの popPK 解析の実施と免疫原性の評価であった。

Eastern Cooperative Oncology Group のパフォーマンスステータス（ECOG PS）（0 対 1）および地域（米国，カナダ／西欧，その他の国と地域）で患者を層別化した。投与群間のクロスオーバーは認めなかった。

固形癌の効果判定基準 1.1 版（RECIST v. 1.1）に従った盲検下での BICR による評価で疾患進行，患者の同意撤回，追跡不能，許容できない毒性または治験依頼者による試験終了のいずれかが確認されるまで治験薬の投与を継続した。アベルマブとアキシチニブの併用群においては，疾患進行以外の理由でアベルマブまたはアキシチニブのいずれかの治験薬投与を中止した場合，もう一方の薬剤による単剤投与を継続することができることとした。

2.2.2. 方法

本試験では，アベルマブの PK および ADA 評価用血清試料とアキシチニブの PK 評価用血漿試料を採取した。アベルマブおよびアキシチニブの C_{trough} を評価し，アキシチニブについては C_{max} も評価した。それぞれの PK パラメータについて記述的に要約し，アベルマブおよびアキシチニブの C_{trough} については用量，サイクルおよび試験日別の箱ひげ図を示した。

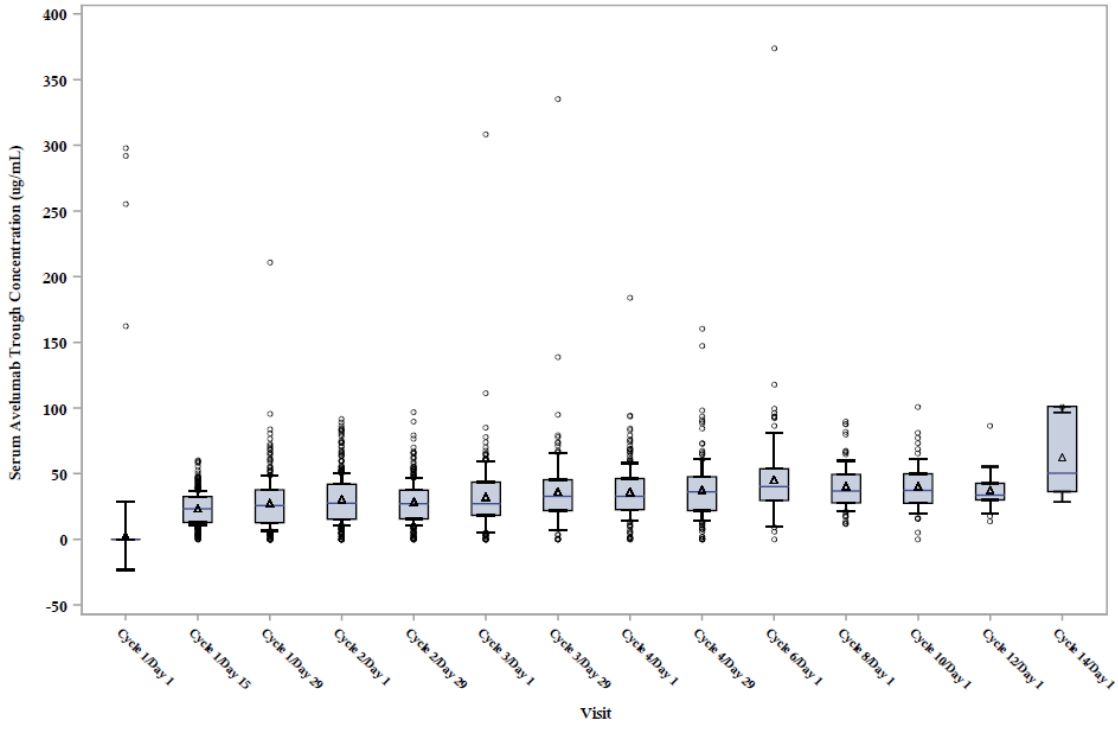
PK 濃度解析対象集団には，投与後のアベルマブまたはアキシチニブ濃度が 1 回以上，LLQ を上回った患者を含めた。バリデーション済みの分析法を用いて，アベルマブおよびアキシチニブの PK 評価用血液試料を測定した。アベルマブの PK および ADA 評価用試料は Table 1 に示す時点で採取した。アベルマブの PK および ADA 用試料は，IV 投与前および治験実施計画書の治験実施スケジュールに規定した時点で採取した。

2.2.3. 薬物動態

2.2.3.1. アベルマブの PK

アベルマブの血清中 C_{trough} を 14 日間ごとに測定した結果，サイクル 2 での 3 回目の IV 投与後に定常状態に到達していることが確認された（Figure 4）。

Figure 4. Serum Trough Concentration for Avelumab by Cycle and Day--Avelumab PK Concentration Analysis Set



Source: B9991003 CSR Figure 14.4.3.1 (pk_plot).
Symbol in the box interior = Mean. The horizontal Line in the box interior = Median. Upper and lower box lines = 3rd Quartile and 1st Quartile, respectively. End of vertical lines = 1 SD above and below the mean.
Symbols outside the box = measurements outside 1 SD from the mean.
For C1D1 and C2D1, if 0 H is taken > 12 hours prior to the start of avelumab infusion, C_{trough} is considered as missing.
For C1D15, C1D29, C2D29 and ≥ Cycle 3, if 0 H is taken > 2 hours prior to the start of avelumab infusion, C_{trough} is considered as missing.
If 0 H reported time is missing, then C_{trough} is considered as missing.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21SEP2018 (16:08) Source Data: ADPC Output
File: ./B9991003/B9991003_PK/pk_plot Date of Generation: 25SEP2018 (14:42).

規定来院日別の経時的な血清中アベルマブ濃度を Table 4 に示す。平均血清中アベルマブ濃度は，サイクル 1 の第 15 日（23.48 µg/mL）から，サイクル 14（62.50 µg/mL）まで経時的に上昇する傾向を示した。中央値（最小値～最大値）も同様にサイクル 1 第 15 日の 23.25 µg/mL（0～60.30 µg/mL）からサイクル 14 の 50.20 µg/mL（36.30～101.00 µg/mL）まで上昇した。しかし，サイクル 1 の第 15 日以降の C_{trough} の平均値の変動の範囲は 48%～84%であり，経時的な濃度分布は重複していた。経時的に被験者数が減少しているため，この C_{trough} の経時的な変化についての解釈には限界がある。このような経時的な CL の変化は，これまでに報告されている類似する他の mAb で報告されている変化と一致しており，アベルマブを投与された MCC 患者集団においても認められている（Li et al 2017）。経時的な曝露の変化の詳細については 3.1 項の popPK 解析の項に記載している。

Table 4. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Serum Avelumab Concentration (ug/mL) versus Time Summary by Visit – Avelumab PK Concentration Analysis Set Treatment Group: Avelumab + Axitinib

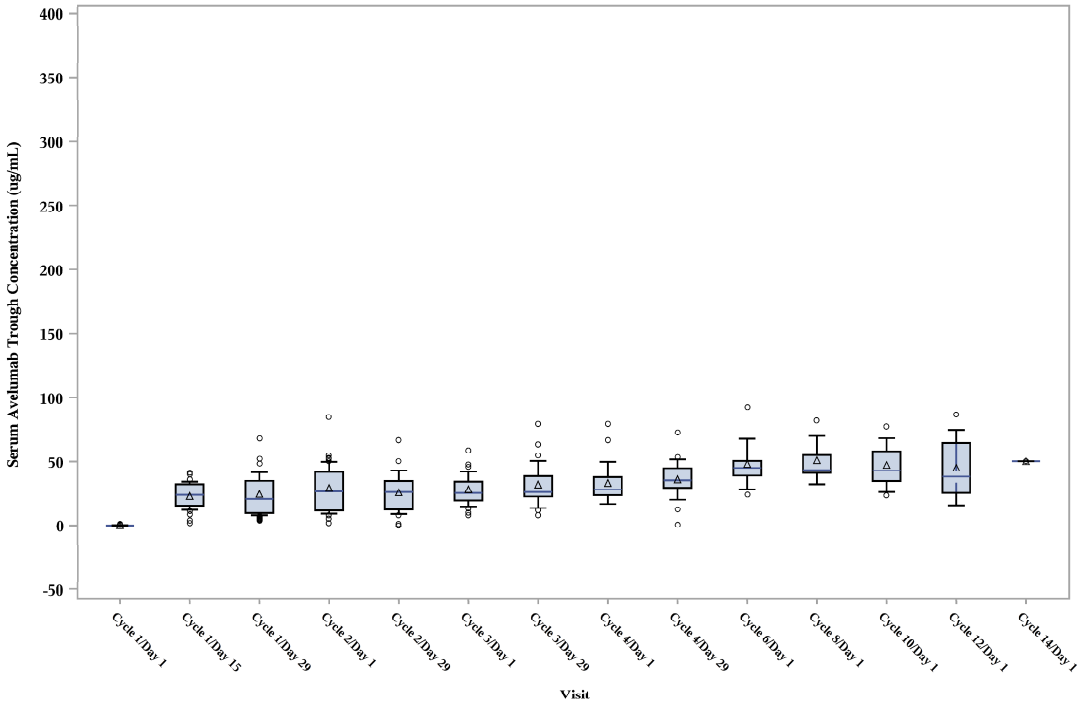
Visit	Planned Time Post Dose	N	NALQ	Mean	SD	CV(%)	Median	Min	Max	Geometric Mean	Geometric Mean CV (%)
CYCLE1/DAY1	0H	390	21	2.7245	26.0071	955	0.0000	0.0000	298.000	4.2177	1232
CYCLE1/DAY15	0H	268	265	23.4829	13.0552	56	23.2500	0.0000	60.3000	18.8609	99
CYCLE1/DAY29	0H	270	259	27.6276	21.0376	76	25.8000	0.0000	211.000	22.1834	96
CYCLE2/DAY1	0H	312	301	30.4690	19.8428	65	27.5500	0.0000	91.4000	24.8930	93
CYCLE2/DAY29	0H	214	209	28.6067	17.8576	62	27.1000	0.0000	97.1000	22.4832	113
CYCLE3/DAY1	0H	202	195	32.2831	27.0241	84	27.1500	0.0000	308.000	26.0433	98
CYCLE3/DAY29	0H	181	177	36.2142	29.5682	82	32.6000	0.0000	335.000	30.1316	82
CYCLE4/DAY1	0H	184	182	35.9863	21.9041	61	32.7500	0.0000	184.000	29.2353	98
CYCLE4/DAY29	0H	159	155	37.3557	23.4982	63	36.0000	0.0000	160.000	31.3842	86
CYCLE6/DAY1	0H	130	129	45.3726	35.7676	79	40.2500	0.0000	374.000	39.1056	58
CYCLE8/DAY1	0H	62	62	40.4242	19.2720	48	36.8500	11.4000	89.4000	36.0697	53
CYCLE10/DAY1	0H	41	40	40.2259	20.9412	52	37.2000	0.0000	101.000	36.2541	60
CYCLE12/DAY1	0H	13	13	37.3615	17.8572	48	33.5000	13.7000	86.4000	33.9635	48
CYCLE14/DAY1	0H	3	3	62.5000	34.0586	54	50.2000	36.3000	101.000	56.8823	56

'N' = Number of observations (non-missing concentrations).
'NALQ' = Number of observations Above Lower limit of Quantification. Summary statistics are not presented if NALQ = 0.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
The lower limit of quantification is 0.2 ug/mL.
Unplanned readings have been excluded from the presentation.
For Geometric Means analysis on the log scale, '0' values are not included in geometric mean and geometric mean CV (%) calculation.
For C1D1 and C2D1, if 0 H is taken > 12 hours prior to the start of avelumab infusion, C_{trough} is considered as missing.
For C1D15, C1D29, C2D29 and ≥ cycle 3, if 0 H is taken > 2 hours prior to the start of avelumab infusion, C_{trough} is considered as missing.
If 0 H reported time is missing, then C_{trough} is considered as missing.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21SEP2018 (16:08) Output File: ./B9991003/B9991003_PK/adpc_s101a Date of Generation: 25SEP2018 (13:05)
Table 14.4.3.1 is for Pfizer internal use.

日本人および外国人での規定来院日別の経時的な血清中アベルマブの C_{trough} の箱ひげ図を Figure 5（日本人）および Figure 6（外国人）に，要約表を Table 5（日本人）および Table 6（外国人）に示す。全試験期間を通して，C_{trough} の中央値は日本人（20.70～50.20 μg/mL）と外国人（23.15～

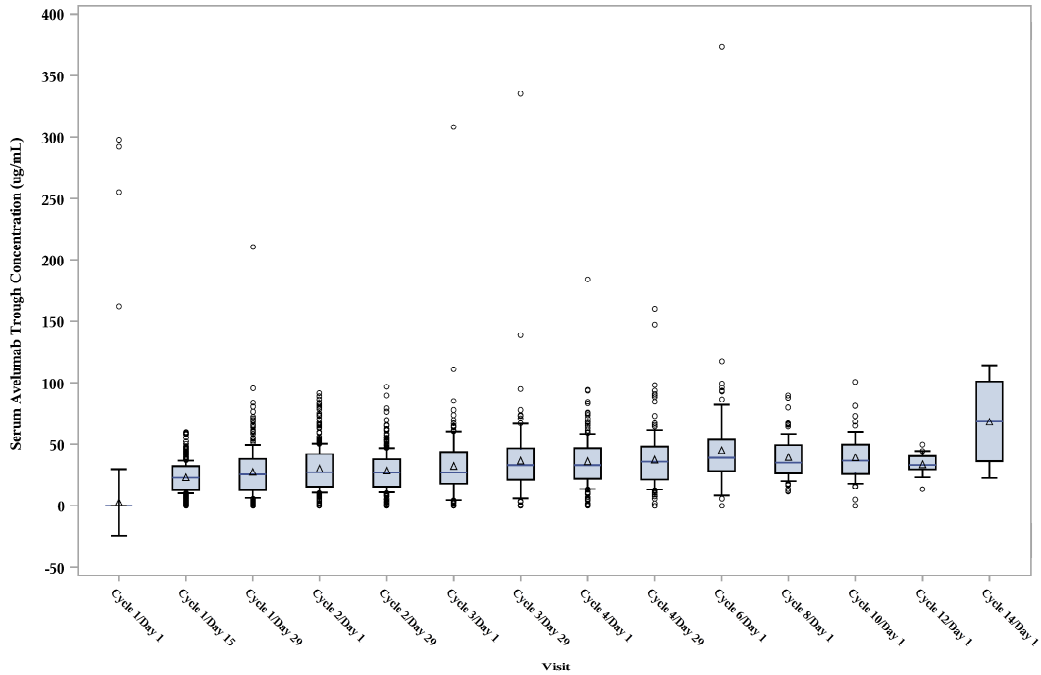
68.65 μg/mL）で同様であり，日本人の個々の値は外国人の分布と重なっていた。アキシチニブ併用時のアベルマブの PK は日本人と外国人で類似していると考えられる。

Figure 5. Serum Trough Concentration for Avelumab by Cycle and Day--Avelumab PK Concentration Analysis Set (Japanese)



Symbol in the box interior = Mean. The horizontal Line in the box interior = Median. Upper and lower box lines = 3rd Quartile and 1st Quartile, respectively. End of vertical lines = 1 SD above and below the mean.
Symbols outside the box = measurements outside 1 SD from the mean.
For C1D1 and C2D1, if 0 H is taken > 12 hours prior to the start of avelumab infusion, C_{trough} is considered as missing.
For C1D15, C1D29, C2D29 and ≥ Cycle 3, if 0 H is taken > 2 hours prior to the start of avelumab infusion, C_{trough} is considered as missing.
If 0 H reported time is missing, then C_{trough} is considered as missing.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23OCT2018 (10:41) Source Data: ADPC Output File: ./ctd6_rcc/B9991003_PK/pk_plot Date of Generation: 29OCT2018 (16:28).

Figure 6. Serum Trough Concentration for Avelumab by Cycle and Day--Avelumab PK Concentration Analysis Set (Non-Japanese)



Symbol in the box interior = Mean. The horizontal Line in the box interior = Median. Upper and lower box lines = 3rd Quartile and 1st Quartile, respectively. End of vertical lines = 1 SD above and below the mean.
Symbols outside the box = measurements outside 1 SD from the mean.
For C1D1 and C2D1, if 0 H is taken > 12 hours prior to the start of avelumab infusion, C_{trough} is considered as missing.
For C1D15, C1D29, C2D29 and ≥ Cycle 3, if 0 H is taken > 2 hours prior to the start of avelumab infusion, C_{trough} is considered as missing.
If 0 H reported time is missing, then C_{trough} is considered as missing.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23OCT2018 (11:06) Source Data: ADPC Output File: ./ctd6_rcc/B9991003_PK_nj/pk_plot Date of Generation: 29OCT2018 (16:53).

Table 5. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Serum Avelumab Concentration (ug/mL) versus Time Summary by Visit – Avelumab PK Concentration Analysis Set (Japanese) Treatment Group: Avelumab + Axitinib

Visit	Planned Time Post Dose	N	NALQ	Mean	SD	CV(%)	Median	Min	Max	Geometric Mean	Geometric Mean CV (%)
CYCLE1/DAY1	0H	31	4	0.0869	0.24800	285	0.0000	0.0000	1.0300	0.6167	55
CYCLE1/DAY15	0H	24	24	23.0688	11.1642	48	24.0500	1.7300	41.0000	19.0657	88
CYCLE1/DAY29	0H	25	25	24.6012	16.8701	69	20.7000	4.0600	68.2000	18.5044	101
CYCLE2/DAY1	0H	22	22	29.3605	20.4235	70	26.6000	1.8900	84.2000	21.7110	113
CYCLE2/DAY29	0H	19	18	25.8142	17.0851	66	26.2000	0.0000	66.8000	20.8251	119
CYCLE3/DAY1	0H	17	17	28.3376	13.6207	48	25.5000	8.0400	58.6000	25.0601	58
CYCLE3/DAY29	0H	17	17	32.0147	18.6092	58	26.1000	7.9500	78.9000	27.4549	64
CYCLE4/DAY1	0H	17	17	33.1882	16.5798	50	28.2000	16.7000	79.2000	30.3284	43
CYCLE4/DAY29	0H	17	17	35.9371	15.8528	44	35.3000	0.3300	72.3000	27.1876	179
CYCLE6/DAY1	0H	9	9	48.0667	19.7074	41	44.9000	24.2000	92.5000	45.0071	39
CYCLE8/DAY1	0H	5	5	51.0600	18.7721	37	43.1000	34.3000	81.8000	48.6673	35
CYCLE10/DAY1	0H	5	5	47.1400	20.9266	44	42.6000	23.3000	76.9000	43.4099	49
CYCLE12/DAY1	0H	4	4	45.0000	29.4857	66	38.0500	17.5000	86.4000	38.3267	74
CYCLE14/DAY1	0H	1	1	50.2000	-	-	50.2000	50.2000	50.2000	50.2000	-

'N' = Number of observations (non-missing concentrations).
'NALQ' = Number of observations Above Lower limit of Quantification. Summary statistics are not presented if NALQ = 0.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
The lower limit of quantification is 0.2 ug/mL.
Unplanned readings have been excluded from the presentation.
For Geometric Means analysis on the log scale, '0' values are not included in geometric mean and geometric mean CV (%) calculation.
For C1D1 and C2D1, if 0 H is taken > 12 hours prior to the start of avelumab infusion, C_{trough} is considered as missing.
For C1D15, C1D29, C2D29 and ≥ cycle 3, if 0 H is taken > 2 hours prior to the start of avelumab infusion, C_{trough} is considered as missing.
If 0 H reported time is missing, then C_{trough} is considered as missing.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23OCT2018 (10:41) Output File: ./ctd6_rcc/B9991003_PK/adpc_s101a Date of Generation: 29OCT2018 (16:21)

Table 6. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Serum Avelumab Concentration (ug/mL) versus Time Summary by Visit – Avelumab PK Concentration Analysis Set (Non-Japanese) Treatment Group: Avelumab + Axitinib

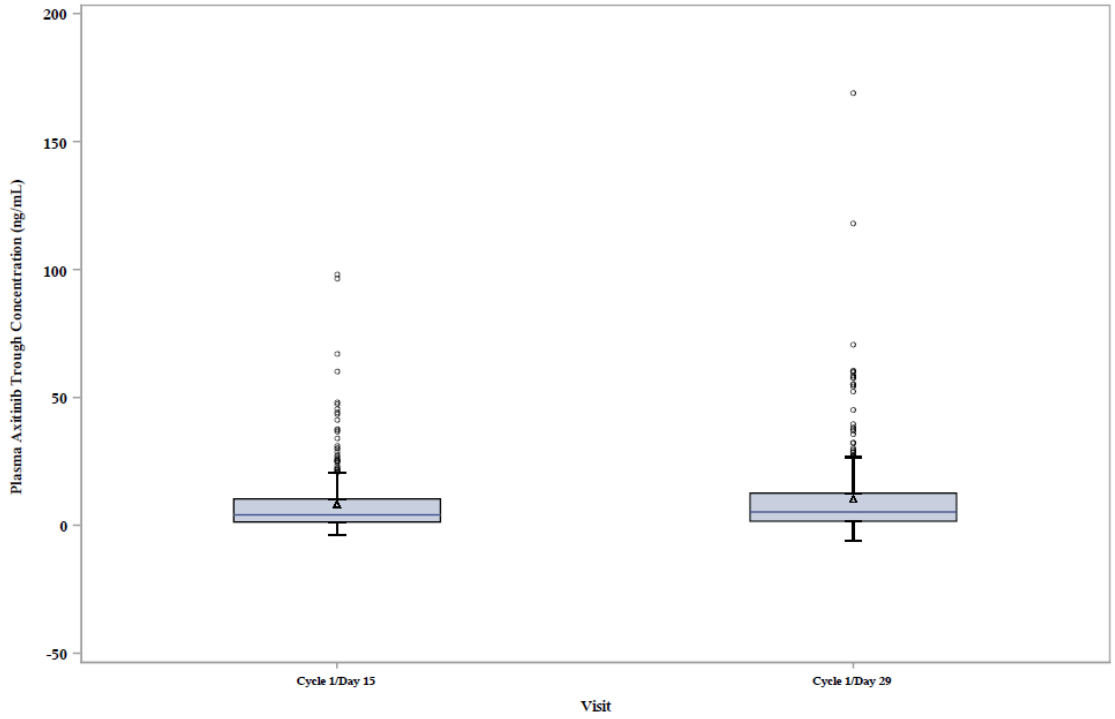
Visit	Planned Time Post Dose	N	NALQ	Mean	SD	CV(%)	Median	Min	Max	Geometric Mean	Geometric Mean CV (%)
CYCLE1/DAY1	0H	359	17	2.9522	27.0976	918	0.0000	0.0000	298.000	6.6306	1274
CYCLE1/DAY15	0H	244	241	23.5236	13.2460	56	23.1500	0.0000	60.3000	18.8406	100
CYCLE1/DAY29	0H	245	234	27.9364	21.4219	77	25.9000	0.0000	211.000	22.6173	96
CYCLE2/DAY1	0H	290	279	30.5531	19.8318	65	27.6000	0.0000	91.4000	25.1630	91
CYCLE2/DAY29	0H	195	191	28.8787	17.9500	62	27.2000	0.0000	97.1000	22.6462	113
CYCLE3/DAY1	0H	185	178	32.6457	27.9298	86	27.2000	0.0000	308.000	26.1392	101
CYCLE3/DAY29	0H	164	160	36.6495	30.4867	83	33.3000	0.0000	335.000	30.4309	84
CYCLE4/DAY1	0H	167	165	36.2712	22.3952	62	33.2000	0.0000	184.000	29.1249	103
CYCLE4/DAY29	0H	142	138	37.5256	24.2889	65	36.0000	0.0000	160.000	31.9441	76
CYCLE6/DAY1	0H	121	120	45.1722	36.7259	81	39.0000	0.0000	374.000	38.6955	60
CYCLE8/DAY1	0H	57	57	39.4912	19.1942	49	35.2000	11.4000	89.4000	35.1343	53
CYCLE10/DAY1	0H	36	35	39.2656	21.0560	54	36.7500	0.0000	101.000	35.3330	61
CYCLE12/DAY1	0H	9	9	33.9667	10.4954	31	33.4000	13.7000	49.8000	32.1873	39
CYCLE14/DAY1	0H	2	2	68.6500	45.7498	67	68.6500	36.3000	101.000	60.5500	83

'N' = Number of observations (non-missing concentrations).
'NALQ' = Number of observations Above Lower limit of Quantification. Summary statistics are not presented if NALQ = 0.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
The lower limit of quantification is 0.2 ug/mL.
Unplanned readings have been excluded from the presentation.
For Geometric Means analysis on the log scale, '0' values are not included in geometric mean and geometric mean CV (%) calculation.
For C1D1 and C2D1, if 0 H is taken > 12 hours prior to the start of avelumab infusion, C_{trough} is considered as missing.
For C1D15, C1D29, C2D29 and ≥ cycle 3, if 0 H is taken > 2 hours prior to the start of avelumab infusion, C_{trough} is considered as missing.
If 0 H reported time is missing, then C_{trough} is considered as missing.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23OCT2018 (11:06) Output File: ./ctd6_rcc/B9991003_PK_nj/adpc_s101a Date of Generation: 29OCT2018 (16:49)

2.2.3.2. アキシチニブの PK

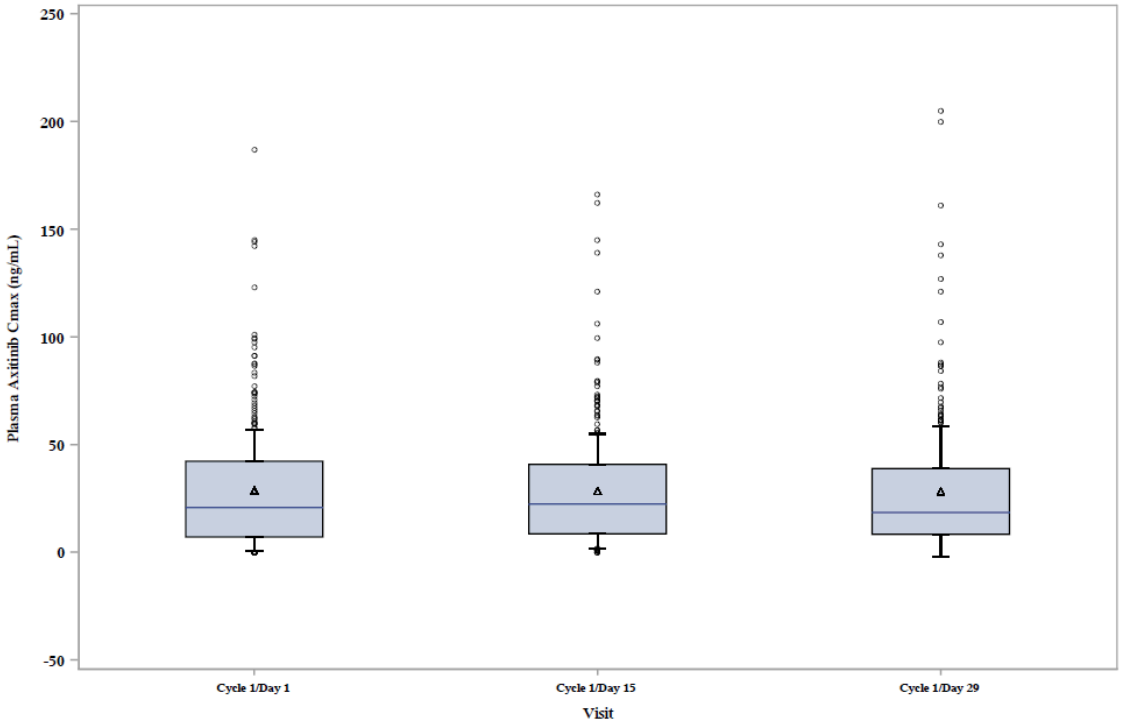
アベルマブ併用時のサイクル 1 の第 15 日および第 29 日のアキシチニブの血漿中 C_{trough} の平均値および中央値に変化は認められなかった（Figure 7）。同様に，アベルマブ併用時のサイクル 1 の第 1 日，15 日および第 29 日のアキシチニブの血漿中 C_{max}（投与後 2 時間）濃度の平均値および中央値にも変化は認められなかった（Figure 8）。このように，アキシチニブの曝露量にサイクル 1 の第 1 日から 15 日のアベルマブの併用投与の影響は認められなかった。

Figure 7. Axitinib C_{trough} versus Time Summary by Visit--Axitinib PK Concentration Analysis Set



Source: B9991003 CSR Figure 14.4.3.2 (pk_plot2).
Symbol in the box interior = Mean. The horizontal Line in the box interior = Median. Upper and lower box lines = 3rd Quartile and 1st Quartile, respectively. End of vertical lines = 1 SD above and below the mean.
Symbols outside the box = measurements outside 1 SD from the mean.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21SEP2018 (16:08) Source Data: ADPC Output
File: ./B9991003/B9991003_PK/pk_plot2 Date of Generation: 25SEP2018 (14:50).

Figure 8. Axitinib C_{max} versus Time Summary by Visit--Axitinib PK Concentration Analysis Set



Source: B9991003 CSR Figure 14.4.3.3 (pk_plot3).
Symbol in the box interior = Mean. The horizontal Line in the box interior = Median. Upper and lower box lines = 3rd Quartile and 1st Quartile, respectively. End of vertical lines = 1 SD above and below the mean.
Symbols outside the box = measurements outside 1 SD from the mean.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21SEP2018 (16:08) Source Data: ADPC Output
File: ./B9991003/B9991003_PK/pk_plot3 Date of Generation: 25SEP2018 (14:53).

規定来院日別の経時的な血漿中アキシチニブ濃度を Table 7 に示す。アキシチニブの C_{trough} および C_{max} のばらつきは大きく（測定期間を通じた CV%の範囲は 160%～184%），これは単剤投与時と同様であった（Garrett et al 2014）（Tortorici et al 2014）。

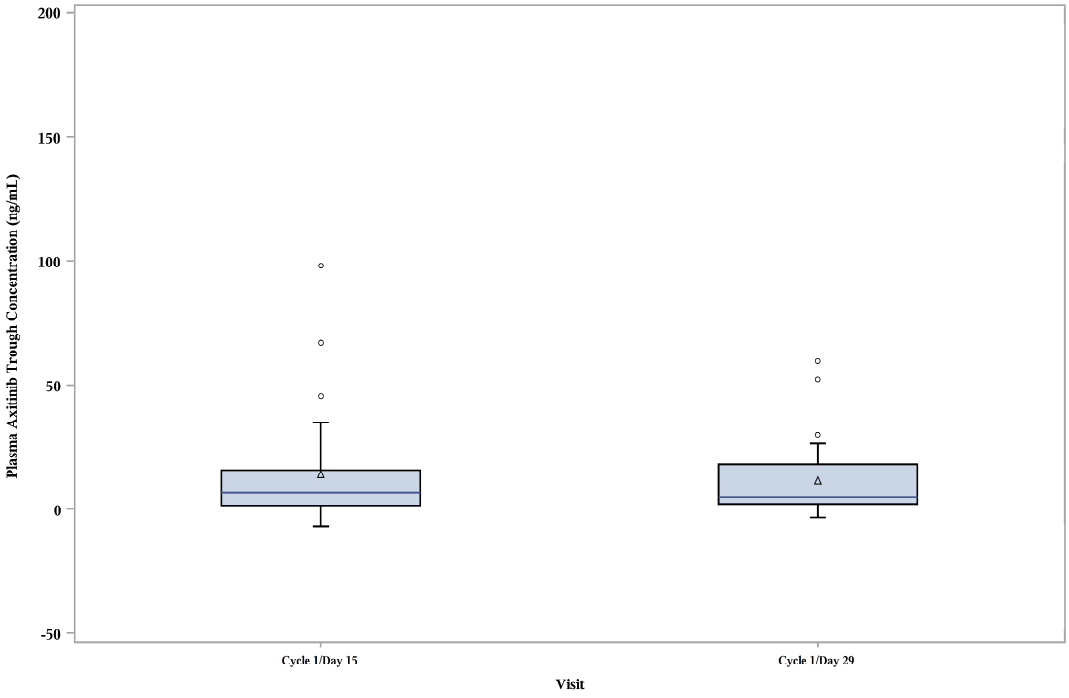
Table 7. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Plasma Axitinib Concentration (ng/mL) versus Time Summary by Visit - Axitinib PK Concentration Analysis Set Treatment Group: Avelumab + Axitinib

Visit	Planned Time Post Dose	N	NALQ	Mean	SD	CV(%)	Median	Min	Max	Geometric Mean	Geometric Mean CV (%)
CYCLE1/DAY1	2H	326	304	28.2523	28.0169	99	20.6500	0.0000	187.000	17.7787	184
CYCLE1/DAY15	0H	342	301	8.4684	12.3967	146	4.1550	0.0000	98.1000	5.0785	168
	2H	309	306	28.4382	26.4159	93	22.4000	0.0000	166.000	17.7143	160
CYCLE1/DAY29	0H	333	292	10.5328	16.4603	156	5.3200	0.0000	169.000	6.2875	169
	2H	296	292	28.7048	29.8779	104	19.3500	0.0000	205.000	16.9736	175

'N' = Number of observations (non-missing concentrations).
'NALQ' = Number of observations Above Lower limit of Quantification. Summary statistics are not presented if NALQ = 0.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
The lower limit of quantification is 0.5 ng/mL.
Unplanned readings have been excluded from the presentation.
For Geometric Means analysis on the log scale, '0' values are not included in geometric mean and geometric mean CV (%) calculation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21SEP2018 (16:08) Output File: ./B9991003/B9991003_PK/adpc_s101 Date of Generation: 25SEP2018 (14:52)
Table 14.4.3.2 is for Pfizer internal use.

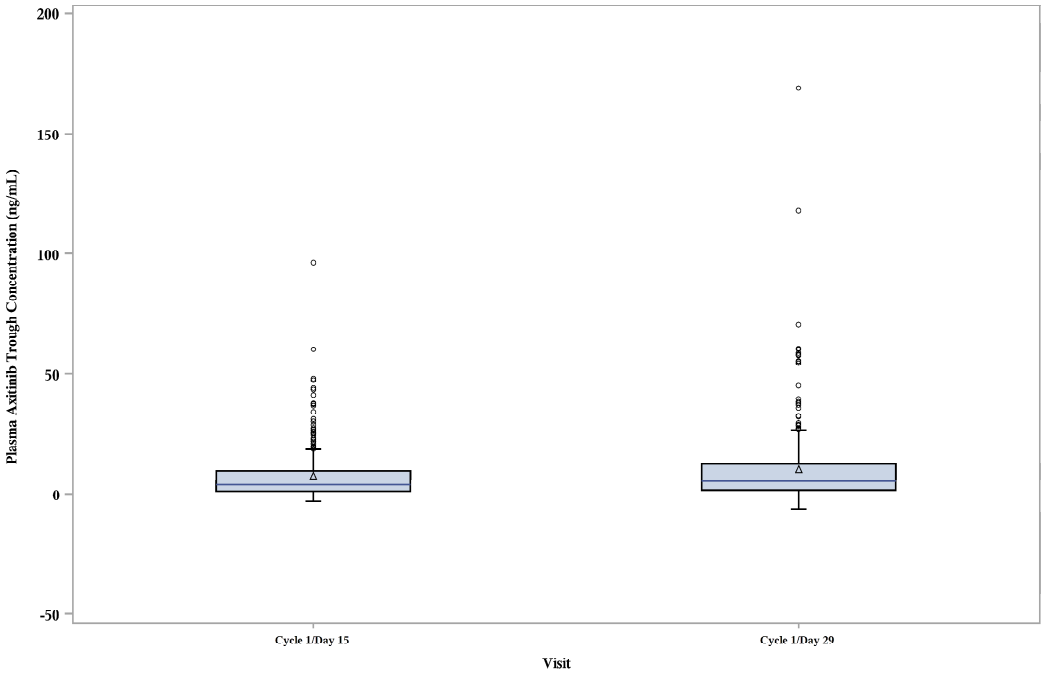
日本人および外国人での血漿中アキシチニブの C_{trough} および C_{max} の箱ひげ図を Figure 9（日本人）と Figure 10（外国人），および Figure 11（日本人）と Figure 12（外国人）に示す。また，規定来院日別の経時的な血漿中アキシチニブ濃度をそれぞれ Table 8（日本人）および Table 9（外国人）に示す。血漿中アキシチニブの C_{trough} および C_{max} の中央値は，日本人（C_{trough}：4.96～9.27 ng/mL，C_{max}：44.30～49.55 ng/mL）で外国人（C_{trough}：3.96～5.39 ng/mL，C_{max}：17.35～19.70 ng/mL）よりも高値を示す傾向にあったが，日本人，外国人ともばらつきは大きく（CV%の範囲は日本人で146%～262%，外国人で 153%～176%），日本人の個々の値の分布範囲（最小値～最大値，C_{trough}：0～98.10 ng/mL，C_{max}：0.66～200.00 ng/mL）は外国人の分布範囲（最小値～最大値，C_{trough}：0～169.00 ng/mL，C_{max}：0～205.00 ng/mL）に含まれていた。アベルマブ併用時のアキシチニブの PK は日本人と外国人で大きく異ならないと考えられる。

Figure 9. Axitinib C_{trough} versus Time Summary by Visit--Axitinib PK Concentration Analysis Set (Japanese)



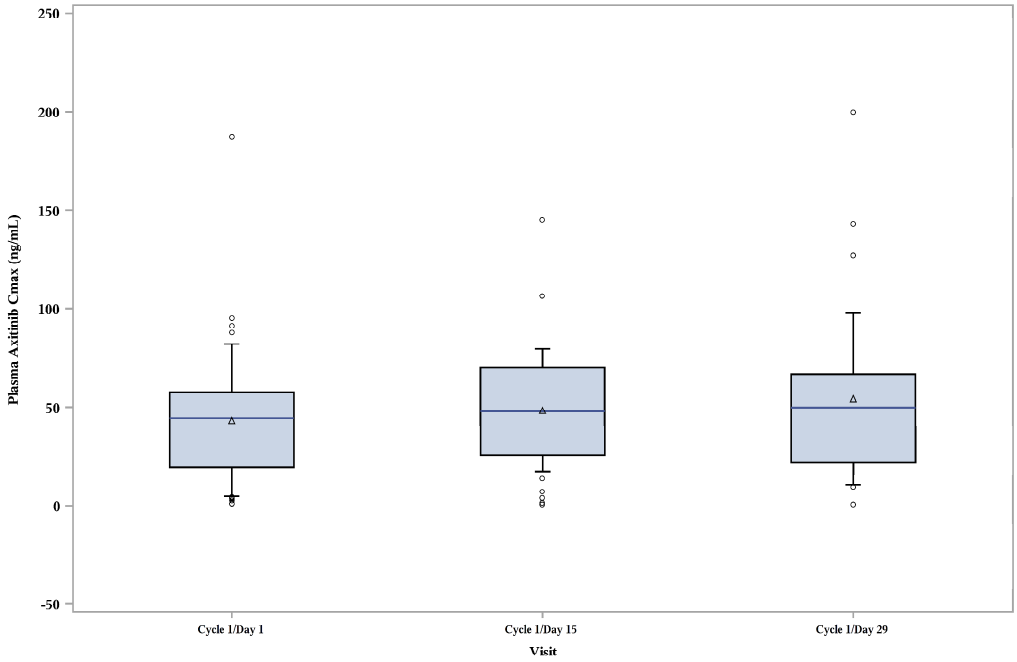
Symbol in the box interior = Mean. The horizontal Line in the box interior = Median. Upper and lower box lines = 3rd Quartile and 1st Quartile, respectively. End of vertical lines = 1 SD above and below the mean.
Symbols outside the box = measurements outside 1 SD from the mean.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23OCT2018 (10:41) Source Data: ADPC Output File: ./ctd6_rcc/B9991003_PK/pk_plot2 Date of Generation: 29OCT2018 (16:32).

Figure 10. Axitinib C_{trough} versus Time Summary by Visit--Axitinib PK Concentration Analysis Set (Non-Japanese)



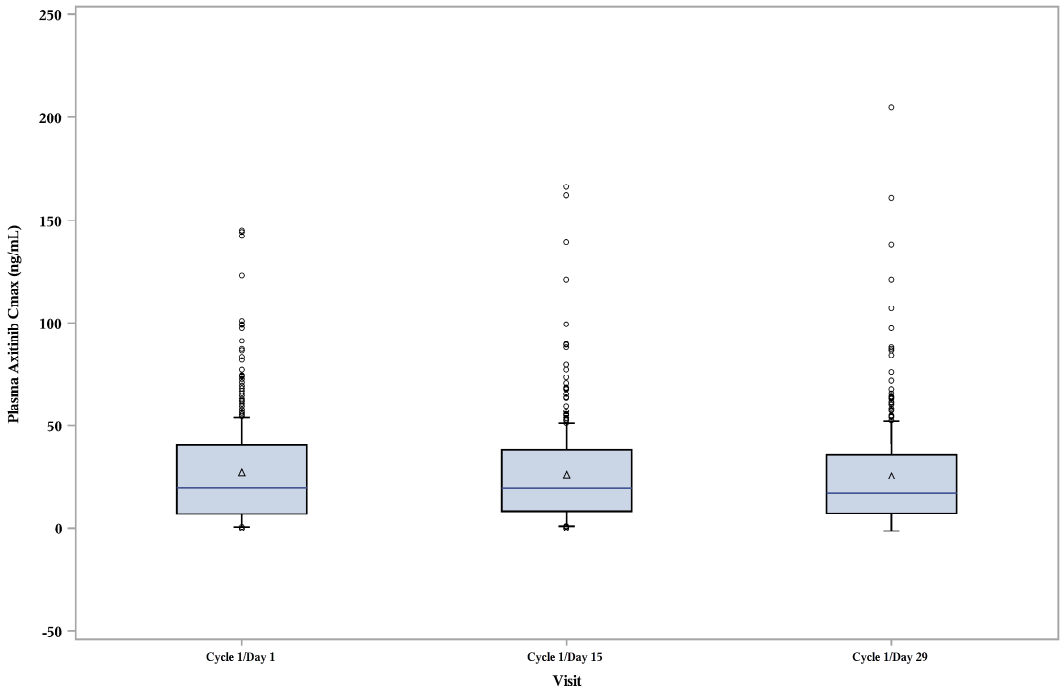
Symbol in the box interior = Mean. The horizontal Line in the box interior = Median. Upper and lower box lines = 3rd Quartile and 1st Quartile, respectively. End of vertical lines = 1 SD above and below the mean.
Symbols outside the box = measurements outside 1 SD from the mean.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23OCT2018 (11:06) Source Data: ADPC Output
File: ./ctd6_rcc/B9991003_PK_nj/pk_plot2 Date of Generation: 29OCT2018 (16:57).

Figure 11. Axitinib C_{max} versus Time Summary by Visit--Axitinib PK Concentration Analysis Set (Japanese)



Symbol in the box interior = Mean. The horizontal Line in the box interior = Median. Upper and lower box lines = 3rd Quartile and 1st Quartile, respectively. End of vertical lines = 1 SD above and below the mean.
Symbols outside the box = measurements outside 1 SD from the mean.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23OCT2018 (10:41) Source Data: ADPC Output
File: ./ctd6_rcc/B9991003_PK/pk_plot3 Date of Generation: 29OCT2018 (16:36).

Figure 12. Axitinib C_{max} versus Time Summary by Visit--Axitinib PK Concentration Analysis Set (Non-Japanese)



Symbol in the box interior = Mean. The horizontal Line in the box interior = Median. Upper and lower box lines = 3rd Quartile and 1st Quartile, respectively. End of vertical lines = 1 SD above and below the mean.
Symbols outside the box = measurements outside 1 SD from the mean.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23OCT2018 (11:06) Source Data: ADPC Output
File: ./ctd6_rcc/B9991003_PK_nj/pk_plot3 Date of Generation: 29OCT2018 (16:59).

Table 8. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Plasma Axitinib Concentration (ng/mL) versus Time Summary by Visit - Axitinib PK Concentration Analysis Set (Japanese) Treatment Group: Avelumab + Axitinib

Visit	Planned Time Post Dose	N	NALQ	Mean	SD	CV(%)	Median	Min	Max	Geometric Mean	Geometric Mean CV (%)
CYCLE1/DAY1	2H	32	32	43.0074	37.4825	87	44.3000	0.8480	187.000	23.5929	262
CYCLE1/DAY15	0H	33	32	15.3197	21.6165	141	9.2700	0.0000	98.1000	7.0421	235
	2H	33	33	48.4852	30.0290	62	48.7000	0.6600	145.000	33.6939	172
CYCLE1/DAY29	0H	31	29	12.2732	15.2741	124	4.9600	0.0000	59.9000	6.2985	219
	2H	30	30	52.8157	43.3436	82	49.5500	0.8110	200.000	35.9183	146

'N' = Number of observations (non-missing concentrations).
'NALQ' = Number of observations Above Lower limit of Quantification. Summary statistics are not presented if NALQ = 0.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
The lower limit of quantification is 0.5 ng/mL.
Unplanned readings have been excluded from the presentation.
For Geometric Means analysis on the log scale, '0' values are not included in geometric mean and geometric mean CV (%) calculation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23OCT2018 (10:41) Output File: ./ctd6_rcc/ B9991003_PK/adpc_s101 Date of Generation: 29OCT2018 (16:24)

Table 9. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Plasma Axitinib Concentration (ng/mL) versus Time Summary by Visit - Axitinib PK Concentration Analysis Set (Non-Japanese) Treatment Group: Avelumab + Axitinib

Visit	Planned Time Post Dose	N	NALQ	Mean	SD	CV(%)	Median	Min	Max	Geometric Mean	Geometric Mean CV (%)
CYCLE1/DAY1	2H	294	272	26.6463	26.3754	99	19.1000	0.0000	145.000	17.1966	176
CYCLE1/DAY15	0H	309	269	7.7367	10.7717	139	3.9600	0.0000	96.4000	4.8848	160
	2H	276	273	26.0413	24.9523	96	19.7000	0.0000	166.000	16.3897	153
CYCLE1/DAY29	0H	302	263	10.3542	16.5907	160	5.3900	0.0000	169.000	6.2862	164
	2H	266	262	25.9856	26.7381	103	17.3500	0.0000	205.000	15.5775	171

'N' = Number of observations (non-missing concentrations).
'NALQ' = Number of observations Above Lower limit of Quantification. Summary statistics are not presented if NALQ = 0.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
The lower limit of quantification is 0.5 ng/mL.
Unplanned readings have been excluded from the presentation.
For Geometric Means analysis on the log scale, '0' values are not included in geometric mean and geometric mean CV (%) calculation.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23OCT2018 (11:06) Output File: ./ctd6_rcc/ B9991003_PK_nj/adpc_s101 Date of Generation: 29OCT2018 (16:46)

2.2.4. 薬力学

MCC の承認申請以降に，PD に関する新たな所見は得られていない。

2.2.5. 免疫原性

免疫原性が PK，安全性および有効性に及ぼす影響に関する詳細は 4.1 項に示す。

試験治療による ADA 発現は 57 例（14.2%）に認められ，約半数は ADA 反応が持続し［30 例（7.5%）］，残りは一過性であった［26 例（6.5%）］。ベースライン時に ADA 陽性であった患者のうち［12 例（2.9%）］，1 例（0.3%）は試験治療によって ADA 抗体価が上昇した（4.1.3 項）。試験治療により ADA が発現した 57 例では，ADA が発現するまでの期間の中央値は 10.14 週であった（範囲：0.14, 50.00 週）。

試験治療により ADA が発現した患者の ADA の持続期間の Kaplan-Meier プロットは CSR に含まれている（B9991003 CSR Figure 14.4.9.1.1）。ADA の持続期間の中央値は 5.1 週であった（95% CI: 1.9, 8.1）。

日本人では，試験治療による ADA 発現は 9 例の患者（29.0%）で報告され，7 例の患者は持続的 ADA 反応を示し（22.6%），残りは一過性の反応であった［2 例（6.5%）］。ベースライン時に ADA 陽性であった 1 例（3.0%）は，試験治療によって ADA 抗体価が上昇した。

2.3. EMR100070-001：転移性または局所進行固形癌を有する患者を対象としたアベルマブの安全性，忍容性，PK，生物学的活性および臨床効果を評価するための第 1 相，非盲検，反復投与用量漸増試験－RCC コホート

2.3.1. 試験デザイン

本試験は，第 1 相，非盲検，用量漸増試験であり，その後に RCC を含む様々な癌種について検討する拡大パートを含めた。標準的な用量漸増の“3 + 3”コホートデザインで実施され，用量制限毒性（DLT）の発現に応じて，3 例から 6 例を各用量レベルに登録した。本試験は，用量漸増パート（完了）および拡大パート（実施中）から構成されており，用量漸増パートの用量として，アベルマブ 1.0，3.0，10.0 および 20.0 mg/kg Q2W および 10.0 mg/kg の週 1 回投与が含まれている。

MTD または投与可能な最大用量の確認に加えて，各種癌種を含む拡大パートで使用する用法・用量を検討するために，PD-L1 受容体占有率に基づいた PK/PD 関係の検討も行った。本試験の用量漸増パートでは，MTD には達しなかった。

アベルマブの用法・用量の決定後，RCC を含む各種の癌種の拡大パートへの登録を開始し，アベルマブの安全性および臨床効果を評価した。用量漸増パートで得られたデータに基づき，拡大パートで用いるアベルマブの用量は 10 mg/kg Q2W に決定した。

本試験は，MCC 申請時の提出資料に含まれている。また，本試験のデータは，アベルマブ単剤投与の popPK モデルの構築にも使用した。

2.3.2. 方法

RCC コホートでは，一次治療の患者 62 例および二次治療の患者 20 例にアベルマブが投与された。

アベルマブの PK および ADA 評価用試料は Table 1 に示す時点で採取した。PK 解析対象集団には，アベルマブが 1 回以上投与され，解析のための測定可能な投与後の試料が 1 試料以上採取できたすべての被験者を含めた。RCC コホートの 2 つの部分集団（一次治療および二次治療）で，アベルマブの C_{trough} および静脈投与終了時の濃度（C_{EOI}）について要約統計量を用いて評価した。

2.3.3. 薬物動態

一次治療での C_{trough} の平均値は 26.9～47.1 μg/mL の範囲にあった。二次治療での C_{trough} の平均値は 24.7～40.5 μg/mL の範囲にあった。C_{EOI} と比較して C_{trough} の変動は大きく，また C_{trough} は経時的に上昇する傾向にあった。このことは，各来院日で患者数が異なることの影響を受けていると考えられる。また，C_{trough} の経時的な上昇は，経時的なアベルマブの CL の変化の影響を受けている可能性が考えられた。このような CL の変化は，これまでに報告されている類似する他の mAb における変化と一致しており，アベルマブを投与された MCC 患者においても認められている。RCC 患者における時間依存的な CL の変化については popPK 解析で検討した（3.1 項）。一次治療および二次治療の各部分集団で試験全体を通じた C_{EOI} の平均値の範囲はそれぞれ 263～312 μg/mL および 243～310 μg/mL であり，変動は中程度であった。一次治療および二次治療の部分集団で，C_{trough} と C_{EOI} は類似していた。

2.3.4. 免疫原性

初回陽性から最終陽性までの期間が 16 週間以上，または最終評価時に陽性であった場合，その患者を試験治療による持続的な ADA 陽性と判断した。ADA の発現率が低く，発現後の PK データが少なかったことから，PK に対する潜在的な免疫原性の影響については各臨床試験を統合したデータで評価した。本試験において，免疫原性がアベルマブ投与のベネフィット・リスク特性に問題となる影響を及ぼす傾向は認められなかった。試験治療による ADA 発現率は一次治療部分集団で 6.8%，二次治療部分集団で 15.0%であった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

B9991002 試験および B9991003 試験の未治療の aRCC 患者集団におけるアベルマブの PK を検討するため，popPK 解析を実施した。本解析の目的は，未治療の aRCC 患者集団におけるアベルマブの PK を，様々な癌種での単剤投与時の PK と比較することであった。さらに，この解析に用いた popPK 解析モデルから，以下の目的のために用いる曝露量を推定した。

1. 未治療の aRCC 解析対象集団［B9991002 試験および B9991003 試験（投与群 A：アベルマブとアキシチニブ併用投与群）］における 800 mg IV Q2W 固定用量投与の妥当性の検討*。

2. B9991002 試験および B9991003 試験のデータを併合した安全性に関するアベルマブの曝露－応答解析。全グレードの IRR，irAE およびグレード 3 以上の試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を対象とした。

* 本申請概要には含めない。

3. 検証試験である B9991003 試験における有効性（BICR 評価による PFS）に関するアベルマブの曝露－応答解析。

B9991002 試験および B9991003 試験の患者でのアベルマブの曝露量の推定値は，既に構築されている単剤投与時のアベルマブの popPK の構造モデルを用いて算出した。B9991002 試験および B9991003 試験の未治療の aRCC 患者を対象とした popPK 解析および曝露－応答解析の結果を以下に要約する。これらの解析の詳細は解析報告書（PMAR-EQDD-B999e-DP4-888 および PMAR-EQDD-B999e-DP4-889）に記載している。

3.1. アベルマブのポピュレーション PK 解析

アキシチニブ併用時のアベルマブの popPK 解析は，既に実施されている，固形癌患者を対象としたアベルマブ単剤投与の併合データを用いて行った popPK 解析における，単剤投与時の構造モデルを用いて行った。本解析には，アキシチニブ併用下でアベルマブ投与を受けた B9991003 試験の未治療の aRCC 患者（A 群）および B9991002 試験の患者から得られた PK データを使用した。

独メルク社（日本法人メルクバイオファーマ社）により既に実施されているアベルマブ単剤投与時の定常状態の PK を記述する popPK 解析モデル（Modeling and Simulation Pop PK Report, version 1.0 March 2017）は，初期臨床試験 3 試験で収集された 14 の異なる癌種の患者 1827 例の併合データを元に構築され，アベルマブの PK は CL の経時的変化を組み込んだ 2-コンパートメント線形モデルで記述された。事後的な解析において，MCC 患者ではアベルマブの CL は経時的に低下することが示唆され，ベースラインからの平均最大低下率は約 32.1%と推定されたが，この変化は臨床的に問題となるものではないと考えられた。尿路上皮癌（UC）患者では，明確な CL の経時的変化は認められなかった。

方法

既に実施している解析に含まれている併合データに加え，未治療の aRCC 解析対象集団［B9991002 試験および B9991003 試験（アベルマブとアキシチニブ A 群）］でのアベルマブの PK データを含めた。アベルマブの曝露量を推定するために，未治療の aRCC 解析対象集団の PK データを，既に構築されている定常状態の PK モデルの構造モデル（アロメトリックスケーリングで組み込まれた体重の影響を含む）にあてはめた。この popPK モデルから，未治療の aRCC 解析対象集団での，アベルマブの PK パラメータの個別の経験ベイズ推定値を算出し，次にこれを用いて単回投与および定常状態の曝露量パラメータ（C_{trough}，C_{max} および AUC）を算出した。

一般的な固形癌患者集団において，共変量の検討を既に行っているため，今回新規に共変量の検討は行わなかった。ただし，ADA の有無や PD-L1 発現状態が 1%以上であることなどの aRCC を対象とした試験特有の共変量については，あり／なしの二値データとしてアベルマブの PK に対する潜在的影響を視覚的に確認した。

モデルの妥当性および適合度は，濃度の実測値と予測値（集団および個別）の散布図，集団予測値および投与後時間に対する条件付き重み付き残差のプロットで評価した。解析には NONMEM ver 7.3（ICON Development Solutions 社，ダブリン，アイルランド）および R version 3.4.1 を用いた。

結果

未治療の 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（ベースラインのアベルマブの CL 等）は，アベルマブ単独療法を受けた固形癌患者でのアベルマブ単剤投与時の値と類似していた。未治療の aRCC 患者の CL は，0.0269 L/h（95% CI: 0.0262－0.0275）と推定された。aRCC 患者でのアベルマブの経時的な CL の低下率は小さく（9.9%），これまでに固形癌患者集団で認められている変化の範囲内であった。aRCC 患者集団において，アキシチニブ併用によるアベルマブの PK の変化はなく，アキシチニブとの薬物相互作用は認められなかった。また，アベルマブの PK に ADA および PD-L1 の発現に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

結論

アキシチニブ併用時のアベルマブの PK は，アベルマブ単剤投与時のデータで構築された popPK の基本構造モデルにより適切に記述されたことから，アベルマブの PK 特性はアキシチニブとの併用で変化しないことが確認された。適合度および診断プロットから，アキシチニブの PK プロファイルは，CL に経時的変化を含む最終モデルにより適切に記述された。未治療の aRCC 患者集団におけるアベルマブの PK パラメータの推定値は，単剤投与の患者集団における推定値と類似していた。ADA および PD-L1 の発現状態は，CL，中央コンパートメントおよび末梢コンパートメントの分布容積などのアベルマブの PK パラメータに対して臨床的に意味のある共変量ではなかった。

未治療の aRCC 患者において，最終モデルでの CL の個別推定値は経時的に低下し，定常状態における CL のベースラインからの平均最大低下率の推定値は 9.9%であった。他の癌種では，MCC 患者で最大の変化が認められ，定常状態における CL のベースラインからの平均最大低下率の推定値は 32.1%であった。UC 患者では，解析に含めたデータにおいてはアベルマブの CL に経時的変化は認められなかった。一部の癌種においてアベルマブの CL が低下する理由は不明である。mAb の CL は，病態，炎症状態，悪液質，腫瘍細胞での抗体の分解などが影響する可能性があり，治療後にこれらの状態が改善すると，CL が低下する場合がある（Liu et al, 2017）。しかしながら，アベルマブについてはこの CL の経時的変化は臨床的に問題になるものではなく，用量調節の必要はないと考えられる。

本解析から得られた popPK パラメータの推定値を用いて，安全性および有効性に関する曝露－応答解析のための，アベルマブの単回投与時および定常状態の曝露量パラメータを算出した。

3.2. アベルマブの曝露－応答解析

有効性および安全性に関するアベルマブの曝露－応答関係を評価した。曝露－応答解析に含めた試験の概要を Table 1 に，解析に含めた未治療 aRCC 患者の人口統計学的データを 6.1 項（Appendix 1）および 6.2 項（Appendix 2）に示す。BICR 評価に基づく PFS の曝露－応答解析の詳細は解析報告書 PMAR-EQDD-B999e-DP4-889 に，安全性に関する曝露－応答解析の詳細は解析報告書 PMAR-EQDD-B999e-DP4-888 に記載されている。

3.2.1. 安全性に関する曝露－応答解析

曝露－安全性解析には，B9991002 試験および B9991003 試験の両試験で，アキシチニブ併用下でアベルマブ 10 mg/kg Q2W 投与を受けた未治療 aRCC 患者 488 例のデータを使用した。

方法

曝露－安全性解析のデータセットには，人口統計学的データおよび安全性を評価するための臨床検査データ，患者および疾患に関する情報に加えて，有害事象のカテゴリーおよび米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）のグレードを含む安全性評価の結果を含めた。有害事象のグレードは，すべて臨床試験のデータベースに報告されている NCI CTCAE v4.03 の定義を用いた。本解析では以下の安全性評価項目を対象とした。

- グレードを問わない試験治療下で発現した irAE
- グレードを問わない IRR
- グレード 3 以上の TEAE

有害事象の種類ごとに，患者を「AE」（試験の報告期間中に当該有害事象を 1 回以上発現）または「non-AE」（当該有害事象を発現せず）に分類した。この解析では 1 例につき観察所見は 1 つであるため，同一患者内の変量効果はモデルに含めなかった。

曝露－安全性解析で使用した曝露量パラメータは，未治療 aRCC 患者での popPK モデルを用いて算出した（3.1 項）。単回投与後および定常状態での曝露量パラメータと安全性評価項目との関係を検討した。

各安全性評価項目について，ロジスティック回帰モデルで基本モデルを構築した。モデルに最も適合する曝露量パラメータを，その安全性評価項目に最も関連する曝露量パラメータとして選択し，基本モデルに組み入れた。フルモデルは，曝露量パラメータと検討するすべての共変量を基本モデルに組み込み構築した。安全性の曝露－応答解析に含めた共変量は，人口統計学的特徴，原疾患，ベースラインの臨床検査値，ベースラインの PD-L1 の状態（発現率≥1%を陽性と定義），治療期間ならびに免疫原性の有無であった。共変量間の相関は，グラフによる視覚的評価と臨床的な知見に基づいて評価し，相関が認められる場合は，どちらか 1 つの共変量のみの影響を検討した。

結果

グレード 3 以上の TEAE の最終モデルでは，選択された有意な因子は単回投与時のトラフ濃度（$C_{trough,sd}$）のみであった。すなわち，最終モデルは基本モデルと同一であり，検討した共変量はいずれも統計的に有意ではなかった。グレード 3 以上の TEAE の発現確率は，曝露量と負の相関を示したが，相関は弱かった。

グレードを問わない irAE については，irAE の発現確率は曝露量と正の相関を示したが，相関は弱かった。最終モデルには単回投与時の最高濃度（$C_{max,sd}$）のほかに，共変量として人種（カテゴリカル変数）および全身副腎皮質ホルモンの併用が含まれた。白人集団の割合が 75%を上回っていたことから，基準集団とした。アジア人以外の人種は患者数が極めて少なかったため，基準

集団（白人）との統計的有意差は認められなかった。アジア人は約 15%を占め，2 番目に多い人種であり，基準集団との差が認められた。全身副腎皮質ホルモンの使用は irAE と有意な関連があったものの，irAE そのものと交絡している（irAE を経験した患者は副腎皮質ホルモンの治療を受ける）ことから，この共変量についてはこれ以上の解釈は行わなかった。

グレードを問わない IRR の最終モデルには，$C_{trough,sd}$ に加えて人種（カテゴリカル変数）およびベースラインの体重が共変量として選択された。IRR の発現確率は曝露量と弱い負の相関を示したが，臨床的に意味のある相関ではないと考えられた。グレードを問わない IRR の発現確率と体重との間にも弱い正の相関（オッズ比 1.02）が認められた。

グレードを問わない irAE とグレードを問わない IRR の最終モデルで，人種は有意な共変量であった。アジア人ではこれらの事象の発現確率が高く，オッズ比は白人の約 2.5 倍であった。人種の基準集団である白人と有意差があった集団はアジア人のみであったが，これは白人（75.8%）およびアジア人（15.2%）以外の人種の患者が少なかったためと考えられる。なお，アベルマブの曝露量と検討した有害事象の発現確率との関係は，人種による違いはなく同じであると推定された。グレードを問わない irAE と IRR の発現確率は，アジア人患者で白人患者よりも高いと推定されたが，グレード 3 以上の TEAE の発現率には人種の影響は認められなかった。

結論

検討された 3 つの安全性評価項目すべてにおいて，曝露量と有害事象の発現確率との相関は弱かった。グレード 3 以上の TEAE およびグレードを問わない IRR では，有害事象と曝露量との間に負の相関が認められたが，このことは曝露量が高いほど有害事象の発現確率が低くなることを示しており，疾患の状態，注入の中断または治療の遅延などの複数の因子と交絡している可能性が高い。また，PK 試料のほとんどは C_{trough} の時点で採取されていたため，注入中断時のアベルマブの曝露量の情報は限られていた。白人とアジア人患者でグレード別に有害事象を比較した場合，グレードの低い有害事象の発現率はアジア人集団で高い傾向がみられたが，これが臨床的に問題となる可能性は低い。グレードを問わない irAE および IRR の発現確率にこうしたみかけの差はあるものの，アベルマブとアキシチニブの併用療法では，人種に関係なく同一の用法・用量を用いることが適切であると考えられる。

すべてのモデルで ADA および PD-L1 の発現状況を共変量として評価したが，いずれの安全性評価項目についても有意ではなく，相関は認められなかった。

このように，アベルマブの曝露量とグレードを問わない irAE の発現確率の上昇には弱い相関が認められたものの，グレードを問わない IRR またはグレード 3 以上の TEAE の発現確率の上昇との関連が認められなかった。本解析で確認された安全性評価項目の曝露－応答関係は，これまでに固形癌患者にアベルマブを単剤投与したときの検討結果と類似しており，アキシチニブを併用しても，曝露－安全性関係に明らかな変化は認められなかった。アキシチニブ併用時のアベルマブ 10 mg/kg IV Q2W 投与は，未治療 aRCC 患者において忍容性があり，安全性の面でも管理可能であった。

3.2.2. 有効性に関する曝露－応答解析

曝露－有効性解析には，B9991003 試験でアベルマブ 10 mg/kg IV Q2W 投与を受けた未治療 aRCC 患者 434 例のデータを使用した。曝露－有効性解析に含めた aRCC 患者の人口統計学的データを Appendix 1（6.1 項）および Appendix 2（6.2 項）に示す。

方法

曝露－応答解析で検討した有効性評価項目は，PD-L1 発現を問わない集団（N=434）および PD-L1 陽性（IC における発現率 1%以上と定義）の集団（N=266）での BICR 評価に基づく PFS であった。PFS の定義および導出の方法は，B9991003 試験の CSR に報告されている統計解析計画に基づく臨床有効性の解析で用いたものと同一である。

曝露－有効性データは，生存関数に適合する場合は time-to-event 解析で評価した。曝露量パラメータを含む共変量は単変量および多変量解析を用いて評価し，フルモデルおよび最終モデルを構築した。視覚的事後予測性能評価で，モデルの妥当性および予測可能性を評価した。曝露－有効性解析で使用する曝露量パラメータは，aRCC 患者を対象とした popPK モデルを用いて算出した（3.1 項）。曝露量に加えて，患者の人口統計学的情報，臨床検査パラメータおよび疾患関連データ［Heng および Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）といった aRCC に関する予後予測因子を含む］などをベースラインの共変量として検討した。ベースラインの乳酸デヒドロゲナーゼ値，C 反応性蛋白値および腫瘍量などの共変量は，分布を考慮し対数変換した。共変量間の共線性は曝露－応答関係の解釈の交絡因子になることが知られているため（Roy 2016；Wang 2016；Wang 2017），曝露量の四分位ごとにベースライン共変量の不均衡性を評価した。

結果

アベルマブの曝露量の四分位点ごとのグループと，BICR 評価に基づく PFS との間に正の相関が観察され，曝露量の増加によって PFS 率が上昇した。関連を詳しく調べるため，曝露量パラメータ（AUC および C_{trough}）と PFS との関係をパラメトリックモデルで検討した。アベルマブの PK に対する治療の影響を最小限に抑え，MCC および UC 患者での曝露－有効性解析との一貫性を保つため，初回投与後の曝露量パラメータについて検討した。

複数の分布（対数正規分布，ワイブルモデルおよび指数モデルを含む）を評価した結果，尤度比検定および診断プロットより対数正規分布が生存曲線を最も適切に表現することが確認された。曝露量パラメータ（アベルマブの曝露量およびアキシチニブ用量強度）の影響を，PFS のベースモデルでの単変量解析で評価し，Kaplan-Meier Mean Covariate（KMMC）プロットで確認した。パワーモデルを用いた評価の結果，患者の PD-L1 発現の有無に関わらず，アベルマブ単回投与時の C_{trough} が最も重要な曝露量パラメータであることが確認された。アキシチニブの用量強度は尤度比検定および KMMC プロットでの検討において最も影響が小さい曝露量パラメータの 1 つであったことから，以後の検討は行わなかった。

曝露と PFS との関係を検討した結果，PD-L1 発現を問わない患者集団および PD-L1 陽性（Ventana SP263 による IC での発現率 1%以上と定義）の患者集団ともに，単変量および多変量回帰モデルにおいて曝露量が高いほど PFS イベント発生のリスクが低くなると推定された。曝露量に加えて，ベースラインの Heng のリスク分類は，PD-L1 発現を問わない患者集団の曝露－PFS モデルにお

いて影響の大きい共変量と特定され，低リスクカテゴリーの患者は BICR 評価に基づく PFS イベント発生のリスクが低いと推定された。この集団では，PD-L1 陽性（IC での発現率 1%以上と定義），ADA の発現，アジア人，民族，地域，ベースラインの測定可能病変，放射線療法の施行歴および副腎皮質ホルモンの併用は PFS の有意な予測因子ではなかった。

本解析において考慮すべき点として，曝露量の四分位ごとのグループ間のベースライン疾患関連の共変量の不均衡がある。曝露量が高いグループでは，多くの患者が腎摘出術を受け，ECOG=0 の患者が多く，Heng のリスク分類で良好なベースラインを示し，ベースラインの腫瘍の大きさが小さかった。したがって，アベルマブ単回投与時の C_{trough} と aRCC 患者の既知の予後予測因子である Heng のリスク分類が PFS に影響を与える予測因子として特定されたが，ベースラインの疾患状態と曝露量の間の関連性の存在が示唆される。曝露量の第 1 四分位グループおよび第 4 四分位グループに含まれる患者で腎摘出術を受けていた割合はそれぞれ 63%および 96%であり，8%および 36%の患者が Heng のリスク分類で「良好」であった。さらに，曝露量の第 4 四分位グループおよび第 1 四分位グループに含まれる患者で，それぞれ 79%および 43%の患者がベースラインの ECOG Performance Status が 0 で，ベースラインの腫瘍の大きさの中央値（範囲）は 48.2 mm（10.1～253 mm）および 125 mm（15.3～318 mm）であった。

結論

単変量解析および多変量解析のいずれにおいても，未治療 aRCC 患者において曝露量と BICR 評価に基づく PFS との間に弱い相関が観察された。曝露－PFS 解析の結果から，PD-L1 発現を問わない患者集団および PD-L1 陽性（IC での発現率 1%以上と定義）の患者集団のいずれにおいても，パラメトリックな生存モデルにおいて曝露量が高いとイベント（BICR 評価に基づく PFS）発現のリスクが低くなると推定された。

曝露と PFS との関連は認められたものの，複数の交絡因子があったため曝露－PFS モデル解析の結果の解釈には限界がある。特に，曝露量の四分位ごとのグループ間に Heng のリスク分類の不均衡が観察された。さらに，解析に用いた投与量が単一（10 mg/kg IV Q2W）であったことも解釈を難しくしている。本曝露－応答解析で確認された重要な点は，ADA またはベースラインの PD-L1 の状態は，BICR 評価に基づく PFS の有意な予測因子ではなかったことである。本解析は探索的であるため，BICR 評価に基づく PFS に対する曝露量の影響について確定的な結論は得られなかった。未治療の aRCC 患者にアベルマブ 10 mg/kg IV Q2W 投与をアキシチニブと併用したときの安全性プロファイルは管理可能で，忍容性が認められており，スニチニブに対する優れた有効性が BICR 評価による PFS で確認されている。

4. 特別な試験

4.1. 免疫原性

4.1.1. リスクの評価

アベルマブは哺乳類細胞系で産生される固有の IgG1 定常ドメイン（抗体依存性細胞媒介性細胞傷害の刺激能を持つ）を有するヒト mAb である。詳細は MCC 申請時の提出資料に記載されている。MCC の申請以降に，新たに得られた結論はない。

4.1.2. 免疫原性についての検討内容

評価可能な ADA 測定結果に基づき，個々の患者で得られたすべての結果を「試験治療誘発 ADA」（treatment-induced ADA：試験治療によって誘発された ADA）と「常時 ADA 陰性」（ADA never-positive：陽性反応が一度もなし）または「ベースライン ADA 陽性」（baseline ADA positive：ベースライン検査時の ADA 陽性）として分類し，さらに，「試験治療による増強」（treatment-boosted status）を含む「既存の陽性反応」（pre-existing positive）と，「一過性陽性」（transient positive）および「持続的陽性」（persistent positive）を含む「試験治療誘発 ADA」に分類した（Appendix 3 6.3 項に定義）。免疫反応のリスク評価は，試験治療による増強と試験治療による誘発を重視した。試験治療誘発 ADA の患者集団と常時 ADA 陰性またはベースライン ADA 陽性の集団との間で，免疫原性と PK および安全性との関連を検討した。免疫原性の影響を検討するために，併合データを用いた popPK 解析，有効性および安全性評価項目に関する曝露－応答解析において，ADA 陽性の患者と ADA が検出されなかった患者の比較を行った。中和抗体のデータは B9991003 試験の終了時に検討する予定である。

4.1.3. 免疫原性の発現率および特性

B9991002 試験および B9991003 試験それぞれ，ならびに両試験を併合した未治療 aRCC 集団における免疫原性の発現率を Table 10 に示す。B9991002 試験および B9991003 試験の未治療 aRCC 集団における試験治療誘発 ADA の発現率は，それぞれ 17.6%および 14.2%であった。併合した集団としての試験治療誘発 ADA の発現率は 14.6%であった。両試験で ADA の発現率は同様であった。

この発現率は単剤投与時に報告されていた結果よりも高かった。単剤投与時に種々の固形癌患者の併合集団で報告されている試験治療誘発 ADA の発現率は 4.1%であった。この発現率の上昇は，未治療 aRCC 集団での ADA の測定には，感度の高い新規の分析法を使用したことによるものと考えられる。この新規の分析法の詳細は l 項に記載している。EMR100070-001 試験（アベルマブ単剤投与試験）では，二次治療としてアベルマブの投与を受けた aRCC 患者 3 例（15.0%）および一次治療としてアベルマブの投与を受けた 4 例（6.8%）に試験治療誘発 ADA が観察された。

Table 10. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Subject ADA Categories - Immunogenicity Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=480) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=54) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=426) n (%)
Subjects with at least one valid ADA result at any time point (N0)	480 (100.0)	54 (100.0)	426 (100.0)
Subjects with valid baseline ADA result (N1)	462 (96.3)	51 (94.4)	411 (96.5)

Table 10. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Subject ADA Categories - Immunogenicity Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=480) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=54) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=426) n (%)
Subjects with valid baseline ADA results and at least one valid post-baseline ADA result (N2)	447 (93.1)	50 (92.6)	397 (93.2)
Subjects with at least one valid post-baseline ADA result and without positive baseline ADA result (N3)	453 (94.4)	51 (94.4)	402 (94.4)
ADA never-positive (n/N0)	400 (83.3)	43 (79.6)	357 (83.8)
ADA ever-positive (n/N0)	80 (16.7)	11 (20.4)	69 (16.2)
Baseline ADA positive (n/N1)	14 (3.0)	2 (3.9)	12 (2.9)
Treatment-boosted ADA (n/N2)	1 (0.2)	0	1 (0.3)
Treatment-induced ADA (n/N3)	66 (14.6)	9 (17.6)	57 (14.2)
Transient ADA response (n/N3)	31 (6.8)	5 (9.8)	26 (6.5)
Persistent ADA response (n/N3)	34 (7.5)	4 (7.8)	30 (7.5)

Baseline is defined as the last assessment on or prior to the date/time of the first dose of avelumab.
The denominator to calculate percentages for N0, N1, N2, N3 is N, the number of subjects in the Immunogenicity analysis set within each treatment group.
The specific unplanned time point for subject B9991003 1066 10661001 is unknown due to a data issue. This subject is counted in the Treatment-induced ADA categorybecause the result is positive but the subcategories of Transient versus Persistent ADA response cannot be differentiated; time to ADA response and duration of ADA response are missing for this subject.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (22:18) Source Data: ADIS Output File: ./B999 RCC/B999RCC SCSISS/adis s001 Date of Generation: 01OCT2018 (09:13)
Table 14.4.9.1.1 is for Pfizer internal use.

免疫原性の発現率が低いことに加えて，B9991003 試験では，最大抗体価も低く， ADA の陽性反応が認められた患者のうち，ADA の最大抗体価が 540 以下の患者が 52.1%を占めた（Table 11）。ベースライン陽性，一過性陽性および持続的陽性の集団で抗体価の分布範囲は同様であった。陽性反応の持続期間と観察された最大抗体価との間に明確な関連は認められなかった（Table 12）。

Table 11. Protocol B9991003: Summary of Maximum ADA Titer--ADA Ever-Positive Subjects

Treatment group: Avelumab+Axitinib												
	Baseline ADA Positive (N=12)		Treatment-Boosted ADA (N=1)		Treatment-Induced ADA (N=57)		Transient ADA Response (N=26)		Persistent ADA Response (N=30)		ADA Ever-Positive (N=69)	
Maximum ADA Titer	n	(%)	n	(%)	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
60	8	(66.7)	0		6	(10.5)	4	(15.4)	2	(6.7)	14	(20.3)
180	2	(16.7)	0		5	(8.8)	4	(15.4)	1	(3.3)	7	(10.1)
540	0		0		15	(26.3)	7	(26.9)	8	(26.7)	15	(21.7)
1620	0		0		11	(19.3)	6	(23.1)	4	(13.3)	11	(15.9)
4860	2	(16.7)	1	(100.0)	7	(12.3)	3	(11.5)	4	(13.3)	9	(13.0)
14580	0		0		8	(14.0)	1	(3.8)	7	(23.3)	8	(11.6)
43740	0		0		5	(8.8)	1	(3.8)	4	(13.3)	5	(7.2)

Source: Table 14.4.9.9.4 ADA listings B9991003, ADA: anti-drug antibodies.

Table 12. Protocol B9991003: Maximum Observed Titer for ADA Ever-Positive Subjects by Duration of Seropositivity

	Maximum Titer Measured						
Duration (Week)	60	180	540	1620	4860	14580	43740
≤1	6	4	8	3	2	0	0
>1 to ≤3	0	0	1	2	0	1	1
>3 to ≤5	0	0	1	1	1	0	1
>5 to ≤7	0	1	2	1	1	2	1
>7 to ≤13	0	0	2	3	0	3	0
>13 to ≤16	0	0	0	0	1	1	1
>16 to ≤25	0	0	0	0	1	1	1
≥25	0	0	0	0	0	1	1

Source: Table 14.4.9.9.5 ADA listings B9991003, ADA: anti-drug antibodies.

4.1.4. 免疫原性と PK の関連性

B9991002 試験および B9991003 試験でアベルマブ 10 mg/kg を Q2W に投与したすべての患者を対象に，免疫原性と PK の関係を検討した。アベルマブの血清中 C_{trough} の幾何平均値は，常時 ADA 陰性またはベースライン ADA 陽性の集団よりも試験治療誘発 ADA 集団で低値を示す傾向にあったが，ばらつきが大きかった。

B9991002 試験では，試験治療誘発 ADA 集団のアベルマブの血清中 C_{trough} 値（C_{trough} 幾何平均値の範囲 8.5～63.9 μg/mL）は，常時 ADA 陰性またはベースライン ADA 陽性の集団（C_{trough} 幾何平均値の範囲 22.5～67.5 μg/mL）に比べて全体的に低かった。しかし，ばらつきが大きく，CV%の範囲は試験治療誘発 ADA 集団で 27%～645%，常時 ADA 陰性またはベースライン ADA 陽性の集団で 52%～181%であった。

B9991003 試験においても，試験治療誘発 ADA 集団のアベルマブの血清中 C_{trough} 値（C_{trough} 幾何平均値の範囲 7.6～43.8 μg/mL）は，常時 ADA 陰性またはベースライン ADA 陽性の集団（C_{trough}

幾何平均値の範囲 3.3～56.9 μg/mL）に比べて全体的に低かった（Table 13）。しかし，ばらつきが大きく，CV%の範囲は試験治療誘発 ADA 集団で 24%～1620%，常時 ADA 陰性またはベースライン ADA 陽性の集団で 51%～1098%であった。

Table 13. MSB0010718C, AG-013736, Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20 Jun 2018, Snapshot Date: 01 Aug 2018) Summary of Serum Avelumab Ctrough, by Treatment-Induced ADA versus ADA Never-Positive or Baseline ADA Positive--Avelumab PK Concentration and Immunogenicity Analysis Set

		Avelumab + Axitinib (N=405)		
Ctrough	Treatment-induced ADA	ADA never-positive or baseline ADA positive		Total
Visit	Parameter (units)			
Cycle 1 Day 1	N	50	340	390
	Geometric Mean	18.8	3.3	4.2
	Geometric CV (%)	1620	1098	1232
Cycle 1 Day 15	N	37	231	268
	Geometric Mean	10.8	20.6	18.9
	Geometric CV (%)	154	85	99
Cycle 1 Day 29	N	35	235	270
	Geometric Mean	20.4	22.4	22.2
	Geometric CV (%)	91	97	96
Cycle 2 Day 1	N	42	270	312
	Geometric Mean	15.1	26.6	24.9
	Geometric CV (%)	140	83	93
Cycle 2 Day 29	N	27	187	214
	Geometric Mean	7.6	25.9	22.5
	Geometric CV (%)	245	81	113
Cycle 3 Day 1	N	26	176	202
	Geometric Mean	14.0	28.3	26.0
	Geometric CV (%)	94	93	98
Cycle 3 Day 29	N	22	159	181
	Geometric Mean	16.4	32.7	30.1
	Geometric CV (%)	155	67	82
Cycle 4 Day 1	N	22	162	184
	Geometric Mean	18.1	31.2	29.2
	Geometric CV (%)	137	90	98
Cycle 4 Day 29	N	19	140	159
	Geometric Mean	21.9	32.9	31.4

Table 13. MSB0010718C, AG-013736, Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20 Jun 2018, Snapshot Date: 01 Aug 2018) Summary of Serum Avelumab Ctrough, by Treatment-Induced ADA versus ADA Never-Positive or Baseline ADA Positive--Avelumab PK Concentration and Immunogenicity Analysis Set

Ctrough	Treatment-induced ADA	Avelumab + Axitinib (N=405)		
		ADA never-positive or baseline ADA positive		Total
Visit	Parameter (units)			
	Geometric CV (%)	78	86	86
	N	16	114	130
Cycle 6 Day 1	Geometric Mean	34.2	39.9	39.1
	Geometric CV (%)	73	56	58
	N	5	57	62
Cycle 8 Day 1	Geometric Mean	43.8	35.5	36.1
	Geometric CV (%)	24	54	53
	N	3	38	41
Cycle 10 Day 1	Geometric Mean	32.8	36.6	36.3
	Geometric CV (%)	33	62	60
	N	1	12	13
Cycle 12 Day 1	Geometric Mean	33.4	34.0	34.0
	Geometric CV (%)	-	51	48
	N	0	3	3
Cycle 14 Day 1	Geometric Mean	-	56.9	56.9
	Geometric CV (%)	-	56	56

Source: Table 14.4.9.9.7
N is the number of subjects in the PK parameter and immunogenicity analysis sets within each treatment group.
n is the number of subjects in the PK parameter and immunogenicity analysis sets with the non-missing PK parameter at each time point within each ADA category
and treatment group.
For C1D1 and C2D1, if 0 H is taken > 12 hours prior to the start of avelumab infusion, Ctrough is considered as missing.
For C1D15, C1D29, C2D15, C2D29, >= cycle 3, if 0 H is taken > 2 hours prior to the start of avelumab infusion, Ctrough is considered as missing.
If 0 H reported time is missing, Ctrough is considered as missing.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21SEP2018 (16:08) Source Data: ADPP2 Date of Generation: 24SEP2018 (02:12)

B9991002 試験および B9991003 試験の aRCC 解析集団での，アベルマブの PK に対する免疫原性の影響を，popPK 解析の結果の視覚的評価および要約統計量に基づき検討した。ADA 陽性の患者ではベースラインの CL がわずかに高値を示す傾向が認められたが，ばらつきが大きく，ADA の有無はアベルマブの PK に臨床的に意味のある影響を与えないと考えられる。

4.1.5. 免疫原性と安全性との関連性

未治療 aRCC 患者の併合集団での試験治療誘発 ADA の発現率は 14.6%であった（Table 10）。

TEAE が発現した患者の割合に，試験治療誘発 ADA 集団（98.5%）と常時 ADA 陰性またはベースライン ADA 陽性の集団（99.8%）との間で差は認められなかった。

aRCC 併合集団では，試験治療誘発 ADA 集団は常時 ADA 1陰性またはベースライン ADA 陽性の集団に比べて重篤な TEAE（43.9%および 33.6%），アベルマブの中止に至った TEAE（25.8%および 17.9%），いずれかの治験薬の中止に至った TEAE（30.3%および 21.3%）および IRR（37.9%および 27.3%）が発現した患者の割合が数値的に高かったが，全体的に ADA の発現率が低いため，十分な比較を行うことはできなかった。

B9991002 試験では，安全性プロファイルに対する臨床的に意味のある ADA の影響は確認されなかった。詳細な考察は M2.7.4.2.1.5.6 項に記載している。TEAE が報告された患者の割合は，試験治療誘発 ADA 集団と常時 ADA 陰性またはベースライン ADA 陽性の集団で同じであった（100%）。

B9991003 試験では，試験治療によって ADA が誘発された患者（57 例）のうち，22 例（38.6%）で IRR が観察された。試験治療によって ADA が誘発された 57 例中 2 例（3.5%）では，IRR の最初の発現は初回 ADA 陽性判定時またはそれ以降であったが，20 例（35.1%）では IRR の最初の発現は初回 ADA 陽性判定前であったことから，これらの患者において ADA は IRR 発現の主原因ではないと考えられる。

B9991002 試験および B9991003 試験の，未治療 aRCC 解析集団での安全性に対する免疫原性の影響を，安全性に関する曝露－応答解析で検討した（3.2.1 項）。ADA の有無は IRR，irAE および TEAE を含むすべての安全性評価項目の有意な予測因子ではなく，関連性は認められなかった。

4.1.6. 未治療 aRCC 患者における免疫原性と有効性との関連性

B9991003 試験の未治療 aRCC 解析集団での有効性に対する免疫原性の影響を，安全性に関する曝露－応答解析で検討した（3.2.2 項）。ADA の有無は BICR 評価に基づく PFS の有意な予測因子ではなく，関連性は認められなかった。

4.1.7. 臨床的ベネフィットとリスクの全般的な評価に対する免疫原性の影響

B9991002 試験および B9991003 試験の併合集団での試験治療誘発 ADA の発現率が 14.6%であることは，アベルマブの免疫原性のリスクが低いという予測と一致する。この発現率は単剤投与時に報告されていた結果よりも高かった。単剤投与時に種々の固形癌患者の併合集団で報告されている発現率は 4.1%であった。この発現率の上昇は，未治療 aRCC 患者の併合集団での ADA の測定には，感度の高い新規の分析法を使用したことによるものと考えられる。今回観察された試験治療誘発 ADA の発現率は数値的に高かったが，臨床的なベネフィットとリスクに対する免疫原性の影響は，アベルマブの単剤投与時に得られているものと同じである。

また，ADA の抗体価は低く，ベースライン陽性，一時的陽性および持続的陽性の各集団で同程度であった。ADA 陽性持続期間と観察された最大抗体価との間に明確な関係は認められなかった。アベルマブの血清中 C_{trough} 値は常時 ADA 陰性またはベースライン ADA 陽性の患者よりも試験治療誘発 ADA 患者で低い傾向を示したが，ばらつきが大きいことを考慮すると臨床的に意味

のあるものではないと考えられる。さらに，PK パラメータに対する ADA の有無の影響を視覚的に評価した結果，ADA の有無の影響は認められなかった。以上のことを総合すると，ADA と PK との間に臨床的に意味のある関連性はないと考えられる。

ADA 陽性の aRCC 患者において，ADA と BICR 評価に基づく PFS との関連も認められなかった。よって，臨床現場での有効性の評価に追加して免疫原性のモニタリングが必要となるような有効性低下のリスクはないと考えられる。

安全性プロファイルに意味のある ADA の影響は確認されなかった。ADA の発現と IRR 発現のタイミングに関連は認められなかった。ADA 陽性集団と常時陰性集団の間で，IRR の発現および IRR の発現までの時間や重症度に違いは認められなかった。常時 ADA 陰性患者に比べて ADA 陽性患者の IRR（治療の中止に至ったものを含む）の発現率は数値的に高かったが，これはアベルマブのベネフィット／リスク評価の変化を表すものではなく，臨床現場で IRR のモニタリングと治療に追加して免疫原性のモニタリングをすることは不要であると考えられる。

以上のことから，アベルマブとアキシチニブを併用する患者のアベルマブの PK，安全性および有効性に免疫原性が関連するリスクは低いと考えられる。

なお，B9991003 試験の日本人集団では，試験治療による ADA 発現は 9 例の患者（29.0%）で報告され，全体集団に比べて発現率が高かったが，これは日本人の例数が 33 例と限られていることも影響したと考えられる。上述の通り，ADA の発現はアベルマブの PK，安全性および有効性に影響を与える可能性は低い。B9991003 試験において，日本人集団の有効性および安全性は，全体集団と一貫していたことからも，日本人においても ADA の発現はアベルマブの PK，安全性および有効性に影響を与えないと考えられる。

5. 結論

aRCC 患者にアベルマブ 10 mg/kg IV Q2W 投与を，アキシチニブ 5 mg の PO BID 投与と併用したときの安全性と忍容性が確認され，アベルマブとアキシチニブとの間に薬物相互作用は認められなかった。

未治療の aRCC 患者において，定常状態における CL のベースラインからの平均最大低下率の推定値は 9.9%であった。mAb の CL は，病態，炎症状態，悪液質，腫瘍細胞での抗体の分解などが影響する可能性があり，治療後にこれらの状態が改善すると，CL が低下する場合がある（Liu et al, 2017）。この CL の変化は他の類似の mAb で報告されている変化と一致しており，アベルマブでも MCC 集団で観察されている（Li et al 2017；Liu et al 2017）。アベルマブについてはこの CL の経時的変化は臨床的に問題になるものではなく，用量調節の必要はないと考えられる。

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。アベルマブの PK，安全性および有効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。

アベルマブの曝露量と有効性および安全性との曝露－応答関係は，単剤投与時に確認されている結果と類似していた。アベルマブの曝露量と，グレードを問わない IRR またはグレード 3 以上の

TEAE の発現確率の上昇との間に関連は認められなかったが，グレードを問わない irAE の発現確率との間には弱い関連性が認められた。全体として，アキシチニブ併用投与時のアベルマブの安全性に関する曝露－応答関係は，固形癌患者にアベルマブを単剤投与したときに推定された曝露－応答関係と類似し，曝露と安全性の関係に明らかな相違は認められなかった。

未治療 aRCC 集団では曝露量と PFS の関係が観察されたが，いくつかの交絡因子が存在するため曝露－PFS モデル解析の結果の解釈には限界がある。また，解析に含まれた投与量が単一（10 mg/kg IV Q2W 投与）であったことも，解釈を困難にしている。曝露量の四分位グループ間にベースラインの人口統計学的因子および疾患関連因子（Heng のリスク分類，ECOG およびベースラインの腫瘍量など）の不均衡があり，共変量の間に相関がある共変量もあった。ADA およびベースラインの PD-L1 の状態は，曝露－応答解析において BICR 評価に基づく PFS の有意な予測因子ではなかった。本解析は探索的であるため，BICR 評価に基づく PFS に対する曝露量の影響について確定的な結論は得られなかった。

未治療の aRCC 患者にアベルマブ 10 mg/kg IV Q2W 投与をアキシチニブと併用したときの安全性プロファイルは管理可能で忍容性が認められ，BICR 評価による PFS に関してスニチニブに比べ優れた有効性が確認された。また，本申請で提案する未治療の aRCC 患者に対する併用療法としてのアベルマブおよびアキシチニブの用法・用量は，それぞれの単剤投与時の推奨用法・用量として既に確立されている。

6. 付録

6.1. Appendix 1: Summary Continuous Variables by Study for Clinical Studies with Avelumab and in Combination with Axitinib: Pharmacokinetic Data Evaluable Patients

Variable	Study	N	Missing	Mean (SD)	Median (Range)
Age (yr)	B9991002	54	0	60.4 (8.77)	60 (42-76)
	B9991003	434	0	60.8 (9.89)	62 (29-83)
	Overall	488	0	60.8 (9.77)	62 (29-83)
Baseline Albumin (g/L)	B9991002	54	0	40.3 (4.5)	41 (29-50)
	B9991003	434	0	40.2 (5.49)	41 (18-51)
	Overall	488	0	40.2 (5.39)	41 (18-51)
Baseline ALT (U/L)	B9991002	54	0	19.6 (9.35)	16.8 (7.2-54)
	B9991003	434	0	23.9 (15.5)	19.8 (4.8-120)
	Overall	488	0	23.4 (15)	19.8 (4.8-120)
Baseline AST (U/L)	B9991002	54	0	21.3 (7.04)	21 (9-40.2)
	B9991003	434	0	22.4 (15.4)	19.2 (7.8-215)
	Overall	488	0	22.3 (14.7)	19.2 (7.8-215)
Baseline Bilirubin (micromol/L)	B9991002	54	0	8.93 (4.17)	8.6 (3.4-27)
	B9991003	434	0	9.44 (4.5)	8.6 (1.7-24.9)
	Overall	488	0	9.38 (4.46)	8.6 (1.7-27)
Baseline BMI (kg/m^2)	B9991002	54	0	28.4 (5.36)	27.2 (20.7-44.6)
	B9991003	434	4	28.1 (5.78)	27.5 (15.5-52.6)
	Overall	488	4	28.1 (5.73)	27.4 (15.5-52.6)
Baseline Weight (kg)	B9991002	54	0	85.2 (18.6)	83.6 (51.2-141)
	B9991003	434	0	82.5 (19.4)	81 (44.2-143)
	Overall	488	0	82.8 (19.3)	81.5 (44.2-143)
eGFR (mL/min)	B9991002	54	0	63 (13.6)	62.1 (33.7-101)
	B9991003	434	0	66.3 (23.6)	61.6 (25.4-181)
	Overall	488	0	66 (22.7)	61.8 (25.4-181)
Baseline Tumor Size (mm)	B9991002	54	1	62 (34.6)	56.5 (10.1-173)
	B9991003	434	11	87 (65.8)	65.5 (10-318)
	Overall	488	12	84.2 (63.6)	65 (10-318)

Table 2 PMAR-EQDD-B999e-DP4-888.
ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; BMI=body mass index; eGFR= estimated glomerular filtration rate; g=gram; kg=kilogram; L=liter; m^2=square meter; mL=milliliter; mm=millimeter; min=minute; N=number of patients; NA=not applicable; SD=standard deviation; U=unit; yr=year.

6.2. Appendix 2: Summary Categorical Variables by Study for Clinical Studies with Avelumab and in Combination with Axitinib: Pharmacokinetic Data Evaluable Patients

Variable	Category	Total	B9991002	B9991003 (Arm A)
N		488	54	434
Sex	Male	350 (71.7%)	41 (75.9%)	309 (71.2%)
	Female	138 (28.3%)	13 (24.1%)	125 (28.8%)
Race	White	370 (75.8%)	43 (79.6%)	327 (75.3%)
	African American/Black	13 (2.7%)	3 (5.6%)	10 (2.3%)
	Asian	74 (15.2%)	6 (11.1%)	68 (15.7%)
	American Indian/Alaskan Native	4 (0.8%)	0 (0%)	4 (0.9%)
	Other	9 (1.8%)	0 (0%)	9 (2.1%)
	Missing	18 (3.7%)	2 (3.7%)	16 (3.7%)
Ethnicity	Hispanic/Latino	19 (3.9%)	0 (0%)	19 (4.4%)
	Not Hispanic/Latino	431 (88.3%)	50 (92.6%)	381 (87.8%)
	Missing	38 (7.8%)	4 (7.4%)	34 (7.8%)
Smoking Status	Never	238 (48.8%)	19 (35.2%)	219 (50.5%)
	Current	50 (10.2%)	8 (14.8%)	42 (9.7%)
	Former	198 (40.6%)	27 (50%)	171 (39.4%)
	Missing	2 (0.4%)	0 (0%)	2 (0.5%)
PD-L1 Positivity (1%)	No	142 (29.1%)	11 (20.4%)	131 (30.2%)
	Yes	306 (62.7%)	40 (74.1%)	266 (61.3%)
	Missing	40 (8.2%)	3 (5.6%)	37 (8.5%)
Baseline ECOG	0	314 (64.3%)	35 (64.8%)	279 (64.3%)
	1	174 (35.7%)	19 (35.2%)	155 (35.7%)
Ever Positive ADA	No	400 (82%)	43 (79.6%)	357 (82.3%)
	Yes	80 (16.4%)	11 (20.4%)	69 (15.9%)
	Missing	8 (1.6%)	0 (0%)	8 (1.8%)
Concomitant Acetaminophen	No	231 (47.3%)	21 (38.9%)	210 (48.4%)
	Yes	257 (52.7%)	33 (61.1%)	224 (51.6%)
Concomitant Diphenhydramine	No	248 (50.8%)	23 (42.6%)	225 (51.8%)
	Yes	240 (49.2%)	31 (57.4%)	209 (48.2%)
Concomitant Systemic Corticosteroids	No	344 (70.5%)	44 (81.5%)	300 (69.1%)
	Yes	144 (29.5%)	10 (18.5%)	134 (30.9%)
Fuhrman Grade	1	10 (2%)	0 (0%)	10 (2.3%)
	2	97 (19.9%)	5 (9.3%)	92 (21.2%)
	3	136 (27.9%)	6 (11.1%)	130 (30%)
	4	117 (24%)	9 (16.7%)	108 (24.9%)
	Missing	128 (26.2%)	34 (63%)	94 (21.7%)

Table 3 PMAR-EQDD-B999e-DP4-888.
PD-L1 positivity (1%) refers to patients with PD-L1 positive tumors (defined as ≥1% immunohistochemistry expression by Ventana SP263).
ADA=anti-drug antibody; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group score; N=number of patients; NA=not applicable; PD-L1=Programmed Death Ligand-1.

6.3. Appendix 3: List of ADA Categories for Individual Patients Across all of their Valid Results

Category	Definition	Patients at Risk (Denominator for Incidence)
ADA never-positive	No positive ADA results at any time point; ADA-negative patients (titer < cut point)	Number of patients with at least one valid ADA result at any time point
ADA ever-positive	At least one positive ADA result at any time point; ADA-positive patients (titer ≥ cut point)	Number of patients with at least one valid ADA result at any time point
Baseline ADA positive	A positive ADA result at baseline	Number of patients with valid baseline ADA result
Treatment-boosted ADA	A positive ADA result at baseline and the titer ≥ 8×baseline titer at least once after treatment with avelumab	Number of patients with valid baseline ADA results and at least one valid post-baseline ADA result
Treatment-induced ADA	Patient is ADA-negative at baseline and has at least one positive post-baseline ADA result; or if patient does not have a baseline sample, the patient has at least one positive post-baseline ADA result	Number of patients with at least one valid post-baseline ADA result and without positive baseline ADA result (including missing, NR)
Transient ADA response	If patients with treatment-induced ADA have (a single positive ADA result or duration between first and last positive result <16 weeks) and ADA result at the last assessment is not positive	Number of patients with at least one valid post-baseline ADA result and without positive baseline ADA result (including missing, NR)
Persistent ADA response	If patients with treatment-induced ADA have duration between first and last positive ADA result ≥16 weeks or a positive ADA result at the last assessment	Number of patients with at least one valid post-baseline ADA result and without positive baseline ADA result (including missing, NR)

7. 参考文献

Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibody avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells. *Cancer Immunol Res*. 2015; 3(10): 1148-57.

Garrett M, Poland B, Brennan M, et al. Population pharmacokinetic analysis of axitinib in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(3):480-92.

Li H, Yu J, Liu C, et al. Time dependent pharmacokinetics of pembrolizumab in patients with solid tumor and its correlation with best overall response. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2017;44(5):403-414.

Liu C, Yu J, Li H, et al. Association of time-varying clearance of nivolumab with disease dynamics and its implications on Exposure Response Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 101(5): 657-666.

Roy A. Modeling and simulation approaches to support development of immuno-oncology drugs. Presented at the 117th Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT), San Diego, CA. 08 March 2016. Available at: https://www.ascpt.org/Meetings/Past-Future-Annual-Meetings/ASCPT-2016/Tuesday-March-8. Accessed on: November 23, 2018.

Tortorici MA, Cohen EE, Pithavala YK, et al. Pharmacokinetics of single-agent axitinib across multiple solid tumor types. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74(6):1279-89.

Wang Y. Special considerations for modeling exposure-response for biologics and ADCs—Regulatory Perspective. Presented at the 117th Annual Meeting of the Presented at American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT), San Diego, CA. 08 March 2016. Available at: https://www.ascpt.org/Meetings/Past-Future-Annual-Meetings/ASCPT-2016/Tuesday-March-8. Accessed on: November 23, 2018.

Wang Y, Booth B, Rahman A, et al. Toward greater insights on pharmacokinetics and exposure–response relationships for therapeutic biologics in oncology drug development. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(5):582-584.

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-tumor effect in vivo. *Clin Exp Immunol*. 2013;172:500-6.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 5
略号および用語の定義一覧 6
1. 背景および概観 8
1.1. 背景 8
1.1.1. 腎細胞癌 8
1.1.2. 腎細胞癌に対するアベルマブとアキシチニブ併用の開発 9
1.2. 概観 11
1.2.1. B9991003 試験（第 3 相試験） 13
1.2.1.1. 患者の適格性 13
1.2.1.2. 治験デザイン 13
1.2.1.3. 目的 14
1.2.1.4. 統計的手法および統計解析 15
1.2.2. B9991002 試験（第 1b 相試験） 21
1.2.3. その他の試験 22
1.2.3.1. EMR100070-001 試験 22
1.2.3.2. A4061051 試験 23
2. 個々の試験結果の要約 25
2.1. B9991003 試験結果の要約 25
2.2. B9991002 試験結果の要約 26
2.3. EMR100070-001 試験結果の要約 28
2.4. A4061051 試験結果の要約 29
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 30
3.1. 試験対象集団 30
3.1.1. 患者の内訳 30
3.1.2. 試験対象集団のベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性 32
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 33
3.2.1. 有効性の主要評価項目 37
3.2.1.1. 無増悪生存期間（PFS）（BICR 判定） 37
3.2.1.2. 全生存期間（OS） 44
3.2.2. その他の有効性の副次評価項目 48

3.2.2.1. 無増悪生存期間（PFS） 48
3.2.2.2. 腫瘍縮小効果に関する評価項目 51
3.2.3. 有効性に対する免疫原性の影響 56
3.2.4. 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 56
3.3. 部分集団における結果の比較 60
3.3.1. 部分集団解析 60
3.3.2. 日本人部分集団解析 60
3.3.2.1. 患者の内訳 60
3.3.2.2. 有効性の主要評価項目 63
3.3.2.3. その他の有効性の副次評価項目 70
3.3.2.4. 日本人部分集団解析の有効性のまとめ 73
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 74
4.1. 用法および用量の設定根拠 74
4.1.1. 推奨用量 74
4.1.1.1. 未治療の aRCC 患者を対象とした第 1b 相試験における推奨用量の検討 74
4.1.1.2. 未治療の aRCC 患者を対象とした国際共同第 3 相試験における有効性の検討 74
4.1.2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与 75
4.1.3. 投与方法 75
5. 効果の持続，耐薬性 76
有効性に関する全般的結論 76
6. 付録 77
参考文献 84

LIST OF TABLES

Table 1. 臨床的有効性で提示する臨床試験 12
Table 2. Efficacy and Futility Boundaries at the Interim Analysis 18
Table 3. MSB0010718C, AG-013736, Protocol B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Best Overall Response and Objective Response (Confirmed) Based on Investigator Assessment (RECIST v1.1) - Full Analysis Set 27

Table 4. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Subject Disposition for Study Drugs at End of Treatment - Full Analysis Set 30

Table 5. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Subject Disposition - Stratification Factors at Randomization - Full Analysis Set 31

Table 6. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Demographic, Baseline and Disease Characteristics - Full Analysis Set 32

Table 7. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Efficacy Endpoints for Randomized Patients with PD-L1 Positive Tumors and Patients Irrespective of PD-L1 Expression 35

Table 8. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Progression Free Survival (Primary Analysis) Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Full Analysis Set 38

Table 9. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Overall Survival (Primary Analysis) - Full Analysis Set 45

Table 10. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Follow-up Anti-Cancer Drug Therapies - Full Analysis Set 46

Table 11. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Progression Free Survival Discordance between BICR and Investigator Assessments (RECIST v1.1) - Full Analysis Set 50

Table 12. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Best Overall Response and Objective Response (Confirmed) Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Full Analysis Set 52

Table 13. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Time to Response Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Subjects with Confirmed CR or PR in the Full Analysis Set 55

Table 14. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Duration of Response Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Subjects with Confirmed CR or PR in the Full Analysis Set 56

Table 15. Patient and Disease Characteristics in Studies EMR100070-001, A4061051, and B9991003 - Full Analysis Set 58

Table 16. Summary of Progression Free Survival and Best Overall Response– Patients in the Full Analysis Set in Studies EMR100070-001, A4061051, and B9991003 59

Table 17. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Subject Disposition for Study Drugs at End of Treatment - Full Analysis Set (Japanese) 60

Table 18. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Subject Disposition - Stratification Factors at Randomization - Full Analysis Set (Japanese) 61

Table 19. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Demographic, Baseline and Disease Characteristics - Full Analysis Set (Japanese) 62

Table 20. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Efficacy Endpoints for Randomized Patients with PD-L1 Positive Tumors and Patients Irrespective of PD-L1 Expression (Japanese) 64

Table 21. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Progression Free Survival (Primary Analysis) Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Full Analysis Set (Japanese) 67

Table 22. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Overall Survival (Primary Analysis) - Full Analysis Set (Japanese) 69

Table 23. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Best Overall Response and Objective Response (Confirmed) Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Full Analysis Set (Japanese) 71

Table 24. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Time to Response Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Subjects with Confirmed CR or PR in the Full Analysis Set (Japanese) 72

Table 25. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Duration of Response Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Subjects with Confirmed CR or PR in the Full Analysis Set (Japanese) 73

Table 26. Description of Avelumab and/or Axitinib Clinical Studies in Patients with Treatment-Naïve Advanced Renal Cell Carcinoma Included in the Application 78

Table 27. Key Efficacy Results for Avelumab and/or Axitinib Clinical Studies in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Included in the Application 82

LIST OF FIGURES

Figure 1. Testing Strategy in Study B9991003 16

Figure 2. Best Percent Change from Baseline in Sum of Diameters for Target Lesions Based on Investigator Assessment (RECIST v1.1) – Full Analysis Set 27

Figure 3. Kaplan-Meier Plot of Progression Free Survival Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) – Full Analysis Set 39

Figure 4. Sensitivity Analyses for Progression Free Survival Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Full Analysis Set 40

Figure 5. Forest Plot of Progression Free Survival Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) by Subgroups - Full Analysis Set 42

Figure 6. Kaplan-Meier Plot of Overall Survival – Full Analysis Set 47

Figure 7. Kaplan-Meier Plot of Progression Free Survival Based on Investigator Assessment (RECIST v1.1) – Full Analysis Set 49

Figure 8. Forest Plot of Confirmed Objective Response Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) by Subgroups - Full Analysis Set 53

Figure 9. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Kaplan-Meier Plot of Progression Free Survival Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) – Full Analysis Set (Japanese) 68

Figure 10. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Kaplan-Meier Plot of Overall Survival - Full Analysis Set (Japanese) 70

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
ACC	adrenocortical carcinoma：副腎皮質癌
AG-013736	アキシチニブの治験成分記号
aRCC	advanced renal cell carcinoma：進行腎細胞癌
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下独立中央判定
BID	bis in die (twice daily)：1 日 2 回
BOR	best overall response：最良総合効果
CI	confidence interval：信頼区間
CR	complete response：完全奏効
CRC	colorectal cancer：結腸直腸癌
CRF	case report form：症例報告書
CRPC	castrate-resistant prostate cancer：去勢抵抗性前立腺癌
CSR	clinical study report：治験総括報告書
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4：細胞傷害性 T リンパ球抗原-4
DC	disease control：病勢コントロール
DDE	drug dictionary enhanced
DL	dose level
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
DR	duration of response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	electronic case report form：電子症例報告書
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
FPFD	first patient first dose：最初の患者の初回投与日
GEJ	gastric and gastroesophageal junction：胃癌／胃食道接合部
HNSCC	head and neck squamous cell cancer：頭頚部扁平上皮癌
HR	hazard ratio：ハザード比
IFN-α	interferon-alpha：インターフェロン-α
INV	investigator：治験責任医師
irBOR	immune-related best overall response：免疫関連最良総合効果
IRC	independent review committee：独立判定委員会
irPFS	immune-related progression free survival：免疫関連無増悪生存
irRC	Immune-Related Response Criteria：免疫関連効果判定基準
IRT	interactive response technology
IV	intravenous：静脈内
M	module：モジュール
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MBC	metastatic breast cancer：転移性乳癌
MCC	Merkel cell carcinoma：メルケル細胞癌
mRCC	metastatic renal cell carcinoma：転移性腎細胞癌
MSB0010718C	アベルマブの治験成分記号
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MTD	maximum tolerated dose：最大耐用量
mTOR	mammalian target of rapamycin：哺乳類ラパマイシン標的蛋白質
NA	not applicable
NE	not evaluable
NSCLC	non-small cell lung cancer：非小細胞肺癌

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
OR(R)	objective response (rate)：客観的奏効（率）
OS	overall survival：全生存
PD	progressive disease：疾患進行
PD-1	programmed death-1
PD-L1	programmed death-ligand 1
PFS	progression free survival：無増悪生存
PFS2	progression free survival on Next-Line Therapy：次治療の無増悪生存
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PO	per oral：経口投与
PP	per protocol：治験実施計画書に適合した
PR	partial response：部分奏効
PRO	patient reported outcome：患者報告アウトカム
PS	performance status
Q1	first quartile
Q2W	every 2 weeks：2 週に 1 回
Q3	third quartile
QD	once daily：1 日 1 回
RCC	renal cell carcinoma：腎細胞癌
RCI	repeated confidence interval：繰り返し信頼区間
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RP2D	recommended Phase 2 dose：第 2 相試験推奨用量
SD	stable disease：安定
SD	standard deviation：標準偏差
SU011248	スニチニブの治験成分記号
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
UK	United Kingdom：英国
US	United States：米国
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
WHO	World Health Organization：世界保健機関

1. 背景および概観

本「モジュール（M）2.7.3 臨床的有効性」では，未治療の進行腎細胞癌（aRCC）患者の治療においてアベルマブとアキシチニブの併用が有効であることを支持するデータを提示する。

1.1. 背景

1.1.1. 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 [6]。地域によっては，腎腫瘍は RCC と腎盂癌が合算されてデータ化されているため，RCC の発現率や死亡率を世界規模で推定することは非常に困難であるが [3]，全腎腫瘍・腎盂癌の 90%～95%が RCC であることを勘案すると [6,25]，全腎腫瘍の集計結果を用いて RCC 患者数の推定が可能である。GLOBOCAN2018 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 [2]，これから RCC の新規患者数は年間約 362,900 例～約 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 [21]。

aRCC の一次治療薬には，マルチターゲットチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）であるパゾパニブおよびスニチニブ，ならびに哺乳類ラパマイシン標的蛋白質（mTOR）阻害薬であるテムシロリムスなどがある [4,8]。また，最近では，intermediate リスクおよび poor リスクの aRCC 患者の一次治療として，programmed death-1（PD-1）阻害薬である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］の併用が承認されている [5]。二次治療以降の治療薬には，TKI であるアキシチニブ，cabozantinib およびソラフェニブ，mTOR 阻害薬であるエベロリムス（単剤または TKI であるレンバチニブと併用），ならびにニボルマブがある [4]。

現在承認されている TKI の治療を受けた患者の多くは，治療初期に臨床的有用性が認められているものの，初発または再発の aRCC 患者に長期にわたる奏効および完全奏効（CR）が認められることはまれであり，ほとんどの患者が最終的に疾患進行（PD）に至る [11,18]。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，遠隔転移がある場合，5 年生存率は 10%で，10 年生存率は 5%未満である [17]。

2015 年には，抗 PD-1 ヒト mAb であるニボルマブが，第 3 相試験である CheckMate-025 試験で OS の有意な延長が認められ，aRCC の二次治療薬として承認された [12]。しかし，TKI 阻害薬と同様に，抗 PD-1/programmed death-ligand 1（PD-L1）抗体薬でも持続的な奏効は十分ではなく，また抗 PD-1 抗体薬単独投与では無増悪生存期間（PFS）の延長も認められないことから，aRCC 患者の治療として 2 つの異なる作用機序を持つ薬剤の併用が検討されている。未治療の aRCC 患者を対象として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）の併用を検討した第 1 相試験では，TKI 単剤投与と比べて併用投与で明らかに高い抗腫瘍効果が認められた [1]。しかし，腎毒性および肝毒性が懸念されたことから，この併用のさらなる検討は行われていない。

最近では，無作為化第 3 相試験である CheckMate-214 試験の結果から，intermediate リスクおよび poor リスクの aRCC 患者の一次治療としてニボルマブとイピリムマブの併用が承認された [5]。しかし，CheckMate-214 試験では，PFS について統計的な有意差は認められず，intermediate リスクまたは poor リスク患者の 20%では最良総合効果（BOR）が PD であった [16]。Favorable リスクの患者では，標準治療であるスニチニブと比べて，客観的奏効（OR），PFS または OS のいずれに

おいても併用投与の有効性は示されなかった。具体的には，favorable リスクの患者を対象とした探索的な有効性の解析結果では，OS のハザード比は 1.45［99.8%信頼区間（CI）：0.51，4.12，p=0.27］であり，スニチニブ群で良好な結果であった。客観的奏効率（ORR）はニボルマブとイピリムマブの併用群で 29%（95%CI：21%，38%），スニチニブ群で 52%（95%CI：43%，61%）であった（p<0.001）。また，PFS の中央値はニボルマブとイピリムマブの併用群で 15.3 ヵ月（95%CI：9.7 ヵ月，20.3 ヵ月），スニチニブ群で 25.1 ヵ月（95%CI：20.9 ヵ月，推定不能）であった（ハザード比 2.18，99.1%CI：1.29，3.68，p<0.001）。ORR および PFS はいずれもスニチニブ群で良好な結果であった。

未治療の PD-L1 陽性 aRCC 患者を対象にアテゾリズマブとベバシズマブの併用（抗 PD-L1 抗体と抗 VEGF 抗体の併用）をスニチニブと比較した，無作為化第 3 相試験である IMmotion-151 試験では，スニチニブ群と比べて併用群で PFS（治験責任医師判定）の改善が認められた［PD または死亡のリスクが 26%減少（95%CI：0.57，0.96，p=0.02）］ものの，独立放射線画像判定委員会による判定では PFS における併用投与の有効性は認められなかった。報告時点では OS イベントは十分集積されていなかった。副次評価項目である，全患者集団（PD-L1 発現を問わない患者）の PFS（治験責任医師判定）においてもスニチニブ群と比べて併用群で改善が認められた［PD または死亡のリスクが 17%減少（95%CI：0.70，0.97，p=0.02）］。しかし，全患者集団では 19%の患者で BOR（治験責任医師判定）が PD であった [15]。

CheckMate-214 試験および IMmotion-151 試験のいずれにおいても，全患者集団と比べて PD-L1 陽性患者集団で高い有効性が認められた。

1.1.2. 腎細胞癌に対するアベルマブとアキシチニブ併用の開発

アベルマブ（商品名：バベンチオ®，治験成分記号：MSB0010718C）は独メルク社（日本法人メルクバイオファーマ社）とファイザー社が共同開発している抗癌剤であり，単剤投与および他の薬剤との併用で抗腫瘍活性が認められている。アベルマブは転移メルケル細胞癌（MCC）の成人および小児患者（12 歳以上）の治療薬として米国食品医薬品庁（FDA）から迅速承認を受けたほか，欧州，スイス，日本，カナダ，イスラエルおよびオーストラリアで転移 MCC に対して製造販売承認を取得している。また，アベルマブは，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が進行した，もしくは白金製剤を含む化学療法による術前または術後補助療法から 12 ヵ月以内に病勢が進行した局所進行または転移尿路上皮癌（UC）の成人患者の治療薬としても，米国およびカナダで迅速／条件付き承認を受けている。

RCC 患者の一次治療におけるアベルマブの臨床効果は，独メルク社が実施中の EMR100070-001 試験で認められた。EMR100070-001 試験は，転移または局所進行固形癌患者におけるアベルマブの安全性，忍容性，薬物動態（PK），生物学的および臨床効果の検討および特定の癌種への拡大投与を目的とした非盲検，反復投与用量漸増第 1 相試験である。

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 [24]。また，それらの併用を受けた aRCC 患者でより顕著な抗腫瘍効果が認められている。これらの所見から，PD-L1 阻害薬であるアベルマブと VEGF 経路阻害薬の併用は, 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, VEGFR 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と考えられた。

アキシチニブ（商品名：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-1，2，3 の強力かつ選択的な経口 TKI である。A4061051 試験（無作為化，非盲検，第 3 相試験）において，淡明細胞型 aRCC の一次治療としてアキシチニブ単剤投与をソラフェニブ単剤投与と比較したところ，アキシチニブ投与とソラフェニブ投与との間で PFS に統計的に有意な差は認められなかったが（2.4 項），アキシチニブ投与における PFS 中央値は，aRCC 患者の一次治療薬として承認されている他の VEGFR TKI の第 3 相臨床試験で報告されている PFS 中央値と同程度であった [7]。A4061051 試験で認められたアキシチニブの毒性は概して忍容かつ管理可能であり，その毒性は治療歴を有する aRCC 患者を対象としたアキシチニブの臨床試験で認められたものと同様であった [19]。

スニチニブ（商品名：スーテント®，治験成分記号：SU011248）は，ファイザー社が開発した VEGFR TKI であり，aRCC 患者の一次治療において単剤投与での有効性および安全性が検証されている。しかし，未治療の aRCC 患者におけるニボルマブ（PD-1 阻害薬）との併用では顕著な毒性が認められているほか [1]，肝毒性がスニチニブ投与のリスクとして知られており，未治療の aRCC 患者では血液学的毒性が報告されている（スーテント米国添付文書 [23]，スーテント欧州製品概要 [22]）。

アキシチニブは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から，アベルマブなどの他の抗癌剤と併用する薬剤として適していると考えられた。そのため，aRCC の一次治療においてアベルマブとアキシチニブの併用を評価することとした。

用量設定パート，拡大投与パートを含む非盲検，第 1b 相試験（B9991002 試験）において，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）の併用を今後の併用投与試験の臨床推奨レジメンとして決定した。また，B9991002 試験の結果から，アベルマブとアキシチニブ併用は高い奏効率を示し［60.0%（95%CI：45.9%，73.0%），Table 3］，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。

さらに，腫瘍および免疫細胞上の PD-L1 発現状況と臨床効果との関係を，B9991002 試験で収集した検体を用いて探索的に検討した結果，腫瘍中に PD-L1 発現が認められる患者では PD-L1 発現が認められない患者と比べて，より高い奏効を示す可能性が示唆された。また，別の解析結果から，腫瘍領域の腫瘍関連免疫細胞の 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により，（PD-L1 発現が認められない患者集団と比べて）より高い効果が得られると期待される患者集団であることが示唆された（B9991002 試験総括報告書）。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 RCC 患者でも観察されている [5,9,10]。

B9991002 試験の所見から，aRCC 患者の治療におけるアベルマブとアキシチニブの併用についてさらに検討する意義があると考え，ファイザー社は第 3 相 B9991003 試験を実施した。

1.2. 概観

本「M2.7.3 臨床的有効性」では，4 試験（B9991003 試験，B9991002 試験，EMR100070-001 試験および A4061051 試験）から得られた有効性データを提示する（Table 1）。

主要な評価試験はファイザー社が実施した B9991003 試験であり，その要約を 2.1 項に示した（詳細は B9991003 試験総括報告書参照）。また，ファイザー社が実施した B9991002 試験では，アベルマブとアキシチニブの併用投与に関する有効性データが得られており，その要約を 1.2.2 項に示した（詳細は B9991002 試験総括報告書参照）。

これら 2 試験に加え，EMR100070-001 試験ではアベルマブの単剤投与を受けた未治療の aRCC 患者（1.2.3.1 項）について，また A4061051 試験ではアキシチニブの単剤投与を受けた未治療の転移性腎細胞癌（mRCC）患者（1.2.3.2 項）について有効性のデータが得られており，「M2.7.3 臨床的有効性」にはこれらのデータも提示して，アベルマブとアキシチニブの併用投与を，各薬剤の単剤投与と比較し評価した（3.2.4 項）。

Table 1.　臨床的有効性で提示する臨床試験

試験番号 開発相	治験の標題 患者数	データカットオフ日 試験総括報告書
B9991003 国際共同 第 3 相	スニチニブ単剤投与を対照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一次治療の進行 RCC 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 ・全患者集団（無作為割付例，［］内は日本人患者数 [a]） アベルマブ＋アキシチニブ併用群：442 例［33 例］ スニチニブ群　：444 例［34 例］ ・PD-L1 陽性患者集団（無作為割付例，［］内は日本人患者数 [a]） アベルマブ＋アキシチニブ併用群：270 例［22 例］ スニチニブ群　：290 例［20 例］	2018 年 6 月 20 日 M5.3.5.1
B9991002 国際共同 第 1b 相	未治療の進行 RCC 患者を対象としてアベルマブのアキシチニブとの併用投与時の安全性，PK および薬力学を検討する非盲検，用量設定第 1b 相試験 ・用量設定（用量レベル 1＋PK 導入期間）パート（［］内は日本人患者数 [a]） アベルマブ＋アキシチニブ併用：16 例［0 例］ ・用量拡大パート（［］内は日本人患者数 [a]） アベルマブ＋アキシチニブ併用：39 例［5 例］	2018 年 4 月 3 日 M5.3.3.2
EMR100070-001[b] 外国 第 1 相	転移性または局所進行性の固形癌患者を対象にアベルマブの安全性，忍容性，PK，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 ・RCC コホート（未治療 RCC 患者） アベルマブ投与：62 例	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 M5.3.3.2
A4061051[c] 外国 第 3 相	転移性 RCC 患者を対象としたアキシチニブ投与試験 ・一次治療パート（未治療の転移性 RCC 患者）（無作為割付例） アキシチニブ投与：192 例 ソラフェニブ投与：96 例	2012 年 7 月 27 日 M5.3.5.4

PD-L1：programmed death-ligand 1，RCC：腎細胞癌，PFS：無増悪生存，OS：全生存，PK：薬物動態
a 日本人患者とは日本の治験実施施設で治験に参加した患者とした。
b アベルマブ単剤投与。本試験では癌種別に複数の拡大パートがあるが，本申請では RCC コホートの成績を提示した。
c アキシチニブ単剤投与。本試験は一次治療パートと二次治療パートから構成されるが，本申請では未治療の転移性 RCC 患者を対象とした一次治療パートの成績を提示した。総括報告書で PFS の最終データを，総括報告書補遺で OS の最新情報を報告した。

B9991003 試験，B9991002 試験，EMR100070-001 試験および A4061051 試験から得られた有効性の主な結果を 6.付録の Table 27 に要約した。

1.2.1. B9991003 試験（第 3 相試験）

1.2.1.1. 患者の適格性

B9991003 試験に組み入れた患者の適格性の基準は，B9991003 試験総括報告書 16.1.1 項に添付した治験実施計画書の 4 項に示した。

1.2.1.2. 治験デザイン

B9991003 試験は，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 相試験であった。本試験では 886 例の未治療 aRCC 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 で無作為割り付けした。

- A 群（アベルマブ＋アキシチニブ併用群）：
  アベルマブ 10 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与＋アキシチニブ 5 mg を 1 日 2 回経口投与

- 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）

割り付けでは，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（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。

本試験は最大で 4 つの期間から構成された：（1）スクリーニング期間（無作為割り付け前 28 日以内），（2）無作為割り付け後の投与期間，（3）治験薬投与終了後の 90 日間の追跡期間（短期追跡調査），（4）死亡，試験終了または同意撤回のいずれか早い時点まで継続する，90 日以降の追跡期間（長期追跡調査）。

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，盲検下独立中央判定（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。本試験期間中に実施した評価については，B9991003 治験実施計画書の治験実施スケジュールに要約されている（B9991003 試験総括報告書 16.1.1 項）。

治験薬の毒性は，休薬，標準的な薬物療法または治験薬の投与中止により管理した。アベルマブの用量調節は認めなかったが，毒性の持続状況に応じて，その後の投与をスキップしてよいこととした。アキシチニブおよびスニチニブの用量調節は可能とした（B9991003 試験総括報告書 9.4.5 項）。

1.2.1.3. 目的

主要目的

PD-L1 陽性の aRCC 患者（PD-L1 陽性患者については事前に定義する）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時の PFS または OS がスニチニブ単剤投与に対して有意に延長することを検証する。

副次目的

- PD-L1 発現を問わないすべての 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時の PFS がスニチニブ単剤投与に対して有意に延長することを検証する（重要な副次目的）。
- PD-L1 発現を問わないすべての 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時の OS がスニチニブ単剤投与に対して有意に延長することを検証する（重要な副次目的）。
- 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およびスニチニブ単剤投与についてその他の有効性尺度を用いて検討する。
- 次治療の PFS（PFS2）を検討する。
- 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時およびスニチニブ単剤投与時の全般的な安全性プロファイルを検討する。
- アベルマブとアキシチニブの併用投与時の母集団薬物動態を検討する。
- 毒性による治験薬投与中止までの期間を検討する。
- 毒性により治験薬投与を中止した患者の割合を検討する。
- アベルマブとアキシチニブの併用投与またはスニチニブ単剤投与によって最もベネフィットを受ける可能性の高い患者集団の特定に有用なバイオマーカーの候補を，未治療の腫瘍組織を用いて検討する。
- アキシチニブとの併用投与時のアベルマブの免疫原性を評価する。
- アベルマブとアキシチニブの併用投与とスニチニブ単剤投与が患者報告アウトカム（PRO）に与える影響を検討する。

B9991003 試験のすべての目的は，B9991003 試験総括報告書の 8 項に示した。「M2.7.3 臨床的有効性」では，主要評価項目および主な副次評価項目のほか，有効性に関連するその他の副次評価項目について要約した。

1.2.1.4. 統計的手法および統計解析

B9991003 試験で収集したデータの集計および統計解析の詳細な方法については，B9991003 試験総括報告書 16.1.9.1 項に添付した統計解析計画書に記載した。

統計解析計画書で事前に規定した，有効性の主要解析および副次解析に関連する主な統計的手法を以下に示した。

1.2.1.4.1. 解析対象集団

本試験の主要目的は PD-L1 陽性患者集団を対象として評価することである。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。

  ✓ 以下の基準のいずれかを満たす患者は PP 解析対象集団から除外した。

  ✧ 無作為に割り付けられた治験薬の投与を 1 度も受けなかった患者

  ✧ PFS の解析のみ該当：無作為割り付けから 6 週以内に腫瘍評価を受けなかった患者［ただし，この時点までに PD（BICR 判定）または死亡が認められた場合は，除外しなかった］

  ✧ PFS の解析のみ該当：ベースライン時に BICR による測定可能病変を有していない患者

  ✧ ECOG PS が 2 以上の患者

  ✧ 治験実施計画書の除外基準 1 に規定した前治療歴がある患者（B9991003 試験総括報告書 16.1.1 項に添付した治験実施計画書 4.2 項）

PP 解析対象集団を対象として，主要評価項目である PFS の感度分析を実施した。治験実施計画書では，ベースライン時に治験責任医師判定による測定可能病変を有することのみが要件として規定されているが，主要評価項目が BICR 判定を用いた PFS であるため，この感度分析では「ベースライン時に BICR 判定による測定可能病変を有していない患者」は PP 解析対象集団から除外した。

1.2.1.4.2. 症例数および検定法

主要目的の達成を評価するため，以下の統計的仮説を検定した（1.2.1.3 項参照）。

H_{01}：HR_{PFS+} ≥1　vs　H_{11}：HR_{PFS+} <1

H_{02}：HR_{OS+} ≥1　vs　H_{12}：HR_{OS+} <1

上記において，HR_{PFS+}は PD-L1 陽性患者集団における PFS のハザード比（A 群 vs B 群）を，HR_{OS+}は PD-L1 陽性患者集団における OS のハザード比（A 群 vs B 群）を表す。

また，重要な副次目的の達成を評価するため，以下の統計的仮説を検定した（1.2.1.3 項参照）。

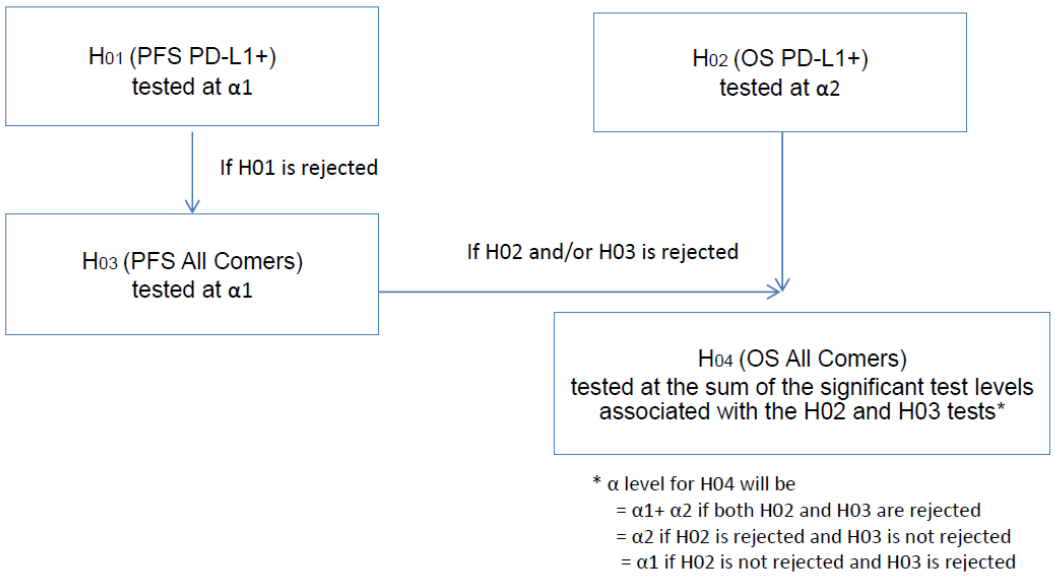
H_{03}：HR_{PFS} ≥1　vs　H_{13}：HR_{PFS} <1

H_{04}：HR_{OS} ≥1　vs　H_{14}：HR_{OS} <1

上記において，HR_{PFS}全患者集団（PD-L1 発現を問わない）における PFS のハザード比（A 群 vs B 群）を，HR_{OS}は全患者集団（PD-L1 発現を問わない）における OS のハザード比（A 群 vs B 群）を表す。

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，PD-L1 陽性患者集団における PFS の比較にはα=0.004（α1），PD-L1 陽性患者集団における OS の比較にはα=0.021（α2）を割り当てた。また，全患者集団における PFS および OS を検定できるよう，ゲート・キーピング法を用いることとした（Figure 1）。各検定の有意水準は，群逐次デザインである点も考慮に入れた。

Figure 1.　Testing Strategy in Study B9991003



OS=overall survival, PFS=progression free survival, PD-L1=programmed death-ligand 1

PFS の主要な比較では，有意水準を 0.004 とした片側ログランク検定，有効性の境界として Lan-DeMets のα-消費関数（O'Brien-Fleming 型）および無益性の境界（non-binding）として Gamma Family（-15）のβ-消費関数を用いた 2 回の解析からなる群逐次デザインにより，PD-L1 陽性患者

集団における 336 件の PFS イベント（BICR 判定）で，ハザード比 0.65 を 90%の検出力をもって検出できる計画とした。

OS の主要な比較では，有意水準を 0.021 とした片側ログランク検定，有効性の境界として Lan-DeMets のα-消費関数（O'Brien-Fleming 型）および無益性の境界（non-binding）として Gamma Family（-3）のβ-消費関数を用いた 4 回の解析からなる群逐次デザインにより，PD-L1 陽性患者集団における 368 件の OS イベントで，ハザード比 0.70 を 90%の検出力をもって検出できる計画とした。

本試験の予定症例数を 830 例（このうち約 580 例が PD-L1 陽性患者と想定）とし，全患者集団における PFS および OS の評価も可能とする設定とした。

H_{01} が棄却された場合には，全患者集団における PFS に関する検定を行い，有意水準を 0.004 とした片側ログランク検定，有効性の境界として Lan-DeMets のα-消費関数（O'Brien-Fleming 型）を用いた 2 回の解析からなる群逐次デザインにより，490 件の PFS イベント（BICR 判定）で，ハザード比 0.70 を 90%の検出力をもって検出できる計画とした。

H_{02} または H_{03} のいずれかが棄却された場合には，全患者集団における OS に関する検定を行い，有意水準は H_{02} および H_{03} のうち有意であった検定の有意水準の合計とした。有意水準を 0.025（H_{02} と H_{03} がともに棄却された場合），0.021（H_{02} が棄却され H_{03} が棄却されなかった場合），0.004（H_{02} が棄却されず H_{03} が棄却された場合）とした片側ログランク検定，有効性の境界として Lan-DeMets のα-消費関数（O'Brien-Fleming 型）を用いた 4 回の解析からなる群逐次デザインにより，534 件の OS イベントで，ハザード比 0.75 をそれぞれ検出力 91%，90%，74%をもって検出できる計画とした。

1.2.1.4.3. 中間解析

中間解析の目的は，有効性または無益性（これ以上試験を継続しても有効性を示すことができない）が示された場合に試験を早期中止することであった。

各評価項目に対する中間解析および最終解析では，FAS を対象とし，すべての患者を無作為割り付けし，かつ以下に示す目標イベント数に到達した後に実施することとした。本試験では，最大で 4 回のデータカットオフを計画した。

- PD-L1 陽性患者集団において，BICR 判定に基づく PFS イベントが約 235 件（期待されるイベント数 336 件の 70%）観察されたとき（PFS の中間解析および OS の 1 回目の中間解析）
- PD-L1 陽性患者集団において，BICR 判定に基づく PFS イベントが 336 件観察されたとき（PFS の主要解析および OS の 2 回目の中間解析）
- PFS の最終解析から 15 ヵ月後（OS の 3 回目の中間解析）
- PD-L1 陽性患者集団において，OS イベントが 368 件観察されたとき（OS の主要解析）

PFS については最大で 2 つの解析を行うこととした（PD-L1 陽性患者集団および全患者集団）。

1. すべての患者を無作為に割り付けし，PD-L1 陽性患者集団において BICR 判定に基づく PFS イベントが 336 件中少なくとも 235 件（70%）観察された後の中間解析

2. 無作為に割り付けられたすべての患者が 12 ヵ月間追跡され，PD-L1 陽性患者集団において，BICR 判定に基づく PFS イベントが少なくとも 336 件観察された後の最終解析

OS については最大で 4 つの解析を行うこととした（PD-L1 陽性患者集団および全患者集団）。

1. PFS の中間解析時に行う中間解析

2. PFS の最終解析時に行う中間解析

3. PFS の最終解析から 15 ヵ月後に行う中間解析

4. PD-L1 陽性患者集団において 368 件の死亡が認められた時点で行う最終解析

これらの解析は検定手順（Figure 1）に従って実施することとした。

有効性および無益性の境界は，事前に規定したα-およびβ-消費関数を用いて，実際に観察されたイベント数に基づいて更新することとした。したがって，中間解析で得られた Z 統計量を更新後の有効性および無益性（無益性は主要評価項目のみ）の境界と比較することとした。試験を最終解析まで継続した場合，各評価項目の最終解析で統計的有意差を示す基準となる p 値は，最終解析のデータカットオフ日までに観察された実際のイベント数，中間解析で消費したαおよびゲート・キーピング法に基づいて決定した（B9991003 試験総括報告書 16.1.9 項に添付した統計解析計画書 5.1.2 項および 7.2 項参照）。

中間解析のためのデータカットオフ時点の状況：

- PD-L1 陽性患者集団において BICR 判定に基づく PFS イベントが 253 件および死亡が 81 件
- 全患者集団において BICR 判定に基づく PFS イベントが 396 件および死亡が 138 件

中間解析時までに観察されたイベント数に基づいて更新した有効性および無益性の境界を Table 2 に示した。

Table 2. Efficacy and Futility Boundaries at the Interim Analysis

Endpoint	Patients with PD-L1 Positive Tumors		Patients Unselected for PD-L1 Expression	
Analysis	PFS by BICR	OS	PFS by BICR	OS
Observed number of events (Information Fraction)	253 (75.3%)	81 (22.0%)	396 (80.8%)	138 (25.8%)
p-value (z-value) for efficacy	<0.001 (<-3.118)	<0.000001 (<-4.783)	<0.001 (<-2.997)	<0.00000001 (<-5.546)
p-value (z-value) for futility[a]	>0.270 (>-0.614)	>0.836 (>0.979)	NA	NA

Source: Table 4 CSR B9991003
OS=overall survival, PFS=progression free survival, PD-L1=programmed death-ligand 1, BICR=Blinded Independent Central Review, NA=not applicable
a Non-binding

1.2.1.4.4. 有効性解析

B9991003 試験では，有効性の主要解析および副次解析は FAS を対象として実施し，PFS および OS に対する感度分析の一部は PP 解析対象集団を対象として実施した（B9991003 試験総括報告書 9.5.2 項および 9.7.3 項）。

1.2.1.4.4.1. 有効性の主要評価項目

B9991003 試験において，有効性の主要評価項目は PD-L1 陽性患者集団における Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1（v1.1）に従った BICR 判定を用いた PFS，および PD-L1 陽性患者集団における OS とした。

1.2.1.4.4.1.1. PD-L1 陽性患者集団における BICR 判定を用いた無増悪生存期間（PFS）

PFS は，無作為割り付けの日から最初の PD または原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。

次の条件に該当する患者については，その条件を踏まえて最後の有効な腫瘍評価の時点で打ち切りとした。

- PD または死亡が認められていない患者
- PD または死亡の前に新たな抗癌治療を開始した患者
- PD もしくは死亡の前に 2 回以上腫瘍評価を実施しなかった患者

ベースライン時またはベースライン後に有効な腫瘍評価がない患者については無作為割り付けの日で打ち切りとした。ただし，予定された 2 回目の腫瘍評価以前（無作為割り付け後 12 週以内）に死亡した場合は打ち切りとせず，死亡をイベントとみなした（B9991003 試験総括報告書 16.1.9 項に添付した統計解析計画書 6.1.1.1 項）。

PFS の主要解析は，BICR 判定を用いて，FAS を対象として実施した。検定には無作為割り付け時の層別因子による層別ログランク検定（片側）を用いた。PFS は Kaplan-Meier 法を用いて，投与群別に要約した。Cox 比例ハザードモデルを用いて投与群間のハザード比およびその CI を算出した。本試験の群逐次デザインに対応するため，繰り返し CI（RCI）法を用いてハザード比の両側 RCI を求めた。また，ハザード比の未調整の 95%CI も求めた。

主要解析の結果について頑健性を検討するため感度分析を実施した。感度分析では，以下の変更を加えた上で主要解析（p 値，ハザード比および 95%CI の算出）と同様の解析を行った。

- BICR 判定を用いた PFS について，腫瘍評価の有無またはイベント発生時期を問わず，すべての PD および死亡を PFS イベントとみなした
- BICR 判定を用いた PFS について，PP 解析対象集団を対象とした
- BICR 判定を用いた PFS について，非層別解析とした

- BICR 判定を用いた PFS について，層別因子を interactive response technology（IRT）からのデータではなく，電子症例報告書（eCRF）のデータを用いた
- BICR 判定を用いた PFS について，すべての死亡をイベントとみなすよう打ち切りの規則を変更した
- BICR 判定を用いた PFS について，新たな抗癌治療の開始を打ち切り理由としないよう打ち切りの規則を変更した

モデリングにおける仮定の妥当性を評価する方法および潜在的な予後または予測因子の影響の検討の詳細は，B9991003 試験総括報告書 16.1.9 項に添付した統計解析計画書 6.2.2.3 項に記載した。

1.2.1.4.4.1.2. PD-L1 陽性患者集団における全生存期間（OS）

OS は，無作為割り付けの日から原因を問わない死亡までの期間と定義した。解析時に生存している患者については，最終生存確認日で打ち切りとした（B9991003 試験総括報告書 16.1.9 項に添付した統計解析計画書 6.1.2.1 項）。

OS の主要解析は FAS を対象として実施した。統計的手法は PFS の方法と同様とした。

主要解析の結果について頑健性を検討するため感度分析を実施した。感度分析では，以下の変更を加えた上で主要解析（p 値，ハザード比および 95%CI の算出）と同様の解析を行った。

- PP 解析対象集団を対象とした
- 非層別解析とした
- 層別因子を IRT の入力データではなく，eCRF のデータを用いた

モデリングにおける仮定の妥当性を評価する方法および潜在的な予後または予測因子の影響の検討の詳細は，B9991003 試験総括報告書 16.1.9 項に添付した統計解析計画書 6.2.2.4 項に記載した。

1.2.1.4.4.2. 重要な有効性の副次評価項目

B9991003 試験において重要な有効性の副次評価項目は，全患者集団における RECIST v1.1 に従った BICR 判定を用いた PFS，および全患者集団における OS とした。これらの評価項目の解析に用いた統計的手法は，主要評価項目について示した方法に準じた。中間解析では，検定手順に従った有意水準で，無作為割り付け時の層別因子による層別ログランク検定（片側）を用いた。（1.2.1.4.2 項）。

1.2.1.4.4.3. その他の有効性の副次評価項目

その他の有効性の副次評価項目は，PD-L1 陽性患者集団および全患者集団における治験責任医師判定を用いた PFS，RECIST v1.1 に従った BICR 判定および治験責任医師判定を用いた PFS2，BOR，OR，奏効期間（DR），奏効までの期間（TTR），病勢コントロール（DC）とした。特に明記し

ない限り，有効性の副次評価項目の解析は FAS を対象とした（B9991003 試験総括報告書 16.1.9 項に添付した統計解析計画書 6.2.2 項）。

1.2.1.4.4.4. 部分集団解析

PD-L1 陽性患者集団および全患者集団それぞれで部分集団解析を実施した。

事前に規定した以下の部分集団を対象に，RECIST v1.1 に従った BICR 判定を用いた PFS，OR および DR，ならびに OS を解析した：年齢，性別，人種，地理的地域，ECOG PS，ベースライン時の腎切除, ベースライン時の Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）リスク分類, ベースライン時の Heng リスク分類（B9991003 試験総括報告書 16.1.9 項に添付した統計解析計画書 6.4 項）。

事前に規定した部分集団解析に加え, PD-L1 陰性患者集団を対象として, BICR 判定を用いた PFS, OR および DR，ならびに OS を解析した。

また，日本の治験実施施設で治験に参加した患者を日本人と定義し，日本人部分集団解析を実施した。

1.2.2. B9991002 試験（第 1b 相試験）

B9991002 試験は，未治療の aRCC 患者を対象に，アベルマブとアキシチニブの併用投与を検討する非盲検，多施設，用量設定，拡大投与，第 1b 相試験であり，米国，英国および日本の 14 施設で実施した。

本試験の適格性基準は B9991002 試験総括報告書 16.1.1 項に添付した治験実施計画書 4 項を参照のこと。

抗腫瘍活性は放射線画像検査を実施して評価した（B9991002 試験総括報告書 9.5.2.1 項）。

主要目的

最大耐用量（MTD）を推定し，第 2 相試験での推奨用量（RP2D）を決定するために，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の安全性および忍容性を評価する。

有効性の副次目的

- 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併用投与時の予備的な抗腫瘍活性を評価する。
- 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併用投与時の OS を評価する。

PD-L1 発現の有無と有効性評価項目との関連性を探索的目的とした。腫瘍微小環境における PD-L1 発現の有無を腫瘍細胞および免疫細胞で評価し，評価には，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について事前に規定したカットオフ値（0%，1%，5%，10%，25%および 50%）を用いた（B9991002 試験総括報告書 9.5.5.2.1 項）。

B9991002 試験のすべての目的は，B9991002 試験総括報告書 16.1.1 項に添付した治験実施計画書 2.1 項に記載した。

B9991002 試験で収集したデータの集計および統計解析の詳細な方法については，B9991002 試験総括報告書 16.1.9.1 項に添付した統計解析計画書に記載した。

1.2.3. その他の試験

1.2.3.1. EMR100070-001 試験

本「M2.7.3 臨床的有効性」では，EMR100070-001 試験のうち，RCC コホートでアベルマブの投与を受けた未治療 RCC 患者について記載する。

1.2.3.1.1. 患者の適格性

本試験の適格性基準は EMR100070-001 試験総括報告書 16.1.1 項に添付した治験実施計画書 5.3 項を参照のこと。

1.2.3.1.2. 治験デザイン

EMR100070-001 試験は，アベルマブの非盲検，用量漸増第 1 相試験であり，拡大パートでは非小細胞肺癌（NSCLC），胃癌／胃食道接合部（GEJ）癌，転移性乳癌（MBC），結腸直腸癌（CRC），去勢抵抗性前立腺癌（CRPC），黒色腫，卵巣癌，頭頸部扁平上皮癌（HNSCC），副腎皮質癌（ACC），中皮腫，UC および RCC 患者を対象とした。本試験は標準的な「3＋3」の用量漸増コホートデザインで，用量制限毒性（DLT）の発現に応じて各用量レベルに 3～6 例の患者を組み入れることとした。本試験は用量漸増パート（既に終了）と拡大パート（実施中）で構成されている。

用量漸増パートではアベルマブの用法・用量として 1.0，3.0，10.0 および 20.0 mg/kg を 2 週に 1 回投与，ならびに 10.0 mg/kg の週 1 回投与について検討し，拡大パートの用法・用量を 10 mg/kg を 2 週に 1 回投与と決定した。

1.2.3.1.3. 目的

主要目的（RCC コホート）

- アベルマブの安全性および忍容性を評価する。

副次目的

- アベルマブの PK プロファイルを明らかにし，曝露量と標的占有率との関連を検討する。
- アベルマブの免疫原性を評価し，曝露量および生物学的活性との関連を検討する。
- BOR および PFS を RECIST v1.1 に従って評価する。
- 免疫関連 BOR（irBOR）および免疫関連 PFS（irPFS）を，RECIST v1.1 を基に作成された免疫関連効果判定基準（irRC）修正版に従って評価する。
- OS を評価する。

- アベルマブに対する血中／血清中の生物学的応答を評価する。
- 腫瘍の PD-L1 発現と BOR との関連を評価する。
- 可溶性因子［例：サイトカインプロファイル，可溶性 PD-1，可溶性 PD-L1］および免疫細胞プロファイリング（例：ナチュラルキラー細胞，好中球，リンパ球）の変化を検討する。

EMR100070-001 試験のすべての目的は，EMR100070-001 試験総括報告書 8 項に記載した。

1.2.3.1.4. 統計的手法および統計解析

EMR100070-001 試験の統計的手法および統計解析の詳細な方法は，EMR100070-001 試験総括報告書 9.7 項に記載した。

1.2.3.2. A4061051 試験

A4061051 試験は以下の 2 つのパートで構成した。

- 一次治療パート：未治療の mRCC 患者を対象に，アキシチニブ 5 mg を 1 日 2 回経口投与したときの有効性および安全性をソラフェニブ 400 mg を 1 日 2 回経口投与したときと比較する 2 群，無作為化，非盲検，多施設共同試験
- 二次治療パート：スニチニブもしくはサイトカインまたはこの両方を含む転移性疾患に対する過去の全身一次治療で進行したアジア人の mRCC 患者を対象に，アキシチニブの有効性および安全性をソラフェニブと比較する。

本「M2.7.3 臨床的有効性」では，一次治療パートについて記載する。

1.2.3.2.1. 患者の適格性

本試験には, 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 mRCC と診断され, ECOG PS が 0 または 1 である 18 歳以上の患者を組み入れた。本治験薬投与開始前 4 週間未満に大手術または 2 週間未満に放射線療法，スクリーニング前 6 ヵ月未満に全身療法による術前補助療法または術後補助療法を実施した患者は除外した。

1.2.3.2.2. 治験デザイン

A4061051 試験は，mRCC 患者を対象にアキシチニブとソラフェニブを比較する 2 群，無作為割り付け，非盲検，多施設，第 3 相試験であった。

患者をアキシチニブ群またはソラフェニブ群に 2：1 の割付比で無作為に割り付け，割り付けから 7 日以内に治験薬の投与を開始した。アキシチニブの開始用量は，5 mg を 1 日 2 回食後経口投与とした。アキシチニブの増量または減量の用量調節は，個々の患者の忍容性に基づいて実施した。ソラフェニブの開始用量は 400 mg を 1 日 2 回経口投与とし，空腹時投与（食事の少なくとも 1 時間前または 2 時間後）とした。アキシチニブまたはソラフェニブは約 12 時間の間隔をあけて連日投与し，毎日ほぼ同時刻に投与した。4 週間を 1 サイクルとして治験薬を投与した。

放射線画像検査を実施して抗腫瘍活性を評価した（A4061051 試験総括報告書 9.1 項）。PFS を評価するため，試験期間中の腫瘍評価は，最初の 2 回は 6 週間隔，その後は歴日に従って 8 週間隔で行った。すべての患者で RECIST v1.0 に従って効果を評価した。

1.2.3.2.3. 目的

主要目的（一次治療パート）

未治療の mRCC 患者において，独立判定委員会（IRC）の評価に基づきアキシチニブとソラフェニブの PFS を比較する。

主な副次目的

- 各投与群の OS を比較する
- 各投与群の ORR を比較する
- 各投与群の DR を推定する
- アキシチニブの安全性および忍容性を検討する

A4061051 試験のすべての目的は，A4061051 試験総括報告書 8 項に記載した。

1.2.3.2.4. 統計的手法および統計解析

FAS は，無作為に割り付けられたすべての未治療の mRCC 患者で構成した。割り付け群は治験薬の投与の有無，または割り付けられた治験薬と同じ治験薬を投与されたかどうかを問わず，最初の無作為割り付けで割り付けられた投与群に従って決定した。FAS を有効性のすべての評価項目についての主要解析対象集団とした。本試験では RECIST v1.0 に則って効果を評価した。

A4061051 試験で収集したデータの集計および統計解析の詳細な方法については，A4061051 試験総括報告書 16.1.9.1 項に添付した統計解析計画書に記載した。

有効性の主要評価

本試験における有効性の主要評価項目は PFS であった。PFS の統計的手法は B9991003 試験の手法（1.2.1.4.4.1 項）と同様である。PFS は，無作為割り付けから客観的な腫瘍の進行または死亡（原因を問わない）のいずれかが最初に認められるまでの期間と定義した。

有効性の副次評価

A4061051 試験における有効性の副次評価項目は ORR，DR および OS であった。ORR および DR に用いた統計的手法は B9991003 試験の手法（1.2.1.4.4.3 項）と同様で，OS に用いた統計的手法も B9991003 試験の手法（1.2.1.4.4.1 項）と同様である。

2. 個々の試験結果の要約

本項では，本申請資料で有効性データを提示する 4 試験（B9991003 試験，B9991002 試験，EMR100070-001 試験および A4061051 試験）について簡潔に要約する。

評価資料は B9991003 試験（中間解析結果）および B9991002 試験の 2 試験である。アベルマブ単剤投与試験（EMR100070-001 試験）およびアキシチニブ単剤投与試験（A4061051 試験）の 2 試験については，アベルマブとアキシチニブの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ことを目的とした参考資料として，有効性データを提示する（3.2.4 項）。

2.1. B9991003 試験結果の要約

B9991003 試験は，スニチニブ単剤投与を対照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国際共同，多施設，無作為化，非盲検，並行 2 群間比較，第 3 相試験として実施した。

主要目的は，PD-L1 陽性 aRCC 患者に対する一次治療として，アベルマブとアキシチニブ併用投与時の PFS または OS がスニチニブ単剤投与に対して有意に延長することを検証することであった。主要評価項目は, PD-L1 陽性患者集団における RECIST v1.1 に従った BICR 判定を用いた PFS および 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）に対する一次治療として，アベルマブとアキシチニブ併用投与時の PFS または OS がスニチニブ単剤投与に対して有意に延長することを検証することであった。主な有効性の副次評価項目は，全患者集団における RECIST v1.1 に従った BICR 判定を用いた PFS および全患者集団における OS とした。

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 62 歳（範囲：29～83 歳），スニチニブ群で 61 歳（範囲：27～88 歳）であった。疾患の組織学的分類は淡明細胞型が最も多かった（アベルマブ＋アキシチニブ併用群 99.3%，スニチニブ群 98.2%，以下同順）。ベースライン時の ECOG PS は, 両群いずれにおいても過半数の患者がスコア 0 であった（64.3%, 62.2%）。MSKCC および Heng のリスク分類では favorable，intermediate および poor の分布（それぞれに分類される患者の割合）は，両群間で類似しており，また，MSKCC リスク分類と Heng リスク分類とで，favorable，intermediate および poor の分布に大きな差は認められなかった。PD-L1 陽性患者の割合はアベルマブ＋アキシチニブ併用群で 61.1%，スニチニブ群で 65.3%であった（Table 6）。

全患者集団において，アベルマブ＋アキシチニブ併用群ではスニチニブ群と比べて臨床的に意味があり，統計的に有意な PFS の改善が認められた。BICR 判定を用いた場合，アベルマブ＋アキシチニブ併用投与では，スニチニブ投与と比較し，PD または死亡のリスクが 31%減少した（Table 7）。層別ハザード比は 0.69（95%CI：0.563，0.840，片側 p=0.0001）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で良好な結果であった。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%CI：11.1 ヵ月，推定不能），スニチニブ群で 8.4 ヵ月（95%CI：6.9 ヵ月，11.1 ヵ月）であった。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%CI：9.7 ヵ月，11.1 ヵ月）およびスニチニブ群で 8.6 ヵ月（95%CI：8.3 ヵ月，10.2 ヵ月）であった（B9991003 試験総括報告書 Table 14.2.5.1.17）。

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 に関してイベントの集積は十分ではなかった。

全患者集団において，ORR（BICR 判定）は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 51.4%（95%CI：46.6%，56.1%），スニチニブ群で 25.7%（95%CI：21.7%，30.0%）であり，オッズ比は 3.098［95%CI：2.300，4.148，片側 p<0.0001（名目上）］であった（3.2 項）。

アベルマブとアキシチニブの併用は安全で，忍容性も良好であった。

2.2. B9991002 試験結果の要約

B9991002 試験は，未治療の成人 aRCC 患者を対象として，アベルマブとアキシチニブ併用投与時の安全性，PK および薬力学を検討する非盲検，多施設，反復投与第 1b 相試験として実施した。本試験は用量設定パートと用量拡大パートで構成した。

アベルマブとアキシチニブを併用した患者の年齢の中央値は 60 歳（範囲：42～76 歳）であった。全患者が組織学的に淡明細胞癌と診断され，腎摘除を受けていた。ベースライン時の ECOG PS は過半数の患者でスコア 0（65.5%）であった。予後リスク分類では大部分の患者が favorable または intermediate であった［MSKCC リスク分類では favorable が 50.9%，intermediate が 45.5%であり，Heng のリスク分類では favorable が 18.2%，intermediate が 61.8%であった（B9991002 試験総括報告書 Table 14.1.2.1.1.1.1）］。大部分の患者（41/52 例）が PD-L1 陽性患者（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%以上と定義）であった（B9991002 試験総括報告書 Table 14.1.2.1.1.2）。用量設定パートに 16 例，用量拡大パートに 39 例の患者が組み入れられた。

用量設定パートの用量レベル 1［アベルマブ 10 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与＋アキシチニブ 5 mg（開始用量）を 1 日 2 回経口投与］において，6 例中 1 例に DLT（アキシチニブとの関連がある Grade 3 の蛋白尿）が認められたものの，MTD は本用量以上であると考えられた。したがって，そのほかの用量レベルでの投与は行わず，本用量を用量拡大パートでの投与量と決定した。

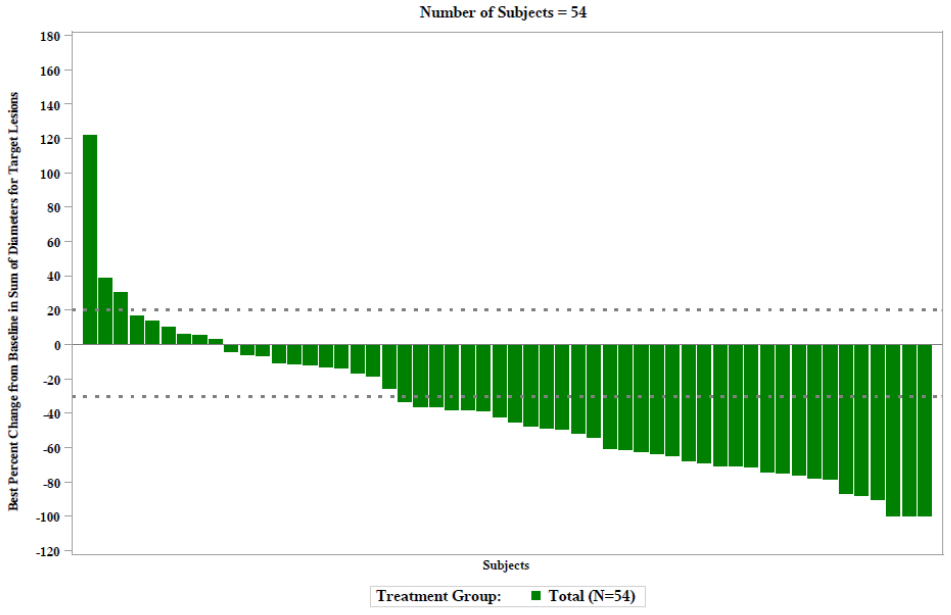
アベルマブとアキシチニブを併用したときの ORR は 60.0%（95%CI：45.9%，73.0%）であった（データカットオフ日：2018 年 4 月 3 日）（Table 3）。治験期間中，大部分の患者で標的病変の腫瘍の縮小が認められた（Figure 2）。MSKCC および Heng のリスク分類に基づく部分集団においても ORR は 57.1%～61.5%の範囲であり同程度であった（B9991002 試験総括報告書 Table 14.2.2.1.2，Table 14.2.2.1.3）。

Table 3. MSB0010718C, AG-013736, Protocol B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Best Overall Response and Objective Response (Confirmed) Based on Investigator Assessment (RECIST v1.1) - Full Analysis Set

	DL1 with Lead-in (N=16)	DL1 (N=39)	All Subjects (N=55)
Confirmed Best Overall Response, n (%)			
Complete response (CR)	2 (12.5)	2 (5.1)	4 (7.3)
Partial response (PR)	8 (50.0)	21 (53.8)	29 (52.7)
Stable disease (SD)	5 (31.3)	5 (12.8)	10 (18.2)
Non-CR/Non-PD	0	0	0
Progressive disease (PD)	0	10 (25.6)	10 (18.2)
Not evaluable (NE)	1 (6.3)	1 (2.6)	2 (3.6)
Reason for NE, n (%)			
No post-baseline assessments due to early death	1 (6.3)	0	1 (1.8)
SD too early [<6 weeks after Treatment Start date]	0	1 (2.6)	1 (1.8)
Objective Response (CR+PR), n (%)	10 (62.5)	23 (59.0)	33 (60.0)
95% CI [1]	35.4, 84.8	42.1, 74.4	45.9, 73.0
Disease Control (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD), n (%)	15 (93.8)	28 (71.8)	43 (78.2)
95% CI [1]	69.8, 99.8	55.1, 85.0	65.0, 88.2

Source: Table 14.2.2.1.1 is for Pfizer internal use.
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
[1] Clopper-Pearson method used.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18MAY2018 (00:16)
Output File: ./B9991002_CSR/B9991002_BDR/adrs_borc_s001 Date of Generation: 26JUN2018 (14:19)

Figure 2. Best Percent Change from Baseline in Sum of Diameters for Target Lesions Based on Investigator Assessment (RECIST v1.1) – Full Analysis Set



Source: Figure 14.2.2.1.1.1. Study B9991002 CSR
Includes subjects with target lesions at baseline and at least 1 post-baseline target lesion assessment up to and including min (PD date by investigator, start of new anti-cancer therapy date).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18MAY2018 (00:16)
Output File: ./B9991002_CSR/B9991002_BDR/adtr_bpchg_in_f001 Date of Generation: 07SEP2018 (08:57)

アベルマブとアキシチニブの併用投与で認められた奏効は 33 例で，このうち 20 例では最初の腫瘍評価時に認められており，TTR の中央値は 1.6 ヵ月と，全般的に投与早期に奏効が認められた（B9991002 試験総括報告書 Table 14.2.2.3.1）。また，奏効は持続的であり，18 ヵ月時点の奏効持続率は 0.644（95%CI：0.447，0.787）であった（B9991002 試験総括報告書 Table 14.2.2.2.1）。データカットオフ日時点において Kaplan-Meier 法で推定した DR の中央値は未達であった（B9991002 試験総括報告書 Figure 14.2.2.2.1.1）

データカットオフ日時点で PFS イベント（PD または死亡）は 56.4%の患者に認められた（B9991002 試験総括報告書 Table 14.2.2.4.1）。PFS の中央値は 8.3 ヵ月（95%CI：5.3 ヵ月，推定不能）であり，18 ヵ月時点の PFS 率は 0.431（95%CI：0.296，0.559）であった。PFS の追跡期間の中央値は 22.0 ヵ月（95%CI：19.5 ヵ月，23.5 ヵ月）であった（B9991002 試験総括報告書 Table 14.2.2.4.2）。

データカットオフ日時点で 13 例（23.6%）の死亡が認められた（B9991002 試験総括報告書 Table 14.2.2.5.1）。18 ヵ月時点の OS 率は 0.826（95%CI：0.691，0.906）であり，OS の中央値は未達であった。OS の追跡期間の中央値は 22.3 ヵ月（95%CI：19.8 ヵ月，23.4 ヵ月）であった（B9991002 試験総括報告書 Table 14.2.2.5.2，Figure 14.2.2.5.2）。

アベルマブ（10 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与）とアキシチニブ［5 mg（開始用量）を 1 日 2 回経口投与）］を併用したときの忍容性は許容可能で，管理可能な安全性プロファイルであった。これはアベルマブおよびアキシチニブをそれぞれ単独投与した時の安全性プロファイルと同様であった（B9991002 試験総括報告書 13.2 項）。

2.3. EMR100070-001 試験結果の要約

EMR100070-001 試験は，転移または局所進行固形癌患者を対象にアベルマブ（MSB0010718C）の安全性，忍容性，PK，生物学的活性および臨床効果を検討する，非盲検，用量漸増，第 1 相試験として実施した。

本試験では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 mRCC と診断された患者であり，ECOG PS が 0 または 1 の患者を組み入れた。

本試験の RCC コホートには未治療患者 62 例および二次治療患者 20 例が参加した。本項では本承認申請の対象となる未治療患者について要約する（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

RCC コホートの未治療患者の年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：36～85 歳）であり，患者の多くは白人（56.5%），男性（69.4%）であった（EMR100070-001 試験総括報告書 Table 15.1.2.1R）。予後リスク分類では大部分の患者が favorable または intermediate であった［MSKCC リスク分類では favorable が 53.2%，intermediate が 40.3%であり，Heng のリスク分類では favorable が 38.7%，intermediate が 43.5%であった（EMR100070-001 試験総括報告書 Table 15.1.2.16R）］。PFS（治験責任医師判定）の中央値は 8.28 ヵ月（95%CI：5.52 ヵ月，9.53 ヵ月）であった（EMR100070-001 試験総括報告書 Table 15.2.6R）。確定 ORR（治験責任医師判定）は 16.1%（95%CI：8.0%，27.7%）であった（EMR100070-001 試験総括報告書 Table 15.2.1R）。BOR は，62 例中 1 例（1.6%）が確定 CR で，9 例（14.5%）が確定部分奏効（PR）であった。DR の中央値は 9.94 ヵ月（95%CI：2.79 ヵ月，推定不能）であった（EMR100070-001 試験総括報告書 Table 15.2.4R）。人口統計学的特性およびその他の有効性の結果は，それぞれ Table 15 および Table 16 に示した。

患者数が比較的少なく，PD-L1 の発現状況と有効性との間に明らかな関連は認められなかった。アベルマブ投与の忍容性は許容可能であり，アベルマブとの関連がある有害事象は管理可能であった（EMR100070-001 試験総括報告書）。

2.4. A4061051 試験結果の要約

A4061051 試験は，mRCC 患者を対象にアキシチニブとソラフェニブを比較する 2 群，無作為化，非盲検，多施設，第 3 相試験として実施した。本試験は 2 つのパートで構成されたが，本項では本承認申請の対象患者である一次治療パートについて要約する。一次治療パートでは，未治療の mRCC 患者にアキシチニブ 5 mg を 1 日 2 回経口投与したときの有効性および安全性を，ソラフェニブ 400 mg を 1 日 2 回経口投与したときと比較した。

組織学的または細胞学的に淡明細胞型 mRCC と診断され，ECOG PS が 0 または 1 の 18 歳以上の患者を本試験への組入れに適格とした。PD-L1 の発現の有無については評価しなかった。

2010 年 6 月 15 日から 2012 年 7 月 27 日までに，288 例の未治療 mRCC 患者を本試験の一次治療パートに無作為に割り付け，アキシチニブ（192 例）またはソラフェニブ（96 例）を投与した。

男性患者の割合はアキシチニブ群 69.8%，ソラフェニブ群 77.1%であった。ベースライン時の MSKCC リスク分類（favorable，intermediate および poor）の各リスクに該当する患者の割合は両群間で同程度であった（A4061051 試験総括報告書 Table 15）。アキシチニブ群とソラフェニブ群のいずれにおいても患者の大部分が腎切除歴を有していた（アキシチニブ群 80.2%，ソラフェニブ群 85.4%）。

一次治療パートにおける有効性の主要目的は，未治療の mRCC 患者を対象として，アキシチニブとソラフェニブの PFS（IRC 判定）を比較することであった。PFS の中央値はアキシチニブ群で 10.1 ヵ月（95%CI：7.2 ヵ月，12.1 ヵ月），ソラフェニブ群で 6.5 ヵ月（95%CI：4.7 ヵ月，8.3 ヵ月）であった（A4061051 試験総括報告書 Table 18）。アキシチニブでは，ソラフェニブと比較して，PD または死亡のリスクについて統計的に有意な減少は認められなかった（層別ハザード比：0.767，95%CI：0.559，1.053，片側 p=0.0377）。

一次治療パートにおける有効性の副次評価項目は ORR，DR および OS であった。ORR は，ソラフェニブ群（14.6%）よりもアキシチニブ群（32.3%）で高く，リスク比（アキシチニブ：ソラフェニブ）は 2.214（95%CI：1.306，3.753，片側 p=0.0006）であった。OS の中央値はアキシチニブ群で 21.7 ヵ月（95%CI：18.0 ヵ月，31.7 ヵ月），ソラフェニブ群で 23.3 ヵ月（95%CI：18.1 ヵ月，33.2 ヵ月）であった（層別ハザード比：0.995，95%CI：0.731，1.356，片側 p=0.4883）。

人口統計学的特性および有効性の結果は Table 15 および Table 16 に提示した。

全般的にアキシチニブの有害事象は臨床的に管理可能であり，用量調節，休薬または対症療法により回復可能であった（A4061051 試験総括報告書 13.2 項）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，主に B9991003 試験で得られた有効性の結果を提示する。アベルマブ＋アキシチニブ併用投与の有効性についてアベルマブ単剤投与またはアキシチニブ単剤投与の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，B9991003 試験と各薬剤の単剤投与試験（EMR100070-001 試験および A4061051 試験）を比較した結果を 3.2.4 項に提示した。

3.1. 試験対象集団

3.1.1. 患者の内訳

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，以下同順）を無作為に割り付けた。このうち，PD-L1 陽性腫瘍が認められた患者は 560 例（270 例，290 例）で，PD-L1 陰性腫瘍が認められた患者は 252 例（132 例，120 例）であった（B9991003 試験総括報告書 Table 14.2.5.1.23）。

無作為割り付け例 886 例中 873 例（アベルマブ＋アキシチニブ併用群 434 例，スニチニブ群 439 例）が治験薬の投与を受けた（B9991003 試験総括報告書 Table 14.1.1.1）。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（Table 4）。

Table 4. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Subject Disposition for Study Drugs at End of Treatment - Full Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=442)		Sunitinib (N=444)
	Avelumab n (%)	Axitinib n (%)	Sunitinib n (%)
Disposition phase: end of treatment			
Discontinued	212 (48.0)	196 (44.3)	277 (62.4)
Reason for discontinuation			
Death	12 (2.7)	13 (2.9)	14 (3.2)
Progressive disease	86 (19.5)	92 (20.8)	157 (35.4)
Adverse event	71 (16.1)	43 (9.7)	49 (11.0)
Non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)
Physician decision	5 (1.1)	3 (0.7)	9 (2.0)
Protocol deviation	1 (0.2)	1 (0.2)	0
No longer meets eligibility criteria	6 (1.4)	5 (1.1)	2 (0.5)
Global deterioration of health status	15 (3.4)	19 (4.3)	16 (3.6)
Withdrawal by subject	12 (2.7)	14 (3.2)	25 (5.6)
Lost to follow-up	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Other	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
Ongoing	230 (52.0)	246 (55.7)	167 (37.6)

Source: Table 14.1.1.2.2.1 is for Pfizer internal use.
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02AUG2018 (09:23)
Source Data: ADDS Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adds_s002d Date of Generation: 22SEP2018 (19:15)

アベルマブ＋アキシチニブ併用群（442 例）では，データカットオフ時に 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(B9991003 試験総括報告書 Table 14.1.1.2.6）。

IRT を用いて患者を 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。層別因子別の患者数とその割合を Table 5 に示した。

層別因子のデータについて，IRT と症例報告書（CRF）を比較したところ，試験全体として ECOG PS で 2.1%, 地理的地域で 0.3%の不一致が認められた(B9991003 試験総括報告書 Table 14.1.1.2.10, 10.1 項)。CRF 上のデータを層別因子とし, 主な有効性評価項目について感度分析をした結果は, IRT のデータを層別因子とした結果と同様であった（Figure 4，B9991003 試験総括報告書 Figure 14.2.5.1.16，Table 14.2.3.1.5，Table 14.2.3.1.6，Table 14.2.5.1.5，Table 14.2.5.1.6）。

Table 5. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Subject Disposition - Stratification Factors at Randomization - Full Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=442) n (%)	Sunitinib (N=444) n (%)	Total (N=886) n (%)
Source: IRT			
ECOG Performance Status			
ECOG PS 0	279 (63.1)	281 (63.3)	560 (63.2)
ECOG PS 1	163 (36.9)	163 (36.7)	326 (36.8)
Geographic Region			
Canada/Western Europe	128 (29.0)	128 (28.8)	256 (28.9)
Rest of the World	186 (42.1)	186 (41.9)	372 (42.0)
United States	128 (29.0)	130 (29.3)	258 (29.1)
Source: CRF			
ECOG Performance Status			
ECOG PS 0	280 (63.3)	280 (63.1)	560 (63.2)
ECOG PS 1	161 (36.4)	164 (36.9)	325 (36.7)
Not available	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Geographic Region			
Canada/Western Europe	128 (29.0)	128 (28.8)	256 (28.9)
Rest of the World	185 (41.9)	184 (41.4)	369 (41.6)
United States	129 (29.2)	132 (29.7)	261 (29.5)

Source: Table 14.1.1.2.9 is for Pfizer internal use.
The randomization is stratified by ECOG PS (0 or 1) and Geographical Region (United States or Canada/Western Europe or Rest of the World).
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
ECOG status per CRF is based on the last assessment on or prior to the date of randomization (clock time is not taken into consideration), this may be different from the ECOG status per IRT which was based on the ECOG status of the subject at the time of the IRT randomization call.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07SEP2018 (10:40)
Source Data: ADSL Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adsl_s003 Date of Generation: 22SEP2018 (21:42)

3.1.2. 試験対象集団のベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性

B9991003 試験に組み入れた全患者集団（PD-L1 発現を問わない）のベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性を Table 6 に要約した。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 62 歳（範囲：29～83 歳），スニチニブ群で 61 歳（範囲：27～88 歳）であった。主な人種は両群とも白人であり（アベルマブ＋アキシチニブ併用群 75.1%, スニチニブ群 75.2%, 以下同順），男性が多かった（71.5%，77.5%）。

疾患の組織学的分類は淡明細胞型が多く（99.3%，98.2%），患者の ECOG PS は両群とも主に 0 であった（64.3%，62.2%）。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。アベルマブ＋アキシチニブ併用群では 61.1%の患者に，スニチニブ群では 65.3%の患者に PD-L1 陽性腫瘍が認められた（Table 6）。

Table 6. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Demographic, Baseline and Disease Characteristics - Full Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Total (N=886)
Age (years), n (%)			
<65 years	271 (61.3)	275 (61.9)	546 (61.6)
≥65 years	171 (38.7)	169 (38.1)	340 (38.4)
n [1]	442	444	886
Mean (SD)	60.9 (9.95)	60.7 (10.28)	60.8 (10.11)
Q1	55.00	54.00	54.00
Median	62.00	61.00	61.00
Q3	67.00	67.00	67.00
Range (min, max)	(29.0, 83.0)	(27.0, 88.0)	(27.0, 88.0)
Race, n (%)			
Black or African American	10 (2.3)	10 (2.3)	20 (2.3)
American Indian or Alaska Native	4 (0.9)	4 (0.9)	8 (0.9)
Asian	70 (15.8)	63 (14.2)	133 (15.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.2)	1 (0.1)
White	332 (75.1)	334 (75.2)	666 (75.2)
Other	9 (2.0)	14 (3.2)	23 (2.6)
Unknown	17 (3.8)	18 (4.1)	35 (4.0)
Gender, n (%)			
Female	126 (28.5)	100 (22.5)	226 (25.5)
Male	316 (71.5)	344 (77.5)	660 (74.5)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	19 (4.3)	18 (4.1)	37 (4.2)
Not Hispanic or Latino	388 (87.8)	377 (84.9)	765 (86.3)
Not reported	25 (5.7)	40 (9.0)	65 (7.3)
Unknown	10 (2.3)	9 (2.0)	19 (2.1)
Pooled Geographic Region, n (%)			
North America	171 (38.7)	164 (36.9)	335 (37.8)
Europe	159 (36.0)	183 (41.2)	342 (38.6)
Asia	60 (13.6)	55 (12.4)	115 (13.0)
Rest of the world	52 (11.8)	42 (9.5)	94 (10.6)

Table 6. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Demographic, Baseline and Disease Characteristics - Full Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Total (N=886)
Histopathological classification			
Clear Cell Histology Only	439 (99.3)	436 (98.2)	875 (98.8)
Clear Cell Histology + Other	2 (0.5)	6 (1.4)	8 (0.9)
Other Histology Only	0	2 (0.5)	2 (0.2)
Not reported	1 (0.2)	0	1 (0.1)
ECOG performance status			
0	284 (64.3)	276 (62.2)	560 (63.2)
1	157 (35.5)	167 (37.6)	324 (36.6)
2	0	1 (0.2)	1 (0.1)
Not reported	1 (0.2)	0	1 (0.1)
MSKCC prognostic criteria at baseline			
Favorable	96 (21.7)	100 (22.5)	196 (22.1)
Intermediate	283 (64.0)	293 (66.0)	576 (65.0)
Poor	51 (11.5)	45 (10.1)	96 (10.8)
Not reported	12 (2.7)	6 (1.4)	18 (2.0)
Heng prognostic criteria at baseline			
Favorable	94 (21.3)	96 (21.6)	190 (21.4)
Intermediate	271 (61.3)	276 (62.2)	547 (61.7)
Poor	72 (16.3)	71 (16.0)	143 (16.1)
Not reported	5 (1.1)	1 (0.2)	6 (0.7)
Prior nephrectomy			
Yes	352 (79.6)	355 (80.0)	707 (79.8)
No	90 (20.4)	89 (20.0)	179 (20.2)
PD-L1 Status			
Positive	270 (61.1)	290 (65.3)	560 (63.2)
Negative	132 (29.9)	120 (27.0)	252 (28.4)
Unknown	40 (9.0)	34 (7.7)	74 (8.4)

Source: Table 14.1.2.1.1.1.1 is for Pfizer internal use.
Age at Screening (years) = (date of given informed consent – date of birth + 1)/365.25.
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
Baseline is defined as the last assessment on or prior to randomization for subjects randomized but not dosed, and the last assessment on or prior to first dose of study treatment for subjects randomized and dosed.
[1] n is the number of subjects with non-missing age.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07SEP2018 (10:40)
Source Data: ADSL Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adsl_s001_i Date of Generation: 17OCT2018 (07:22)

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

本試験の主要目的である PD-L1 陽性患者の PFS について，その目的を達成した。PD-L1 陽性患者集団において，アベルマブ＋アキシチニブ併用群では，スニチニブ群と比べて PD（BICR 判定）または死亡のリスクが 39%減少し，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［層別ハザード比：0.61（95%CI：0.475，0.790），片側 p<0.0001］。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%CI：11.1 ヵ月，推定不能），スニチニブ群で 7.2 ヵ月（95%CI：5.7 ヵ月，9.7 ヵ月）であった（B9991003 試験総括報告書 Table 14.2.5.1.2）。

事前に規定したゲート・キーピング法により，PD-L1 陽性患者集団に引き続き，全患者集団を対象として，治験薬の有効性について PFS を指標として検討した。

全患者集団において，アベルマブ＋アキシチニブ併用群では，スニチニブ群と比べて PD（BICR 判定）または死亡のリスクが 31%減少し，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［層別ハザード比：0.69（95%CI：0.563，0.840），片側 p=0.0001］。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%CI：11.1 ヵ月，推定不能），スニチニブ群で 8.4 ヵ月（95%CI：6.9 ヵ月，11.1 ヵ月）であった（Table 7）。

また，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（Figure 5）。B9991003 試験で全患者集団を対象として観察されたスニチニブの抗腫瘍効果は，他の無作為化第 3 相試験で観察された効果の範囲内であった（PFS 中央値：8.4～12.3 ヵ月）[13,14,15,16]。

有効性評価項目の結果を，PD-L1 陽性患者集団と全患者集団で比較し Table 7 に要約した。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，本項では全患者集団を中心にして有効性データを提示する。

Table 7. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Efficacy Endpoints for Randomized Patients with PD-L1 Positive Tumors and Patients Irrespective of PD-L1 Expression

	Patients with PD-L1 Positive Tumors		Patients Irrespective of PD-L1 Expression	
	Avelumab + Axitinib (N=270)	Sunitinib (N=290)	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
Progression Free Survival [1]				
Subjects with event, n (%)	108 (40.0)	145 (50.0)	180 (40.7)	216 (48.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)				
Median (95% CI) [2]	13.8 (11.1, NE)	7.2 (5.7, 9.7)	13.8 (11.1, NE)	8.4 (6.9, 11.1)
Probability of being event-free (95% CI) [3]				
at 18 months	0.477 (0.392, 0.557)	0.296 (0.200, 0.399)	0.452 (0.383, 0.518)	0.304 (0.224, 0.388)
Stratified analysis [4] Comparison vs Sunitinib				
Hazard Ratio [5]	0.61		0.69	
95% CI [5]	0.475, 0.790		0.563, 0.840	
1-sided p-value [6]	<.0001		0.0001	
Overall Survival				
Subjects with event, n (%)	37 (13.7)	44 (15.2)	63 (14.3)	75 (16.9)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)				
Median (95% CI) [2]	NE (21.3, NE)	NE (21.0, NE)	NE (NE, NE)	NE (21.0, NE)
Probability of being event-free (95% CI) [3]				
at 18 months	0.798 (0.717, 0.859)	0.780 (0.700, 0.841)	0.796 (0.736, 0.844)	0.763 (0.700, 0.814)
Stratified analysis [4] Comparison vs Sunitinib				
Hazard Ratio [5]	0.82		0.78	
95% CI [5]	0.530, 1.276		0.554, 1.084	
1-sided p-value [6]	0.1911		0.0679	
Confirmed Best Overall Response, n (%)[1]				
Complete response (CR)	12 (4.4)	6 (2.1)	15 (3.4)	8 (1.8)
Partial response (PR)	137 (50.7)	68 (23.4)	212 (48.0)	106 (23.9)
Stable disease (SD)	72 (26.7)	125 (43.1)	131 (29.6)	202 (45.5)
Non-CR/Non-PD	7 (2.6)	7 (2.4)	8 (1.8)	10 (2.3)
Progressive disease (PD)	30 (11.1)	63 (21.7)	51 (11.5)	83 (18.7)
Not evaluable (NE)	12 (4.4)	21 (7.2)	25 (5.7)	35 (7.9)
Objective Response (CR+PR), n (%)[1]	149 (55.2)	74 (25.5)	227 (51.4)	114 (25.7)
95% CI [7]	49.0, 61.2	20.6, 30.9	46.6, 56.1	21.7, 30.0
Time to Response (TTR) (months) [1], [8]				
Median (min, max)	1.6 (1.2, 10.1)	3.0 (1.2, 11.6)	2.6 (1.2, 13.8)	3.2 (1.2, 11.6)

Table 7. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Efficacy Endpoints for Randomized Patients with PD-L1 Positive Tumors and Patients Irrespective of PD-L1 Expression

	Patients with PD-L1 Positive Tumors		Patients Irrespective of PD-L1 Expression	
	Avelumab + Axitinib (N=270)	Sunitinib (N=290)	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)

Source: Table 14.2.1.1.1.2 is for Pfizer internal use.
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
[1] Based on BICR assessment.
[2] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[3] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[4] Stratified by ECOG PS (0 vs 1) and Geographical Region (United States vs Canada/Western Europe vs Rest of the World). IRT stratification values used.
[5] Cox proportional hazard model used.
[6] Log-rank test is used.
[7] Clopper-Pearson method used.
[8] Includes patients with confirmed objective response (CR + PR).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06AUG2018 (14:26)
Source Data: ADTTEB Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/eff_condensed Date of Generation: 23OCT2018 (11:46)

3.2.1. 有効性の主要評価項目

3.2.1.1. 無増悪生存期間（PFS）（BICR 判定）

全患者集団における PFS（BICR 判定）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%CI：11.1 ヵ月，推定不能），スニチニブ群で 8.4 ヵ月（95%CI：6.9 ヵ月，11.1 ヵ月）であった。層別ハザード比は 0.69（95%CI：0.563，0.840，片側 p=0.0001）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有意な PFS の延長が示された（Table 8）。全患者集団における PFS（BICR 判定）の Kaplan-Meier プロットを Figure 3 に示した。

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と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群で良好な結果（0.657～0.708）であった（Figure 4）。また，治験責任医師判定を用いた場合でも，BICR 判定を用いたときと同様の結果が得られた（3.2.2.1.1 項）。

PD-L1 陽性患者集団における PFS（BICR 判定）の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（B9991003 試験総括報告書 Figure 4，11.4.1.3.1.2 項）。

PFS（BICR 判定）の中央値は，PD-L1 陽性患者集団と全患者集団で同程度であった。PD-L1 陽性患者集団における PFS（BICR 判定）の中央値はアベルマブ＋アキシチニブ併用群で 13.8 ヵ月，スニチニブ群で 7.2 ヵ月であった（B9991003 試験総括報告書 Table 14.2.5.1.2）。

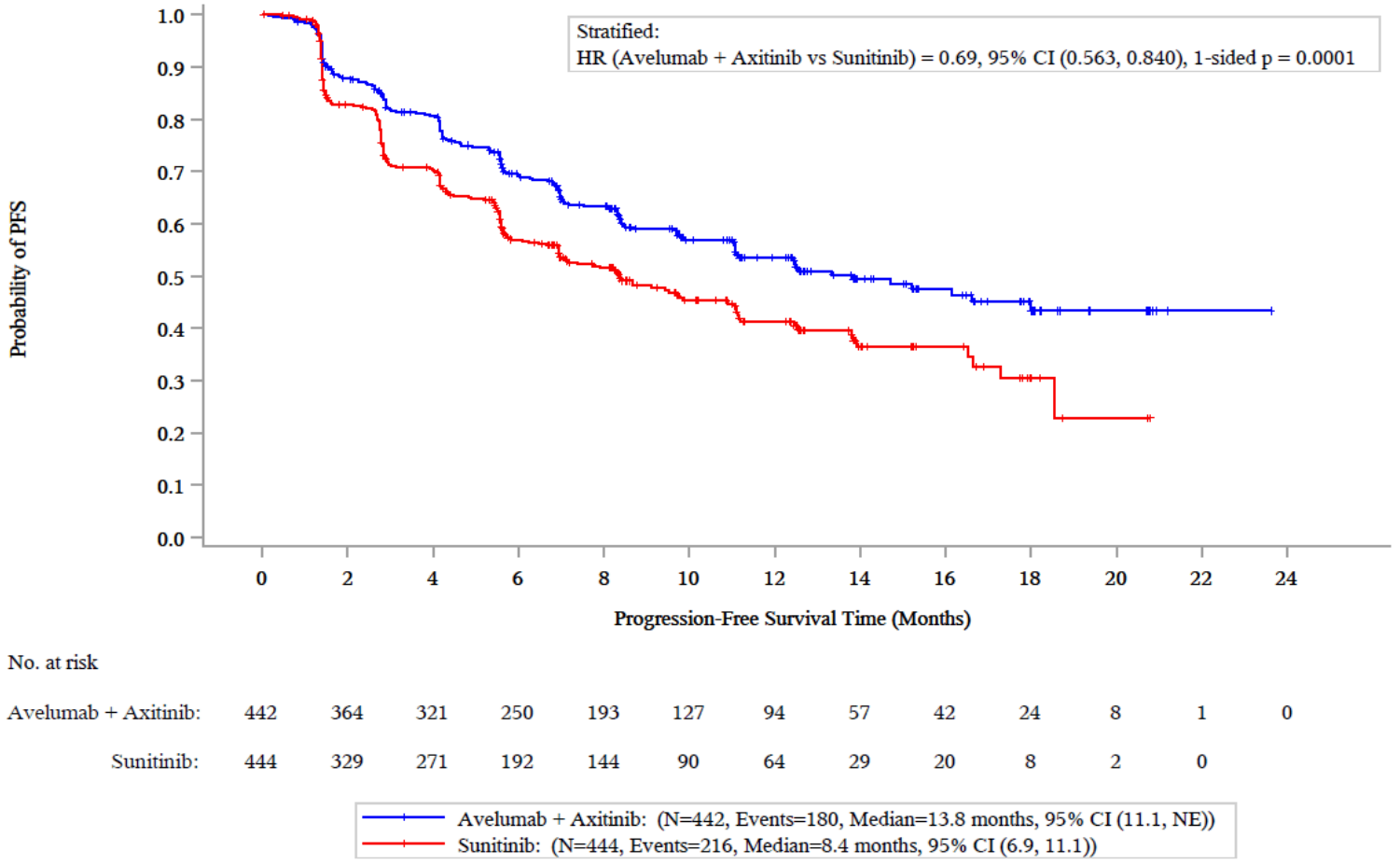
各投与群における 6，12 および 18 ヵ月時点の PFS 率は PD-L1 陽性患者集団と全患者集団で同程度であった（B9991003 試験総括報告書 11.4.1.1，11.4.1.2 項）。

Table 8. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Progression Free Survival (Primary Analysis) Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Full Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
Subjects with event, n (%)	180 (40.7)	216 (48.6)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	163 (36.9)	203 (45.7)
Death	17 (3.8)	13 (2.9)
Subjects censored, n (%)	262 (59.3)	228 (51.4)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	7 (1.6)	6 (1.4)
Start of new anti-cancer therapy	29 (6.6)	53 (11.9)
Event after ≥2 missing or inadequate post-baseline assessments	3 (0.7)	4 (0.9)
Withdrawal of consent	15 (3.4)	14 (3.2)
Lost to follow-up	2 (0.5)	4 (0.9)
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	206 (46.6)	147 (33.1)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.692 (0.644, 0.735)	0.570 (0.519, 0.618)
at 12 months	0.535 (0.478, 0.588)	0.412 (0.354, 0.468)
at 18 months	0.452 (0.383, 0.518)	0.304 (0.224, 0.388)
at 24 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	4.7 (4.2, 5.6)	2.8 (2.8, 3.9)
Median	13.8 (11.1, NE)	8.4 (6.9, 11.1)
Q3	NE (NE, NE)	18.6 (17.3, NE)
Stratified analysis [3] Comparison vs Sunitinib		
Hazard Ratio [4]	0.69	
95% CI [4]	0.563, 0.840	
RCI [5]	0, 0.934	
1-sided p-value [6]	0.0001	
2-sided p-value [6]	0.0002	

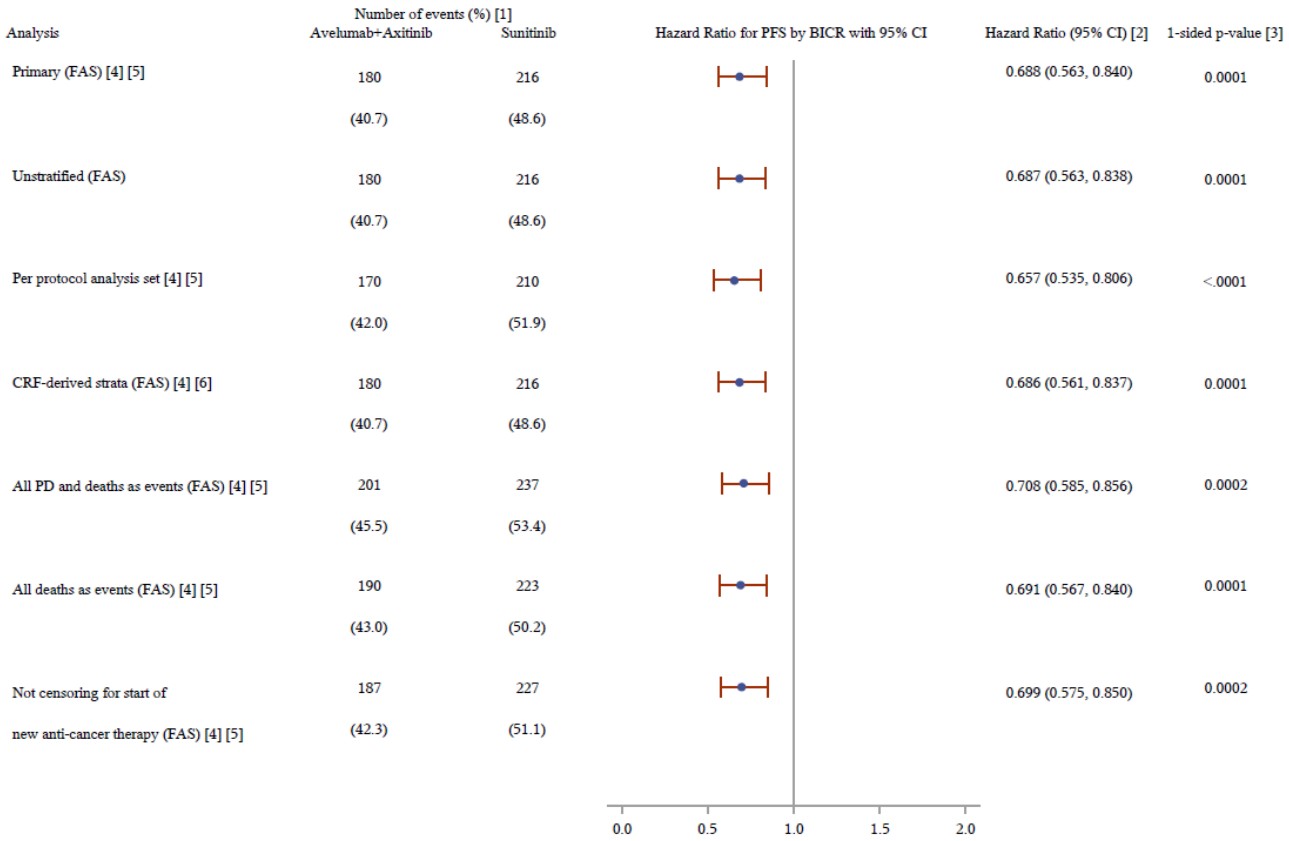
Source: Table 14.2.5.1.1 is for Pfizer internal use.
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[3] Stratified by ECOG PS (0 versus 1) and Geographical Region (United States versus Canada/Western Europe versus Rest of the World). IRT stratification values used.
[4] Cox proportional hazard model used.
[5] Repeated confidence interval method used to take into account the group-sequential nature of the design.
[6] Log-rank test is used.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06AUG2018 (14:26)
Source Data: ADTTEB Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adtteb_pfs_s001 Date of Generation: 21SEP2018 (16:13)

Figure 3. 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)

Figure 4. Sensitivity Analyses for Progression Free Survival Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Full Analysis Set



Source: Figure 14.2.5.1.15 of Study B9991003
Hazard Ratio <1 indicates better outcome for Avelumab + Axitinib compared to Sunitinib
[1] Percentages calculated based on the number of patients in the analysis set in each treatment group.
[2] Hazard ratios and associated CIs are calculated using Cox proportional hazard model.
[3] P-values are calculated using log-rank test.
[4] Stratification is by ECOG PS (0 vs 1) and Geographical Region (United States vs Canada/Western Europe vs Rest of the World).
[5] IRT stratification values used.
[6] CRF-derived strata used.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02AUG2018 (09:23) Source Data: ADTTEB Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adtteb_pfs_sa_f001 Date of Generation: 22SEP2018 (18:58)

B9991003 試験の PD-L1 陰性患者における解析は探索的な部分集団解析であり，統計的に比較可能な検出力を有していないが，PD-L1 陰性患者においてもアベルマブ＋アキシチニブ併用投与はスニチニブ単剤投与と比較して PFS を改善することが示唆された。PD-L1 陰性患者集団では, PFS の中央値は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 16.1 ヵ月（95%CI：9.7 ヵ月，推定不能），スニチニブ群では 11.1 ヵ月（95%CI：6.9 ヵ月，17.3 ヵ月）であり，ハザード比は 0.80（95%CI：0.551，1.164）であった。PD-L1 発現の有無（陽性，陰性または不明）は，PFS に明らかな影響を及ぼさないと考えられた（B9991003 試験総括報告書 Table 14.2.5.1.23，Figure 5）。

事前に規定した部分集団（MSKCC および Heng のリスク分類の favorable 群を含む）において，一貫してアベルマブ＋アキシチニブ併用群の PFS におけるベネフィットが認められた。

Figure 5. Forest Plot of Progression Free Survival Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) by Subgroups - Full Analysis Set

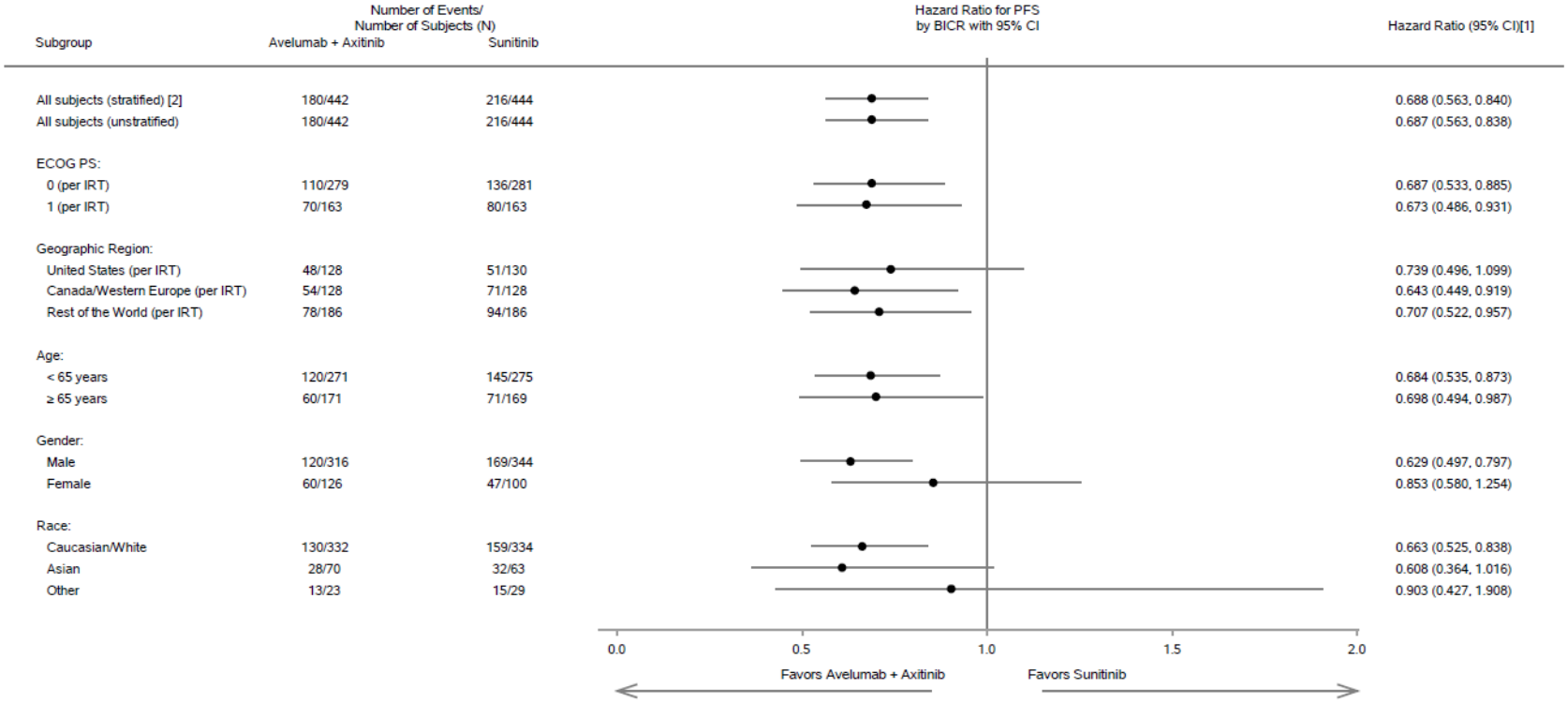
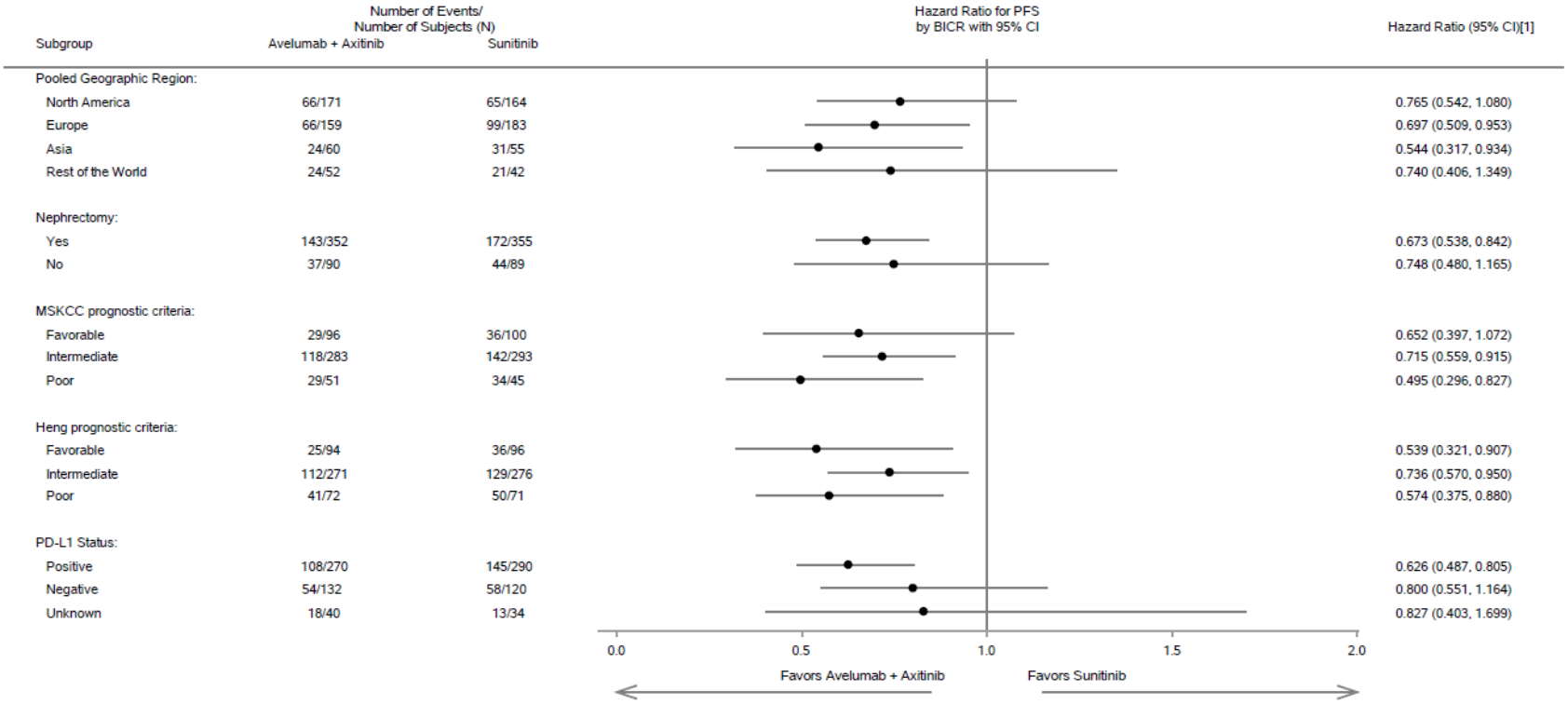


Figure 5. Forest Plot of Progression Free Survival Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) by Subgroups - Full Analysis Set



Source: Figure 14.2.5.1.5 of Study B9991003
N is the number of subjects in the full analysis set within each subgroup and treatment group.
Subgroups with <5% of the patient population were pooled (Race: Black/African American and Other) or not presented (Ethnicity since only two subgroups and Hispanic/Latino is <5% of the patient population)
[1] Hazard ratios and associated CIs are calculated using Cox proportional hazard model.
[2] Stratification is by ECOG PS (0 vs 1) and Geographical Region (United States vs Canada/Western Europe vs Rest of the World). IRT stratification values used. Other than the primary analysis presented which takes into account stratification factors, all other analyses are unstratified.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06AUG2018 (14:25) Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adtteb_pfs_f001_subgrp Date of Generation: 08OCT2018 (16:44)

3.2.1.2. 全生存期間（OS）

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（Table 2）。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。

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%CI：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。同様に，PD-L1 陽性患者集団での層別ハザード比は 0.82（95%CI：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（Table 7）。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 イベントは十分に集積されておらず，OS に関する結論はまだ得られていない（Table 9，Figure 6）。

全患者集団で，治験薬投与終了後に次治療として抗癌剤の投与を受けた患者の割合は，スニチニブ群（39.2%）と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群（20.8%）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（Table 10）。

Table 9. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Overall Survival (Primary Analysis) - Full Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
Subjects with event, n (%)	63 (14.3)	75 (16.9)
Subjects censored, n (%)	379 (85.7)	369 (83.1)
Reason for censoring, n (%)		
Withdrawal of consent	21 (4.8)	33 (7.4)
Lost to follow-up [1]	8 (1.8)	8 (1.8)
Alive	350 (79.2)	328 (73.9)
Probability of being event-free (95% CI) [2]		
at 6 months	0.944 (0.918, 0.962)	0.915 (0.884, 0.938)
at 12 months	0.863 (0.822, 0.895)	0.830 (0.788, 0.865)
at 18 months	0.796 (0.736, 0.844)	0.763 (0.700, 0.814)
at 24 months	0.703 (0.559, 0.808)	0.660 (0.470, 0.796)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [3]		
Q1	21.3 (16.2, NE)	18.9 (14.9, NE)
Median	NE (NE, NE)	NE (21.0, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [4] Comparison vs Sunitinib		
Hazard Ratio [5]	0.78	
95% CI [5]	0.554, 1.084	
RCI [6]	0, 2.002	
1-sided p-value [7]	0.0679	
2-sided p-value [7]	0.1358	

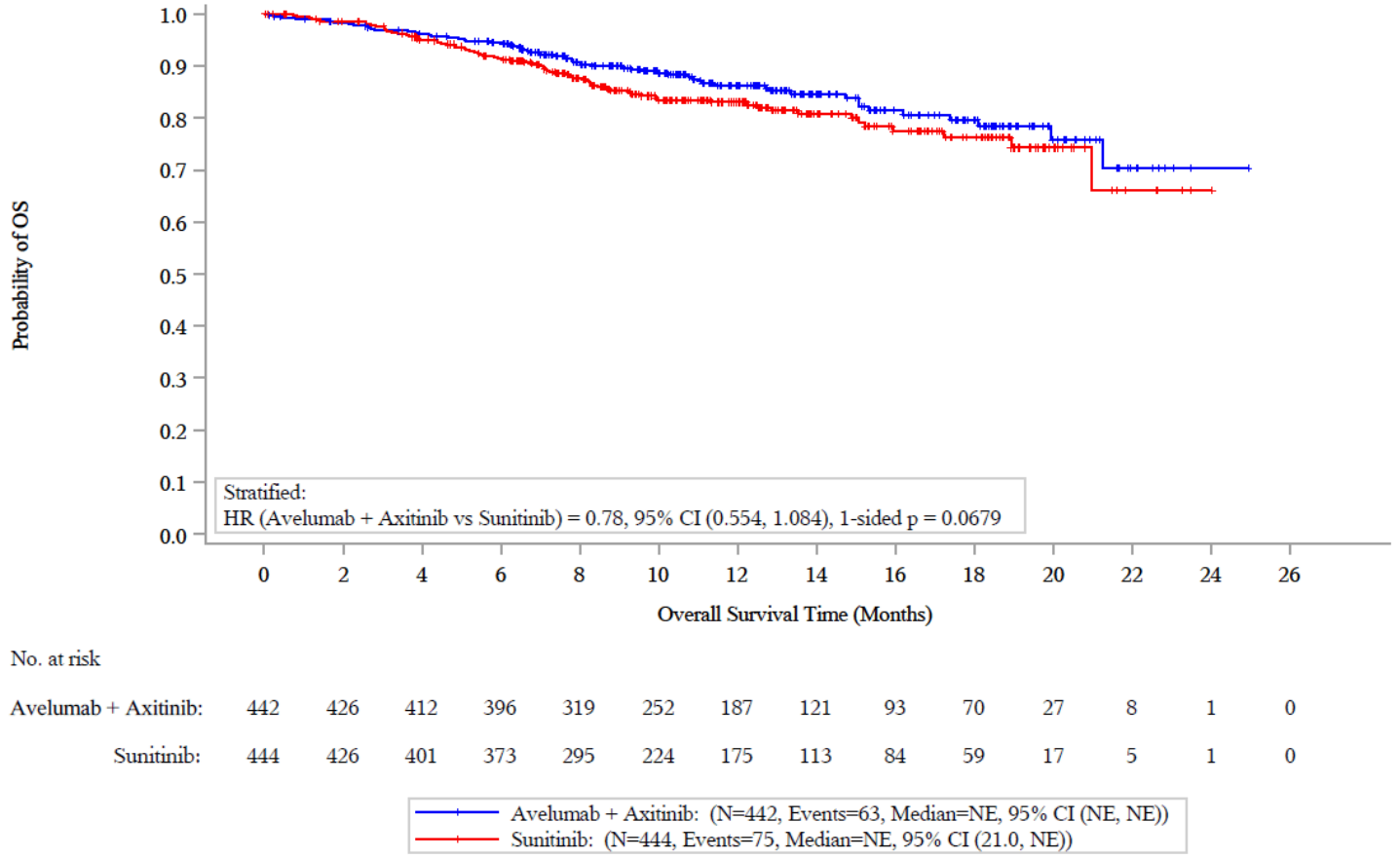
Source: Table 14.2.3.1.1 is for Pfizer internal use.
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
[1] Includes subjects deemed to be lost to follow-up by the Investigator and subjects with last follow-up >16 weeks prior to data cutoff (20JUN2018).
[2] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[3] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[4] Stratified by ECOG PS (0 vs 1) and Geographical Region (United States vs Canada/Western Europe vs Rest of the World). IRT stratification values used.
[5] Cox proportional hazard model used.
[6] Repeated confidence interval method used to take into account the group-sequential nature of the design.
[7] Log-rank test is used.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02AUG2018 (09:23)
Source Data: ADTTE Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adtte_os_s001 Date of Generation: 21SEP2018 (19:16)

Table 10. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Follow-up Anti-Cancer Drug Therapies - Full Analysis Set

Preferred Term [1]	Avelumab + Axitinib (N=442) n (%)	Sunitinib (N=444) n (%)
Subjects with any follow-up anti-cancer treatments	92 (20.8)	174 (39.2)
CABOZANTINIB	42 (9.5)	28 (6.3)
EVEROLIMUS	19 (4.3)	19 (4.3)
AXITINIB	15 (3.4)	17 (3.8)
SUNITINIB	15 (3.4)	23 (5.2)
NIVOLUMAB	14 (3.2)	107 (24.1)
LENVATINIB	11 (2.5)	16 (3.6)
PAZOPANIB	7 (1.6)	12 (2.7)
BEVACIZUMAB	3 (0.7)	1 (0.2)
IPILIMUMAB	3 (0.7)	7 (1.6)
INVESTIGATIONAL DRUG	2 (0.5)	23 (5.2)
BLINDED THERAPY	1 (0.2)	0
DRUG, UNSPECIFIED	1 (0.2)	0
TIVOZANIB	1 (0.2)	1 (0.2)
ATEZOLIZUMAB	0	2 (0.5)
DURVALUMAB	0	6 (1.4)
GEMCITABINE	0	2 (0.5)
GIMERACIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR	0	1 (0.2)
IBRUTINIB	0	1 (0.2)
INTERFERON	0	1 (0.2)
PEMBROLIZUMAB	0	1 (0.2)
SORAFENIB	0	2 (0.5)
X4P-001	0	1 (0.2)

Source: Table 14.4.2.6.5.2 is for Pfizer internal use.
Subjects are counted only once within a given preferred term.
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
WHO DDE v201703 coding dictionary applied.
[1] Follow-up anti-cancer drug therapies as recorded in the Follow-up Cancer Therapy CRF page and combining similar drug therapies as follows: CABOZANTINIB and CABOZANTINIB S-MALATE; SUNITINIB and SUNITINIB MALATE; SORAFENIB and SORAFENIB TOSILATE; LENVATINIB and LENVATINIB MESILATE; PAZOPANIB and PAZOPANIB HYDROCHLORIDE.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02AUG2018 (09:28)
Source Data: ADCM Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adcm_s009d Date of Generation: 22SEP2018 (23:21)

Figure 6. 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)

3.2.2. その他の有効性の副次評価項目

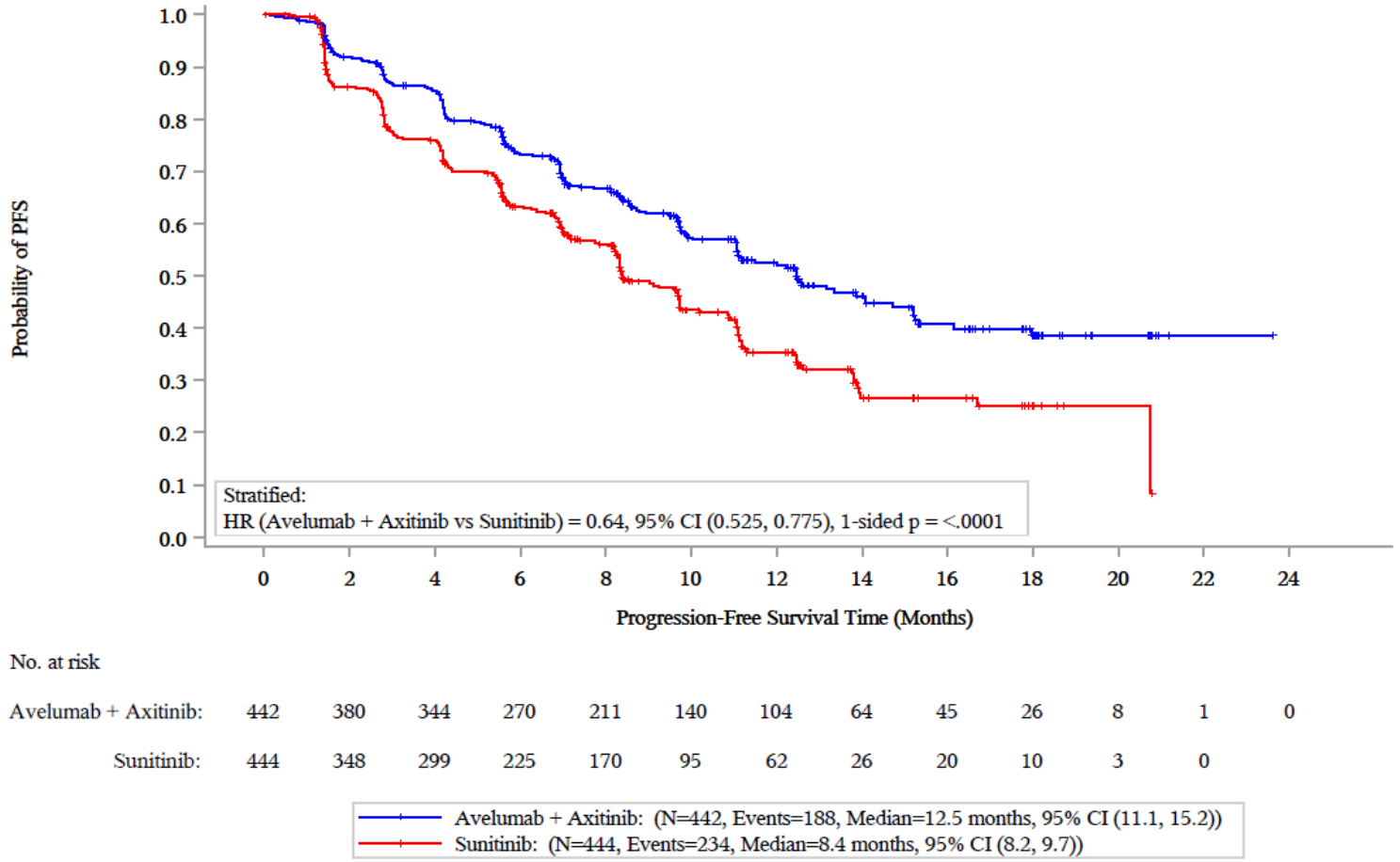
3.2.2.1. 無増悪生存期間（PFS）

3.2.2.1.1. 無増悪生存期間（PFS）（治験責任医師判定）

全患者集団における PFS（BICR 判定）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，スニチニブ群と比較して，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。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%CI：11.1 ヵ月，15.2 ヵ月），スニチニブ群で 8.4 ヵ月（95%CI：8.2 ヵ月，9.7 ヵ月）であった（B9991003 試験総括報告書 Table 14.2.5.3.1, Figure 7）。

PD-L1 陽性患者集団における PFS（治験責任医師判定）データは全患者集団の PFS データと類似していた（B9991003 試験総括報告書 11.4.1.1，11.4.1.3.1.1，11.4.1.3.1.3 項）。

Figure 7. Kaplan-Meier Plot of Progression Free Survival Based on Investigator Assessment (RECIST v1.1) – Full Analysis Set



Source: Figure 14.2.5.3.1 of Study B9991003
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02AUG2018 (09:24)
Source Data: ADTTE Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adtte_pfs_f001 Date of Generation: 23SEP2018 (17:40)

全患者集団の PFS は，BICR 判定と治験責任医師判定の間で類似しており，両判定間にわずかな不一致が認められたが（Table 11），スニチニブ群に対するアベルマブ＋アキシチニブ併用群の PFS の効果を評価する上で影響を及ぼさないことが示唆された。

Table 11. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Progression Free Survival Discordance between BICR and Investigator Assessments (RECIST v1.1) - Full Analysis Set

	Treatment Group		
	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)	Avelumab + Axitinib vs Sunitinib Difference (%)
	n (%)	n (%)	
Concordance/Discordance Type, n (%)			
a1 = Agreement by INV and BICR on timing and occurrence of event (within 7 days)	65 (14.7)	89 (20.0)	-5.3
a2 = Agreement on occurrence of event but timing of event by INV later than by BICR	53 (12.0)	72 (16.2)	-4.2
a3 = Agreement on occurrence of event but timing of event by INV earlier than by BICR	26 (5.9)	24 (5.4)	0.5
b = Event by INV and no event by BICR	44 (10.0)	49 (11.0)	-1.0
c = No event by INV and event by BICR	36 (8.1)	31 (7.0)	1.1
d = Agreement on no event by INV and BICR	218 (49.3)	179 (40.3)	9.0
Discrepancy Rates, (%)			
Total Event Discrepancy Rate: (b+c)/N	18.1	18.0	0.1
Early Discrepancy Rate: (a3+b)/(a+b)	37.2	31.2	6.0
Late Discrepancy Rate: (a2+c)/(a2+a3+b+c)	56.0	58.5	-2.5
Overall Discrepancy Rate: (a2+a3+b+c)/N	36.0	39.6	-3.6

Source: Table 14.2.5.3.3 is for Pfizer internal use.
Methodology follows Amit et al (2011)
a=a1+a2+a3
A difference in timing of event as assessed by investigator and BICR within 7 days is considered as an agreement on timing of event.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 23SEP2018 (08:14)
Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adconc_pfs_s001 Date of Generation: 23SEP2018 (08:14)

3.2.2.1.2. 次治療の無増悪生存期間（PFS2）

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を「次治療の無増悪生存期間（PFS2）」と定義した。本試験では，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 を副次評価項目に含めた。理論的には，一次治療は疾患の性質を変化させる可能性があるため，二次治療の効果を実質的に短くする可能性がある。

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%CI：19.9 ヵ月，推定不能）であり，スニチニブ群では 18.4 ヵ月（95%CI：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%CI：0.751，0.840），スニチニブ群で 0.667（95%CI：0.610，0.718）であり，18 ヵ月時点

でそれぞれ 0.680（95%CI：0.602，0.746），0.529（95%CI：0.444，0.607）であった（B9991003 試験総括報告書 Table 14.2.5.2.3）。

PD-L1 陽性患者集団における PFS2 は，全患者集団における PFS2 と類似していた。PD-L1 陽性患者集団において PFS2 イベントは，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 50 例（18.5%）に，スニチニブ群で 82 例（28.3%）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%CI：推定不能，推定不能）であり，スニチニブ群では 17.0 ヵ月（95%CI：13.7 ヵ月，推定不能）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 0.811（95%CI：0.747，0.860），スニチニブ群で 0.647（95%CI：0.571，0.713）であり，18 ヵ月時点でそれぞれ 0.672（95%CI：0.566，0.757），0.495（95%CI：0.386，0.595）であった（B9991003 試験総括報告書 Table 14.2.5.2.4）。

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。

3.2.2.2. 腫瘍縮小効果に関する評価項目

3.2.2.2.1. 最良総合効果（BOR）および客観的奏効率（ORR）（BICR 判定および治験責任医師判定）

全患者集団における ORR（BICR 判定）は，スニチニブ群（25.7%）と比較してアベルマブ＋アキシチニブ併用群（51.4%）で 2 倍高い結果であった（Table 12）。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 3.098［95%CI：2.300，4.148，片側 p<0.0001（名目上）］であった（B9991003 試験総括報告書 Table 14.2.1.1.1）。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。また，BOR が PD であった患者の割合も，スニチニブ群［18.7%（83 例）］と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群［11.5%（51 例）］で低かった。アベルマブ＋アキシチニブ併用群において BOR で CR が確定（BICR 判定）した 15 例のうち 10 例は治験薬投与開始から 8 ヵ月以内に CR が確定した（B9991003 試験総括報告書 11.4.1.3.3.2 項）。

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（B9991003 試験総括報告書 11.4.1.3.3 項）。

全患者集団において，BOR および ORR における BICR 判定と治験責任医師判定の一致率はいずれも両群間で同程度であった。全患者集団における ORR のオッズ比も両判定間で概ね類似しており（BICR 判定 3.098，治験責任医師判定 2.993），判定の不一致率はスニチニブ群に対するアベルマブ＋アキシチニブ併用群の OR を評価する上で影響を及ぼさないことが示唆された（B9991003 試験総括報告書 11.4.1.3.3.3.2 項）。

B9991003 試験で全患者集団を対象として観察されたスニチニブの抗腫瘍効果は，他の無作為化第 3 相試験で観察された効果の範囲内であった（PFS 中央値：8.4～12.3 ヵ月，ORR：25%～33%）[13,14,15,16]。

Table 12. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Best Overall Response and Objective Response (Confirmed) Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Full Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
Confirmed Best Overall Response, n (%)		
Complete response (CR)	15 (3.4)	8 (1.8)
Partial response (PR)	212 (48.0)	106 (23.9)
Stable disease (SD)	131 (29.6)	202 (45.5)
Non-CR/Non-PD	8 (1.8)	10 (2.3)
Progressive disease (PD)	51 (11.5)	83 (18.7)
Not evaluable (NE)	25 (5.7)	35 (7.9)
Reason for NE, n (%)		
No adequate baseline assessment	2 (0.5)	2 (0.5)
No post-baseline assessments due to early death	6 (1.4)	5 (1.1)
No post-baseline assessments due to other reasons	12 (2.7)	9 (2.0)
All post-baseline assessments have overall response of NE	0	1 (0.2)
New anti-cancer therapy started before first post-baseline assessment	0	3 (0.7)
SD too early	5 (1.1)	15 (3.4)
Objective Response (CR+PR), n (%)	227 (51.4)	114 (25.7)
95% CI [1]	46.6, 56.1	21.7, 30.0
Disease Control (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD), n (%)	366 (82.8)	326 (73.4)
95% CI [1]	79.0, 86.2	69.1, 77.5

Source: Table 14.2.1.1.1.1 is for Pfizer internal use.
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
[1] Clopper-Pearson method used.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06AUG2018 (14:26)
Source Data: ADRSB Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adrsb_borc_s001_i Date of Generation: 19SEP2018 (06:44)

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（MSKCC および Heng のリスク分類の favorable 群を含む）において一貫して認められた（B9991003 試験総括報告書 Figure 14.2.1.1.6，Figure 8）。また，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も起因していた（Figure 8）。

Figure 8. Forest Plot of Confirmed Objective Response Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) by Subgroups - Full Analysis Set

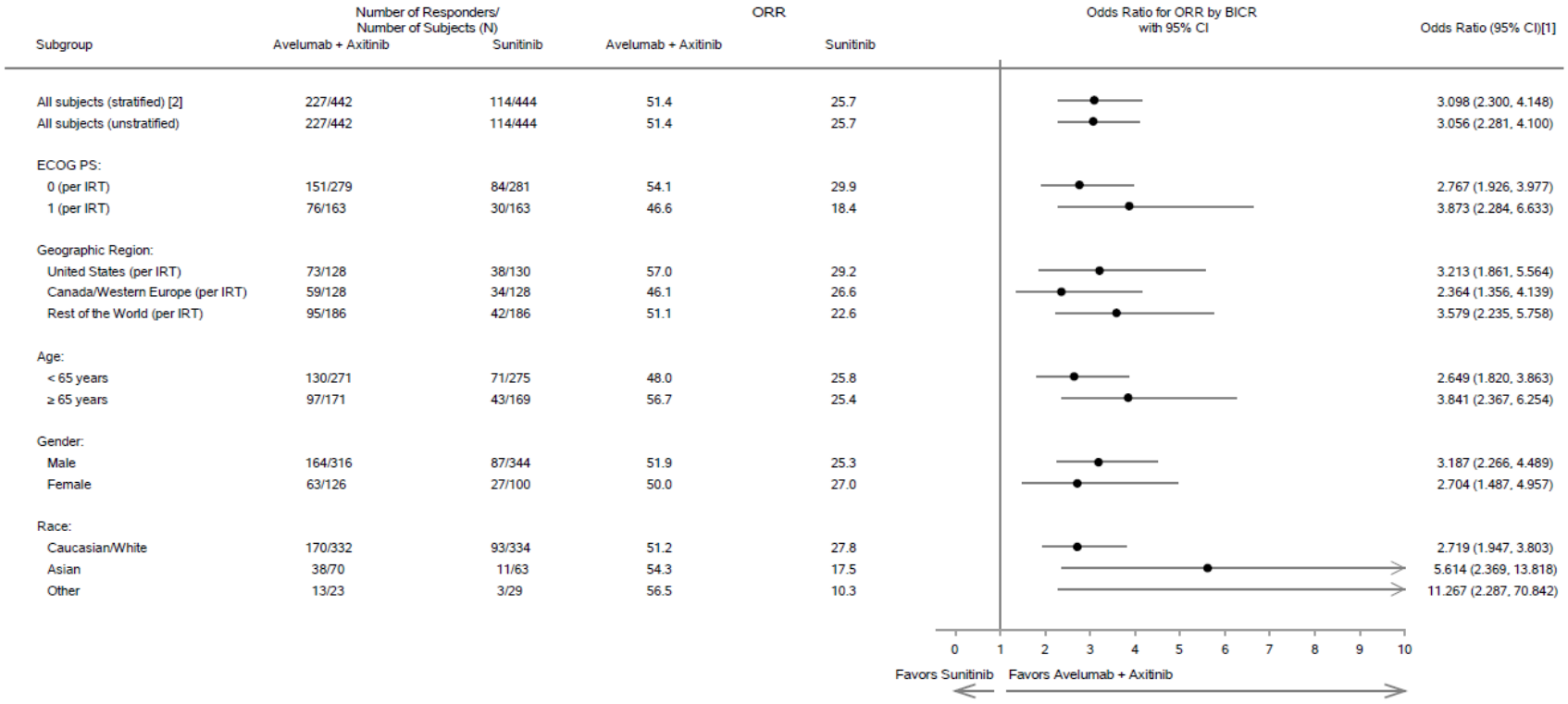
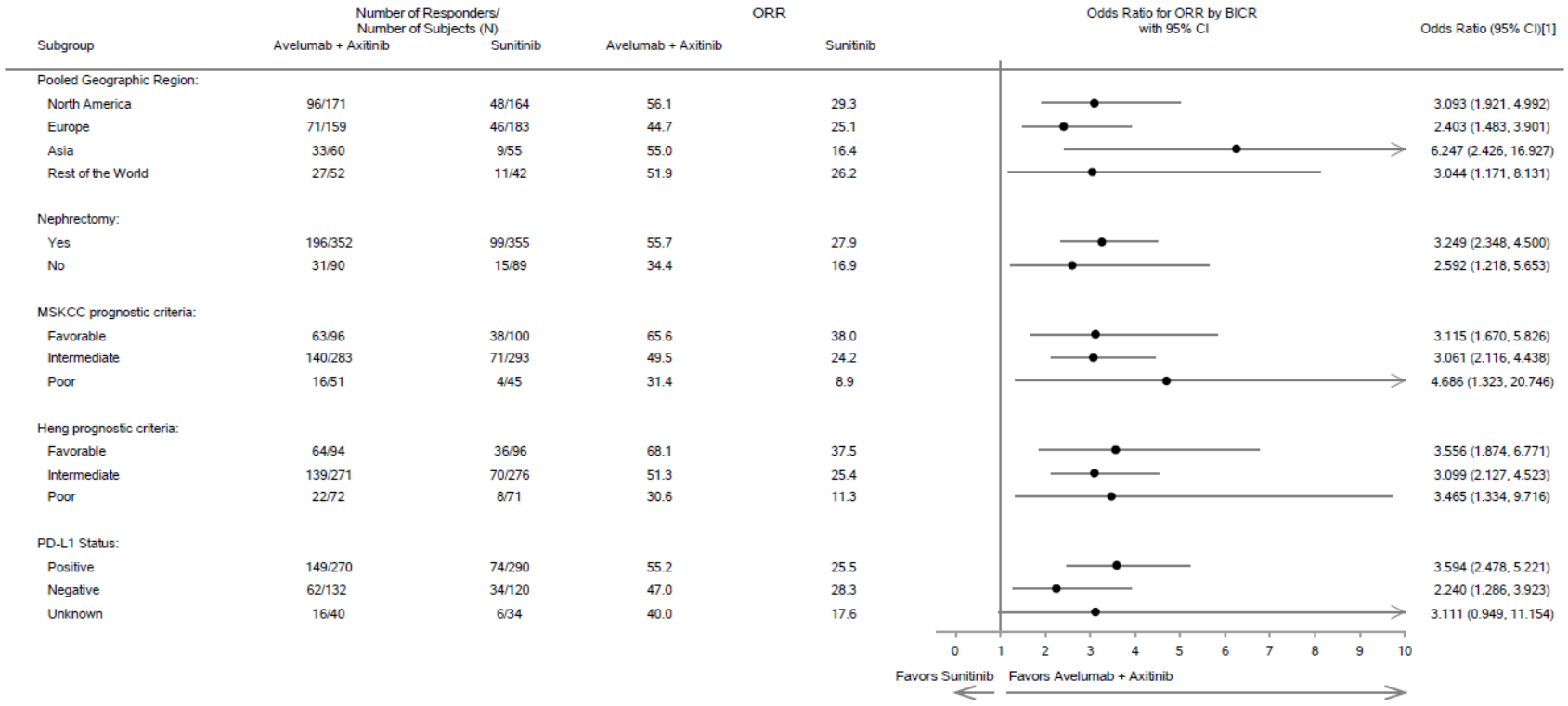


Figure 8. Forest Plot of Confirmed Objective Response Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) by Subgroups - Full Analysis Set



Source: Figure 14.2.1.1.5 of Study B9991003
N is the number of patients in the full analysis set within each subgroup and treatment group.
[1] Odds ratio is estimated using Mantel-Haenszel method. Exact CI is calculated.
[2] Stratification is by ECOG PS (0 vs 1) and Geographical Region (United States vs Canada/Western Europe vs Rest of the World). IRT stratification values used. Subgroups with <5% of the patient population were pooled (Race: Black/African American and Other) or not presented (Ethnicity since only two subgroups and Hispanic/Latino is <5% of the patient population).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06AUG2018 (14:26)
Source Data: ADRSB Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adrsb_or_f001_subgrp Date of Generation: 08OCT2018 (16:11)

3.2.2.2.2. 奏効までの期間（TTR）および奏効期間（DR）（BICR 判定および治験責任医師判定）

全患者集団において，TTR（BICR 判定）の中央値は，スニチニブ群（3.2 ヵ月）と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群（2.6 ヵ月）で短かった（Table 13）。両群とも DR の中央値は未達であったが，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%CI：0.548，0.722），スニチニブ群で 0.608（95%CI：0.417，0.753）であった（Table 14）。

PD-L1 陽性患者集団において，TTR（BICR 判定）の中央値は，スニチニブ群（3.0 ヵ月）と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群（1.6 ヵ月）で短かった（B9991003 試験総括報告書 Table 14.2.6.1.2）。両群とも DR の中央値は未達であったが，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 0.657（95%CI：0.536，0.753），スニチニブ群で 0.549（95%CI：0.316，0.733）であった。データカットオフ日時点で奏効が持続している患者の割合（72.5%）もスニチニブ群（64.9%）と比べ高かった（B9991003 試験総括報告書 Table 14.2.7.1.2）。

PD-L1 陽性患者集団において，治験責任医師判定を用いた TTR の中央値は，両群間で同程度（アベルマブ＋アキシチニブ併用群：2.6 ヵ月，スニチニブ群：2.8 ヵ月）であり，DR はアベルマブ＋アキシチニブ併用群では中央値に到達しなかった（B9991003 試験総括報告書 11.4.1.3.4.3.1 項）。

Table 13. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Time to Response Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Subjects with Confirmed CR or PR in the Full Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=227)	Sunitinib (N=114)
Time to Response (TTR) (months)		
Mean (SD)	2.8 (2.04)	3.8 (2.27)
Q1	1.4	2.6
Median	2.6	3.2
Q3	3.0	4.4
Range (min, max)	(1.2, 13.8)	(1.2, 11.6)

Source: Table 14.2.6.1.1 is for Pfizer internal use.
The descriptive summary statistics are calculated based on N, the number of subjects with confirmed complete response or partial response in the full analysis set within each treatment group.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06AUG2018 (14:26)
Source Data: ADTTEB Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adtteb_ttrc_s001 Date of Generation: 23SEP2018 (09:52)

Table 14. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Duration of Response Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Subjects with Confirmed CR or PR in the Full Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=227)	Sunitinib (N=114)
Subjects with event, n (%)	55 (24.2)	21 (18.4)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	51 (22.5)	19 (16.7)
Death	4 (1.8)	2 (1.8)
Subjects censored, n (%)	172 (75.8)	93 (81.6)
Reason for censoring, n (%)		
Start of new anti-cancer therapy	11 (4.8)	7 (6.1)
Event after ≥2 missing or inadequate post-baseline assessments	2 (0.9)	1 (0.9)
Withdrawal of consent	1 (0.4)	4 (3.5)
Lost to follow-up	0	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	158 (69.6)	81 (71.1)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 3 months	0.931 (0.887, 0.958)	0.960 (0.896, 0.985)
at 6 months	0.829 (0.768, 0.875)	0.825 (0.719, 0.894)
at 9 months	0.759 (0.688, 0.816)	0.766 (0.644, 0.851)
at 12 months	0.642 (0.548, 0.722)	0.608 (0.417, 0.753)
at 18 months	0.620 (0.518, 0.707)	0.608 (0.417, 0.753)
at 24 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	9.7 (6.9, 11.1)	9.0 (5.7, NE)
Median	NE (NE, NE)	NE (11.2, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Source: Table 14.2.7.1.1 is for Pfizer internal use.
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects with confirmed complete response or partial response in the full analysis set within each treatment group.
[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06AUG2018 (14:26)
Source Data: ADTTEB Output File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adtteb_dorc_s001 Date of Generation: 23SEP2018 (08:23)

3.2.3. 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 14.6%と低かった。アベルマブに対する抗薬物抗体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）。

3.2.4. 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 試験の目的は, PD-L1 陽性 aRCC 患者の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併用投与の優越性を, PFS または OS の延長において検証することであった。試験デザイン（アベルマブ＋アキシチニブ併用投与 対 スニチニブ投与）の特性により，併用投与（アベルマブ＋アキシチニブ併用投与）の有効性の評価では，各薬剤（アベルマブ，アキシチニブ）の単剤投与（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）の効果を適切に評価することが重要である。

3 試験（EMR100070-001 試験，A4061051 試験および B9991003 試験）に参加した患者のベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性は概して類似していた。患者は主に男性（範囲：69.4%～71.5%），白人（範囲：56.5%～75.1%）であり，年齢の中央値は 60 歳前後（範囲：58～62 歳）であった（Table 15）。

A4061051 試験では，Heng のリスク分類は評価されていないが，B9991003 試験で認められたように，各リスク（favorable，intermediate，poor）の分布は Heng のリスク分類と MSKCC のリスク分類で類似していた（3.1.2 項）。B9991003 試験でアベルマブ＋アキシチニブ併用群に無作為割り付けされた患者は，EMR100070-001 試験または A4061051 試験に組み入れられた患者と比べ，MSKCC リスク分類 favorable の割合が低かった（Table 15）。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，単剤投与に対してアベルマブとアキシチニブの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（B9991003 試験総括報告書 Table 14.2.1.1.5，Table 14.2.5.1.23）。ベースライン時の患者背景にこのような不利な不均衡が認められたものの，アベルマブ＋アキシチニブ併用では，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（Table 16）。

Table 15. Patient and Disease Characteristics in Studies EMR100070-001, A4061051, and B9991003 - Full Analysis Set

	Study B9991003	Study EMR100070-001 (Treatment-Naïve Patients in the RCC Cohort)	Study A4061051
	Avelumab + Axitinib (N=442)	Avelumab (N=62)	Axitinib (N=192)
Age (years), n (%)			
<65 years	271 (61.3)	37 (59.7)	142 (74.0)
≥65 years	171 (38.7)	25 (40.3)	50 (26.0)
Median (range) years	62 (29-83)	62 (36-85)	58 (23-83)
Gender, n (%)			
Female	126 (28.5)	19 (30.6)	58 (30.2)
Male	316 (71.5)	43 (69.4)	134 (69.8)
Race, n (%)			
Black or African American	10 (2.3)	1 (1.6)	1 (0.5)
American Indian or Alaska Native	4 (0.9)	0	0
Asian	70 (15.8)	6 (9.7)	48 (25.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	332 (75.1)	35 (56.5)	136 (70.8)
Other	9 (2.0)	20 (32.3)	7 (3.6)
Unknown	17 (3.8)	0	0
ECOG performance status at baseline			
0	284 (64.3)	37 (59.7)	114 (59.4)
1	157 (35.5)	25 (40.3)	78 (40.6)
Not reported	1 (0.2)	0	0
Prior nephrectomy			
Yes	352 (79.6)	55 (88.7)	154 (80.2) – resected 9 (4.7) – partially resected
No	90 (20.4)	7 (11.3)	28 (14.6)
MSKCC prognostic criteria at baseline			
Favorable	96 (21.7)	33 (53.2)	94 (49.0)
Intermediate	283 (64.0)	25 (40.3)	84 (43.8)
Poor	51 (11.5)	4 (6.5)	7 (3.6)
Not reported	12 (2.7)	0	7 (3.6)

Source: Table 15.1.2.1R EMR100070-001 CSR, Table 15.1.2.16R EMR100070-001, Table 1R EMR100070-001, Table 15 A4061051 CSR, Table 14.1.2.1.1.1.1 B9991003 CSR.

アベルマブ＋アキシチニブ併用投与では，それぞれの単剤投与のいずれと比較しても，PFS の中央値は長かった（Table 16）。アベルマブ＋アキシチニブ併用投与においてより長い PFS の結果が示されたが，PFS を比較するにあたっては，PFS の追跡期間も考慮する必要がある。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 ヵ月であったのに対し，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（EMR100070-001 試験総括報告書, A4061051 試験総括報告書）。

さらに，抗腫瘍効果を直接評価する項目として，ORR についてアベルマブおよびアキシチニブ各薬剤の単剤投与時とそれらの併用投与時を比較した。2 剤の単剤投与のいずれと比較しても，併用投与のほうが ORR および CR 率が高く，ORR の 95%CI は各単剤投与時と併用投与時で重ならなかった（Table 16）。

Table 16. Summary of Progression Free Survival and Best Overall Response– Patients in the Full Analysis Set in Studies EMR100070-001, A4061051, and B9991003

	Study B9991003		Study EMR100070-001	Study A4061051	
	Avelumab + Axitinib (N=442)		Avelumab (N=62)	Axitinib (N=192)	
	BICR	Investigator	Investigator	BICR	Investigator
Progression Free Survival					
Subjects with event, n (%)	180 (40.7)	188 (42.5)	10 (16.1)	111 (57.8)	117 (60.9)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Quartiles (95% CI)[1]					
Median	13.8 (11.1, NE)	12.5 (11.1, 15.2)	8.28 (5.52, 9.53)	10.1 (7.2, 12.1)	11.1 (8.3, 13.6)
Confirmed Best Overall Response, n (%)					
Complete response (CR)	15 (3.4)	14 (3.2)	1 (1.6)	0	0
Partial response (PR)	212 (48.0)	233 (52.7)	9 (14.5)	62 (32.3)	72 (37.5)
Stable disease (SD)	131 (29.6)	127 (28.7)	38 (61.3)	83 (43.2)	86 (44.8)
Non-CR/Non-PD	8 (1.8)	1 (0.2)	0	0	0
Progressive disease (PD)	51 (11.5)	38 (8.6)	11 (17.7)	20 (10.4)	21 (10.9)
Not Evaluable (NE)*	25 (5.7)	29 (6.6)	3 (4.8)	11 (5.7)	13 (6.8)
Objective Response (CR+PR), n (%)	227 (51.4)	247 (55.9)	10 (16.1)	62 (32.3)	72 (37.5)
95% CI [2]	46.6, 56.1	51.1, 60.6	8.0, 27.7	25.7, 39.4	30.6, 44.8

Source: Tables 14.2.5.1.1, 14.2.1.1.1.1, 14.2.1.1.3 and 14.2.5.3.1 B9991003 CSR; Table 15.2.1R and Table 15.2.6R EMR100070-001 CSR; Tables 18, 19, 23, and 24 A4061051
CI=confidence interval, BICR= Blinded Independent Central Review
*Includes Not Assessed and Indeterminate
[1] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[2] Clopper-Pearson method used.

3.3. 部分集団における結果の比較

3.3.1. 部分集団解析

事前に規定した部分集団（年齢，性別，人種，地理的地域，ECOG PS，ベースライン時の腎切除，ベースライン時の MSKCC リスク分類，ベースライン時の Heng リスク分類，PD-L1 発現状況別）における PFS の解析結果は 3.2.1.1 項に，BOR の解析結果は 3.2.2.2.1 項にそれぞれ提示した。

3.3.2. 日本人部分集団解析

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。

日本人部分集団解析結果は「日本人解析図表（M5.3.5.3）」として本申請資料に含めた。

3.3.2.1. 患者の内訳

日本人患者の無作為割り付け例数は 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）であった。このうち，PD-L1 陽性患者は 42 例（22 例，20 例）で，PD-L1 陰性患者は 18 例（7 例，11 例）であった（Table 19）。なお，PD-L1 発現が不明であった患者は 7 例（アベルマブ＋アキシチニブ併用群 4 例，スニチニブ群 3 例）であった。

無作為割り付けした 67 例全例が治験薬の投与を受けた（B9991003 試験日本人解析 Table 14.1.1.1.j）。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（33 例）では 14 例（42.4%）がアベルマブの投与を中止しており，12 例（36.4%）がアキシチニブの投与を中止していた。スニチニブ群（34 例）では 19 例（55.9%）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 21.2%，アキシチニブ 27.3%，スニチニブ 35.3%）であった（Table 17）

Table 17. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Subject Disposition for Study Drugs at End of Treatment - Full Analysis Set (Japanese)

	Avelumab + Axitinib (N=33)		Sunitinib (N=34)
	Avelumab n (%)	Axitinib n (%)	Sunitinib n (%)
Disposition phase: end of treatment			
Discontinued	14 (42.4)	12 (36.4)	19 (55.9)
Reason for discontinuation			
Progressive disease	7 (21.2)	9 (27.3)	12 (35.3)
Adverse event	6 (18.2)	1 (3.0)	5 (14.7)
Global deterioration of health status	1 (3.0)	2 (6.1)	1 (2.9)
Withdrawal by subject	0	0	1 (2.9)
Ongoing	19 (57.6)	21 (63.6)	15 (44.1)

Source: Table 14.1.1.2.2.1.j
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19SEP2018 (13:03)
Source Data: ADDS Output File: ./ctd6_rcc/B9991003_BDR1/adds_s002d Date of Generation: 10OCT2018 (09:58)

アベルマブ＋アキシチニブ併用群（33 例）では，データカットオフ時点で 12 例（36.4%）がアベルマブおよびアキシチニブ両剤の投与を中止し，19 例（57.6%）が併用投与を継続していた。2 例（6.1%）はアキシチニブ単剤投与を受けていた（B9991003 試験日本人解析 Table 14.1.1.2.6.j）。

日本人患者の層別因子別の患者数とその割合を Table 18 に示した。

Table 18. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Subject Disposition - Stratification Factors at Randomization - Full Analysis Set (Japanese)

	Avelumab + Axitinib (N=33) n (%)	Sunitinib (N=34) n (%)
Source: IRT		
ECOG Performance Status		
ECOG PS 0	26 (78.8)	28 (82.4)
ECOG PS 1	7 (21.2)	6 (17.6)
Geographic Region		
Rest of the World	33 (100)	34 (100)
Source: CRF		
ECOG Performance Status		
ECOG PS 0	26 (78.8)	28 (82.4)
ECOG PS 1	7 (21.2)	6 (17.6)
Geographic Region		
Rest of the World	33 (100)	34 (100)

Source: Table 14.1.1.2.9.j
The randomization is stratified by ECOG PS (0 or 1) and Geographical Region (United States or Canada/Western Europe or Rest of the World).
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
ECOG status per CRF is based on the last assessment on or prior to the date of randomization (clock time is not taken into consideration), this may be different from the ECOG status per IRT which was based on the ECOG status of the subject at the time of the IRT randomization call.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19SEP2018 (13:03)
Source Data: ADSL Output File: ./ctd6_rcc/B9991003_BDR1/adsl_s003 Date of Generation: 25SEP2018 (11:07)

3.3.2.1.1. ベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性

B9991003 試験に組み入れた日本人全患者集団（PD-L1 発現を問わない）のベースライン時の人口統計学的特性および疾患特性を Table 19 に要約した。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%）。

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 97.0%，スニチニブ群 97.1%，以下同順），患者の ECOG PS は両群とも主に 0 であった（75.8%，79.4%）。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，favorable の患者の割合は両群間で類似していたが，intermediate の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低く［MSKCC（69.7%，85.3%），Heng（63.6%，82.4%）］，poor の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［MSKCC（21.2%，8.8%），Heng（27.3%，11.8%）］。また，各リスクの患者の割合は MSKCC 分類と

Heng 分類とで明らかな差は認められなかった。アベルマブ＋アキシチニブ併用群では 66.7%の患者に，スニチニブ群では 58.8%に PD-L1 陽性腫瘍が認められた（Table 19）。

Table 19. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Demographic, Baseline and Disease Characteristics - Full Analysis Set (Japanese)

	Avelumab + Axitinib (N=33)	Sunitinib (N=34)	Total (N=67)
Age (years), n (%)			
<65 years	19 (57.6)	16 (47.1)	35 (52.2)
≥65 years	14 (42.4)	18 (52.9)	32 (47.8)
n [1]	33	34	67
Mean (SD)	62.5 (9.16)	63.3 (10.78)	62.9 (9.95)
Q1	59.00	59.00	59.00
Median	64.00	65.00	64.00
Q3	68.00	69.00	68.00
Range (min, max)	(43.0, 81.0)	(38.0, 85.0)	(38.0, 85.0)
Race, n (%)			
Black or African American	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	33 (100.0)	34 (100.0)	67 (100.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	0	0	0
Other	0	0	0
Unknown	0	0	0
Gender, n (%)			
Female	10 (30.3)	5 (14.7)	15 (22.4)
Male	23 (69.7)	29 (85.3)	52 (77.6)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	33 (100.0)	34 (100.0)	67 (100.0)
Not reported	0	0	0
Unknown	0	0	0
Pooled Geographic Region, n (%)			
Asia	33 (100.0)	34 (100.0)	67 (100.0)
Histopathological classification			
Clear Cell Histology Only	32 (97.0)	33 (97.1)	65 (97.0)
Clear Cell Histology + Other	1 (3.0)	1 (2.9)	2 (3.0)
Other Histology Only	0	0	0
ECOG performance status			
0	25 (75.8)	27 (79.4)	52 (77.6)
1	8 (24.2)	7 (20.6)	15 (22.4)
MSKCC prognostic criteria at baseline			
Favorable	2 (6.1)	2 (5.9)	4 (6.0)
Intermediate	23 (69.7)	29 (85.3)	52 (77.6)
Poor	7 (21.2)	3 (8.8)	10 (14.9)
Not reported	1 (3.0)	0	1 (1.5)
Heng prognostic criteria at baseline			
Favorable	2 (6.1)	2 (5.9)	4 (6.0)
Intermediate	21 (63.6)	28 (82.4)	49 (73.1)
Poor	9 (27.3)	4 (11.8)	13 (19.4)
Not reported	1 (3.0)	0	1 (1.5)
Prior nephrectomy			
Yes	22 (66.7)	23 (67.6)	45 (67.2)
No	11 (33.3)	11 (32.4)	22 (32.8)

Table 19. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Demographic, Baseline and Disease Characteristics - Full Analysis Set (Japanese)

	Avelumab + Axitinib (N=33)	Sunitinib (N=34)	Total (N=67)
PD-L1 Status			
Positive	22 (66.7)	20 (58.8)	42 (62.7)
Negative	7 (21.2)	11 (32.4)	18 (26.9)
Unknown	4 (12.1)	3 (8.8)	7 (10.4)

Source: Table 14.1.2.1.1.1.1.j
Age at Screening (years) = (date of given informed consent – date of birth + 1)/365.25.
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
Baseline is defined as the last assessment on or prior to randomization for subjects randomized but not dosed, and the last assessment on or prior to first dose of study treatment for subjects randomized and dosed.
[1] n is the number of subjects with non-missing age.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19SEP2018 (13:03)
Source Data: ADSL Output File: ./ctd6_rcc/B9991003_BDR1/adsl_s001_i Date of Generation: 10OCT2018 (10:27)

3.3.2.2. 有効性の主要評価項目

日本人患者の主な有効性の結果を PD-L1 陽性患者集団と全患者集団に分けて Table 20 に要約した。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。したがって，試験全体と同様，日本人部分集団解析においても Table および Figure には全患者集団についての有効性データを提示する。

Table 20. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Efficacy Endpoints for Randomized Patients with PD-L1 Positive Tumors and Patients Irrespective of PD-L1 Expression (Japanese)

	Patients with PD-L1 Positive Tumors		Patients Irrespective of PD-L1 Expression	
	Avelumab + Axitinib (N=22)	Sunitinib (N=20)	Avelumab + Axitinib (N=33)	Sunitinib (N=34)
Progression Free Survival [1]				
Subjects with event, n (%)	7 (31.8)	9 (45.0)	13 (39.4)	15 (44.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Median (95% CI) [2]	NE (8.1, NE)	11.2 (1.6, NE)	16.6 (8.1, NE)	11.2 (4.2, NE)
Probability of being event-free (95% CI) [3] at 18 months	0.625 (0.358, 0.806)	0.438 (0.184, 0.668)	0.344 (0.082, 0.634)	0.445 (0.243, 0.629)
Stratified analysis [4] Comparison vs Sunitinib				
Hazard Ratio [5]	0.49		0.66	
95% CI [5]	0.152, 1.563		0.296, 1.464	
1-sided p-value [6]	0.1100		0.1512	
Overall Survival				
Subjects with event, n (%)	1 (4.5)	2 (10.0)	3 (9.1)	6 (17.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months) Median (95% CI) [2]	NE (NE, NE)	NE (17.2, NE)	NE (19.9, NE)	NE (17.2, NE)
Probability of being event-free (95% CI) [3] at 18 months	0.952 (0.707, 0.993)	0.789 (0.318, 0.952)	0.925 (0.726, 0.981)	0.753 (0.492, 0.893)
Stratified analysis [4] Comparison vs Sunitinib				
Hazard Ratio [5]	0.53		0.42	
95% CI [5]	0.042, 6.693		0.102, 1.729	
1-sided p-value [6]	0.3109		0.1086	
Confirmed Best Overall Response, n (%)[1]				
Complete response (CR)	0	1 (5.0)	0	1 (2.9)
Partial response (PR)	15 (68.2)	2 (10.0)	20 (60.6)	5 (14.7)
Stable disease (SD)	4 (18.2)	10 (50.0)	10 (30.3)	18 (52.9)
Non-CR/Non-PD	1 (4.5)	2 (10.0)	1 (3.0)	2 (5.9)
Progressive disease (PD)	2 (9.1)	5 (25.0)	2 (6.1)	7 (20.6)
Not evaluable (NE)	0	0	0	1 (2.9)
Objective Response (CR+PR), n (%)[1]	15 (68.2)	3 (15.0)	20 (60.6)	6 (17.6)
95% CI [7]	45.1, 86.1	3.2, 37.9	42.1, 77.1	6.8, 34.5
Time to Response (TTR) (months) [1], [8]				
Median (min, max)	1.6 (1.3, 4.2)	1.4 (1.4, 2.8)	2.8 (1.3, 5.6)	2.8 (1.4, 7.0)

Table 20. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Efficacy Endpoints for Randomized Patients with PD-L1 Positive Tumors and Patients Irrespective of PD-L1 Expression (Japanese)

	Patients with PD-L1 Positive Tumors		Patients Irrespective of PD-L1 Expression	
	Avelumab + Axitinib (N=22)	Sunitinib (N=20)	Avelumab + Axitinib (N=33)	Sunitinib (N=34)

Source: Table 14.2.1.1.1.j, Table 14.2.1.1.2.j, Table 14.2.3.1.1.j, Table 14.2.3.1.2.j, Table 14.2.5.1.1.j, Table 14.2.5.1.2.j, Table 14.2.6.1.1.j, Table 14.2.6.1.2.j
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
[1] Based on BICR assessment.
[2] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[3] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[4] Stratified by ECOG PS (0 vs 1) and Geographical Region (United States vs Canada/Western Europe vs Rest of the World). IRT stratification values used.
[5] Cox proportional hazard model used.
[6] Log-rank test is used.
[7] Clopper-Pearson method used.
[8] Includes patients with confirmed objective response (CR + PR).
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19SEP2018 (13:03)

3.3.2.2.1. 無増悪生存期間（PFS）（日本人患者，BICR 判定）

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%CI：8.1 ヵ月，推定不能），スニチニブ群で 11.2 ヵ月（95%CI：4.2 ヵ月，推定不能）であり，ハザード比は 0.66［95%CI：0.296，1.464，片側 p=0.1512（名目上）］あった（Table 21，Figure 9）。

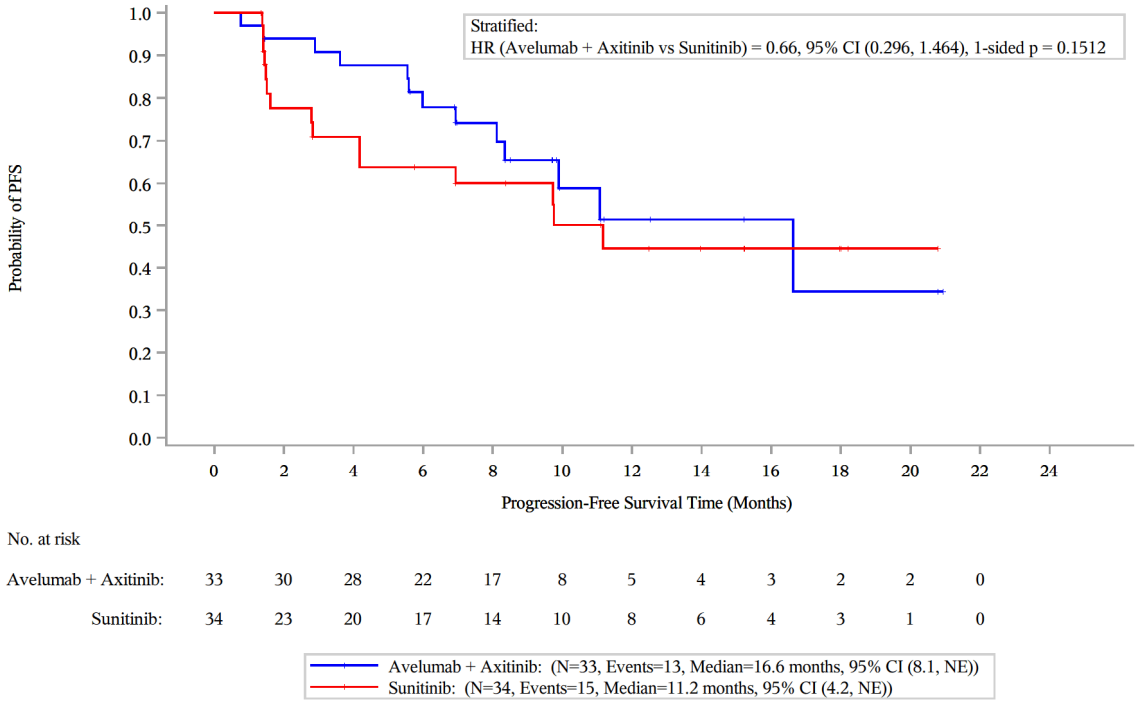
日本人PD-L1陽性患者集団において，BICR判定を用いたPFSイベントは，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で7例（31.8%），スニチニブ群で9例（45.0%）に認められた。PFS（BICR判定）の中央値は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で未達（95%CI：8.1ヵ月，推定不能），スニチニブ群で11.2ヵ月（95%CI：1.6ヵ月，推定不能）であり，ハザード比は0.49［95%CI：0.152，1.563，片側p=0.1100（名目上）］であった（B9991003試験日本人解析Table 14.2.5.1.2.j）。

Table 21. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Progression Free Survival (Primary Analysis) Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Full Analysis Set (Japanese)

	Avelumab + Axitinib (N=33)	Sunitinib (N=34)
Subjects with event, n (%)	13 (39.4)	15 (44.1)
Type of event, n (%)		
Progressive disease	13 (39.4)	14 (41.2)
Death	0	1 (2.9)
Subjects censored, n (%)	20 (60.6)	19 (55.9)
Reason for censoring, n (%)		
No adequate baseline assessment	0	0
Start of new anti-cancer therapy	0	3 (8.8)
Event after ≥2 missing or inadequate post-baseline assessments	0	0
Withdrawal of consent	2 (6.1)	1 (2.9)
Lost to follow-up	0	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	18 (54.5)	15 (44.1)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 6 months	0.779 (0.590, 0.888)	0.638 (0.441, 0.782)
at 12 months	0.515 (0.281, 0.707)	0.445 (0.243, 0.629)
at 18 months	0.344 (0.082, 0.634)	0.445 (0.243, 0.629)
at 24 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	6.9 (2.9, 11.1)	2.8 (1.4, 9.7)
Median	16.6 (8.1, NE)	11.2 (4.2, NE)
Q3	NE (16.6, NE)	NE (11.2, NE)
Stratified analysis [3] Comparison vs Sunitinib		
Hazard Ratio [4]	0.66	
95% CI [4]	0.296, 1.464	
1-sided p-value [5]	0.1512	
2-sided p-value [5]	0.3024	

Source: Table 14.2.5.1.1.j
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[3] Stratified by ECOG PS (0 versus 1) and Geographical Region (United States versus Canada/Western Europe versus Rest of the World). IRT stratification values used.
[4] Cox proportional hazard model used.
[5] Log-rank test is used.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19SEP2018 (13:03)
Source Data: ADTTEB Output File: ./ctd6_rcc/B9991003_BDR1/adtteb_pfs_s001 Date of Generation: 03OCT2018 (09:15)

Figure 9. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Kaplan-Meier Plot of Progression Free Survival Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) – Full Analysis Set (Japanese)



Source: Figure 14.2.5.1.1.j
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19SEP2018 (13:03)
Source Data: ADTTEB Output File: ./ctd6_rcc/B9991003_BDR1/adtteb_pfs_f001 Date of Generation: 25SEP2018 (12:59)

3.3.2.2.2. 全生存期間（OS）（日本人患者）

日本人全患者集団では，1 回目の中間解析時点で 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%CI：0.102，1.729）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%CI：0.726，0.981）であり，スニチニブ群で 0.753（95%CI：0.492，0.893）であった（Table 22，Figure 10）。

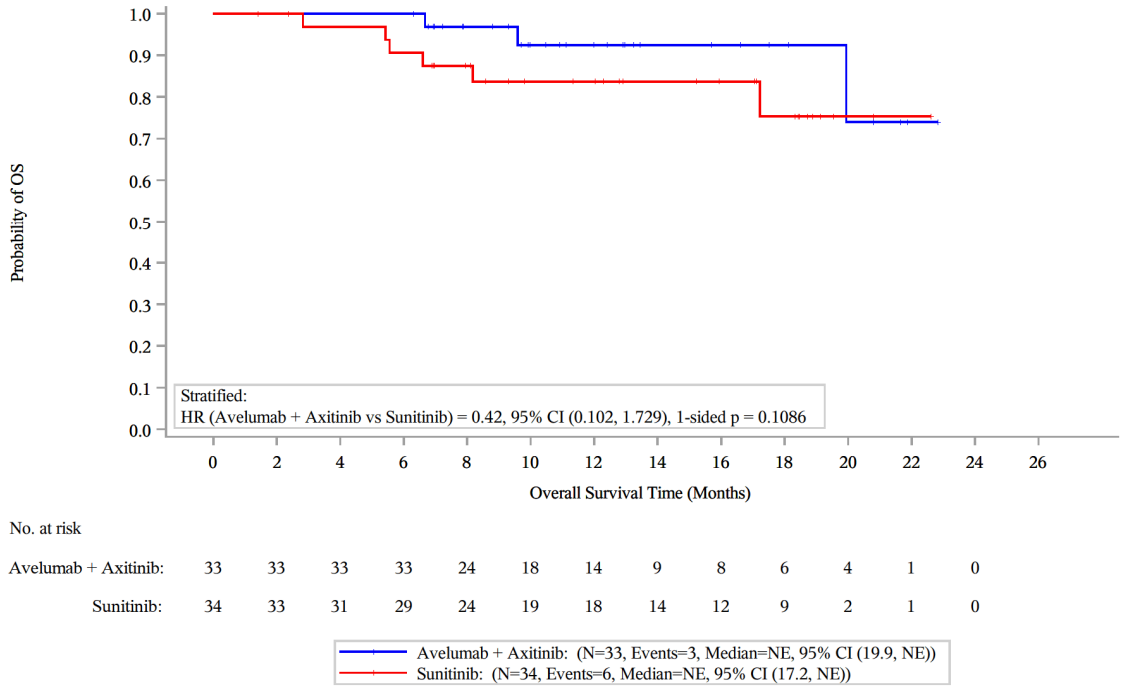
日本人 PD-L1 陽性患者集団では，1 回目の中間解析時点で 3 例（アベルマブ＋アキシチニブ併用群 1 例，スニチニブ群 2 例）の死亡が認められた。いずれの投与群でも OS の中央値は未達であり，ハザード比は 0.53（95%CI：0.042，6.693）であった。18 ヵ月時点の OS 率はアベルマブ＋アキシチニブ併用群で 0.952（95%CI：0.707，0.993）であり，スニチニブ群で 0.789（95%CI：0.318，0.952）であった（B9991003 試験日本人解析 Table 14.2.3.1.2.j）。

Table 22. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Overall Survival (Primary Analysis) - Full Analysis Set (Japanese)

	Avelumab + Axitinib (N=33)	Sunitinib (N=34)
Subjects with event, n (%)	3 (9.1)	6 (17.6)
Subjects censored, n (%)	30 (90.9)	28 (82.4)
Reason for censoring, n (%)		
Withdrawal of consent	2 (6.1)	2 (5.9)
Lost to follow-up [1]	0	0
Alive	28 (84.8)	26 (76.5)
Probability of being event-free (95% CI) [2]		
at 6 months	1.000 (1.000, 1.000)	0.906 (0.737, 0.969)
at 12 months	0.925 (0.726, 0.981)	0.837 (0.650, 0.929)
at 18 months	0.925 (0.726, 0.981)	0.753 (0.492, 0.893)
at 24 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [3]		
Q1	19.9 (9.6, NE)	NE (5.6, NE)
Median	NE (19.9, NE)	NE (17.2, NE)
Q3	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis [4] Comparison vs Sunitinib		
Hazard Ratio [5]	0.42	
95% CI [5]	0.102, 1.729	
1-sided p-value [6]	0.1086	
2-sided p-value [6]	0.2172	

Source: Table 14.2.3.1.1.j
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
[1] Includes subjects deemed to be lost to follow-up by the Investigator and subjects with last follow-up >16 weeks prior to data cutoff (20JUN2018).
[2] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[3] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
[4] Stratified by ECOG PS (0 vs 1) and Geographical Region (United States vs Canada/Western Europe vs Rest of the World). IRT stratification values used.
[5] Cox proportional hazard model used.
[6] Log-rank test is used.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19SEP2018 (13:03)
Source Data: ADTTE Output File: ./ctd6_rcc/B9991003_BDR1/adtte_os_s001 Date of Generation: 03OCT2018 (09:07)

Figure 10. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Kaplan-Meier Plot of Overall Survival - Full Analysis Set (Japanese)



Source: Figure 14.2.3.1.1.j
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19SEP2018 (13:03)
Source Data: ADTTE Output File: ./ctd6_rcc/B9991003_BDR1/adtte_os_f001 Date of Generation: 25SEP2018 (12:46)

3.3.2.3. その他の有効性の副次評価項目

3.3.2.3.1. 無増悪生存期間（PFS）（日本人患者，治験責任医師判定）

日本人全患者集団において，治験責任医師判定を用いた 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 17 例（50.0%）に認められた。PFS の中央値は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 12.6 ヵ月（95%CI：7.0 ヵ月，推定不能），スニチニブ群で 11.1 ヵ月（95%CI：5.5 ヵ月，推定不能）であり，ハザード比は 0.64（95%CI：0.299，1.367）であった（B9991003 試験日本人解析 Table 14.2.5.3.1.j）。

日本人 PD-L1 陽性患者集団において，治験責任医師判定を用いた PFS イベントは，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 7 例（31.8%），スニチニブ群で 10 例（50.0%）に認められた。PFS の中央値は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で未達（95%CI：7.0 ヵ月，推定不能），スニチニブ群で 11.2 ヵ月（95%CI：3.3 ヵ月，推定不能）であり，ハザード比は 0.53（95%CI：0.181，1.559）であった（B9991003 試験日本人解析 Table 14.2.5.3.2.j）。

3.3.2.3.2. 腫瘍縮小効果に関する評価項目

3.3.2.3.2.1. 最良総合効果（BOR）および客観的奏効率（ORR）（日本人患者，BICR 判定）

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%）で高かった。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%CI : 2.047，25.715，片側 p=0.0002（名目上）］であった。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 0 例，スニチニブ群で 1 例（2.9%）であった。また，BOR が PD であった患者の割合は，スニチニブ群［20.6%（7 例）］と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群［6.1%（2 例）］で低かった（Table 23，B9991003 試験日本人解析 Table 14.2.1.1.1.j）。

PD-L1 陽性患者集団における ORR の結果は，全患者集団における ORR の結果と同様に，スニチニブ群（15.0%）と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群（68.2%）で高かった。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 10.778（95%CI : 2.125，71.865）であった。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 0 例，スニチニブ群で 1 例（5.0%）であった。また，BOR が PD であった患者の割合は，スニチニブ群［25.0%（5 例）］と比べアベルマブ＋アキシチニブ併用群［9.1%（2 例）］で低かった（B9991003 試験日本人解析 Table 14.2.1.1.2.j）。

Table 23. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Best Overall Response and Objective Response (Confirmed) Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Full Analysis Set (Japanese)

	Avelumab + Axitinib (N=33)	Sunitinib (N=34)
Confirmed Best Overall Response, n (%)		
Complete response (CR)	0	1 (2.9)
Partial response (PR)	20 (60.6)	5 (14.7)
Stable disease (SD)	10 (30.3)	18 (52.9)
Non-CR/Non-PD	1 (3.0)	2 (5.9)
Progressive disease (PD)	2 (6.1)	7 (20.6)
Not evaluable (NE)	0	1 (2.9)
Reason for NE, n (%)		
SD too early [<6 weeks after Randomization date]	0	1 (2.9)
Objective Response (CR+PR), n (%)	20 (60.6)	6 (17.6)
95% CI [1]	42.1, 77.1	6.8, 34.5
Stratified analysis of Objective Response Rate [2]		
Comparison vs Sunitinib		
Odds Ratio	6.888	
95% CI [3]	2.047, 25.715	
Disease Control (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD), n (%)	31 (93.9)	26 (76.5)
95% CI [1]	79.8, 99.3	58.8, 89.3

Source: Table 14.2.1.1.1.j
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
N* represents the number of subjects in the full analysis set within each treatment group and randomization stratum.
[1] Clopper-Pearson method used.
[2] Stratified by ECOG PS (0 vs 1) and Geographical Region (United States vs Canada/Western Europe vs Rest of the World). IRT stratification values used.
[3] Odds ratio is estimated using Mantel-Haenszel method. Odds Ratio >1 indicates better outcome for Avelumab + Axitinib compared to Sunitinib; exact CI is calculated.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19SEP2018 (13:03)
Source Data: ADRSB Output File: ./ctd6_rcc/B9991003_BDR1/adrsb_borc_s001 Date of Generation: 10OCT2018 (10:20)

3.3.2.3.2.2. 奏効までの期間（TTR）および奏効期間（DR）（日本人患者，BICR 判定）

日本人全患者集団における奏効例（BICR 判定）は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 20 例，スニチニブ群で 6 例であった。TTR（BICR 判定）の中央値は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群，スニチニブ群とも 2.8 ヵ月であった（Table 24）。

日本人全患者集団における奏効例（BICR 判定）のうち，PD または死亡はアベルマブ＋アキシチニブ併用群の 8 例に認められ，スニチニブ群では認められなかった。DR の中央値はアベルマブ＋アキシチニブ併用群で 11.1 ヵ月であり，スニチニブ群では推定不能であった。データカットオフ日時点で奏効（BICR 判定）が持続している患者の割合はアベルマブ＋アキシチニブ併用群で 60.0%（12/20 例），スニチニブ群で 100%（6/6 例）であった（Table 25）。

日本人 PD-L1 陽性患者集団における奏効例（BICR 判定）は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 15 例，スニチニブ群で 3 例であった。TTR（BICR 判定）の中央値は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 1.6 ヵ月，スニチニブ群で 1.4 ヵ月であった（B9991003 試験日本人解析 Table 14.2.6.1.2.j）。

日本人 PD-L1 陽性患者集団における奏効例（BICR 判定）のうち，PD または死亡はアベルマブ＋アキシチニブ併用群の 4 例に認められ，スニチニブ群では認められなかった。DR の中央値はアベルマブ＋アキシチニブ併用群およびスニチニブ群のいずれにおいても推定不能であった。データカットオフ日時点で奏効（BICR 判定）が持続している患者の割合はアベルマブ＋アキシチニブ併用群で 73.3%（11/15 例），スニチニブ群で 100%（3/3 例）であった（B9991003 試験日本人解析 Table 14.2.7.1.2.j）。

Table 24. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Time to Response Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Subjects with Confirmed CR or PR in the Full Analysis Set (Japanese)

	Avelumab + Axitinib (N=20)	Sunitinib (N=6)
Time to Response (TTR) (months)		
Mean (SD)	2.9 (1.57)	3.1 (2.03)
Q1	1.5	1.4
Median	2.8	2.8
Q3	4.2	2.9
Range (min, max)	(1.3, 5.6)	(1.4, 7.0)

Source: Table 14.2.6.1.1.j
The descriptive summary statistics are calculated based on N, the number of subjects with confirmed complete response or partial response in the full analysis set within each treatment group.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19SEP2018 (13:03)
Source Data: ADTTEB Output File: ./ctd6_rcc/B9991003_BDR1/adtteb_ttrc_s001 Date of Generation: 29OCT2018 (18:38)

Table 25. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Duration of Response Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) - Subjects with Confirmed CR or PR in the Full Analysis Set (Japanese)

	Avelumab + Axitinib (N=20)	Sunitinib (N=6)
Subjects with event, n (%)	8 (40.0)	0
Type of event, n (%)		
Progressive disease	8 (40.0)	0
Death	0	0
Subjects censored, n (%)	12 (60.0)	6 (100.0)
Reason for censoring, n (%)		
Start of new anti-cancer therapy	0	0
Event after ≥2 missing or inadequate post-baseline assessments	0	0
Withdrawal of consent	0	0
Lost to follow-up	0	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0	0
Ongoing without an event	12 (60.0)	6 (100.0)
Probability of being event-free (95% CI) [1]		
at 3 months	0.900 (0.656, 0.974)	1.000 (1.000, 1.000)
at 6 months	0.631 (0.349, 0.818)	1.000 (1.000, 1.000)
at 9 months	0.552 (0.275, 0.761)	1.000 (1.000, 1.000)
at 12 months	0.276 (0.018, 0.661)	1.000 (1.000, 1.000)
at 18 months	0.276 (0.018, 0.661)	1.000 (1.000, 1.000)
at 24 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (months)		
Quartiles (95% CI) [2]		
Q1	5.5 (2.7, 11.1)	NE (NE, NE)
Median	11.1 (5.3, NE)	NE (NE, NE)
Q3	NE (11.1, NE)	NE (NE, NE)

Source: Table 14.2.7.1.1.j
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects with confirmed complete response or partial response in the full analysis set within each treatment group.
[1] CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[2] CIs are calculated using Brookmeyer and Crowley method.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 19SEP2018 (13:03)
Source Data: ADTTEB Output File:./ctd6_rcc/B9991003_BDR1/adtteb_dorc_s001 Date of Generation: 29OCT2018 (18:51)

3.3.2.4. 日本人部分集団解析の有効性のまとめ

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. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1. 用法および用量の設定根拠

未治療の aRCC 患者を対象にアベルマブとアキシチニブの併用投与を検討する国際共同第 1b 相試験（B9991002 試験）および国際共同第 3 相試験（B9991003 試験）の結果に基づき，アベルマブの添付文書（案）の「用法及び用量」を次のように設定した。

用法及び用量

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 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。

4.1.1. 推奨用量

4.1.1.1. 未治療の aRCC 患者を対象とした第 1b 相試験における推奨用量の検討

未治療の aRCC 患者を対象に，アベルマブとアキシチニブの併用投与を検討する用量設定，用量拡大，第 1b 相試験（B9991002 試験）において，アベルマブとアキシチニブの併用投与の安全性および忍容性を検討した（2.2 項）。本試験では，用量設定パートにてアベルマブとアキシチニブ併用投与の推奨用量を検討し，その後，用量設定パートにて決定した推奨用量を用いて用量拡大パートを実施した。

用量設定パートでは，未治療の aRCC 患者 6 例に用量レベル 1 としてアベルマブ 10 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与＋アキシチニブ 5 mg を 1 日 2 回経口投与し，DLT の評価を行った。なお，用量レベル 1 のアベルマブの用量は，本邦で承認されている転移 MCC 患者における用量と同一であり，同様にアキシチニブの用量は本邦で承認されている aRCC 患者における用量と同一である [26, 27]。用量レベル 1 における DLT の発現は 6 例中 1 例（Grade 3 の蛋白尿）であった。この結果から MTD は本用量以上であると推定されたため，他の用量レベルでの投与は行わず，本用量をアベルマブとアキシチニブ併用投与の推奨用量と決定し，以降の臨床試験は本用量にて実施した。

用量拡大パートでは，49 例の aRCC 患者を対象に，用量設定パートで決定した推奨用量（アベルマブ 10 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与＋アキシチニブ 5 mg を 1 日 2 回経口投与）におけるアベルマブとアキシチニブの併用投与の安全性および忍容性をさらに検討した。全体として本用量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。本用量拡大パートに含まれる日本人 5 例（DLT の評価対象ではない）においても DLT に相当する有害事象の発現はなく，日本人においても本用量がアベルマブとアキシチニブ併用投与の推奨用量であると考えた。

以上のことから，アベルマブの用量を 10 mg/kg（体重）2 週に 1 回と設定した。

4.1.1.2. 未治療の aRCC 患者を対象とした国際共同第 3 相試験における有効性の検討

未治療の aRCC 患者を対象にアベルマブとアキシチニブの併用投与を検討する国際共同第 3 相試験（B9991003 試験）の結果より，PD-L1 陽性患者集団および 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 を 2 週に 1 回静脈内投与＋アキシチニブ 5 mg を 1 日 2 回経口投与で，PFS（それぞれ，主要評価項目および重要な副次評価項目）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延長を示した（3.2.1 項）。日本人患者においても，アベルマブ 10 mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与＋アキシチニブ 5 mg を 1 日 2 回経口投与で，主要評価項目および重要な副次評価項目である PD-L1 陽性患者集団および PD-L1 発現を問わない全患者集団の PFS は，試験全体と一貫した結果を示した（3.3.2.2 項）。

以上の結果から，B9991003 試験において，アキシチニブとの併用投与にて有効性が確認されたアベルマブ 10 mg/kg 2 週に 1 回静脈内投与をアベルマブの「用法及び用量」として設定することは適切であると考えた。

4.1.2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

B9991003 試験の結果から，アベルマブはアキシチニブとの併用投与にて有効性が確認されており，また，aRCC 患者を対象としてアキシチニブ以外の抗悪性腫瘍剤とアベルマブの併用投与を検討した試験はないことから，アキシチニブとの併用において使用する旨，設定した。

4.1.3. 投与方法

B9991002 試験および B9991003 試験のいずれにおいてもアベルマブは 1 時間以上かけて点滴静注しており（転移 MCC 患者で承認されている投与方法と同一），投与方法は 1 時間以上かけて点滴静注と設定した。

5. 効果の持続，耐薬性

CR または PR の多くがデータカットオフ日時点で持続していた[アベルマブ＋アキシチニブ併用群 69.6%（158/227 例），スニチニブ群 71.1%（81/114 例）］（Table 14）。また，18 ヵ月時点での PFS 率は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 0.452（95%CI：0.383，0.518），スニチニブ群で 0.304（95%CI：0.224，0.388）であった（Table 8）。

有効性に関する全般的結論

B9991003 試験では主要目的を達成し，得られた有効性データから，aRCC 患者の一次治療におけるアベルマブとアキシチニブの併用投与について以下の結論が得られた。

PD-L1 陽性 aRCC 患者の一次治療において，アベルマブとアキシチニブ併用投与は，スニチニブ単剤投与と比べ，PFS（BICR 判定）を延長し，その優越性が示された。

全患者集団においても，アベルマブとアキシチニブ併用投与は，スニチニブ単剤投与と比較して，臨床的に意味があり，かつ統計的に有意な PFS（BICR 判定）の延長を示した。

PD-L1 陽性患者集団および全患者集団において，1 回目の中間解析時点では，OS に関してイベントの集積は十分ではなかった。

PFS で得られた結果と同様に，PD-L1 陽性患者集団および全患者集団において，ORR をはじめとするその他の抗腫瘍効果に関連する評価項目においても，スニチニブ単剤投与と比較し，アベルマブとアキシチニブ併用投与で良好な結果が得られた。

アベルマブとアキシチニブ併用投与時の ORR（BICR 判定）は，スニチニブ単剤投与時の約 2 倍高い結果を示した。

BOR で CR が確定した患者の割合は，スニチニブ単剤投与時と比較しアベルマブとアキシチニブ併用投与時で約 2 倍であり，PD と判定された患者の割合はスニチニブ単剤投与時と比較しアベルマブとアキシチニブ併用投与時で約 1/2 であった。

概して，TTR は，スニチニブ単剤投与時と比較しアベルマブとアキシチニブ併用投与時で短かった。すなわち，スニチニブ単剤投与時と比較しアベルマブとアキシチニブ併用投与時の方が早く奏効が認められた。

スニチニブ単剤投与時と比較しアベルマブとアキシチニブ併用投与時で PFS2 の延長が認められた。

PFS および ORR のベネフィットは，事前に規定した部分集団（MSKCC，Heng のリスク分類別および PD-L1 発現状況別等）でも一貫して認められた。

治験責任医師判定を用いた抗腫瘍効果に関連する評価項目の解析結果は，BICR 判定を用いた解析結果と類似していた。

試験間の比較ではあるものの，アベルマブとアキシチニブ併用投与時の PFS（中央値）は，アベルマブおよびアキシチニブ各薬剤の単剤投与時の PFS（中央値）よりも長かった。

同様に試験間の比較ではあるものの，アベルマブとアキシチニブ併用投与では，アベルマブ単剤投与およびアキシチニブ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%CI は，単剤投与時と併用投与時で重ならなかった。

aRCC 患者（PD-L1 発現を問わない）の一次治療において，アベルマブとアキシチニブの併用投与により臨床的に意味のある改善が認められた。

6. 付録

Table 26 Description of Avelumab and/or Axitinib Clinical Studies in Patients with Treatment-Naïve Advanced Renal Cell Carcinoma Included in the Application

Table 27 Key Efficacy Results for Avelumab and/or Axitinib Clinical Studies in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Included in the Application

Table 26. Description of Avelumab and/or Axitinib Clinical Studies in Patients with Treatment-Naïve Advanced Renal Cell Carcinoma Included in the Application

Study Locations	Study Start and Status	Study Design and Objective	Treatment Groups	No. of Patients	Study Population	Demographics, by Treatment Group			Efficacy Endpoints
Pivotal Study									
B9991003 Australia, Austria, Belgium, Canada, Denmark, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, Japan, Korea (Republic of), Mexico, Netherlands, New Zealand, Russian Federation, Romania, Spain, Sweden, UK, and US	FPR: 23 Mar 2016 LPR: 19 Dec 2017 FPFD: 30 Mar 2016 Ongoing (enrollment complete)	Randomized, open-label, multicenter, Phase 3 study To demonstrate that avelumab in combination with axitinib is superior to sunitinib monotherapy in prolonging PFS or OS in treatment-naïve patients with aRCC with PD-L1-positive tumors	Patients were randomized 1:1 to receive: Avelumab 10 mg/kg IV Q2W in a 6-week cycle + axitinib 5 mg PO BID Or Sunitinib 50 mg PO QD on Schedule 4/2	All Patients (irrespective of PD-L1 expression status) 886 patients randomized Avelumab + axitinib: 442 Sunitinib: 444 Patients with PD-L1-positive tumors Avelumab + axitinib: 270 Sunitinib: 290	Treatment-naïve patients with aRCC		Avelumab + Axitinib	Sunitinib	PFS, OS, OR, DR, TTR, DC, PFS2
						Gender, n (%)			
						Female	126 (28.5)	100 (22.5)	
						Male	316 (71.5)	344 (77.5)	
						Age (years), n (%)			
						<65 years	271 (61.3)	275 (61.9)	
						≥65 years	171 (38.7)	169 (38.1)	
						Median	62.00	61.00	
						Range (min, max)	(29.0, 83.0)	(27.0, 88.0)	
						Race, n (%)			
						Black or African American	10 (2.3)	10 (2.3)	
						American Indian or Alaska Native	4 (0.9)	4 (0.9)	
						Asian	70 (15.8)	63 (14.2)	
						Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.2)	
						White	332 (75.1)	334 (75.2)	
						Other	9 (2.0)	14 (3.2)	
						Unknown	17 (3.8)	18 (4.1)	

Table 26. Description of Avelumab and/or Axitinib Clinical Studies in Patients with Treatment-Naïve Advanced Renal Cell Carcinoma Included in the Application

Study Locations	Study Start and Status	Study Design and Objective	Treatment Groups	No. of Patients	Study Population	Demographics, by Treatment Group	Efficacy Endpoints
Other Studies							
B9991002 US, UK, and Japan	FPFD: 30 Oct 2015 Ongoing (enrollment complete)	Open-label, multicenter, Phase 1b study To assess the safety and tolerability of avelumab in combination with axitinib in treatment-naïve patients with aRCC in order to estimate the MTD and select the RP2D	Dose evaluated in Dose Finding Phase: (DL1) avelumab 10 mg/kg IV Q2W + axitinib 5 mg PO BID Dose selected for Dose Expansion Phase: (DL1) avelumab 10 mg/kg IV Q2W + axitinib 5 mg PO BID	55 patients Dose level 1 with lead-in: 16 Dose level 1: 39	Treatment-naïve patients with aRCC	Gender: 23.6% female, 76.4% Male Median age in years (minimum - maximum): 60 (42-76) Race: Black - 5.5% Asian - 10.9% White - 80% Other - 1.8% Unknown - 1.8%	OR, DR, TTR, PFS, OS

Table 26. Description of Avelumab and/or Axitinib Clinical Studies in Patients with Treatment-Naïve Advanced Renal Cell Carcinoma Included in the Application

Study Locations	Study Start and Status	Study Design and Objective	Treatment Groups	No. of Patients	Study Population	Demographics, by Treatment Group			Efficacy Endpoints
EMR100070-001 United States, France, Belgium, Germany, Republic of Korea, Czech Republic, United Kingdom	Ongoing (enrollment complete)	Phase 1, open-label, multiple-ascending dose trial	10 mg/kg Q2W	aRCC efficacy cohort: 82 First-line: 62 Second-line: 20	Patients with aRCC	Age (years)	n (missing) Median Min/ Max	62 (0) 62 36; 85	OR, DR, TTR, PFS, OS
						Sex, n (%)	n (missing) Male Female	62 (0) 43 (69.4) 19 (30.6)	
						Race, n (%)	n (missing) White Black or African American Asian Native Hawaiian or Other Pacific Islander American Indian or Alaska Native Other	62 (0) 35 (56.5) 1 (1.6) 6 (9.7) 0 0 20 (32.3)	
A4061051 Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Chile, China, India, Malaysia, Mexico, Philippines, Romania, Russian Federation,	FPFD: 15 Jun 2010 Completed	Randomized, open-label, multicenter, Phase 3 study To compare the PFS of treatment-naïve patients with mRCC receiving axitinib versus sorafenib	Patients were randomized 2:1 to receive Axitinib 5 mg PO BID Or Sorafenib 400 mg PO BID	288 randomized Axitinib: 192 Sorafenib: 96	Treatment-naïve patients with mRCC	Gender: male (69.8% axitinib, 77.1% sorafenib); female (30.2% axitinib, 22.9% sorafenib) Mean age in years (minimum-maximum): 58 (20-83) Race: (%) Axitinib White-70.8 Black-0.5 Asian-25.0 Indian subcontinent Asian-10.9 Southeast Asian-4.7 Chinese-9.4 Other-3.6			PFS, OS, OR, DR

Table 26. Description of Avelumab and/or Axitinib Clinical Studies in Patients with Treatment-Naïve Advanced Renal Cell Carcinoma Included in the Application

Study Locations	Study Start and Status	Study Design and Objective	Treatment Groups	No. of Patients	Study Population	Demographics, by Treatment Group	Efficacy Endpoints
South Africa, Taiwan, Ukraine, and US						Hispanic-2.6 Latin-0 Mexican-1.0 (%) Sorafenib White-68.8 Black-0 Asian-25.0 Indian subcontinent Asian-13.5 Southeast Asian-2.1 Chinese-9.4 Other-6.3 Hispanic-4.2 Latin-1.0 Mexican-1.0	

Source: Studies EMR100070-001, A4061051, B9991002 and B9991003 CSRs and Table 15.1.2.1R EMR100070-001 CSR, Table 15 A4061051 CSR, Table 14.1.2.1.1.1.1 B9991003 CSR.
aRCC=advanced renal cell carcinoma; BID=twice daily; DL1=dose level 1; FPFD=first patient first dose; FPR=first patient randomized; IV=intravenous; LPR=last patient randomized; mRCC=metastatic renal cell carcinoma; OS=overall survival; PFS=progression free survival; PO=per oral; Q2W=every 2 weeks; QD=once daily; DR=duration of response; OR=objective response; TTR=time to response; MTD=maximum tolerated dose; RP2D=recommended Phase 2 dose.

Table 27. Key Efficacy Results for Avelumab and/or Axitinib Clinical Studies in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Included in the Application

Study No. Title	Treatment Arms	No. of Patients	Key Efficacy Results
B9991003 A Phase 3, multinational, randomized, open-label, parallel-arm study of avelumab (MSB0010718C) in combination with axitinib (Inlyta®) versus sunitinib (Sutent®) monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma	avelumab 10 mg/kg IV Q2W in a 6-week cycle + axitinib 5 mg PO BID. sunitinib 50 mg PO QD on Schedule 4/2.	All Patients (irrespective of PD-L1 expression) 886 randomized Avelumab + axitinib: 442 Sunitinib: 444 Patients with PD-L1-positive tumors Avelumab + axitinib: 270 Sunitinib: 290	31% reduction in risk of progressive disease by BICR or death, with HR of 0.69 (95% CI: 0.563, 0.840), 1-sided p-value = 0.0001 ORR of 51.4% (95% CI: 46.6%, 56.1%) in the combination arm, ORR of 25.7% (95% CI: 21.7%, 30.0%) in the sunitinib arm, by BICR, for patients irrespectively of PD-L1 expression Stratified odds ratio: 3.098, (95% CI: 2.300, 4.148)
B9991002 A Phase 1b, open-label, dose-finding study to evaluate safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of avelumab (MSB0010718C) in combination with axitinib (AG-013736) in patients with previously untreated advanced renal cell cancer	Dose evaluated in Dose-Finding Phase: (DL1) avelumab 10 mg/kg IV Q2W + axitinib 5 mg PO BID Dose selected for Dose-Expansion Phase: (DL1) avelumab 10 mg/kg IV Q2W + axitinib 5 mg PO BID	55 patients Dose level 1 with lead-in: 16 Dose level 1: 39	ORR of 60.0% (95% CI: 45.9, 73.0) (Investigator)
EMR100070-001 A Phase 1, open-label, multiple ascending dose trial to investigate the safety, tolerability, PK, biological and clinical activity of avelumab (MSB0010718C) in subjects with metastatic or locally advanced solid tumors and expansion to selected indications	10 mg/kg Q2W	aRCC cohort: 82 First-line: 62 Second-line: 20	First-line RCC: ORR of 16.1% (95% CI: 8.0, 27.7) (Investigator)

Table 27. Key Efficacy Results for Avelumab and/or Axitinib Clinical Studies in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Included in the Application

Study No. Title	Treatment Arms	No. of Patients	Key Efficacy Results
A4061051 AG-013736 (Axitinib) for the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer	Patients were randomized 2:1 to receive Axitinib 5 mg PO BID Or Sorafenib 400 mg PO BID	288 randomized Axitinib: 192 Sorafenib: 96	IRC assessment: ORR of 32.3% in the Axitinib arm, ORR of 14.6% in the sorafenib arm Median PFS 10.1 months (95% CI: 7.2, 12.1) - axitinib HR for PFS = 0.767 (95% CI: 0.559, 1.053); 1-sided p-value = 0.0377 Investigator assessment: ORR of 47.3% in the Axitinib arm, ORR of 20.0% in the sorafenib arm Median PFS 11.1 months (95% CI: 8.3, 13.6) - axitinib HR for PFS = 0.768 (95% CI: 0.566, 1.042); 1-sided p-value = 0.0441

Source: Studies EMR100070-001, A4061051, B9991002 and B9991003 CSRs and Table 14.2.5.1.1, Table 14.2.1.1.1.1 and Table 14.2.1.1.1 B9991003 CSR, Table 15.2.1R and Table 15.2.6R EMR100070-001 CSR, Table 18, Table 19, Table 23, Table 24 A4061051.
aRCC=advanced renal cell carcinoma, BID=twice daily, DL1=dose level 1, IV=intravenous, PFS=progression free survival, PK=pharmacokinetics, PO=per oral, Q2W=every 2 weeks, QD=once daily, IRC=Independent Review Committee, ORR=overall response rate, BICR=Blinded Independent Central Review, RCC=renal cell cancer, HR=hazard ratio, CI=confidence interval.

参考文献

1. 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). J Clin Oncol 2014;32 Suppl 15:Abstract 5010.

2. 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;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492. E Pub 2018 Sep 12.

3. Cho E, Adami HO, Lindblad P. Epidemiology of renal cell cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2011;25(4):651-65.

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

5. Escudier B, Tannir NM, McDermott DF, et al. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. Ann Oncol 2017;28 suppl 5: 621-2.

6. 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.

7. 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.

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

9. 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 6:Abstract 431.

10. McDermott DF, Lee JL, 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. J Clin Oncol 2018;36 suppl 15:Abstract 4500.

11. 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.

12. 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

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. Motzer RJ, Hutson T, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369(8):722-31.

15. 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 (mRCC). J Clin Oncol 2018;36 supple 6:Abstract 578.

16. 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.

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

18. 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.

19. Rini B, 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(9807):1931-9.

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. eCollection 2017.

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

22. Sutent Summary of Product Characteristics, Pfizer Inc. Available:https://www.medicines.org.uk/emc/product/227/smpc

23. Sutent United States Prescribing Information, Pfizer Inc. Available:http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=607

24. 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.

25. 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.

26. バベンチオ点滴静注 200mg 添付文書. 2017 年 9 月作成（第 1 版）.

27. インライタ錠 1mg／インライタ錠 5mg 添付文書. 2013 年 10 月改訂（第 2 版）.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 10
略号および用語の定義一覧 11
1. 医薬品への曝露 13
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 13
1.1.1. 緒言 13
1.1.2. 個々の臨床試験の記述 15
1.1.3. 安全性データの解析 15
1.1.3.1. 患者の内訳 15
1.1.3.2. 治験薬への曝露状況 15
1.1.3.3. 人口統計学的特性およびベースライン特性 15
1.1.3.4. 病歴 15
1.1.3.5. 前治療薬，前投与および併用薬 16
1.1.3.6. 有害事象 16
1.1.3.7. 臨床検査値 19
1.1.3.8. バイタルサイン 21
1.1.3.9. 心臓関連の検査 21
1.1.3.10. ECOG PS 22
1.2. 全般的な曝露状況 22
1.2.1. 患者の内訳 22
1.2.2. 投与期間 28
1.2.3. 用量調節 33
1.2.3.1. アベルマブの用量調節 33
1.2.3.2. アキシチニブの用量調節 35
1.2.3.3. スニチニブの用量調節 36
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他のベースライン特性 37
1.3.1. 病歴 41
1.3.2. 前治療薬，前投与および併用薬 42
1.3.2.1. 前治療薬 42
1.3.2.2. 前投与 42
1.3.2.3. 併用薬 42

2. 有害事象 44
2.1. 有害事象の解析 44
2.1.1. 主な有害事象および主なグレード 3 以上の有害事象 50
2.1.2. 死亡 71
2.1.3. その他の重篤な有害事象 79
2.1.4. その他の重要な有害事象 82
2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 82
2.1.4.2. 用量調節に至った有害事象 83
2.1.5. 特に注目すべき有害事象の解析 86
2.1.5.1. 免疫関連の有害事象の解析 86
2.1.5.2. 免疫関連の有害事象の概要 86
2.1.5.3. カテゴリー別の免疫関連の有害事象 104
2.1.5.4. 心臓関連の有害事象 141
2.1.5.5. 注入に伴う反応（IRR） 146
2.1.5.6. 免疫原性 159
2.2. 個別有害事象の叙述による説明 169
3. 臨床検査値の評価 169
3.1. 血液学的検査値 169
3.2. 生化学検査 173
3.3. 肝機能検査値異常 178
3.4. 甲状腺機能検査 181
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 183
4.1. バイタルサイン 183
4.2. 心臓関連の検査 183
4.2.1. 心電図 183
4.2.2. MUGA スキャンまたは心エコー 185
4.2.3. 心臓バイオマーカー 186
4.3. ECOG PS 186
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 186
5.1. 内因性要因 186
5.1.1. 年齢 187
5.1.2. 性別 188

5.1.3. 人種 189
5.1.4. 民族 190
5.1.5. ECOG PS 191
5.1.6. MSKCC リスク分類 192
5.1.7. Heng リスク分類 193
5.2. 外因性要因 194
5.2.1. 地域 195
5.2.2. 併合地域 196
5.3. 薬物相互作用 197
5.4. 妊娠および授乳時の使用 198
5.4.1. 妊婦および授乳婦へのアベルマブの投与 198
5.4.2. 妊婦および授乳婦へのアキシチニブの投与 198
5.4.3. 妊婦および授乳婦へのアベルマブとアキシチニブの併用投与 199
5.5. 過量投与 199
5.6. 薬物乱用 199
5.7. 離脱症状および反跳現象 200
5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 200
6. 市販後データ 200
7. 付録 203
参考文献 205

LIST OF TABLES

Table 1. Clinical Study Data Cutoff Dates for the SCS 14
Table 2. Pre-Specified MedDRA Preferred Terms for Identification of Potential Immune-Related Adverse Events 17
Table 3. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Subject Disposition for Study Drugs at End of Treatment - Safety Analysis Set 23
Table 4. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) End of Treatment Disposition for Subjects in Combination Group - Safety Analysis Set 25

Table 5. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Subject Disposition for Study Drugs at End of Treatment - Safety Analysis Set (Japanese) 27

Table 6. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) End of Treatment Disposition for Subjects in Combination Group - Safety Analysis Set (Japanese) 28

Table 7. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Duration and Extent of Exposure to Study Drugs - Safety Analysis Set 29

Table 8. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Exposure to Study Drugs - Cumulative Dose and Dose Intensity - Safety Analysis Set 30

Table 9. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Duration and Extent of Exposure to Study Drugs - Safety Analysis Set (Japanese) 31

Table 10. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Exposure to Study Drugs - Cumulative Dose and Dose Intensity - Safety Analysis Set (Japanese) 32

Table 11. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Exposure to Avelumab - Dose Modifications - Safety Analysis Set 34

Table 12. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Exposure to Axitinib - Dose Modifications - Safety Analysis Set 36

Table 13. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Demographic and Baseline Characteristics - Safety Analysis Set 37

Table 14. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Demographic and Baseline Characteristics - Safety Analysis Set (Japanese) 40

Table 15. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Adverse Events During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set 45

Table 16. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Adverse Events During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set (Japanese) 48

Table 17. 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 52

Table 18. Summary of Selected TEAEs by Preferred Term for Avelumab, Axitinib, and Sunitinib 58

Table 19. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common Treatment-Related 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 60

Table 20. 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 (Japanese) 64

Table 21. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common Treatment-Related 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 (Japanese) 68

Table 22. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Deaths - Safety Analysis Set 72

Table 23. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of TEAEs During the On-Treatment Period Leading to Death by SOC and PT - Safety Analysis Set 76

Table 24. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Treatment-Related TEAEs During the On-Treatment Period Leading to Death by SOC and PT - Safety Analysis Set 78

Table 25. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common Serious TEAEs (Any Grade in ≥2% Subjects or Grade ≥3 in ≥2% Subjects in Any Treatment Group), by PT and Maximum CTCAE Grade During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set 79

Table 26. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common Serious Treatment-Related TEAEs (Any Grade in ≥2% Subjects or Grade ≥3 in ≥2% Subjects in Any Treatment Group), by PT and Maximum CTCAE Grade During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set 81

Table 27. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: Overall - Safety Analysis Set 87

Table 28. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs by Cluster, PT and Maximum CTCAE Grade - Safety Analysis Set 89

Table 29. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs Leading to Death by Cluster and PT - Safety Analysis Set 94

Table 30. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Serious irAEs by Cluster and PT - Safety Analysis Set 95

Table 31. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs Leading to Discontinuation of Any Study Drug by Cluster and PT - Safety Analysis Set 99

Table 32. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: Overall - Safety Analysis Set (Japanese) 102

Table 33. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs by Cluster, PT and Maximum CTCAE Grade - Safety Analysis Set (Japanese) 103

Table 34. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED PNEUMONITIS - Safety Analysis Set 104

Table 35. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED PNEUMONITIS - Safety Analysis Set 105

Table 36. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED HEPATITIS - Safety Analysis Set 107

Table 37. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED HEPATITIS - Safety Analysis Set 109

Table 38. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED COLITIS - Safety Analysis Set 111

Table 39. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED COLITIS - Safety Analysis Set 112

Table 40. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED ENDOCRINOPATHIES: THYROID DISORDERS - Safety Analysis Set 115

Table 41. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED THYROID DISORDERS - Safety Analysis Set 116

Table 42. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED ENDOCRINOPATHIES: ADRENAL INSUFFICIENCY - Safety Analysis Set 119

Table 43. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED ENDOCRINOPATHIES: ADRENAL INSUFFICIENCY - Safety Analysis Set 120

Table 44. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED ENDOCRINOPATHIES: TYPE 1 DIABETES MELLITUS - Safety Analysis Set 122

Table 45. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED DIABETES MELLITUS TYPE I - Safety Analysis Set 123

Table 46. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION - Safety Analysis Set 125

Table 47. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION - Safety Analysis Set 127

Table 48. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED RASH - Safety Analysis Set 129

Table 49. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED RASH - Safety Analysis Set..... 131

Table 50. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: OTHER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS: MYOCARDITIS - Safety Analysis Set..... 134

Table 51. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of OTHER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS: MYOCARDITIS - Safety Analysis Set..... 135

Table 52. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: OTHER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS: PANCREATITIS - Safety Analysis Set..... 138

Table 53. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of OTHER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS: PANCREATITIS - Safety Analysis Set 139

Table 54. Most Frequently Reported TEAEs of any Grade and Grade ≥3 (≥1% of Subjects in Any Treatment Group) by Cardiac Disorders SOC and PT for Avelumab and Axitinib..... 143

Table 55. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of IRRs - Safety Analysis Set 146

Table 56. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Serious IRRs by PT - Safety Analysis Set..... 148

Table 57. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of IRRs Leading to Discontinuation of Avelumab by PT - Safety Analysis Set..... 148

Table 58. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Number of Infusions Associated with IRRs and Recurrence - Safety Analysis Set..... 149

Table 59. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Timing of First Occurrence of IRRs - Safety Analysis Set 151

Table 60. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IRRs - Safety Analysis Set 153

Table 61. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of IRRs Leading to ≥50% Infusion Rate Reduction - Safety Analysis Set..... 156

Table 62. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Resolution of IRRs - Safety Analysis Set 157

Table 63. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of IRRs - Safety Analysis Set (Japanese) 158

Table 64. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Subject ADA Categories - Immunogenicity Analysis Set..... 159

Table 65. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Adverse Events, by Treatment-Induced ADA versus ADA Never-Positive or Baseline ADA Positive - Immunogenicity Analysis Set..... 162

Table 66. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of IRRs by PT, by Treatment-Induced ADA versus Never-Positive or Baseline ADA Positive - Immunogenicity Analysis Set 167

Table 67. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Hematology Laboratory Tests Results by Maximum On-Treatment CTCAE Grade - Safety Analysis Set 170

Table 68. Frequency of Selected Hematology Laboratory Abnormalities for Avelumab, Axitinib, and Sunitinib 172

Table 69. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Chemistry Laboratory Tests Results by Maximum On-Treatment CTCAE Grade - Safety Analysis Set 173

Table 70. Frequency of Selected Chemistry Laboratory Abnormalities for Avelumab, Axitinib, and Sunitinib 176

Table 71. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Liver Function Tests During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set 178

Table 72. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Thyroid Function Tests Results During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set 182

Table 73. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Categorical Summary of ECG Parameters During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set 184

Table 74. Company Sponsored Clinical Trials in the Avelumab Development Program (as of 12 September 2018) With Serious Adverse Events Included in this Clinical Summary of Safety 203

LIST OF FIGURES

Figure 1. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018): eDISH Plot of Maximum ALT or AST Versus Total Bilirubin – Safety Analysis Set 180

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
ADA	antidrug antibody：抗薬物抗体
AE	adverse event：有害事象
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
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
ATC2	Anatomical Therapeutic Chemical Classification level 2：解剖治療化学分類法の第 2 レベル
$AUC_{0\text{-}12}$	area under the concentration time curve from time 0 to 12 hours：0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BLA	Biologics License Application：生物学的製剤承認申請
BNP	B type natriuretic peptide：B 型ナトリウム利尿ペプチド
CCEC	Cardiac Clinical Events Committee：心臓イベントに関する独立判定委員会
CIOMS	Council for International Organization of Medical Sciences
C_{max}	maximum observed concentration：最高血漿中濃度
CPK	creatine phosphokinase
CK-MB	creatine kinase MB：クレアチンキナーゼ MB
CRF	case report form：症例報告書
CSR	clinical study report：総括報告書
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP1A2	cytochrome P450 enzyme-1A2：チトクローム P450 酵素 1A2
CYP2C19	cytochrome P450 enzyme-2C19：チトクローム P450 酵素 2C19
CYP3A4/5	cytochrome P450 enzyme-3A4/5：チトクローム P450 酵素 3A4/5
CYP450	cytochrome P450：チトクローム P450 酵素
DDE	Drug Dictionary Enhanced
ECG	electrocardiogram
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eDISH	evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
HLT	high-level term：高位語
HR	heart rate：心拍数
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
LLN	lower limit of normal：基準値下限
LVEF	left ventricular ejection fraction：左室駆出率
MCC	merkel cell carcinoma：メルケル細胞癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
min	minimum
max	maximum
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MUGA	multi-gated acquisition
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NDA	New Drug Application
PADER	Periodic Adverse Drug Experience Report
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report
PD-L1	programmed death ligand 1：プログラム細胞死リガンド 1

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
PS	performance status
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告
PT	preferred term：基本語
QTc	QT interval corrected for heart rate
Q1	Quartile1
Q3	Quartile3
RCC	renal cell carcinoma：腎細胞癌
SCS	Summary of Clinical Safety
SOC	system organ class：器官別大分類
T4	thyroxine：サイロキシン
SD	standard deviation
TBILI	total bilirubin
TEAE	treatment-emergent adverse event
TKI	tyrosine kinase inhibitor：チロシンキナーゼ阻害薬
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
UGT1A1	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1 : UDP グルクロン酸転移酵素 1 ファミリーのポリペプチド A1
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
WHO	World Health Organization
1L	first line：一次治療

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

1.1.1. 緒言

アベルマブは独メルク社（日本法人メルクバイオファーマ社）とファイザー社が共同開発している抗癌剤であり，両社は，様々な癌腫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。進行腎細胞癌（aRCC）の治療としてアベルマブとアキシチニブ（インライタ®，AG-013736）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。

アキシチニブは経口投与が可能な低分子チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）であり，血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）1，2 および 3 に選択的に作用する。ファイザー社で開発した薬剤であり，aRCC に対する二次治療薬として承認されている。

臨床的安全性（M2.7.4）では，未治療の aRCC 患者におけるアベルマブとアキシチニブ併用投与時の安全性データを要約する。

M2.7.4 では，アベルマブ（10 mg/kg 2 週に 1 回静脈内投与）およびアキシチニブ（5 mg 1 日 2 回経口投与）を併用投与した以下の 2 つの臨床試験の安全性の解析結果を示した。また，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）の解析結果を示した。

- 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＋アキシチニブの併用投与を受け（以降，アベルマブ＋アキシチニブ併用群），439 例がスニチニブ（4 週間投与／2 週間休薬のスケジュールで 50 mg の 1 日 1 回経口投与）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＋アキシチニブの併用投与での個々の製剤の安全性を評価するため，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の固形癌患者を対象に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腎細胞癌（RCC）コホート［一次治療（1L）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，本邦での転移メルケル細胞癌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[a]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集団［以降，アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）］の安全性データも参考のために必要に応じて提示した。なお，アベルマブの投与期間の中央値は，アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）の方が併合 aRCC 集団と比べて大幅に短かった（それぞれ 12 週間，37.9 週間）。

本申請資料に用いた 4 試験のデータカットオフ日を Table 1 に示した。

Table 1. Clinical Study Data Cutoff Dates for the SCS

Protocol	Phase/Treatment	CSR Safety Data Cutoff Date/ No. Patients Ongoing at Data Cutoff Date[a]	Safety Database Cutoff Date	Included in the Pooled aRCC Population
B9991003	Phase 3, avelumab in combination with axitinib versus sunitinib single agent in treatment-naïve patients with aRCC	20 June 2018/ Avelumab: 230 Axitinib: 246 Sunitinib: 167	12 September 2018[b]	Yes[c]
B9991002	Phase 1b, avelumab in combination with axitinib treatment-naïve patients with aRCC	03 April 2018/ Avelumab: 18 Axitinib: 19	12 September 2018[b]	Yes
EMR100070-001	Phase 1, avelumab single agent in treatment-naïve and previously treated patients with aRCC	[redacted] 20[redacted] RCC Cohort: 12	12 September 2018[b]	No
A4061051	Phase 3, axitinib single agent versus sorafenib single agent treatment-naïve patients with mRCC (First-Line Portion)	27 July 2012 (interim) 18 December 2014 (supplemental)/ Axitinib: 86 Sorafenib: 38	18 December 2014	No

aRCC=advanced renal cell carcinoma; CSR=clinical study report; SCS= Summary of Clinical Safety; mRCC=metastatic renal cell carcinoma; No.=number

a. Patients enrolled who are still receiving treatment at the time of data cutoff.
b. The safety database cutoff date is 12 weeks after the cutoff date of the pivotal study, B9991003. Includes safety data (SAEs) from Pfizer's global safety database for all ongoing studies.
c. Avelumab in combination with axitinib arm was pooled only; sunitinib arm was presented separately.

また，独メルク社およびファイザー社が治験依頼者として実施したアベルマブに関する臨床試験一覧を 7 項付録に示した。また，アベルマブに関する B9991002 試験および B9991003 試験以外のすべての試験および個々の試験ごとの器官別大分類（SOC）別の有害事象の発現状況を M5.3.5.3

[a] メルケル細胞癌患者を対象にアベルマブの臨床効果および安全性を検討する第 2 相非盲検多施設共同試験

に示した。これらの試験の Council for International Organization of Medical Sciences（CIOMS） I report は依頼に応じて提供可能である。

1.1.2. 個々の臨床試験の記述

B9991003 試験，B9991002 試験，EMR100070-001 試験および A4061051 試験の試験デザインおよび安全性の主な結果は，M2.7.6 項に示した。

1.1.3. 安全性データの解析

M2.7.4 では, B9991003 試験のアベルマブ＋アキシチニブ併用群およびスニチニブ群の安全性データを要約した。また，未治療の aRCC 患者に対するアベルマブ＋アキシチニブ併用投与時の全般的な安全性プロファイルを検討するため，B9991003 試験および B9991002 試験の各試験でアベルマブ＋アキシチニブの併用投与を受けた患者のデータ，および両患者の併合データ（併合 aRCC 集団）を並べて提示した。

治験薬の定義は, B9991003 試験ではアベルマブまたはアキシチニブまたはスニチニブ, B9991002 試験ではアベルマブまたはアキシチニブとした。

解析対象は，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての患者を含む安全性解析対象集団とした。

ベースライン時の内因性および外因性要因は，治験薬の忍容性に影響を及ぼす可能性があることから，部分集団別に有害事象の結果を要約した。さらに，各治験薬への曝露について人年法を用いて部分集団別に要約した。部分集団解析は，全患者集団およびプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）陽性患者集団を対象に行った。内因性および外因性要因は，B9991003 試験の無作為化割り付け時の層別因子［Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS），地域（米国，カナダ／西欧，その他）］，年齢，性別，人種，民族性，ベースライン時の Memorial Sloan-Kettering Cancer Center（MSKCC）リスク分類，ベースライン時の Heng リスク分類および併合地域（北米，西欧，東欧，アジア，その他）とした。

1.1.3.1. 患者の内訳

各治験薬の投与終了，追跡調査（治験薬投与終了後 90 日間）および長期間追跡調査（治験薬投与終了後 90 日以降）の終了に関する患者の内訳を要約した。

1.1.3.2. 治験薬への曝露状況

治験薬への曝露状況について要約した。また，各治験薬への曝露について人年法を用いて要約した。その算出法は，各治験薬についてすべての患者の曝露日数を合計した後に，年数を表すために 365.25 で除すこととした。

1.1.3.3. 人口統計学的特性およびベースライン特性

人口統計学的特性，身体学的検査および病歴は，全患者集団および PD-L1 陽性患者集団について要約した。

1.1.3.4. 病歴

病歴は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）21.0 版を用いて分類し，SOC 別お

よび基本語（PT）別の患者数とその割合を要約した。

1.1.3.5. 前治療薬，前投与および併用薬

前治療薬は，治験薬および治験薬に対する前投与レジメン以外の薬剤で，治験薬の初回投与前に投与開始した治療薬とした。

前投与レジメンの要件は，B9991003 試験および B9991002 試験の各治験実施計画書で規定した。両試験とも，アベルマブ投与前に抗ヒスタミン薬およびパラセタモール（アセトアミノフェン）の前投与を必須とした（例：ジフェンヒドラミン 25～50 mg およびアセトアミノフェン 500～650 mg の静注または経口投与）。前投与レジメンは，必要に応じて，各国の標準治療およびガイドラインに基づき変更してもよいこととした。

併用薬は，治験薬および治験薬に対する前投与レジメンは除き，治験薬の初回投与日より前に投与を開始し，治験薬の投与期間中も投与を継続した薬剤，あるいは治験薬の投与期間中に投与を開始した薬剤とした。前治療薬，前投与および併用薬は，解剖治療化学分類法の第 2 レベル（ATC2）および MedDRA PT を用いて，患者数およびその割合を要約した。

特に注目すべきいくつかの併用薬のグループについても要約した。また，副腎皮質ホルモンを併用投与した患者数およびその割合を副腎皮質ホルモン全体および副腎皮質ホルモンの区分（全身投与用または全身投与用以外）別に示した。全身投与用の副腎皮質ホルモンとは，ATC2 により選択した投与経路が筋肉内，静脈内，経口または不明の薬剤，全身投与用以外のステロイド薬とは，投与経路が局所またはその他の薬剤と定義した。

また，免疫抑制剤（ステロイド薬を除く），甲状腺製剤，抗甲状腺薬およびインスリンを含むその他の併用薬の投与を受けた患者数およびその割合を表示した。

1.1.3.6. 有害事象

有害事象は MedDRA 21.0 版を用いて分類し，毒性の程度は米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）4.03 版に基づいて評価した。また，有害事象の和訳は MedDRA-J 21.0 版を用いて分類した。

M2.7.4 での有害事象の解析では，治験薬の投与期間中に新たに発現，あるいは投与期間中に症状が悪化した有害事象を集計した。なお，治験薬の投与期間は，治験薬の初回投与から，治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間または新規抗がん剤治療開始日の 1 日前までの期間と定義した。

1.1.3.6.1. 特に注目すべき有害事象

<u>免疫関連の有害事象</u>

以下に示すように，事前に規定した定義に基づき，免疫関連の有害事象（irAE）を特定した。B9991003 試験および B9991002 試験ともに，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。プログラミングによるチェック項目は以下のとおりとした。

1. MedDRA PT が事前に規定した各 irAE カテゴリーの irAE の可能性がある MedDRA PT の一覧（以降，irAE 一覧）（Table 2）と一致する有害事象

2. 治験薬の初回投与から最終投与後 90 日までの期間中に発現した有害事象

3. 治療を要した有害事象

4. 副腎皮質ホルモンもしくはその他の免疫抑制薬またはホルモン療法（内分泌障害の場合のみ）による治療を要した有害事象

5. 免疫応答を介した原因以外ではその有害事象を明確に説明することができない，あるいは免疫応答を介した機序と合致する病理組織学的所見または生検所見が認められたこと。

上記の手順で irAE と特定されたすべての事象について医学的評価を行い，また事前に規定した irAE 一覧に含まれない事象についても医学的評価を行った。これらの医学的評価により最終的に irAE か否かの判定を行った。

さらに，3 つの MedDRA PT「ざ瘡様皮膚炎」，「免疫性肝炎」および「壊死性膵炎」も医学的評価により irAE と判断され，irAE に含めた。

M2.7.4 では，irAE のカテゴリーの後に（集）を付記した。

Table 2. Pre-Specified MedDRA Preferred Terms for Identification of Potential Immune-Related Adverse Events

Cluster Term	Preferred Terms (PTs)
免疫関連の肺臓炎（集）	間質性肺疾患，肺臓炎，急性間質性肺臓炎
免疫関連の肝炎（集）	急性肝不全，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，自己免疫性肝炎，肝酵素上昇，肝不全，肝機能異常，肝炎，急性肝炎，肝細胞損傷，肝毒性，高トランスアミラーゼ血症，肝障害，肝機能検査異常，肝損傷，トランスアミナーゼ上昇，肝機能検査値上昇
免疫関連の大腸炎（集）	急性出血性潰瘍性大腸炎，アレルギー性大腸炎，自己免疫性大腸炎，大腸炎，びらん性大腸炎，虚血性大腸炎，顕微鏡的大腸炎，心因性結腸炎，潰瘍性大腸炎，クローン病，下痢，血性下痢，新生児下痢，小腸炎，腸炎，出血性腸炎，好酸球性結腸炎，炎症性腸疾患，壊死性大腸炎，好中球減少性大腸炎，偽性ポリポーシス，区域性憩室性大腸炎
免疫関連の内分泌障害（集）	
甲状腺障害（集）（甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症および甲状腺炎）	自己免疫性甲状腺機能低下症，自己免疫性甲状腺炎，バセドウ病，血中甲状腺刺激ホルモン減少，血中甲状腺刺激ホルモン増加，甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下性甲状腺腫，甲状腺機能低下症，マリン・レンハルト症候群，粘液水腫，原発性甲状腺機能亢進症，原発性甲状腺機能低下症，二次性甲状腺機能亢進症，続発性甲状腺機能低下症，無痛性甲状腺炎，三次性甲状腺機能低下症，甲状腺萎縮，甲状腺性皮膚障害，甲状腺機能検査異常，甲状腺炎，急性甲状腺炎，慢性甲状腺炎，慢性線維性甲状腺炎，亜急性甲状腺炎，甲状腺中毒クリーゼ，甲状腺中毒性周期性四肢麻痺，サイロキシン増加，中毒性甲状腺腫，中毒性結節性甲状腺腫，早産児一過性低サイロキシン血症
副腎機能不全（集）	アジソン病，副腎アンドロゲン欠乏，副腎萎縮，副腎機能不全，副腎抑制，急性副腎皮質機能不全，コルチゾール欠乏，グルココルチコイド欠乏症，低アルドステロン症，ミネラルコルチコイド欠乏症，原発

Table 2. Pre-Specified MedDRA Preferred Terms for Identification of Potential Immune-Related Adverse Events

Cluster Term	Preferred Terms (PTs)
	性副腎機能不全，続発性副腎皮質機能不全，ステロイド離脱症候群
1 型糖尿病（集）	1 型糖尿病，成人潜在性自己免疫性糖尿病，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病，高血糖
下垂体機能不全(集)	下垂体炎，下垂体機能低下症
性腺機能低下（集）	性腺機能低下，女性性腺機能低下，男性性腺機能低下，遅発性性腺機能低下症候群，原発性性腺機能低下，続発性性腺機能低下
免疫関連の腎炎および腎機能障害（集）	急性腎障害，自己免疫性腎炎，ループス腎炎，腎炎，出血性腎炎，腎周囲炎，腎不全，腎機能障害，尿細管間質性腎炎，尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎症候群
免疫関連の発疹（集）	急性汎発性発疹性膿疱症，皮膚血管炎，水疱性皮膚炎，剥脱性皮膚炎，全身性剥脱性皮膚炎，薬疹，好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応，表皮壊死，紅斑，多形紅斑，剥脱性発疹，皮膚粘膜眼症候群，類天疱瘡，そう痒症，アレルギー性そう痒症，全身性そう痒症，発疹，紅斑性皮疹，全身性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，皮膚壊死，皮膚反応，皮膚毒性，スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，中毒性皮疹，膿庖性皮疹
その他の免疫関連の有害事象（集）	
筋炎（集）	筋炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，多発性筋炎，横紋筋融解症
心筋炎（集）	心筋炎，自己免疫性心筋炎
膵炎（集）	膵炎，自己免疫性膵炎，急性膵炎
移植片対宿主病(集)	急性移植片対宿主病，急性腸管移植片対宿主病，急性肝移植片対宿主病，急性皮膚移植片対宿主病，慢性移植片対宿主病，慢性腸管移植片対宿主病，慢性肝移植片対宿主病，慢性皮膚移植片対宿主病，移植片対宿主病，眼移植片対宿主病，消化管移植片対宿主病，肝移植片対宿主病，肺移植片対宿主病，皮膚移植片対宿主病
筋無力症候群（集）	筋無力症候群
ぶどう膜炎（集）	ぶどう膜炎，自己免疫性ぶどう膜炎，虹彩炎
血管炎（集）	血管炎，血管炎性潰瘍
その他（集）	自己免疫障害，脱髄，脳炎，脳症，ギラン・バレー症候群，溶血性貧血，組織球性壊死性リンパ節炎，免疫性血小板減少性紫斑病，重症筋無力症，乾癬，関節リウマチ，サルコイドーシス，シェーグレン症候群，全身性炎症反応症候群，全身性エリテマトーデス，尋常性白斑

PT = preferred term
MedDRA v21.0 coding dictionary applied. MedDRA-J v21.0 coding dictionary applied.

注入に伴う反応

注入に伴う反応（IRR）は事前に規定した定義に従い特定した。B9991002 試験および B9991003 試験のアベルマブ＋アキシチニブ併用群では，プログラミングを用いて以下に示す 2 つのいずれかの条件に該当する有害事象を IRR と判定した。

1. MedDRA PT が注入に伴う反応，薬物過敏症，アナフィラキシー反応，過敏症または 1 型過敏症のいずれかであり，治験薬を静脈内投与した日（静脈内投与中または投与終了後）またはその翌日に発現した（消失日を問わない）。

2. MedDRA PT が発熱，悪寒，潮紅，低血圧，呼吸困難，喘鳴，背部痛，腹痛または蕁麻疹のいずれかであり，治験薬を静脈内投与した日（静脈内投与中または投与終了後）に発現し，その後 2 日以内に消失した。

1.1.3.6.2. 免疫原性

併合 aRCC 集団，B9991002 試験および B9991003 試験のアベルマブ＋アキシチニブ併用群を対象として，下記の免疫原性に関する事項を要約した。

- 抗薬物抗体（ADA）カテゴリー別の患者数および割合
- ADA 陽性，陰性別の有害事象が発現した患者数および割合
- ADA 陽性，陰性別の重篤な有害事象が発現した患者数および割合
- ADA 陽性，陰性別の投与中止に至った有害事象が発現した患者数および割合
- ADA 陽性，陰性別の IRR が発現した患者数および割合。IRR が 1 件以上発現し，治験薬投与後に ADA が陽性となった患者では，IRR の初回発現の時期（初回，2 回目，3 回目，4 回目投与時またはそれ以降）を要約した。その際，IRR 発現時期が最初の ADA 陽性の評価以後かまたは評価前かを考慮した。

1.1.3.6.3. 胚胎児毒性

妊娠中にアベルマブを曝露された患者がいた場合，臨床試験（ファイザー社の安全性データベース）または市販後での使用報告に基づき，胚胎児毒性を医学的に評価した。

1.1.3.7. 臨床検査値

1.1.3.7.1. 血液学的検査値および血液生化学検査値

臨床検査値のグレードを NCI-CTCAE 4.03 版に基づき分類し，最高グレードを用いて記載した。カリウム（低カリウム血症および高カリウム血症）のように 2 種類（高値および低値）で分類されるパラメータは，個々に要約した。NCI-CTCAE に含まれない臨床検査値は，臨床検査値の基準値に従い基準値未満，基準値内および基準値超のカテゴリーに分類した。

薬剤誘発性肝障害の可能性については，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）および総ビリルビンを用いて評価した。投与期間中にこれらの 3 つのパラメータが基準値上限（ULN）を上回った場合，検査値と ULN の比を算出し分類した。

肝機能検査値の要約には以下のカテゴリーを用い，各カテゴリーに該当する患者数およびその割合を投与群別に要約した。

- ALT が ULN の 3 倍，5 倍，10 倍，20 倍以上
- AST が ULN の 3 倍，5 倍，10 倍，20 倍以上
- ALT または AST が ULN の 3 倍，5 倍，10 倍，20 倍以上
- 総ビリルビンが ULN の 2 倍以上
- “ALT が ULN の 3 倍以上”かつ“総ビリルビンが ULN の 2 倍以上”（同日の測定値）
- “AST が ULN の 3 倍以上”かつ“総ビリルビンが ULN の 2 倍以上”（同日の測定値）
- “ALT または AST が ULN の 3 倍以上”かつ“総ビリルビンが ULN の 2 倍以上” （同日の測定値）
- “ALT または AST が ULN の 3 倍以上”かつ“総ビリルビンが ULN の 2 倍以上”かつ“アルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 2 倍超”（同日の測定値）
- “ALT または AST が ULN の 3 倍以上”かつ“総ビリルビンが ULN の 2 倍以上”かつ“ALP が ULN の 2 倍以下または欠測値”（同日の測定値）

Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity（eDISH）プロットを示すとともに，ベースライン後に総ビリルビンが ULN の 2 倍以上，かつ ALT が ULN の 3 倍以上または AST が ULN の 3 倍以上の患者の総ビリルビン，ALT，AST および ALP の検査値一覧を示した。

NCI-CTCAE グレードが評価可能なパラメータ

投与期間中の臨床検査値は記述統計量（患者数およびその割合）を用いて表示した。各臨床検査項目について異常値を示した患者の割合を算出する際の分母には，グレードが評価可能な患者数（グレード 0，1，2，3 または 4 と特定された患者）を用いた。

- グレード別の臨床検査値の要約表には，投与期間中にグレード 1，2，3，4 および 3～4 ならびに全グレードの臨床検査値異常を示した患者数およびその割合を示した。
- 最高グレード別（グレード 1，2，3，4 および 3～4 ならびに全グレード）の要約表には，投与期間中に臨床検査値異常が新たに認められた，または悪化した患者数およびその割合を示した。

1.1.3.7.2. 甲状腺機能検査値

甲状腺刺激ホルモン（TSH）および遊離サイロキシン（T4）については，以下に示す推移を要約した。

- ベースライン値は基準値内であったが，投与期間中に 1 回以上基準値を上回った。
- ベースライン値は基準値内であったが，投与期間中に 1 回以上基準値を下回った。

さらに，投与期間中の TSH および遊離 T4 の測定値（高値および低値）を，6 カテゴリーの甲状腺機能低下症または亢進症（無症候性甲状腺機能低下症，原発性甲状腺機能低下症，続発性甲状腺機能低下症，無症候性甲状腺機能亢進症，原発性甲状腺機能亢進症または二次性甲状腺機能亢進症）に分類した。

ベースラインの TSH および遊離 T4 が基準値内の患者数，ベースラインの TSH および遊離 T4 は基準値内で投与期間中に 1 回以上異常値を示した患者数とその割合，ベースラインの TSH および遊離 T4 は基準値内で投与期間中に上記 6 カテゴリーの甲状腺機能低下症または亢進症を呈した患者数とその割合をそれぞれ要約した。

1.1.3.8. バイタルサイン

バイタルサイン測定値を要約した。

1.1.3.9. 心臓関連の検査

1.1.3.9.1. 心電図

心電図パラメータ［RR, PR, QRS, QT, 心拍数（HR）および QT interval corrected for heart rate（QTc）］を適宜算出し要約した。

1.1.3.9.2. 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。

左室駆出率（LVEF）について，記述統計量（平均値，標準偏差，中央値，第 1 四分位数，第 3 四分位数，最小値および最大値）を用いて実測値およびベースラインから各予定来院時までの変化量を要約するとともに，以下に該当する患者の数およびその割合を示した。

- ベースライン値は基準値内で投与期間中に 1 回以上の基準値下限（LLN）を下回った患者
- 投与期間中に LVEF がベースライン値から 10 または 15 ポイント以上低下した患者
- 投与期間中に LVEF がベースライン値から 10 または 15 ポイント以上低下し，ベースライン後の値が LLN を下回った患者

患者別に臨床的に意味のある所見の一覧表を示した。

1.1.3.9.3. 心臓バイオマーカー

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検査を実施した。以下に該当する推移を要約した。

- ベースライン値は基準値内で投与期間中に 1 回以上基準値を上回った。
- ベースライン値は基準値内で投与期間中に 1 回以上基準値を下回った。

1.1.3.10. ECOG PS

ECOG PS のベースラインから投与期間中の最大スコアへの推移を要約した。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 患者の内訳

患者の内訳の要約を Table 3 に示した。

安全性解析対象集団は，B9991003 試験および B9991002 試験で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての患者とした。本集団には，B9991003 試験および B9991002 試験でアベルマブ+アキシチニブの併用投与を受けた 489 例（うち B9991002 試験の 1 例はアキシチニブのみの投与を受けた）で構成される併合 aRCC 集団と，B9991003 試験でスニチニブの投与を受けた 439 例が含まれる。

併合 aRCC 集団の解析結果は「安全性追加解析図表（M5.3.5.3）」として本申請資料に含め，M2.7.4 では，Summary of Clinical Safety（SCS）Table と示した。

データカットオフ日時点で，併合 aRCC 集団では，489 例中 241 例（49.3%）でアベルマブの投与を，224 例（45.8%）でアキシチニブの投与を既に中止していた。また，214 例（43.8%）でアベルマブとアキシチニブの両薬剤の投与を中止し，238 例（48.7%）で両薬剤の併用投与を継続中であった（Table 4）。治験薬の投与中止の主な理由は，疾患進行［アベルマブ 105 例（21.5%），アキシチニブ 115 例（23.5%）］であった。

データカットオフ日時点で，スニチニブ群では，439 例中 272 例（62.0%）が投与を既に中止しており，167 例（38.0%）が投与継続中であった。治験薬の投与中止の主な理由は，疾患進行［157 例（35.8%）］であった。

追跡調査期間および長期追跡調査期間に関する患者の内訳の要約を SCS Table 14.1.1.2.5 に示した。

Table 3. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Subject Disposition for Study Drugs at End of Treatment - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)		B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Disposition phase: end of treatment	**Avelumab**	**Axitinib**	**Avelumab**	**Axitinib**	**Avelumab**	**Axitinib**	**Sunitinib**
Discontinued	241 (49.3)	224 (45.8)	37 (67.3)	36 (65.5)	204 (47.0)	188 (43.3)	272 (62.0)
Reason for discontinuation							
Death	14 (2.9)	15 (3.1)	2 (3.6)	2 (3.6)	12 (2.8)	13 (3.0)	14 (3.2)
Progressive disease	105 (21.5)	115 (23.5)	19 (34.5)	23 (41.8)	86 (19.8)	92 (21.2)	157 (35.8)
Adverse event	80 (16.4)	48 (9.8)	9 (16.4)	5 (9.1)	71 (16.4)	43 (9.9)	49 (11.2)
Non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)
Physician decision	6 (1.2)	4 (0.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	5 (1.2)	3 (0.7)	9 (2.1)
Protocol deviation	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Global deterioration of health status	15 (3.1)	19 (3.9)	0	0	15 (3.5)	19 (4.4)	16 (3.6)
Withdrawal by subject	15 (3.1)	17 (3.5)	5 (9.1)	5 (9.1)	10 (2.3)	12 (2.8)	22 (5.0)
Lost to follow-up	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Other	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (1.8)	0	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
Ongoing	248 (50.7)	265 (54.2)	18 (32.7)	19 (34.5)	230 (53.0)	246 (56.7)	167 (38.0)

Table 3. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Subject Disposition for Study Drugs at End of Treatment - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)		B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Disposition phase: end of treatment	**Avelumab**	**Axitinib**	**Avelumab**	**Axitinib**	**Avelumab**	**Axitinib**	**Sunitinib**

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (02:05) Source Data: ADDS Output File: ./B999 RCC/B999RCC SCSISS/adds s002 Date of Generation: 26SEP2018 (04:03)
Table 14.1.1.2.2 is for Pfizer internal use.

Table 4. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) End of Treatment Disposition for Subjects in Combination Group - Safety Analysis Set

			Axitinib	
	Avelumab	**Discontinued n (%)**	**Ongoing n (%)**	**Total n (%)**
B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib	Discontinued, n (%)	214 (43.8)	27 (5.5)	241 (49.3)
	Ongoing, n (%)	10 (2.0)	238 (48.7)	248 (50.7)
	Total, n (%)	224 (45.8)	265 (54.2)	489 (100.0)
B9991002 Avelumab + Axitinib	Discontinued, n (%)	35 (63.6)	2 (3.6)	37 (67.3)
	Ongoing, n (%)	1 (1.8)	17 (30.9)	18 (32.7)
	Total, n (%)	36 (65.5)	19 (34.5)	55 (100.0)
B9991003 Avelumab + Axitinib	Discontinued, n (%)	179 (41.2)	25 (5.8)	204 (47.0)
	Ongoing, n (%)	9 (2.1)	221 (50.9)	230 (53.0)
	Total, n (%)	188 (43.3)	246 (56.7)	434 (100.0)

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
Status of discontinued or ongoing is based on End of Treatment Disposition CRF page.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (02:05) Source Data: ADDS Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adds_eot Date of Generation: 26SEP2018 (04:02)
Table 14.1.1.2.6 is for Pfizer internal use.

<日本人集団>

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。

日本人集団の解析結果は「日本人解析図表（M5.3.5.3）」として本申請資料に含め，M2.7.4 では SCS Table と示した。

日本人集団での患者の内訳の要約を Table 5 に示した。

日本人の安全性解析対象集団には，B9991003 試験および B9991002 試験でアベルマブ+アキシチニブの併用投与を受けた 38 例の併合 aRCC 集団と，B9991003 試験でスニチニブの投与を受けた 34 例を含めた。

データカットオフ日時点で，併合 aRCC 集団では，38 例中 16 例（42.1%）でアベルマブの投与を，14 例（36.8%）でアキシチニブの投与を既に中止していた。また，14 例（36.8%）でアベルマブ

とアキシチニブの両薬剤の投与を中止し，22 例（57.9%）で両薬剤の併用投与を継続中であった（Table 6）。治験薬の投与中止の主な理由は，疾患進行［アベルマブ 8 例（21.1%），アキシチニブ 10 例（26.3%）］であった。

データカットオフ日時点で，スニチニブ群では，34 例中 19 例（55.9%）が投与を既に中止し，15 例（44.1%）が投与継続中であった。治験薬の投与中止の主な理由は，疾患進行［12 例（35.3%）］であった。

Table 5. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Subject Disposition for Study Drugs at End of Treatment - Safety Analysis Set (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38) n (%)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5) n (%)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33) n (%)		B9991003 Sunitinib (N=34) n (%)
Disposition phase: end of treatment	**Avelumab**	**Axitinib**	**Avelumab**	**Axitinib**	**Avelumab**	**Axitinib**	**Sunitinib**
Discontinued	16 (42.1)	14 (36.8)	2 (40.0)	2 (40.0)	14 (42.4)	12 (36.4)	19 (55.9)
Reason for discontinuation							
Progressive disease	8 (21.1)	10 (26.3)	1 (20.0)	1 (20.0)	7 (21.2)	9 (27.3)	12 (35.3)
Adverse event	6 (15.8)	1 (2.6)	0	0	6 (18.2)	1 (3.0)	5 (14.7)
Global deterioration of health status	1 (2.6)	2 (5.3)	0	0	1 (3.0)	2 (6.1)	1 (2.9)
Withdrawal by subject	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	1 (2.9)
Ongoing	22 (57.9)	24 (63.2)	3 (60.0)	3 (60.0)	19 (57.6)	21 (63.6)	15 (44.1)

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 13NOV2018 (17:15) Source Data: ADDS Output File: ./ctd6_rcc_scs/B999RCC_SCSISS/adds_s002 Date of Generation: 14NOV2018 (10:18)
Table 14.1.1.2.2.j is for Pfizer internal use.

Table 6. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) End of Treatment Disposition for Subjects in Combination Group - Safety Analysis Set (Japanese)

		Avelumab	Axitinib		
			Discontinued n (%)	Ongoing n (%)	Total n (%)
B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib	Discontinued, n (%)		14 (36.8)	2 (5.3)	16 (42.1)
	Ongoing, n (%)		0	22 (57.9)	22 (57.9)
	Total, n (%)		14 (36.8)	24 (63.2)	38 (100.0)
B9991002 Avelumab + Axitinib	Discontinued, n (%)		2 (40.0)	0	2 (40.0)
	Ongoing, n (%)		0	3 (60.0)	3 (60.0)
	Total, n (%)		2 (40.0)	3 (60.0)	5 (100.0)
B9991003 Avelumab + Axitinib	Discontinued, n (%)		12 (36.4)	2 (6.1)	14 (42.4)
	Ongoing, n (%)		0	19 (57.6)	19 (57.6)
	Total, n (%)		12 (36.4)	21 (63.6)	33 (100.0)

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group. Status of discontinued or ongoing is based on End of Treatment Disposition CRF page.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 13NOV2018 (17:15) Source Data: ADDS Output File: ./ctd6_rcc_scs/B999RCC_SCSISS/adds_eot Date of Generation: 14NOV2018 (10:26)
Table 14.1.1.2.6.j is for Pfizer internal use.

1.2.2. 投与期間

治験薬の曝露期間および曝露状況を Table 7 に，累積投与量および用量強度を Table 8 に示した。

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。

PD-L1 陽性患者集団のアベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブの曝露期間および曝露状況の要約はそれぞれ SCS Table 14.4.1.2.1，SCS Table 14.4.1.2.2 および SCS Table 14.4.1.2.3 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。）

Table 7. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Duration and Extent of Exposure to Study Drugs - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)		B9991003 Sunitinib (N=439)
	Avelumab	Axitinib	Avelumab	Axitinib	Avelumab	Axitinib	Sunitinib
Duration of treatment (weeks) [1]							
n	488	489	54	55	434	434	439
Mean (SD)	41.9 (27.03)	43.4 (26.35)	55.4 (40.55)	57.8 (40.34)	40.2 (24.39)	41.5 (23.45)	33.6 (22.18)
Q1	22.0	26.0	14.0	18.1	23.0	26.0	16.0
Median	37.9	39.9	45.1	46.0	37.2	39.2	31.7
Q3	58.0	57.9	95.7	97.7	56.0	56.0	47.9
Range (min, max)	(2.0, 126.0)	(0.1, 126.7)	(2.0, 126.0)	(3.0, 126.7)	(2.0, 110.0)	(0.1, 108.3)	(0.9, 99.9)
Person exposure-100 years [2]	3.92	4.06	0.57	0.61	3.35	3.46	2.83

[1] Duration of avelumab treatment is defined as Duration (weeks) = (last dose date of avelumab – first dose date of avelumab + 14)/7.
Duration of axitinib treatment (weeks)=(last dose date of axitinib – first dose date of axitinib + 1)/7.
Duration of sunitinib treatment is defined as Duration (weeks) = (last dose date –first dose date + d)/7, where d is 1 if the patient discontinues sunitinib prior to the end of the last cycle or 14 otherwise.
[2] Person exposure-100 years = Sum of duration of exposure (in days) to the study drug for all patients / (100*365.25).
The descriptive summary statistics are calculated based on n, the number of subjects who have received at least one dose of the study drug.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (04:05) Source Data: ADEX Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adex_s005 Date of Generation: 30SEP2018 (06:07)
Table 14.4.1.1.9 is for Pfizer internal use.

Table 8. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Exposure to Study Drugs - Cumulative Dose and Dose Intensity - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)		B9991003 Sunitinib (N=439)
	Avelumab	Axitinib	Avelumab	Axitinib	Avelumab	Axitinib	Sunitinib
Cumulative dose [1]							
n	488	489	54	55	434	434	439
Mean (SD)	199.8 (131.23)	2514.4 (1824.53)	266.9 (198.73)	3089.2 (2446.36)	191.4 (117.91)	2441.6 (1719.91)	6658.9 (4340.00)
Q1	99.0	1279.0	62.0	1207.0	101.0	1288.0	2937.5
Median	179.8	2172.0	193.8	2678.0	178.5	2171.0	6162.5
Q3	272.6	3300.0	464.2	5059.0	265.8	3228.0	9212.5
Range (min, max)	(5.0, 600.4)	(5.0, 11436.0)	(5.0, 600.4)	(64.0, 10046.0)	(7.0, 526.4)	(5.0, 11436.0)	(300.0, 22300.0)
Dose intensity [2]							
n	488	489	54	55	434	434	439
Mean (SD)	26.3 (4.77)	58.5 (18.49)	28.3 (3.30)	54.8 (18.55)	26.1 (4.87)	59.0 (18.45)	1135.5 (254.63)
Q1	25.2	44.2	28.1	42.5	24.9	44.3	975.9
Median	27.7	61.9	29.1	57.2	27.4	62.6	1175.0
Q3	29.4	70.0	30.0	69.6	29.3	70.0	1364.3
Range (min, max)	(7.0, 32.2)	(4.3, 135.3)	(15.0, 31.4)	(8.9, 94.5)	(7.0, 32.2)	(4.3, 135.3)	(300.0, 2075.3)
Relative dose intensity (%) [3]							
n	488	489	54	55	434	434	439
Mean (SD)	87.7 (15.91)	83.6 (26.41)	94.3 (10.99)	78.3 (26.50)	86.8 (16.24)	84.2 (26.35)	81.1 (18.19)
Q1	84.0	63.2	93.7	60.7	82.9	63.3	69.7
Median	92.3	88.4	97.0	81.7	91.5	89.4	83.9
Q3	98.1	100.0	100.1	99.5	97.8	100.0	97.4

Table 8. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Exposure to Study Drugs - Cumulative Dose and Dose Intensity - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)		B9991003 Sunitinib (N=439)
	Avelumab	Axitinib	Avelumab	Axitinib	Avelumab	Axitinib	Sunitinib
Range (min, max)	(23.3, 107.3)	(6.1, 193.4)	(49.9, 104.8)	(12.7, 135.0)	(23.3, 107.3)	(6.1, 193.4)	(21.4, 148.2)

[1] Cumulative dose = sum of the actual doses of study drug received overall (avelumab, mg/kg; axitinib, mg; sunitinib, mg).
[2] Dose intensity = [cumulative dose] / [intended duration of treatment] (avelumab, mg/kg/6-week cycle; axitinib, mg/week; sunitinib, mg/6-week cycle).
[3] Relative dose intensity (%) = 100 × [dose intensity] / [planned dose intensity] where planned dose intensity for avelumab = 30 (mg/kg/6-week cycle); axitinib = 70 (mg/week); sunitinib = 1400 (mg/6-week cycle).
The descriptive summary statistics are calculated based on n, the number of subjects who have received at least one dose of the study drug.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 09OCT2018 (01:50) Source Data: ADEX Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adex_s001h Date of Generation: 09OCT2018 (22:34)
Table 14.4.1.1.10 is for Pfizer internal use.

<日本人集団>

日本人集団での治験薬の曝露期間および曝露状況を Table 9 に，累積投与量および用量強度を Table 10 に示した。

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。

Table 9. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Duration and Extent of Exposure to Study Drugs - Safety Analysis Set (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33)		B9991003 Sunitinib (N=34)
	Avelumab	Axitinib	Avelumab	Axitinib	Avelumab	Axitinib	Sunitinib
Duration of treatment (weeks) [1]							
n	38	38	5	5	33	33	34
Mean (SD)	45.7 (30.17)	50.7 (28.84)	83.1 (21.63)	94.0 (10.59)	40.0 (27.23)	44.2 (24.71)	38.6 (28.36)

Table 9. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Duration and Extent of Exposure to Study Drugs - Safety Analysis Set (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33)		B9991003 Sunitinib (N=34)
	Avelumab	Axitinib	Avelumab	Axitinib	Avelumab	Axitinib	Sunitinib
Q1	28.0	29.9	81.9	84.1	25.9	29.9	12.0
Median	36.0	42.9	84.0	97.7	34.0	38.0	36.4
Q3	58.4	78.0	100.3	99.3	52.0	53.9	54.4
Range (min, max)	(2.0, 101.6)	(2.7, 106.9)	(48.0, 101.6)	(82.0, 106.9)	(2.0, 99.9)	(2.7, 99.0)	(2.0, 99.9)
Person exposure-100 years [2]	0.33	0.37	0.08	0.09	0.25	0.28	0.25

[1] Duration of avelumab treatment is defined as Duration (weeks) = (last dose date of avelumab – first dose date of avelumab + 14)/7.
Duration of axitinib treatment (weeks)=(last dose date of axitinib – first dose date of axitinib + 1)/7.
Duration of sunitinib treatment is defined as Duration (weeks) = (last dose date –first dose date + d)/7, where d is 1 if the patient discontinues sunitinib prior to the end of the last cycle or 14 otherwise.
[2] Person exposure-100 years = Sum of duration of exposure (in days) to the study drug for all patients / (100*365.25).
The descriptive summary statistics are calculated based on n, the number of subjects who have received at least one dose of the study drug.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 13NOV2018 (17:15) Source Data: ADEX Output File: ./ctd6_rcc_scs/B999RCC_SCSISS/adex_s005 Date of Generation: 14NOV2018 (13:14)
Table 14.4.1.1.9.j is for Pfizer internal use.

Table 10. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Exposure to Study Drugs - Cumulative Dose and Dose Intensity - Safety Analysis Set (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33)		B9991003 Sunitinib (N=34)
	Avelumab	Axitinib	Avelumab	Axitinib	Avelumab	Axitinib	Sunitinib
Cumulative dose [1]							
n	38	38	5	5	33	33	34
Mean (SD)	213.8 (147.87)	2417.4 (1579.15)	400.2 (135.45)	4202.6 (1695.31)	185.6 (129.38)	2147.0 (1396.68)	5105.1 (3220.80)
Q1	116.0	1450.0	411.3	3005.0	112.1	1413.0	2225.0
Median	172.1	1948.5	427.9	5059.0	161.4	1759.0	4962.5
Q3	271.0	3005.0	487.2	5432.0	246.2	2785.0	7025.0
Range (min, max)	(7.0, 506.1)	(161.0, 7563.0)	(168.4, 506.1)	(1832.0, 5685.0)	(7.0, 467.8)	(161.0, 7563.0)	(700.0, 11950.0)
Dose intensity [2]							
n	38	38	5	5	33	33	34
Mean (SD)	25.1 (6.24)	50.1 (17.63)	28.2 (4.10)	46.0 (21.68)	24.6 (6.42)	50.7 (17.26)	854.8 (276.33)
Q1	21.1	39.7	28.8	30.3	20.5	41.7	704.2
Median	27.1	48.0	29.4	47.3	26.9	48.6	776.6
Q3	29.4	67.1	30.3	64.6	29.2	67.1	1020.8

Table 10. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Exposure to Study Drugs - Cumulative Dose and Dose Intensity - Safety Analysis Set (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33)		B9991003 Sunitinib (N=34)
	Avelumab	Axitinib	Avelumab	Axitinib	Avelumab	Axitinib	Sunitinib
Range (min, max)	(7.0, 31.4)	(12.8, 97.0)	(21.1, 31.4)	(18.7, 69.3)	(7.0, 31.0)	(12.8, 97.0)	(343.7, 1400.0)
Relative dose intensity (%) [3]							
n	38	38	5	5	33	33	34
Mean (SD)	83.6 (20.80)	71.5 (25.19)	93.9 (13.65)	65.8 (30.98)	82.1 (21.40)	72.4 (24.65)	61.1 (19.74)
Q1	70.2	56.7	95.9	43.2	68.4	59.6	50.3
Median	90.5	68.5	97.9	67.6	89.8	69.4	55.5
Q3	97.9	95.8	100.9	92.2	97.2	95.8	72.9
Range (min, max)	(23.3, 104.5)	(18.3, 138.5)	(70.2, 104.5)	(26.8, 99.0)	(23.3, 103.3)	(18.3, 138.5)	(24.6, 100.0)

[1] Cumulative dose = sum of the actual doses of study drug received overall (avelumab, mg/kg; axitinib, mg; sunitinib, mg).
[2] Dose intensity = [cumulative dose] / [intended duration of treatment] (avelumab, mg/kg/6-week cycle; axitinib, mg/week; sunitinib, mg/6-week cycle).
[3] Relative dose intensity (%) = 100 × [dose intensity] / [planned dose intensity] where planned dose intensity for avelumab = 30 (mg/kg/6-week cycle); axitinib = 70 (mg/week); sunitinib = 1400 (mg/6-week cycle).
The descriptive summary statistics are calculated based on n, the number of subjects who have received at least one dose of the study drug.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 13NOV2018 (17:15) Source Data: ADEX Output File: ./ctd6_rcc_scs/B999RCC_SCSISS/adex_s001h Date of Generation: 14NOV2018 (13:15)
Table 14.4.1.1.10.j is for Pfizer internal use.

1.2.3. 用量調節

1.2.3.1. アベルマブの用量調節

アベルマブの用量調節の要約を Table 11 に示した。併合 aRCC 集団では，48 例（9.8%）がアベルマブの注入を 1 回以上中断し，79 例（16.2%）が注入速度を 1 回以上減速（50%以上）した。B9991003 試験および B9991002 試験の治験実施計画書では減量は許容されていなかったが， 25 例（5.1%）は 1 回以上投与量が計画投与量の 90%未満となった。これは，アベルマブの注入を中断後に再開しなかったことが原因と考えられた。231 例（47.2%）で 7 日以上，72 例（14.7%）で 28 日以上投与の延期を行った。

Table 11. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Exposure to Avelumab - Dose Modifications - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)
Duration of dose delays [1]			
No delay	241 (49.3)	24 (43.6)	217 (50.0)
0 days	74 (15.1)	9 (16.4)	65 (15.0)
1-3 days	167 (34.2)	15 (27.3)	152 (35.0)
Dose delays	247 (50.5)	30 (54.5)	217 (50.0)
4-6 days	16 (3.3)	3 (5.5)	13 (3.0)
≥ 7 days	231 (47.2)	27 (49.1)	204 (47.0)
1 day	57 (11.7)	4 (7.3)	53 (12.2)
2 days	68 (13.9)	6 (10.9)	62 (14.3)
3 days	42 (8.6)	5 (9.1)	37 (8.5)
4 days	8 (1.6)	1 (1.8)	7 (1.6)
5 days	5 (1.0)	1 (1.8)	4 (0.9)
6 days	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)
7-13 days	30 (6.1)	2 (3.6)	28 (6.5)
14-20 days	117 (23.9)	20 (36.4)	97 (22.4)
21-27 days	12 (2.5)	1 (1.8)	11 (2.5)
≥ 28 days	72 (14.7)	4 (7.3)	68 (15.7)
Subjects with at least one dose reduction [2]	25 (5.1)	4 (7.3)	21 (4.8)
1 reduction	22 (4.5)	4 (7.3)	18 (4.1)
2 reductions	2 (0.4)	0	2 (0.5)
3 reductions	0	0	0
≥ 4 reductions	1 (0.2)	0	1 (0.2)
Subjects with at least one infusion rate reduction of 50% or more [3]	79 (16.2)	12 (21.8)	67 (15.4)
1 infusion rate reduction	12 (2.5)	0	12 (2.8)

Table 11. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Exposure to Avelumab - Dose Modifications - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)
2 infusion rate reductions	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)
3 infusion rate reductions	5 (1.0)	2 (3.6)	3 (0.7)
≥ 4 infusion rate reductions	59 (12.1)	9 (16.4)	50 (11.5)
Subjects with at least one infusion interruption [4]	48 (9.8)	5 (9.1)	43 (9.9)
1 infusion interruption	36 (7.4)	3 (5.5)	33 (7.6)
2 infusion interruptions	9 (1.8)	1 (1.8)	8 (1.8)
3 infusion interruptions	1 (0.2)	1 (1.8)	0
≥ 4 infusion interruptions	2 (0.4)	0	2 (0.5)

[1] Dose delay is the difference between the actual time between two consecutive non-zero doses and the planned time between the same two consecutive non-zero doses. A delay of 1-3 days is not counted as a delay.
[2] Dose reduction is defined as actual non-zero dose < 90% of the planned dose.
[3] Infusion rate reduction is defined as decrease in the infusion rate by 50% or more compared to the first infusion rate.
[4] An infusion interruption is defined as an infusion that is stopped and re-started in the same day.
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (04:05) Source Data: ADEX Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adex_s001f Date of Generation: 26SEP2018 (05:56)
Table 14.4.1.1.6 is for Pfizer internal use.

1.2.3.2. アキシチニブの用量調節

アキシチニブの用量調節の要約を Table 12 に示した。併合 aRCC 集団では，217 例（44.4%）が 1 回以上投与量を減量し，370 例（75.7%）が 1 回以上投与を中断し，58 例（11.9%）が 1 回以上投与量を増量した。

Table 12. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Exposure to Axitinib - Dose Modifications - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)
Subjects with at least one dose reduction [1]	217 (44.4)	34 (61.8)	183 (42.2)
1 reduction	140 (28.6)	23 (41.8)	117 (27.0)
2 reductions	72 (14.7)	9 (16.4)	63 (14.5)
3 reductions	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)
≥ 4 reductions	2 (0.4)	1 (1.8)	1 (0.2)
Subjects with at least one dose interruption [2]	370 (75.7)	42 (76.4)	328 (75.6)
1 Dose interruption	97 (19.8)	8 (14.5)	89 (20.5)
2 Dose interruptions	73 (14.9)	10 (18.2)	63 (14.5)
3 Dose interruptions	56 (11.5)	7 (12.7)	49 (11.3)
≥ 4 Dose interruptions	144 (29.4)	17 (30.9)	127 (29.3)
Subjects with at least one dose escalation [3]	58 (11.9)	11 (20.0)	47 (10.8)
1 Dose escalation	34 (7.0)	7 (12.7)	27 (6.2)
2 Dose escalations	17 (3.5)	4 (7.3)	13 (3.0)
3 Dose escalations	4 (0.8)	0	4 (0.9)
≥ 4 Dose escalations	3 (0.6)	0	3 (0.7)

[1] Dose reduction is defined as a change to a non-zero dose level lower than that planned in the protocol.
[2] A dose interruption is defined a 0 mg dose administered on one or more days
[3] A dose escalation is defined as a change to a dose level higher than that planned in the protocol
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25OCT2018 (22:01) Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adex_s001g Date of Generation: 25OCT2018 (22:02)
Table 14.4.1.1.7 is for Pfizer internal use.

1.2.3.3. スニチニブの用量調節

スニチニブの用量調節の要約を B9991003 総括報告書（CSR）In-Text Table 45 に示した。スニチニブ群では 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。136 例（31.0%）で 7 日以上，20 例（4.6%）で 28 日以上投与の延期を行った。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他のベースライン特性

人口統計学的特性およびベースライン特性の要約をTable 13に，ベースライン時の身体的検査の要約をSCS Table 14.1.2.1.2.1にそれぞれ示した。

併合aRCC集団では，351例（71.8%）が男性であった。年齢の中央値は62.0歳（範囲：29～83歳）で, 患者の37.4%が65歳以上であった。患者の大部分が白人［371例（75.9%）］, 北米［199例（40.7%）］およびECOG PSが0［315例（64.4%）］であった。

スニチニブ群では，339例（77.2%）が男性であった。年齢の中央値は61.0歳（範囲：27～88歳）で, 患者の37.8%が65歳以上であった。患者の大部分が白人［331例（75.4%）］, 欧州［182例（41.5%）］, ECOG PSが0［273例（62.2%）］であった。

PD-L1 陽性患者集団の人口統計学的特性およびベースライン特性の要約は SCS Table 14.1.2.1.1.2 および SCS Table 14.2.1.2.2 に，ベースライン時の身体的検査の要約は SCS Table 14.1.2.1.2.2 に示した。

Table 13. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Demographic and Baseline Characteristics - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
Age (Years), n (%)				
<65 years	306 (62.6)	38 (69.1)	268 (61.8)	273 (62.2)
≥65 years	183 (37.4)	17 (30.9)	166 (38.2)	166 (37.8)
n [1]	489	55	434	439
Mean (SD)	60.8 (9.76)	60.3 (8.69)	60.8 (9.89)	60.6 (10.29)
Q1	55.00	55.00	55.00	54.00
Median	62.00	60.00	62.00	61.00
Q3	67.00	68.00	67.00	67.00
Range (min, max)	(29.0, 83.0)	(42.0, 76.0)	(29.0, 83.0)	(27.0, 88.0)
Race, n (%)				
Black or African American	13 (2.7)	3 (5.5)	10 (2.3)	10 (2.3)

Table 13. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Demographic and Baseline Characteristics - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
American Indian or Alaska Native	4 (0.8)	0	4 (0.9)	4 (0.9)
Asian	74 (15.1)	6 (10.9)	68 (15.7)	63 (14.4)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	371 (75.9)	44 (80.0)	327 (75.3)	331 (75.4)
Other	10 (2.0)	1 (1.8)	9 (2.1)	14 (3.2)
Unknown	17 (3.5)	1 (1.8)	16 (3.7)	17 (3.9)
Gender, n (%)				
Female	138 (28.2)	13 (23.6)	125 (28.8)	100 (22.8)
Male	351 (71.8)	42 (76.4)	309 (71.2)	339 (77.2)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	19 (3.9)	0	19 (4.4)	17 (3.9)
Not Hispanic or Latino	432 (88.3)	51 (92.7)	381 (87.8)	374 (85.2)
Not reported	25 (5.1)	1 (1.8)	24 (5.5)	39 (8.9)
Unknown	13 (2.7)	3 (5.5)	10 (2.3)	9 (2.1)
Pooled Geographic Region, n (%)				
North America	199 (40.7)	31 (56.4)	168 (38.7)	161 (36.7)
Europe	175 (35.8)	19 (34.5)	156 (35.9)	182 (41.5)
Asia	63 (12.9)	5 (9.1)	58 (13.4)	55 (12.5)
Rest of the world	52 (10.6)	0	52 (12.0)	41 (9.3)
Weight (kg)				
n	489	55	434	439
Mean (SD)	82.8 (19.28)	85.1 (18.43)	82.5 (19.39)	83.7 (19.53)
Q1	68.90	74.20	68.80	70.40
Median	81.47	83.40	81.00	82.00

Table 13. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Demographic and Baseline Characteristics - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
Q3	94.50	94.03	94.60	94.70
Range (min, max)	(44.2, 143.3)	(51.2, 141.1)	(44.2, 143.3)	(41.4, 193.1)
ECOG PS				
0	315 (64.4)	36 (65.5)	279 (64.3)	273 (62.2)
1	174 (35.6)	19 (34.5)	155 (35.7)	165 (37.6)
2	0	0	0	1 (0.2)

Age at Screening (years) = (date of given informed consent - date of birth + 1)/365.25.
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
[1] n is the number of subjects with non-missing age.
Baseline is defined as the last assessment on or prior to first dose of study treatment.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (01:34) Source Data: ADSL Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adsl_s001_b Date of Generation: 29SEP2018 (02:14)
Table 14.1.2.1.1.1.1 is for Pfizer internal use.

<日本人集団>

日本人集団の人口統計学的特性およびベースライン特性の要約をTable 14に示した。

併合aRCC集団では，26例（68.4%）が男性であった。年齢の中央値は63.5歳（範囲：42～81歳）で，患者の39.5%が65歳以上であった。患者の大部分がECOG PSが0［30例（78.9%）］であった。

スニチニブ群では，29例（85.3%）が男性であった。年齢の中央値は65.0歳（範囲：38～85歳）で，患者の52.9%が65歳以上であった。患者の大部分がECOG PSが0［27例（79.4%）］であった。

全患者集団および日本人集団の人口統計学的特性およびベースライン特性は，体重を除き大きな相違は認められなかった。なお，併合aRCC集団の体重の中央値は，全患者集団では81.47 kg（範囲：44.2～143.3 kg），日本人集団では60.05 kg（範囲：44.2～79.2 kg），スニチニブ群の体重の中央値は，それぞれ82.00 kg（範囲：41.4～193.1kg）および67.85 kg（範囲：41.4～90.5kg）であった。

Table 14. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Demographic and Baseline Characteristics - Safety Analysis Set (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33)	B9991003 Sunitinib (N=34)
Age (Years), n (%)				
<65 years	23 (60.5)	4 (80.0)	19 (57.6)	16 (47.1)
≥65 years	15 (39.5)	1 (20.0)	14 (42.4)	18 (52.9)
n [1]	38	5	33	34
Mean (SD)	62.0 (9.37)	58.4 (11.06)	62.5 (9.16)	63.3 (10.78)
Q1	57.00	57.00	59.00	59.00
Median	63.50	57.00	64.00	65.00
Q3	68.00	64.00	68.00	69.00
Range (min, max)	(42.0, 81.0)	(42.0, 72.0)	(43.0, 81.0)	(38.0, 85.0)
Race, n (%)				
Asian	38 (100.0)	5 (100.0)	33 (100.0)	34 (100.0)
Gender, n (%)				
Female	12 (31.6)	2 (40.0)	10 (30.3)	5 (14.7)
Male	26 (68.4)	3 (60.0)	23 (69.7)	29 (85.3)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	38 (100.0)	5 (100.0)	33 (100.0)	34 (100.0)
Pooled Geographic Region, n (%)				
Asia	38 (100.0)	5 (100.0)	33 (100.0)	34 (100.0)
Weight (kg)				
n	38			
Mean (SD)	59.6 (9.57)	60.0 (6.38)	59.6 (10.04)	66.5 (10.64)
Q1	50.40	58.10	50.10	58.30
Median	60.05	58.80	60.30	67.85
Q3	67.20	63.35	67.20	73.90
Range (min, max)	(44.2, 79.2)	(51.2, 68.3)	(44.2, 79.2)	(41.4, 90.5)
ECOG PS				
0	30 (78.9)	5 (100.0)	25 (75.8)	27 (79.4)
1	8 (21.1)	0	8 (24.2)	7 (20.6)

Table 14. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Demographic and Baseline Characteristics - Safety Analysis Set (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33)	B9991003 Sunitinib (N=34)

Age at Screening (years) = (date of given informed consent - date of birth + 1)/365.25.
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
[1] n is the number of subjects with non-missing age.
Baseline is defined as the last assessment on or prior to first dose of study treatment.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 13NOV2018 (17:15) Source Data: ADSL Output File: ./ctd6_rcc_scs / B999RCC_SCSISS/adsl_s001_b Date of Generation: 19NOV2018 (18:16)
Table 14.1.2.1.1.1.1.j is for Pfizer internal use.

1.3.1. 病歴

病歴の要約を SCS Table 14.1.2.3.1 に示した。併合 aRCC 集団では，特に注目すべき有害事象として特定した事象（2.1.5 項）がベースライン時に合併症として認められていた患者は以下のとおりであった。

- 甲状腺の症状：
  - 甲状腺機能低下症：40 例（8.2%）
  - 甲状腺機能亢進症：3 例（0.6%）
- 肝胆道系障害：47 例（9.6%）
- 膵臓の症状：
  - 膵臓障害：1 例（0.2%）
  - 膵炎：2 例（0.4%）
  - 慢性膵炎：1 例（0.2%）
- 心臓障害：93 例（19.0%）

また，ベースライン時に合併症として高血圧［296 例（60.5%）］，高コレステロール血症［42 例（8.6%）］，高脂血症［57 例（11.7%）］，脂質異常症［21 例（4.3%）］および高トリグリセリド血症［10 例（2.0%）］が報告された。

スニチニブ群で特に注目すべき有害事象として特定された事象がベースライン時に合併症として認められていた患者の割合は，併合 aRCC 集団と同様であった。

PD-L1 陽性患者集団での病歴の要約は SCS Table 14.1.2.3.2 に示した。

1.3.2. 前治療薬，前投与および併用薬

B9991003 試験および B9991002 試験の治験実施計画書では，アベルマブの作用機序を考慮し，副腎皮質ホルモンおよびその他の免疫抑制薬の使用を制限していた。副腎皮質ホルモンの使用状況は 1.3.2.3.1 項, 特定の irAE および IRR の治療時の副腎皮質ホルモンの使用状況はそれぞれ 2.1.5.3 項および 2.1.5.5 項に示した。

1.3.2.1. 前治療薬

前治療薬の要約を SCS Table 14.4.2.1.4 に示した。

併合 aRCC 集団では，420 例（85.9%）が前治療薬を使用しており，主な前治療薬（患者の 25%以上）の ATC2 は以下のとおりであった。

- 鎮痛薬：213 例（43.6%）
- レニン - アンギオテンシン系作用薬：177 例（36.2%）
- 脂質修飾剤：130 例（26.6%）

また，降圧作用を有する ATC2 に含まれる以下 4 つの薬剤が前治療薬に使用された。

- レニン - アンギオテンシン系作用薬：177 例（36.2%）
- カルシウムチャネル遮断薬：119 例（24.3%）
- ベータ遮断薬：77 例（15.7%）
- 降圧薬：21 例（4.3%）

さらに，試験開始前に 42 例（8.6%）が甲状腺治療薬の投与を受けていた。

スニチニブ群で使用されていた前治療薬の使用頻度は，併合 aRCC 集団と同様であった。

1.3.2.2. 前投与

B9991003 試験および B9991002 試験の治験実施計画書では，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）（例：ジフェンヒドラミン 25～50 mg およびアセトアミノフェン 500～650 mg の静脈内投与または経口投与）の前投与が規定されていた。前投与レジメンは，必要に応じて，各国の標準治療およびガイドラインに基づき変更してもよいこととした。

前投与の要約は SCS Table 14.4.2.1.5 に示した。併合 aRCC 集団では，487 例（99.6%）が前投与を受けた。主な前投与の ATC2 は，全身用抗ヒスタミン薬［487 例（99.6%），このうち大部分がジフェンヒドラミンおよびジフェンヒドラミン塩酸塩（304 例，62.2%）］および鎮痛薬［480 例（98.2%），いずれもパラセタモール］であった。

1.3.2.3. 併用薬

併用薬の要約を SCS Table 14.4.2.4.1 に示した。

併合 aRCC 集団では，484 例（99.0%）が併用薬を使用した。併合 aRCC 集団およびスニチニブ群での主な併用薬（患者の 20%以上）は以下のとおりであった。

- パラセタモール［併合 aRCC 集団 205 例（41.9%），スニチニブ群 159 例（36.2%），以降同順］
- ロペラミド塩酸塩［105 例（21.5%），88 例（20.0%）］
- アムロジピン［164 例（33.5%），111 例（25.3%）］

併合 aRCC 集団では，降圧作用を有する ATC2 に含まれる以下 4 つの併用薬が使用された。

- レニン - アンギオテンシン系作用薬：293 例（59.9%）
- カルシウムチャネル遮断薬：257 例（52.6%）
- ベータ遮断薬：141 例（28.8%）
- 降圧薬：62 例（12.7%）

また，試験期間中に甲状腺療法を受けた患者は 164 例（33.5%）であった。

降圧作用を有する ATC2 に含まれる上記 4 つの薬剤のスニチニブ群における併用頻度は，ベータ遮断薬および降圧薬では併合 aRCC 集団と同程度で（それぞれ 23.9%，9.8%），レニン - アンギオテンシン系作用薬およびカルシウムチャネル遮断薬では併合 aRCC 集団より低かった（それぞれ 49.4%，41.9%）。

irAE または IRR に対する治療として使用を認められていた薬剤ならびに副腎機能不全に対する生理的補充を含め，副腎皮質ホルモンおよびその他の薬剤の併用については，それぞれ 1.3.2.3.1 項および 1.3.2.3.2 項に要約した。

1.3.2.3.1. 副腎皮質ホルモン

併用された副腎皮質ホルモンの要約を SCS Table 14.4.2.4.2 に示した。

併合 aRCC 集団では，261 例（53.4%）が副腎皮質ホルモンを併用し，この内訳は 189 例（38.7%）が副腎皮質ホルモンの全身投与，142 例（29.0%）が副腎皮質ホルモンの非全身投与であった。

- 副腎皮質ホルモンの全身投与の主な分類（患者の 3%以上）は，プレドニン（10.0%），デキサメタゾン（9.2%）およびヒドロコルチゾン（8.0%） であった。
- irAE の治療に副腎皮質ホルモンを全身投与した患者は 64 例（33.7%）で，うち 54 例（28.4%）が高用量の副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン換算で 40 mg/日以上）を使用した（SCS Table 14.3.3.3.1.1.10）。

スニチニブ群では，151 例（34.4%）が副腎皮質ホルモンを併用し，この内訳は 80 例（18.2%）が副腎皮質ホルモンの全身投与，94 例（21.4%）が副腎皮質ホルモンの非全身投与であった。

- 副腎皮質ホルモンの全身投与の主な分類（患者の 3%以上）は，デキサメタゾン（5.0%）およびプレドニン（4.3%）であった。

- irAE の治療に副腎皮質ホルモンを全身投与した患者は 1 例（4.5%）で，低用量の副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン換算で 40 mg/日未満）を全身投与した。高用量の副腎皮質ホルモンを使用した患者はいなかった（SCS Table 14.3.3.3.1.1.10）。

ステロイド薬の全身投与およびステロイド薬の非全身投与の要約をそれぞれ SCS Table 14.4.2.4.2.1 および SCS Table 14.4.2.4.2.2 に示した。

1.3.2.3.2. その他の薬剤

その他の併用薬として，免疫抑制剤（副腎皮質ホルモンを除く），甲状腺製剤，抗甲状腺薬およびインスリンが使用された。その他の特に注目すべき併用薬の要約を SCS Table 14.4.2.4.3 に示した。

次に示す特定の irAE の治療に使用した免疫抑制剤（副腎皮質ホルモンを除く）を 2.1.5.3 項に示した：甲状腺機能低下症の irAE の治療に使用した甲状腺製剤，甲状腺機能亢進症の irAE の治療に使用した抗甲状腺薬，1 型糖尿病の irAE の治療に使用したインスリン。

2. 有害事象

本項では，参考のために A4061051 試験（アキシチニブ群），EMR100070-001 試験（アベルマブ単剤投与を受けた 1L 群）ならびにアベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）の 1L RCC 患者のデータを適宜記載した。

アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）の 1L RCC 患者の解析結果は，既承認医薬品資料 M5.3.5.3 を参照のこと。

2.1. 有害事象の解析

全患者集団および PD-L1 陽性患者集団の有害事象の要約をそれぞれ Table 15 および SCS Table 14.3.1.2.1.1.1.1 に示した。

<日本人集団>

日本人集団の有害事象の要約を Table 16 に示した。

Table 15. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Adverse Events During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

Number (%) of subjects	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with TEAEs	487 (99.6)	55 (100.0)	432 (99.5)	436 (99.3)
Subjects with grade ≥3 TEAEs	350 (71.6)	41 (74.5)	309 (71.2)	314 (71.5)
Subjects with treatment-related TEAEs	467 (95.5)	53 (96.4)	414 (95.4)	423 (96.4)
Subjects with grade ≥3 treatment-related TEAEs	279 (57.1)	33 (60.0)	246 (56.7)	243 (55.4)
Subjects with serious TEAEs	173 (35.4)	23 (41.8)	150 (34.6)	126 (28.7)
Subjects with serious treatment-related TEAEs	87 (17.8)	13 (23.6)	74 (17.1)	57 (13.0)
Subjects with TEAEs leading to dose reduction of Avelumab	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Subjects with TEAEs leading to dose reduction of Axitinib	101 (20.7)	20 (36.4)	81 (18.7)	0
Subjects with TEAEs leading to dose reduction of Sunitinib	0	0	0	105 (23.9)
Subjects with TEAEs leading to dose interruption of Avelumab	246 (50.3)	29 (52.7)	217 (50.0)	0
Subjects with TEAEs leading to dose interruption of Axitinib	328 (67.1)	41 (74.5)	287 (66.1)	0
Subjects with TEAEs leading to dose interruption of Sunitinib	0	0	0	244 (55.6)
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of Avelumab	94 (19.2)	10 (18.2)	84 (19.4)	0
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of Axitinib	62 (12.7)	6 (10.9)	56 (12.9)	0
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of Sunitinib	0	0	0	59 (13.4)

Table 15. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Adverse Events During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

Number (%) of subjects	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of any study drug	112 (22.9)	13 (23.6)	99 (22.8)	59 (13.4)
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of all study drugs	35 (7.2)	2 (3.6)	33 (7.6)	59 (13.4)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of Avelumab	73 (14.9)	9 (16.4)	64 (14.7)	0
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of Axitinib	39 (8.0)	4 (7.3)	35 (8.1)	0
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of Sunitinib	0	0	0	35 (8.0)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of any study drug	91 (18.6)	11 (20.0)	80 (18.4)	35 (8.0)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of all study drugs	16 (3.3)	1 (1.8)	15 (3.5)	35 (8.0)
Subjects with TEAEs leading to death	20 (4.1)	3 (5.5)	17 (3.9)	17 (3.9)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to death	6 (1.2)	1 (1.8)	5 (1.2)	1 (0.2)
Subjects with immune-related adverse events (irAEs)	190 (38.9)	24 (43.6)	166 (38.2)	22 (5.0)

Table 15. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Adverse Events During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

Number (%) of subjects	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with infusion-related reactions (IRRs)	139 (28.4)	18 (32.7)	121 (27.9)	0

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
Treatment-related AEs include TEAEs related to at least one study drug in the combination.
Any study drug = at least one study drug in the combination. All study drugs = all study drugs in the combination.
CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (01:35) Source Data: ADAEI Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adae_s020_1 Date of Generation: 29SEP2018 (01:57)
Table 14.3.1.2.1 is for Pfizer internal use.

Table 16. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Adverse Events During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set (Japanese)

Number (%) of subjects	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=34) n (%)
Subjects with TEAEs	38 (100.0)	5 (100.0)	33 (100.0)	34 (100.0)
Subjects with grade ≥3 TEAEs	25 (65.8)	4 (80.0)	21 (63.6)	29 (85.3)
Subjects with treatment-related TEAEs	37 (97.4)	5 (100.0)	32 (97.0)	34 (100.0)
Subjects with grade ≥3 treatment-related TEAEs	25 (65.8)	4 (80.0)	21 (63.6)	27 (79.4)
Subjects with serious TEAEs	13 (34.2)	2 (40.0)	11 (33.3)	7 (20.6)
Subjects with serious treatment-related TEAEs	10 (26.3)	1 (20.0)	9 (27.3)	6 (17.6)
Subjects with TEAEs leading to dose reduction of Avelumab	0	0	0	0
Subjects with TEAEs leading to dose reduction of Axitinib	14 (36.8)	2 (40.0)	12 (36.4)	0
Subjects with TEAEs leading to dose reduction of Sunitinib	0	0	0	15 (44.1)
Subjects with TEAEs leading to dose interruption of Avelumab	17 (44.7)	2 (40.0)	15 (45.5)	0
Subjects with TEAEs leading to dose interruption of Axitinib	30 (78.9)	3 (60.0)	27 (81.8)	0
Subjects with TEAEs leading to dose interruption of Sunitinib	0	0	0	26 (76.5)
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of Avelumab	6 (15.8)	0	6 (18.2)	0
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of Axitinib	1 (2.6)	0	1 (3.0)	0
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of Sunitinib	0	0	0	4 (11.8)
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of any study drug	6 (15.8)	0	6 (18.2)	4 (11.8)
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of all study drugs	0	0	0	4 (11.8)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of Avelumab	6 (15.8)	0	6 (18.2)	0
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of Axitinib	1 (2.6)	0	1 (3.0)	0
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of Sunitinib	0	0	0	4 (11.8)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of any study drug	6 (15.8)	0	6 (18.2)	4 (11.8)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of all study drugs	0	0	0	4 (11.8)
Subjects with TEAEs leading to death	1 (2.6)	1 (20.0)	0	0
Subjects with treatment-related TEAEs leading to death	0	0	0	0

Table 16. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Adverse Events During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set (Japanese)

Number (%) of subjects	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=34) n (%)
Subjects with immune-related adverse events (irAEs)	24 (63.2)	4 (80.0)	20 (60.6)	0
Subjects with infusion-related reactions (IRRs)	14 (36.8)	1 (20.0)	13 (39.4)	0

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group. Treatment-related AEs include AEs related to at least one study drug in the combination.
Any study drug = at least one study drug in the combination. All study drugs = all study drugs in the combination. MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 13NOV2018 (17:15) Source Data: ADAEI Output File: ./ctd6_rcc_scs/B999RCC_SCSISS/adae_s020_1 Date of Generation: 16NOV2018 (14:21)
Table 14.3.1.2.1.j is for Pfizer internal use.

2.1.1. 主な有害事象および主なグレード 3 以上の有害事象

因果関係を問わない有害事象の SOC 別および最高グレード別の要約を SCS Table 14.3.1.2.8 に示した。

併合 aRCC 集団において，因果関係を問わない有害事象の主な SOC（発現頻度 50%以上）は，胃腸障害（83.2%），一般・全身障害および投与部位の状態（75.1%），呼吸器、胸郭および縦隔障害（66.3%），皮膚および皮下組織障害（65.0%），臨床検査（62.0%），血管障害（56.9%），代謝および栄養障害（54.4%），神経系障害（52.8%），筋骨格系および結合組織障害（52.4%）であった。

スニチニブ群において，因果関係を問わない有害事象の主な SOC（発現頻度 50%以上）は，胃腸障害（79.5%），一般・全身障害および投与部位の状態（74.5%），皮膚および皮下組織障害（63.3%），神経系障害（55.6%），臨床検査（54.2%），代謝および栄養障害（51.0%）であった。

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 以上で 5%以上）の最高 CTCAE グレード別の要約を Table 17 に示した。

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%），グレード 3 以上の有害事象が 350 例（71.6%）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 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%），グレード 3 以上の有害事象が 314 例（71.5%）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%）

概して，アベルマブ＋アキシチニブの併用投与の安全性プロファイルの忍容性は良好および管理可能であり，以下の 4 事象を除いて，各薬剤の単独投与時の安全性プロファイルと一致していた。（Table 18）。

- 下痢：アベルマブとアキシチニブの両薬剤の副作用として知られている[1,2]。
    - 全体的に，下痢の発現頻度は併合 aRCC 集団の方が各薬剤の単独投与と比べて高かった。

  - 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独投与とで同程度であった。

- 高血圧：アキシチニブの副作用として知られている [2]。

  - 全体的に, 高血圧の発現頻度は併合 aRCC 集団とアキシチニブ単独投与とで同程度であった。

  - 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独投与と比べて高かった。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 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：アベルマブとアキシチニブの両薬剤の副作用として知られている [1,2]。

  - 全体的に，甲状腺機能低下症の発現頻度は併合 aRCC 集団の方が各薬剤の単独投与と比べて高かった。

  - 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 集団と各薬剤の単独投与とで同様であった（併合 aRCC 集団 0.2%，アベルマブ単独投与 0.2%，アキシチニブ単独投与 0%）。

- ALT 増加 : 免疫関連の肝炎（集）に含まれておりアベルマブの副作用として知られている [1]。また，ALT 増加はアキシチニブの副作用としても知られている [2]。

  - ALT 増加の発現頻度は，併合 aRCC 集団の方が各薬剤の単独投与と比べて高かった。

  - グレード 3 以上の ALT 増加の発現頻度は，併合 aRCC 集団の方が各薬剤の単独投与と比べて高かった。

Table 17. 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 17. 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 17. 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 17. 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 17. 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 17. 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.

Table 18. Summary of Selected TEAEs by Preferred Term for Avelumab, Axitinib, and Sunitinib

Preferred Term	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	Axitinib Monotherapy	Avelumab Monotherapy	
	B9991002 + B9991003 (Pooled aRCC Population) (N=489)	B9991003 (N=434)	B9991003 (N=439)	A4061051 (N=189)	EMR100070-001 (1L RCC Subset) (N=62)	EMR100070-001 + EMR100070-003 (Pooled Safety Population from BLA 761049) (N=1738)
下痢						
Any grade	62.8%	62.2%	47.6%	49.7%	32.3%	18.9%
Grade ≥3	6.3%	6.7%	2.7%	9.0%	0%	1.3%
高血圧						
Any grade	49.3%	49.5%	36.0%	48.7%	9.7%	9.6%
Grade ≥3	26.0%	25.6%	17.1%	13.8%	9.7%	4.3%
甲状腺機能低下症						
Any grade	25.2%	24.9%	13.9%	20.6%	11.3%	6.4%
Grade ≥3	0.2%	0.2%	0.2%	0%	0%	0.2%
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加						
Any grade	18.6%	17.1%	11.4%	10.6%	3.2%	4.8%
Grade ≥3	6.1%	6.0%	2.5%	3.2%	0%	1.3%

Source: see SCS Table 14.3.1.2.8, refer to Study A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.6c, refer to Study EMR100070-001 CSR Table 15.3.1.5R, refer to MCC 90-Day Safety Update of BLA 761049 Table 12.6.2.1 and MCC 90-Day Safety Update of BLA 761049 Table 12.6.3.1
MedDRA-J v21.0 coding dictionary applied.

治験薬と関連のある有害事象の SOC 別および最高 CTCAE グレード別の要約を SCS Table 14.3.1.2.9 に示した。また，治験薬と関連のある有害事象（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）を Table 19 に示した。

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，因果関係を問わない有害事象とおおむね一致していた。

併合 aRCC 集団では，治験薬と関連のある有害事象が 467 例（95.5%），うちグレード 3 以上の有害事象が 279 例（57.1%）に報告された。

- 主な有害事象（発現頻度 20%以上）：下痢（55.0%），高血圧（47.6%），疲労（37.6%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（33.1%），発声障害（29.2%），甲状腺機能低下症（24.5%），悪心（24.3%），口内炎（21.3%），食欲減退（20.2%）

- グレード 3 以上の主な有害事象（発現頻度 5%以上）：高血圧（24.7%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.1%），ALT 増加（5.1%）

スニチニブ群では，治験薬と関連のある有害事象が 423 例（96.4%），うちグレード 3 以上の有害事象が 243 例（55.4%）に報告された。

- 主な有害事象（発現頻度 20%以上）：下痢（44.6%），疲労（36.2%），高血圧（32.3%），手掌・足底発赤知覚不全症候群および悪心（各 33.7%），味覚異常（32.1%），食欲減退（26.2%），口内炎（22.8%）

- グレード 3 以上の主な有害事象（発現頻度 5%以上）：高血圧（15.3%），好中球数減少症（7.7%），好中球数減少（5.7%），血小板減少症（5.5%），貧血および血小板減少（各 5.0%）

Table 19. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common Treatment-Related 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	467 (95.5)	279 (57.1)	53 (96.4)	33 (60.0)	414 (95.4)	246 (56.7)	423 (96.4)	243 (55.4)
下痢	269 (55.0)	24 (4.9)	34 (61.8)	2 (3.6)	235 (54.1)	22 (5.1)	196 (44.6)	11 (2.5)
高血圧	233 (47.6)	121 (24.7)	25 (45.5)	15 (27.3)	208 (47.9)	106 (24.4)	142 (32.3)	67 (15.3)
疲労	184 (37.6)	15 (3.1)	28 (50.9)	2 (3.6)	156 (35.9)	13 (3.0)	159 (36.2)	16 (3.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	162 (33.1)	30 (6.1)	18 (32.7)	5 (9.1)	144 (33.2)	25 (5.8)	148 (33.7)	19 (4.3)
発声障害	143 (29.2)	2 (0.4)	27 (49.1)	0	116 (26.7)	2 (0.5)	12 (2.7)	0
甲状腺機能低下症	120 (24.5)	1 (0.2)	15 (27.3)	0	105 (24.2)	1 (0.2)	59 (13.4)	1 (0.2)
悪心	119 (24.3)	4 (0.8)	12 (21.8)	1 (1.8)	107 (24.7)	3 (0.7)	148 (33.7)	5 (1.1)
口内炎	104 (21.3)	8 (1.6)	8 (14.5)	0	96 (22.1)	8 (1.8)	100 (22.8)	4 (0.9)
食欲減退	99 (20.2)	8 (1.6)	13 (23.6)	1 (1.8)	86 (19.8)	7 (1.6)	115 (26.2)	4 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	72 (14.7)	25 (5.1)	15 (27.3)	4 (7.3)	57 (13.1)	21 (4.8)	43 (9.8)	9 (2.1)
粘膜の炎症	71 (14.5)	6 (1.2)	13 (23.6)	1 (1.8)	58 (13.4)	5 (1.2)	60 (13.7)	4 (0.9)
発疹	71 (14.5)	3 (0.6)	17 (30.9)	1 (1.8)	54 (12.4)	2 (0.5)	42 (9.6)	2 (0.5)

Table 19. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common Treatment-Related 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 (%)
悪寒	68 (13.9)	1 (0.2)	6 (10.9)	0	62 (14.3)	1 (0.2)	16 (3.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	63 (12.9)	13 (2.7)	14 (25.5)	1 (1.8)	49 (11.3)	12 (2.8)	48 (10.9)	6 (1.4)
味覚異常	63 (12.9)	0	7 (12.7)	0	56 (12.9)	0	141 (32.1)	0
注入に伴う反応	63 (12.9)	8 (1.6)	11 (20.0)	1 (1.8)	52 (12.0)	7 (1.6)	0	0
関節痛	61 (12.5)	2 (0.4)	9 (16.4)	1 (1.8)	52 (12.0)	1 (0.2)	24 (5.5)	0
そう痒症	61 (12.5)	0	8 (14.5)	0	53 (12.2)	0	19 (4.3)	0
呼吸困難	59 (12.1)	6 (1.2)	6 (10.9)	0	53 (12.2)	6 (1.4)	24 (5.5)	1 (0.2)
体重減少	58 (11.9)	8 (1.6)	9 (16.4)	1 (1.8)	49 (11.3)	7 (1.6)	17 (3.9)	1 (0.2)
嘔吐	49 (10.0)	1 (0.2)	7 (12.7)	0	42 (9.7)	1 (0.2)	68 (15.5)	7 (1.6)
無力症	42 (8.6)	5 (1.0)	1 (1.8)	0	41 (9.4)	5 (1.2)	54 (12.3)	8 (1.8)
筋肉痛	37 (7.6)	3 (0.6)	6 (10.9)	1 (1.8)	31 (7.1)	2 (0.5)	20 (4.6)	0
蛋白尿	32 (6.5)	11 (2.2)	8 (14.5)	4 (7.3)	24 (5.5)	7 (1.6)	13 (3.0)	4 (0.9)
リパーゼ増加	30 (6.1)	17 (3.5)	11 (20.0)	4 (7.3)	19 (4.4)	13 (3.0)	18 (4.1)	13 (3.0)

Table 19. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common Treatment-Related 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 (%)
アミラーゼ増加	28 (5.7)	8 (1.6)	13 (23.6)	4 (7.3)	15 (3.5)	4 (0.9)	11 (2.5)	3 (0.7)
消化不良	27 (5.5)	0	3 (5.5)	0	24 (5.5)	0	74 (16.9)	0
血小板減少症	13 (2.7)	1 (0.2)	1 (1.8)	0	12 (2.8)	1 (0.2)	78 (17.8)	24 (5.5)
貧血	11 (2.2)	1 (0.2)	2 (3.6)	0	9 (2.1)	1 (0.2)	73 (16.6)	22 (5.0)
血小板数減少	8 (1.6)	0	1 (1.8)	0	7 (1.6)	0	61 (13.9)	22 (5.0)
好中球減少症	7 (1.4)	1 (0.2)	1 (1.8)	0	6 (1.4)	1 (0.2)	79 (18.0)	34 (7.7)
好中球数減少	2 (0.4)	0	1 (1.8)	0	1 (0.2)	0	44 (10.0)	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.
For combination arm, treatment-related AEs include AEs related to at least one study drug in the combination.
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_pct Date of Generation: 25SEP2018 (22:57)
Table 14.3.1.2.9.1 is for Pfizer internal use.

<日本人集団>

日本人集団での因果関係を問わない有害事象の SOC 別および最高グレード別の要約を SCS Table 14.3.1.2.8.J に示した。

併合 aRCC 集団において，因果関係を問わない有害事象の主な SOC（発現頻度 50%以上）は，胃腸障害（81.6%），皮膚および皮下組織障害（76.3%），内分泌障害（63.2%），呼吸器、胸郭および縦隔障害，代謝および栄養障害（各 57.9%）および血管障害（55.3%）であった。

スニチニブ群において，因果関係を問わない有害事象の主な SOC（発現頻度 50%以上）は，一般・全身障害および投与部位の状態（91.2%），皮膚および皮下組織障害，胃腸障害（各 79.4%），神経系障害（70.6%），臨床検査（85.3%）および血管障害（50.0%）であった。

日本人集団での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以上で5%以上）の最高CTCAEグレード別の要約をTable 20に示した。日本人集団で報告された有害事象の種類は全患者集団とおおむね同様であった。

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，グレード 3 以上の有害事象が 25 例（65.8%）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，グレード 3 以上の有害事象が 29 例（85.3%）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%）

日本人集団での治験薬と関連のある有害事象（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）を Table 21 に示した。

併合 aRCC 集団では，治験薬と関連のある有害事象が 37 例（97.5%），うちグレード 3 以上の有害事象が 25 例（65.8%）に報告された。

スニチニブ群では，治験薬と関連のある有害事象が 34 例全例，うちグレード 3 以上の有害事象が 27 例（79.4%）に報告された。

Table 20. 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 (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33)		B9991003 Sunitinib (N=34)	
Preferred Term	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**
Subjects with events	38 (100.0)	25 (65.8)	5 (100.0)	4 (80.0)	33 (100.0)	21 (63.6)	34 (100.0)	29 (85.3)
甲状腺機能低下症	23 (60.5)	0	5 (100.0)	0	18 (54.5)	0	8 (23.5)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	23 (60.5)	3 (7.9)	2 (40.0)	0	21 (63.6)	3 (9.1)	24 (70.6)	3 (8.8)
高血圧	21 (55.3)	12 (31.6)	3 (60.0)	2 (40.0)	18 (54.5)	10 (30.3)	15 (44.1)	6 (17.6)
下痢	19 (50.0)	4 (10.5)	3 (60.0)	1 (20.0)	16 (48.5)	3 (9.1)	16 (47.1)	1 (2.9)
発声障害	18 (47.4)	0	3 (60.0)	0	15 (45.5)	0	2 (5.9)	0
口内炎	14 (36.8)	1 (2.6)	1 (20.0)	0	13 (39.4)	1 (3.0)	12 (35.3)	0
食欲減退	11 (28.9)	2 (5.3)	1 (20.0)	0	10 (30.3)	2 (6.1)	8 (23.5)	0
上咽頭炎	10 (26.3)	0	2 (40.0)	0	8 (24.2)	0	4 (11.8)	0
注入に伴う反応	9 (23.7)	1 (2.6)	0	0	9 (27.3)	1 (3.0)	0	0
蛋白尿	9 (23.7)	1 (2.6)	3 (60.0)	1 (20.0)	6 (18.2)	0	6 (17.6)	2 (5.9)
便秘	8 (21.1)	0	0	0	8 (24.2)	0	6 (17.6)	0
発熱	8 (21.1)	0	0	0	8 (24.2)	0	16 (47.1)	1 (2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (18.4)	4 (10.5)	1 (20.0)	0	6 (18.2)	4 (12.1)	3 (8.8)	1 (2.9)
味覚異常	7 (18.4)	0	0	0	7 (21.2)	0	19 (55.9)	0
倦怠感	7 (18.4)	0	1 (20.0)	0	6 (18.2)	0	16 (47.1)	1 (2.9)
悪心	7 (18.4)	0	0	0	7 (21.2)	0	8 (23.5)	0
肝機能異常	6 (15.8)	4 (10.5)	0	0	6 (18.2)	4 (12.1)	3 (8.8)	2 (5.9)
高尿酸血症	6 (15.8)	0	2 (40.0)	0	4 (12.1)	0	4 (11.8)	1 (2.9)
嘔吐	6 (15.8)	0	1 (20.0)	0	5 (15.2)	0	1 (2.9)	0
アミラーゼ増加	5 (13.2)	1 (2.6)	0	0	5 (15.2)	1 (3.0)	3 (8.8)	3 (8.8)
関節痛	5 (13.2)	0	2 (40.0)	0	3 (9.1)	0	2 (5.9)	0

Table 20. 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 (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33)		B9991003 Sunitinib (N=34)	
Preferred Term	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (13.2)	2 (5.3)	1 (20.0)	0	4 (12.1)	2 (6.1)	6 (17.6)	2 (5.9)
背部痛	5 (13.2)	0	1 (20.0)	0	4 (12.1)	0	1 (2.9)	0
甲状腺機能亢進症	5 (13.2)	2 (5.3)	1 (20.0)	0	4 (12.1)	2 (6.1)	0	0
咳嗽	4 (10.5)	0	0	0	4 (12.1)	0	5 (14.7)	0
脂質異常症	4 (10.5)	1 (2.6)	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (9.1)	0	0	0
鼻出血	4 (10.5)	0	0	0	4 (12.1)	0	9 (26.5)	0
不眠症	4 (10.5)	0	1 (20.0)	0	3 (9.1)	0	2 (5.9)	0
筋骨格痛	4 (10.5)	0	0	0	4 (12.1)	0	1 (2.9)	0
そう痒症	4 (10.5)	0	1 (20.0)	0	3 (9.1)	0	2 (5.9)	0
発疹	4 (10.5)	0	1 (20.0)	0	3 (9.1)	0	2 (5.9)	0
血中コルチコトロピン増加	3 (7.9)	0	1 (20.0)	0	2 (6.1)	0	0	0
齲歯	3 (7.9)	0	1 (20.0)	0	2 (6.1)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (7.9)	3 (7.9)	0	0	3 (9.1)	3 (9.1)	3 (8.8)	2 (5.9)
低リン酸血症	3 (7.9)	3 (7.9)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (2.9)	1 (2.9)
浮腫	3 (7.9)	0	2 (40.0)	0	1 (3.0)	0	2 (5.9)	0
鼻炎	3 (7.9)	0	1 (20.0)	0	2 (6.1)	0	1 (2.9)	0
貧血	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0	2 (6.1)	2 (6.1)	10 (29.4)	6 (17.6)
悪寒	2 (5.3)	0	1 (20.0)	0	1 (3.0)	0	0	0
譫妄	2 (5.3)	0	1 (20.0)	0	1 (3.0)	0	1 (2.9)	0
消化不良	2 (5.3)	0	0	0	2 (6.1)	0	4 (11.8)	0
軟便	2 (5.3)	0	1 (20.0)	0	1 (3.0)	0	0	0
意識消失	2 (5.3)	0	1 (20.0)	0	1 (3.0)	0	0	0

Table 20. 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 (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33)		B9991003 Sunitinib (N=34)	
Preferred Term	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**
皮膚潰瘍	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (20.0)	0	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (2.9)	1 (2.9)
体重増加	2 (5.3)	0	1 (20.0)	0	1 (3.0)	0	0	0
無気肺	1 (2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.9)	0
カテーテル留置部位小水疱	1 (2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
胸部不快感	1 (2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
造影剤反応	1 (2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
挫傷	1 (2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
疾患進行	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (2.6)	0	0	0	1 (3.0)	0	5 (14.7)	0
薬疹	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	1 (2.9)	0
眼乾燥	1 (2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.9)	0
陰部ヘルペス	1 (2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.9)	0
低カリウム血症	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	1 (2.9)	0
リパーゼ増加	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	3 (8.8)	3 (8.8)
下肢骨折	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0
肺転移	1 (2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.9)	0
好中球数減少	1(2.6)	0	0	0	1 (3.0)	0	11 (32.4)	9 (26.5)
動悸	1(2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
血小板数減少	1(2.6)	0	0	0	1 (3.0)	0	22 (64.7)	11 (32.4)
紫斑	1(2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (2.9)	0

Table 20. 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 (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33)		B9991003 Sunitinib (N=34)	
Preferred Term	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**
脊柱管狭窄症	1(2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
腹圧性尿失禁	1(2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
須毛瘡	1(2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
歯痛	1(2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (5.9)	0
蕁麻疹	1(2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	1(2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
白血球数減少	1(2.6)	0	0	0	1 (3.0)	0	11 (32.4)	6 (17.6)
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	0	6 (17.6)	2 (5.9)
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	2 (5.9)	2 (5.9)

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: 13NOV2018 (17:15) Source Data: ADAE Output File: ./ctd6_rcc_scs/B999RCC_SCSISS/adae_s050_3 Date of Generation: 14NOV2018 (10:30)
Table 14.3.1.2.2.1.1.1.j is for Pfizer internal use.

Table 21. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common Treatment-Related 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 (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33)		B9991003 Sunitinib (N=34)	
Preferred Term	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**
Subjects with events	37 (97.4)	25 (65.8)	5 (100.0)	4 (80.0)	32 (97.0)	21 (63.6)	34 (100.0)	27 (79.4)
甲状腺機能低下症	23 (60.5)	0	5 (100.0)	0	18 (54.5)	0	8 (23.5)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	23 (60.5)	3 (7.9)	2 (40.0)	0	21 (63.6)	3 (9.1)	24 (70.6)	3 (8.8)
高血圧	21 (55.3)	12 (31.6)	3 (60.0)	2 (40.0)	18 (54.5)	10 (30.3)	15 (44.1)	6 (17.6)
下痢	19 (50.0)	4 (10.5)	3 (60.0)	1 (20.0)	16 (48.5)	3 (9.1)	15 (44.1)	1 (2.9)
発声障害	18 (47.4)	0	3 (60.0)	0	15 (45.5)	0	2 (5.9)	0
口内炎	14 (36.8)	1 (2.6)	1 (20.0)	0	13 (39.4)	1 (3.0)	12 (35.3)	0
食欲減退	9 (23.7)	1 (2.6)	1 (20.0)	0	8 (24.2)	1 (3.0)	8 (23.5)	0
注入に伴う反応	9 (23.7)	1 (2.6)	0	0	9 (27.3)	1 (3.0)	0	0
蛋白尿	9 (23.7)	1 (2.6)	3 (60.0)	1 (20.0)	6 (18.2)	0	6 (17.6)	2 (5.9)
味覚異常	7 (18.4)	0	0	0	7 (21.2)	0	19 (55.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (15.8)	4 (10.5)	1 (20.0)	0	5 (15.2)	4 (12.1)	3 (8.8)	1 (2.9)
肝機能異常	6 (15.8)	4 (10.5)	0	0	6 (18.2)	4 (12.1)	2 (5.9)	1 (2.9)
倦怠感	6 (15.8)	0	1 (20.0)	0	5 (15.2)	0	16 (47.1)	1 (2.9)
発熱	6 (15.8)	0	0	0	6 (18.2)	0	14 (41.2)	1 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (13.2)	2 (5.3)	1 (20.0)	0	4 (12.1)	2 (6.1)	5 (14.7)	2 (5.9)
甲状腺機能亢進症	5 (13.2)	2 (5.3)	1 (20.0)	0	4 (12.1)	2 (6.1)	0	0
アミラーゼ増加	4 (10.5)	1 (2.6)	0	0	4 (12.1)	1 (3.0)	3 (8.8)	3 (8.8)
嘔吐	4 (10.5)	0	0	0	4 (12.1)	0	1 (2.9)	0
関節痛	3 (7.9)	0	1 (20.0)	0	2 (6.1)	0	0	0
血中コルチコトロピン増加	3 (7.9)	0	1 (20.0)	0	2 (6.1)	0	0	0

Table 21. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common Treatment-Related 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 (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33)		B9991003 Sunitinib (N=34)	
Preferred Term	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**
脂質異常症	3 (7.9)	1 (2.6)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (6.1)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (7.9)	3 (7.9)	0	0	3 (9.1)	3 (9.1)	2 (5.9)	1 (2.9)
浮腫	3 (7.9)	0	2 (40.0)	0	1 (3.0)	0	2 (5.9)	0
便秘	2 (5.3)	0	0	0	2 (6.1)	0	5 (14.7)	0
消化不良	2 (5.3)	0	0	0	2 (6.1)	0	4 (11.8)	0
鼻出血	2 (5.3)	0	0	0	2 (6.1)	0	9 (26.5)	0
軟便	2 (5.3)	0	1 (20.0)	0	1 (3.0)	0	0	0
高尿酸血症	2 (5.3)	0	1 (20.0)	0	1 (3.0)	0	2 (5.9)	0
低リン酸血症	2 (5.3)	2 (5.3)	2 (40.0)	2 (40.0)	0	0	0	0
貧血	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	9 (26.5)	5 (14.7)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
薬疹	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	1 (2.9)	0
リパーゼ増加	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	2 (5.9)	2 (5.9)
筋骨格硬直	1 (2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
悪心	1 (2.6)	0	0	0	1 (3.0)	0	6 (17.6)	0
好中球数減少	1 (2.6)	0	0	0	1 (3.0)	0	11 (32.4)	9 (26.5)
血小板数減少	1 (2.6)	0	0	0	1 (3.0)	0	22 (64.7)	11 (32.4)
白血球数減少	1 (2.6)	0	0	0	1 (3.0)	0	11 (32.4)	6 (17.6)
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	0	6 (17.6)	2 (5.9)
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	2 (5.9)	2 (5.9)

Table 21. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common Treatment-Related 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 (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33)		B9991003 Sunitinib (N=34)	
Preferred Term	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**

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. For combination arm, treatment-related AEs include AEs related to at least one study drug in the combination.
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied. MedDRA-J v21.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 13NOV2018 (17:15) Source Data: ADAE Output File: ./ctd6_rcc_scs/B999RCC_SCSISS/adae_pct Date of Generation: 14NOV2018 (10:35)
Table 14.3.1.2.9.1.j is for Pfizer internal use.

2.1.2. 死亡

死亡の要約を Table 22 に示した。主な死亡理由は，併合 aRCC 集団およびスニチニブ群のいずれも疾患進行であった。

併合 aRCC 集団

- 76 例（15.5%）が死亡し，主な死亡理由は疾患進行［61 例（12.5%）］であった。治験薬と関連のある有害事象による死亡は 4 例（0.8%）であった。
- 20 例（4.1%）が治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡し，主な死亡理由は疾患進行［11 例（2.2%）］であった。

スニチニブ群

- 75 例（17.1%）が死亡し，主な死亡理由は疾患進行［54 例（12.3%）］であった。治験薬と関連のある有害事象による死亡は 1 例（0.2%）であった。
- 18 例（4.1%）が治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡し，治験薬と関連のない有害事象による死亡は 10 例（2.3%），疾患進行による死亡は 8 例（1.8%）であった。

Table 22. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Deaths - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Deaths	76 (15.5)	13 (23.6)	63 (14.5)	75 (17.1)
Cause of death				
Disease progression	61 (12.5)	12 (21.8)	49 (11.3)	54 (12.3)
Study treatment toxicity	4 (0.8)	1 (1.8)	3 (0.7)	1 (0.2)
Adverse event not related to study treatment	4 (0.8)	0	4 (0.9)	14 (3.2)
Other	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.5)
Unknown	6 (1.2)	0	6 (1.4)	4 (0.9)
Deaths within 30 days after last dose of study treatment	20 (4.1)	3 (5.5)	17 (3.9)	18 (4.1)
Cause of death				
Disease progression	11 (2.2)	2 (3.6)	9 (2.1)	8 (1.8)
Study treatment toxicity	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)	0
Adverse event not related to study treatment	2 (0.4)	0	2 (0.5)	10 (2.3)
Other	0	0	0	0
Unknown	4 (0.8)	0	4 (0.9)	0
Deaths within 30 days after last dose of Avelumab	14 (2.9)	2 (3.6)	12 (2.8)	0

Table 22. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Deaths - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Cause of death				
Disease progression	6 (1.2)	1 (1.8)	5 (1.2)	0
Study treatment toxicity	2 (0.4)	1 (1.8)	1 (0.2)	0
Adverse event not related to study treatment	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
Other	0	0	0	0
Unknown	4 (0.8)	0	4 (0.9)	0
Deaths within 30 days after last dose of Axitinib	19 (3.9)	3 (5.5)	16 (3.7)	0
Cause of death				
Disease progression	10 (2.0)	2 (3.6)	8 (1.8)	0
Study treatment toxicity	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)	0
Adverse event not related to study treatment	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
Other	0	0	0	0
Unknown	4 (0.8)	0	4 (0.9)	0
Deaths within 30 days after last dose of Sunitinib	0	0	0	18 (4.1)
Cause of death				
Disease progression	0	0	0	8 (1.8)

Table 22. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Deaths - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Study treatment toxicity	0	0	0	0
Adverse event not related to study treatment	0	0	0	10 (2.3)
Other	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (01:34) Source Data: ADSL Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adae_s500a Date of Generation: 25SEP2018 (23:22)
Table 14.3.2.1.1 is for Pfizer internal use.

死亡に至った有害事象（因果関係を問わない，治験薬と関連あり）の発現頻度は，併合 aRCC 集団およびスニチニブ群とで同程度であった。疾患進行以外の死亡に至った有害事象は，併合 aRCC 集団およびスニチニブ群ともに，心血管系の事象であり，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。

死亡に至った有害事象の要約を Table 23 に示した。

併合 aRCC 集団

- 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，死亡が 4 例（0.8%），心筋炎が 2 例（0.4%），突然死，脳血管発作および肺塞栓症が各 1 例（0.2%）に認められた。これらの致死的な事象のうち，心筋炎はアベルマブおよびその他のチェックポイント阻害薬の副作用として知られている [1]。一方，心筋炎はアキシチニブの既知の副作用ではない [2]。

- 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

- 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主な有害事象は，2 例（0.5%）に報告された肺塞栓症であった。その他，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が各 1 例（0.2%）に報告された。

A4061051 試験のアキシチニブ群では，グレード 5 の心停止が 3 例（1.6%），心肺停止，心肺不全，心筋虚血および突然死が各 1 例（0.5%）に報告された（A4061051 Interim CSR 14.3.1.2.6a）。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，アキシチニブの副作用として知られている [2]。

Table 23. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of TEAEs During the On-Treatment Period Leading to Death by SOC and PT - Safety Analysis Set

System organ class and preferred term	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with events	20 (4.1)	3 (5.5)	17 (3.9)	17 (3.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (2.9)	2 (3.6)	12 (2.8)	3 (0.7)
疾患進行	9 (1.8)	2 (3.6)	7 (1.6)	3 (0.7)
死亡	4 (0.8)	0	4 (0.9)	0
突然死	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
心臓障害	2 (0.4)	1 (1.8)	1 (0.2)	2 (0.5)
心筋炎	2 (0.4)	1 (1.8)	1 (0.2)	0
心肺停止	0	0	0	1 (0.2)
心肺不全	0	0	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.4)	0	2 (0.5)	4 (0.9)
悪性新生物進行	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
新生物進行	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.5)
腎癌	0	0	0	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
脳血管発作	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	5 (1.1)
肺塞栓症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.5)
急性呼吸不全	0	0	0	1 (0.2)
胸水	0	0	0	1 (0.2)
呼吸不全	0	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	0	0	0	2 (0.5)
イレウス	0	0	0	1 (0.2)

Table 23. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of TEAEs During the On-Treatment Period Leading to Death by SOC and PT - Safety Analysis Set

System organ class and preferred term	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
腸管穿孔	0	0	0	1 (0.2)

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects reporting multiple preferred terms within the same system organ class (SOC) are counted only once within each SOC.
MedDRA v21.0 coding dictionary 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_4 Date of Generation: 25SEP2018 (23:56)
Table 14.3.1.2.3 is for Pfizer internal use.

治験薬と関連のある死亡に至った有害事象の要約を Table 24 に示した。

- 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。

B9991003 試験および B9991002 試験での死亡例の叙述を各試験の CSR の 14.3.3 項に示した。また，B9991003 試験，B9991002 試験，A4061051 試験および EMR100070-001 試験の死亡例一覧を 7 項付録に示した。

Table 24. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Treatment-Related TEAEs During the On-Treatment Period Leading to Death by SOC and PT - Safety Analysis Set

System organ class and preferred term	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with events	6 (1.2)	1 (1.8)	5 (1.2)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.8)	0	4 (0.9)	0
死亡	3 (0.6)	0	3 (0.7)	0
突然死	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
心臓障害	2 (0.4)	1 (1.8)	1 (0.2)	0
心筋炎	2 (0.4)	1 (1.8)	1 (0.2)	0
胃腸障害	0	0	0	1 (0.2)
腸管穿孔	0	0	0	1 (0.2)

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects reporting multiple preferred terms within the same system organ class (SOC) are counted only once within each SOC.
Treatment-related AEs include AEs related to at least one study drug in the combination.
MedDRA v21.0 coding dictionary 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_5 Date of Generation: 25SEP2018 (23:56)
Table 14.3.1.2.4 is for Pfizer internal use.

<日本人集団>

併合 aRCC 集団では，4 例（10.5%）が死亡し，いずれの死亡理由も疾患進行であった。このうち治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡例は 1 例（2.6%）であった（SCS Table 14.3.2.1.1.j）。

スニチニブ群では，6 例（17.6%）が死亡し，いずれの死亡理由も疾患進行であった。治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡例はいなかった（SCS Table 14.3.2.1.1.j）。

死亡に至った有害事象は，併合 aRCC 集団で報告された疾患進行 1 例（2.6%）のみであり，治験薬と関連なしと判定された（SCS Table 14.3.1.2.3.j, SCS Table 14.3.1.2.4.j）。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

因果関係を問わない主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2%以上またはグレード 3 以上が 2%以上）の要約を Table 25 に示した。

因果関係を問わない重篤な有害事象の発現頻度は，併合 aRCC 集団の方がスニチニブ群と比べわずかに高かった。しかし，グレード 3 以上の重篤な有害事象の発現頻度は，両投与群で同様であった。

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。

- 主な重篤な有害事象（発現頻度 1%超）：下痢（2.0%），疾患進行（1.8%），注入に伴う反応（1.2%）
- グレード 3 以上の主な重篤な有害事象（発現頻度 1%超）：疾患進行（1.8%），下痢（1.4%）

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）は腹痛および貧血（各 2.1%）で，これらの事象のグレード 3 以上の発現頻度はそれぞれ 1.4%および 1.8%であった。

因果関係を問わない重篤な有害事象の SOC 別の要約を SCS Table 14.3.2.2.1 に示した。

Table 25. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common Serious TEAEs (Any Grade in ≥2% Subjects or Grade ≥ 3 in ≥2% 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	173 (35.4)	139 (28.4)	23 (41.8)	19 (34.5)	150 (34.6)	120 (27.6)	126 (28.7)	105 (23.9)
下痢	10 (2.0)	7 (1.4)	1 (1.8)	1 (1.8)	9 (2.1)	6 (1.4)	2 (0.5)	0
疾患進行	9 (1.8)	9 (1.8)	2 (3.6)	2 (3.6)	7 (1.6)	7 (1.6)	3 (0.7)	3 (0.7)
注入に伴う反応	6 (1.2)	2 (0.4)	2 (3.6)	1 (1.8)	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0

Table 25. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common Serious TEAEs (Any Grade in ≥2% Subjects or Grade ≥ 3 in ≥2% 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 (%)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.8)	4 (0.8)	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
脊髄圧迫	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
腹痛	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	9 (2.1)	6 (1.4)
貧血	2 (0.4)	0	1 (1.8)	0	1 (0.2)	0	9 (2.1)	8 (1.8)
血腫	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (3.6)	1 (1.8)	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)
低酸素症	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (3.6)	1 (1.8)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
失神寸前の状態	2 (0.4)	0	2 (3.6)	0	0	0	0	0

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_spct1 Date of Generation: 25SEP2018 (23:23)
Table 14.3.2.2.1.1 is for Pfizer internal use.

治験薬と関連のある主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2%以上またはグレード 3 以上が 2%以上）の要約を Table 26 に示した。

併合 aRCC 集団では，治験薬と関連のある重篤な有害事象が 87 例（17.8%），うちグレード 3 以上の有害事象が 63 例（12.9%）に報告された。

- 主な重篤な有害事象（発現頻度 1%超）：注入に伴う反応（1.2%）
- グレード 3 以上の主な重篤な有害事象（発現頻度 0.5%超）：ALT 増加（0.8%）

スニチニブ群では，治験薬と関連のある重篤な有害事象が 57 例（13.0%）に報告された。発現頻度 2%以上の全グレードおよびグレード 3 以上の事象はいずれも報告されなかった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象の要約を SCS Table 14.3.2.2.2 に示した。

B9991003 試験および B9991002 試験での重篤な有害事象の叙述は，各試験の CSR の 14.3.3 項に示した。また，B9991003 試験，B9991002 試験，A4061051 試験および EMR100070-001 試験の重篤な有害事象は 7 項付録に示した。

Table 26. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Most Common Serious Treatment-Related TEAEs (Any Grade in ≥2% Subjects or Grade ≥3 in ≥2% 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	87 (17.8)	63 (12.9)	13 (23.6)	12 (21.8)	74 (17.1)	51 (11.8)	57 (13.0)	42 (9.6)
注入に伴う反応	6 (1.2)	2 (0.4)	2 (3.6)	1 (1.8)	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.8)	4 (0.8)	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0

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.
For combination arm, treatment-related AEs include AEs related to at least one study drug in the combination.
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_spct2 Date of Generation: 25SEP2018 (23:24)
Table 14.3.2.2.2.1 is for Pfizer internal use.

<日本人集団>

因果関係を問わない重篤な有害事象は，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 例以上に報告された有害事象は，併合 aRCC 集団での甲状腺機能亢進症の 2 例（5.3%）であった（SCS Table 14.3.2.2.1.j）。

治験薬と関連のある重篤な有害事象は，併合 aRCC 集団では 10 例（26.3%），スニチニブ群では 6 例（17.6%）に報告された。このうち 2 例以上に報告された有害事象は，併合 aRCC 集団での甲状腺機能亢進症の 2 例（5.3%）であった（SCS Table 14.3.2.2.2.j）。

2.1.4. その他の重要な有害事象

2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

<u>いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象</u>

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 112 例（22.9%），うち治験薬と関連のある有害事象は 91 例（18.6%）であった（SCS Table 14.3.1.3.7, SCS Table 14.3.1.3.8）。

- 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）: ALT 増加（4.3%），AST 増加（2.7%）。

<u>アベルマブの投与中止に至った有害事象</u>

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%），うち治験薬と関連のある有害事象が 73 例（14.9%）に報告された（SCS Table 14.3.1.3.1, SCS Table 14.3.1.3.2）。

- 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）：ALT 増加（3.7%），AST 増加（2.2%）（SCS Table 14.3.1.3.1）。

アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）では，アベルマブの投与中止に至った有害事象が 14.0%，うち治験薬と関連のある有害事象が 6.2%の患者に報告された（既承認医薬品資料 M5.3.5.3 90-Day Safety Update Table 12.6.20.6.1, Table 12.6.20.7.1）。アベルマブの投与中止に至った主な有害事象は，疾患進行（2.2%）および注入に伴う反応（1.8%）であった（既承認医薬品資料 M5.3.5.3 90-Day Safety Update Table 12.6.20.6.1）。

<u>アキシチニブの投与中止に至った有害事象</u>

併合 aRCC 集団では，アキシチニブの投与中止に至った有害事象が 62 例（12.7%），うち治験薬と関連のある有害事象が 39 例（8.0%）に報告された（SCS Table 14.3.1.3.3, SCS Table 14.3.1.3.4）。

- 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。

A4061051 試験のアキシチニブ群では，アキシチニブの投与中止に至った有害事象が 28 例（14.8%），うち治験薬と関連のある有害事象が 5 例（2.6%）の患者に報告された（A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.1, 14.3.1.3.1）。アキシチニブの投与中止に至った主な有害事象は，疾患進行［9 例（4.8%）］および蛋白尿［3 例（1.6%）］であった（A4061051 Interim CSR Table 14.3.2.3b）。

<u>スニチニブの投与中止に至った有害事象</u>

スニチニブの投与中止に至った有害事象が 59 例（13.4%），うち治験薬と関連のある有害事象が 35 例（8.0%）に報告された（SCS Table 14.3.1.3.7, SCS Table 14.3.1.3.8）。

- スニ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。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象

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%），うち治験薬と関連のある有害事象が 16 例(3.3%)に報告された(SCS Table 14.3.1.3.9, SCS Table 14.3.1.3.10)。

- 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。

B9991003 試験および B9991002 試験でのアベルマブ＋アキシチニブの併用投与，アベルマブまたはアキシチニブの投与中止に至った有害事象の叙述を各試験の CSR の 14.3.3 項に示した。

<日本人集団>

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

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，いずれも治験薬と関連ありと判定された。2 例以上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（SCS Table 14.3.1.3.7.j, SCS Table 14.3.1.3.8.j）。

アベルマブの投与中止に至った有害事象

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，いずれも治験薬と関連ありと判断された。2 例以上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（SCS Table 14.3.1.3.1.j, SCS Table 14.3.1.3.2.j）。

アキシチニブの投与中止に至った有害事象

併合 aRCC 集団では，アキシチニブの投与中止に至った有害事象が 1 例（2.6%）に報告され，治験薬と関連ありと判定された（SCS Table 14.3.1.3.3.j, SCS Table 14.3.1.3.4.j）。

スニチニブの投与中止に至った有害事象

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，いずれも治験薬と関連ありと判断された。2 例以上に認められた有害事象はなかった（SCS Table 14.3.1.3.9.j, SCS Table 14.3.1.3.10.j）。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象

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（SCS Table 14.3.1.3.9.j）。

2.1.4.2. 用量調節に至った有害事象

2.1.4.2.1. 投与中断に至った有害事象

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」で記録された。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）IRR は含めなかった。

アベルマブの投与中断に至った有害事象

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%）に報告された（SCS Table 14.3.1.2.10）。

- アベルマブの投与中断に至った主な有害事象（発現頻度 2%以上）：下痢（8.6%），ALT 増加および下痢（各 7.4%），AST 増加（4.9%），疲労（2.7%），悪心（2.2%），リパーゼ増加および注入に伴う反応（各 2.0%）

アキシチニブの投与中断に至った有害事象

併合 aRCC 集団では，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（SCS Table 14.3.1.2.11）。

- アキシチニブの投与中断に至った主な有害事象（発現頻度 2%以上）：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%），疲労（5.9%），粘膜の炎症および嘔吐（各 4.5%），悪心（4.3%），AST 増加（4.1%），口内炎および蛋白尿（各 3.7%），食欲減退（3.5%），呼吸困難（2.5%），駆出率減少（2.2%），無力症（2.0%）

スニチニブの投与中断に至った有害事象

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%）に報告された（B9991003 CSR Table 14.3.1.3.13）。

- スニチニブの投与中断に至った主な有害事象（発現頻度 2%以上）：手掌・足底発赤知覚不全症候群（7.5%），高血圧および好中球減少症（各 6.2%），貧血および疲労（各 5.5%），下痢（5.0%），好中球数減少（4.6%），血小板数減少（4.3%），嘔吐および血小板減少症（各 3.9%），ALT 増加および悪心（各 3.2%），AST 増加（3.0%），リパーゼ増加，発熱および食欲減退（各 2.5%），口内炎および無力症（各 2.1%）

<日本人集団>

アベルマブの投与中断に至った有害事象

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%）に報告された（SCS Table 14.3.1.2.10.j）。

- アベルマブの投与中断に至った主な有害事象（2 例以上の患者）：ALT 増加および下痢（各 6 例），AST 増加（4 例），血中コルチコトロピン増加および γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 2 例）

アキシチニブの投与中断に至った有害事象

併合 aRCC 集団では，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（SCS Table 14.3.1.2.11.j）。

- アキシチニブの投与中断に至った主な有害事象（5 例以上の患者）：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）

スニチニブの投与中断に至った有害事象

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（SCS Table 14.3.1.2.1.j）。

2.1.4.2.2. 減量に至った有害事象

アベルマブの減量に至った有害事象

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終了しなかったことを意味している（SCS Table 14.3.1.2.13, B9991003 CSR Table 16.2.7.5）。

アキシチニブの減量に至った有害事象

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（SCS Table 14.3.1.2.14）。

- アキシチニブの減量に至った主な有害事象（発現頻度 2%以上）：手掌・足底発赤知覚不全症候群（5.5%），高血圧（2.7%）

スニチニブの減量に至った有害事象

スニチニブ群では，減量に至った有害事象が 105 例（23.9%）に報告された（B9991003 CSR Table 14.3.1.2.15）。

- スニチニブの減量に至った主な有害事象（発現頻度 2%以上）：手掌・足底発赤知覚不全症候群（4.1%），好中球減少症（3.4%），疲労（2.5%），下痢および口内炎（各 2.1%）.

<日本人集団>

アベルマブの減量に至った有害事象

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なかった（SCS Table 14.3.1.2.13.j）。

アキシチニブの減量に至った有害事象

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 14 例（36.8%）に報告された（SCS Table 14.3.1.2.14.j）。

- 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）：手掌・足底発赤知覚不全症候群（4 例），高血圧（2 例）

スニチニブの減量に至った有害事象

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(SCS Table 14.3.1.2.1.j)。

2.1.4.2.3. 投与中断と減量の両処置がとられた有害事象

M2.7.4 では，投与中断と減量の両処置がとられた有害事象（異なる発現時期の有害事象で投与中断または減量の処置がそれぞれ行われている場合も含む）についても検討した。

併合 aRCC 集団では，アベルマブの投与中断と減量の両処置がとられた有害事象は報告されなかった（SCS Table 14.3.1.2.10.1）。

併合 aRCC 集団では, アキシチニブの投与中断と減量の両処置がとられた有害事象が 41 例(8.4%)に報告された（SCS Table 14.3.1.2.11.1）。

- アキシチニブの投与中断と減量の両処置がとられた主な有害事象（発現頻度 2%以上）: 手掌・足底発赤知覚不全症候群 3.3%）

スニチニブ群では, 投与中断および減量に至った有害事象が 32 例(7.3%)に報告された(B9991003 CSR Table 14.3.1.3.16）。

- スニチニブの投与中断と減量の両処置がとられた主な有害事象（発現頻度 2%以上）: 好中球減少症（2.1%）

2.1.5. 特に注目すべき有害事象の解析

アベルマブの特に注目すべき有害事象は，irAE，心臓関連の有害事象および IRR とした。

2.1.5.1. 免疫関連の有害事象の解析

irAE の特定方法は 1.1.3.6.1 項に示した。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。

irAE の可能性ありと判定された有害事象のカテゴリー別の要約を SCS Table 14.3.3.3.1.1.1 に示した。また, irAE が 1 件以上発現した患者数および患者 1 例あたりの irAE 発現数の要約を SCS Table 14.3.3.3.1.1.8 に示した。

irAE（すべての重篤およびグレード 3 以上の非重篤）の叙述は，B9991003 試験，B9991002 試験および A4061051 試験の各 CSR の 14.3.3 項および EMR100070-001 試験の CSR の 15.3.4 項に示した。

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行状況に応じて，欠測または不完全な日付を補完した。

2.1.5.2. 免疫関連の有害事象の概要

irAE の概要の要約を Table 27 に示した。

Table 27. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: Overall - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with irAEs (maximum severity)				
Any Grade	190 (38.9)	24 (43.6)	166 (38.2)	22 (5.0)
Grade ≥3	44 (9.0)	5 (9.1)	39 (9.0)	1 (0.2)
Subjects with irAEs leading to discontinuation	32 (6.5)	4 (7.3)	28 (6.5)	0
Subjects with serious irAEs	30 (6.1)	6 (10.9)	24 (5.5)	0

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (01:35) Source Data: ADAEI Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei_s003 Date of Generation: 25SEP2018 (23:39)
Table 14.3.1.7.3.1.3 is for Pfizer internal use.

irAE のカテゴリー別の要約を SCS Table 14.3.1.7.3.1.1 に示した。

irAE のカテゴリー別および最高グレード別（全グレードおよび最高グレード 3 以上）の要約を Table 28 に示した。以下の irAE のカテゴリーを除きアベルマブ＋アキシチニブの併用投与で認められた irAE はアベルマブ単剤投与での irAE と全般的に同様であった：免疫関連の甲状腺障害（集）（2.1.5.3.4.1 項），免疫関連の肝炎（集）（2.1.5.3.2 項）および免疫関連の膵炎（集）（2.1.5.3.7.3 項）。

併合 aRCC 集団では，irAE が 190 例（38.9%），グレード 3 以上の irAE が 44 例（9.0%）に報告された。

- 主な irAE（発現頻度 2%以上）：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 TSH 増加および発疹（各 2.5%）
- グレード 3 以上の主な irAE（発現頻度 1%以上）：ALT 増加（2.5%），AST 増加（1.4%）

スニチニブ群では，irAE が 22 例（5.0%），グレード 3 以上の irAE が 1 例（0.2%）に報告された。

- irAE が報告された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%）］のみであり，うち発現頻度 2%以上の irAE は，甲状腺機能低下症（3.9%）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。

死亡に至った irAE のカテゴリー別の要約を Table 29 に示した。

- 併合 aRCC 集団では，死亡に至った irAE が 3 例（0.6%）に報告され，その内訳は心筋炎 2 例（0.4%）および壊死性膵炎 1 例（0.2%）であった（壊死性膵炎は投与期間終了後に発現した）。B9991003 試験のアベルマブ＋アキシチニブ併用群では，データカットオフ日以降，irAE の基準を満たす死亡に至った膵炎が報告された（2.1.5.3.7.3 項）。

- スニチニブ群では，死亡に至った irAE は報告されなかった。

Table 28. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs by Cluster, PT and Maximum CTCAE Grade - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)		B9991003 Sunitinib (N=439)	
	All Grade	Grade ≥3	All Grade	Grade ≥3	All Grade	Grade ≥3	All Grade	Grade ≥3
Cluster and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with events	190 (38.9)	44 (9.0)	24 (43.6)	5 (9.1)	166 (38.2)	39 (9.0)	22 (5.0)	1 (0.2)
免疫関連の内分泌障害：甲状腺障害（集）	121 (24.7)	2 (0.4)	14 (25.5)	0	107 (24.7)	2 (0.5)	18 (4.1)	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	103 (21.1)	1 (0.2)	13 (23.6)	0	90 (20.7)	1 (0.2)	17 (3.9)	1 (0.2)
甲状腺機能亢進症	16 (3.3)	1 (0.2)	3 (5.5)	0	13 (3.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	12 (2.5)	0	1 (1.8)	0	11 (2.5)	0	0	0
甲状腺炎	5 (1.0)	0	0	0	5 (1.2)	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
免疫関連の発疹（集）	32 (6.5)	4 (0.8)	8 (14.5)	2 (3.6)	24 (5.5)	2 (0.5)	6 (1.4)	0
発疹	12 (2.5)	2 (0.4)	3 (5.5)	1 (1.8)	9 (2.1)	1 (0.2)	2 (0.5)	0
そう痒症	8 (1.6)	0	0	0	8 (1.8)	0	1 (0.2)	0
全身性そう痒症	4 (0.8)	0	1 (1.8)	0	3 (0.7)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	4 (0.8)	0	0	0	4 (0.9)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.4)	0	2 (3.6)	0	0	0	0	0

Table 28. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs by Cluster, PT and Maximum CTCAE Grade - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)		B9991003 Sunitinib (N=439)	
	All Grade	Grade ≥3	All Grade	Grade ≥3	All Grade	Grade ≥3	All Grade	Grade ≥3
Cluster and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
そう痒性皮疹	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
薬疹	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
斑状皮疹	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.2)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.2)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	2 (0.5)	0
免疫関連の肝炎（集）	31 (6.3)	21 (4.3)	3 (5.5)	2 (3.6)	28 (6.5)	19 (4.4)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (4.1)	12 (2.5)	3 (5.5)	2 (3.6)	17 (3.9)	10 (2.3)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (3.1)	7 (1.4)	2 (3.6)	1 (1.8)	13 (3.0)	6 (1.4)	0	0
肝機能異常	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
肝毒性	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
肝炎	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0

Table 28. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs by Cluster, PT and Maximum CTCAE Grade - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)		B9991003 Sunitinib (N=439)	
	All Grade	Grade ≥3	All Grade	Grade ≥3	All Grade	Grade ≥3	All Grade	Grade ≥3
Cluster and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
免疫性肝炎	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
免疫関連の大腸炎（集）	13 (2.7)	9 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	12 (2.8)	8 (1.8)	0	0
下痢	9 (1.8)	4 (0.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	8 (1.8)	3 (0.7)	0	0
大腸炎	5 (1.0)	4 (0.8)	0	0	5 (1.2)	4 (0.9)	0	0
自己免疫性大腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
免疫関連の内分泌障害：副腎機能不全（集）	9 (1.8)	2 (0.4)	1 (1.8)	0	8 (1.8)	2 (0.5)	0	0
副腎機能不全	9 (1.8)	2 (0.4)	1 (1.8)	0	8 (1.8)	2 (0.5)	0	0
免疫関連の内分泌障害： 1型糖尿病（集）	5 (1.0)	1 (0.2)	0	0	5 (1.2)	1 (0.2)	0	0
糖尿病	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.5)	0	0	0
高血糖	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
1型糖尿病	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0

Table 28. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs by Cluster, PT and Maximum CTCAE Grade - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)		B9991003 Sunitinib (N=439)	
	All Grade	Grade ≥3	All Grade	Grade ≥3	All Grade	Grade ≥3	All Grade	Grade ≥3
Cluster and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
免疫関連の肺臓炎（集）	3 (0.6)	0	0	0	3 (0.7)	0	0	0
肺臓炎	3 (0.6)	0	0	0	3 (0.7)	0	0	0
その他の免疫関連の有害事象：心筋炎（集）	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
心筋炎	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
免疫関連の腎炎および腎機能障害（集）	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
急性腎障害	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
その他の免疫関連の有害事象：膵炎（集）	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
自己免疫性膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
壊死性膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
免疫関連の内分泌障害：下垂体機能不全（集）	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
下垂体炎	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0

Table 28. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs by Cluster, PT and Maximum CTCAE Grade - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)		B9991003 Sunitinib (N=439)	
	All Grade	Grade ≥3	All Grade	Grade ≥3	All Grade	Grade ≥3	All Grade	Grade ≥3
Cluster and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

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.
Subjects reporting multiple preferred terms within the same cluster are counted only once within each cluster.
For subjects reporting more than one AE within a cluster or 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: ADAEI Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei_s001ab Date of Generation: 25SEP2018 (23:31)
Table 14.3.1.7.3.1.2 is for Pfizer internal use.

Table 29. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs Leading to Death by Cluster and PT - Safety Analysis Set

Cluster and Preferred Term	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with events	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)	0
その他の免疫関連の有害事象: 心筋炎（集）	2 (0.4)	1 (1.8)	1 (0.2)	0
心筋炎	2 (0.4)	1 (1.8)	1 (0.2)	0
その他の免疫関連の有害事象: 膵炎（集）	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
壊死性膵炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects reporting multiple preferred terms within the same cluster are counted only once within each cluster.
MedDRA v21.0 coding dictionary applied. MedDRA-J v21.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (01:35) Source Data: ADAEI Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei_s001f Date of Generation: 25SEP2018 (23:36)
Table 14.3.1.7.3.3 is for Pfizer internal use.

重篤な irAE のカテゴリー別の要約を Table 30 に示した。

- 併合 aRCC 集団では, 重篤な irAE が 30 例 (6.1%) に報告され, 発現頻度 1%以上の重篤な irAE は報告されなかった。
- スニチニブ群では，重篤な irAE は報告されなかった。

Table 30. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Serious irAEs by Cluster and PT - Safety Analysis Set

Cluster and Preferred Term	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with events	30 (6.1)	6 (10.9)	24 (5.5)	0
免疫関連の肝炎（集）	10 (2.0)	2 (3.6)	8 (1.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	2 (3.6)	1 (0.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)	0
肝機能異常	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
肝炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
肝毒性	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
免疫性肝炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
肝障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
免疫関連の大腸炎（集）	5 (1.0)	1 (1.8)	4 (0.9)	0
下痢	4 (0.8)	1 (1.8)	3 (0.7)	0
大腸炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
免疫関連の内分泌障害：副腎機能不全（集）	4 (0.8)	1 (1.8)	3 (0.7)	0
副腎機能不全	4 (0.8)	1 (1.8)	3 (0.7)	0

Table 30. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Serious irAEs by Cluster and PT - Safety Analysis Set

Cluster and Preferred Term	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
その他の免疫関連の有害事象: 心筋炎（集）	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)	0
心筋炎	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)	0
免疫関連の内分泌障害：甲状腺障害（集）	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
免疫関連の腎炎および腎機能障害（集）	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
急性腎障害	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
その他の免疫関連の有害事象：膵炎（集）	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
自己免疫性膵炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
壊死性膵炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
免疫関連の内分泌障害：1型糖尿病（集）	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
糖尿病	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
免疫関連の発疹（集）	1 (0.2)	1 (1.8)	0	0
薬疹	1 (0.2)	1 (1.8)	0	0

Table 30. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Serious irAEs by Cluster and PT - Safety Analysis Set

Cluster and Preferred Term	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects reporting multiple preferred terms within the same cluster are counted only once within each cluster.
MedDRA v21.0 coding dictionary applied. MedDRA-J v21.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (01:35) Source Data: ADAEI Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei_s001g Date of Generation: 25SEP2018 (23:36)
Table 14.3.1.7.3.4 is for Pfizer internal use.

いずれかの治験薬の投与中止に至った irAE のカテゴリー別の要約を Table 31 に示した。

- 併合 aRCC 集団では，いずれかの治験薬の投与中止に至った irAE が 32 例（6.5%）に報告された。発現頻度 2%以上の irAE のカテゴリーは，免疫関連の肝炎（集）（4.7%）のみであった。また，発現頻度 2%以上の irAE は，ALT 増加（2.5%）のみであった。
- スニチニブ群では，投与中止に至った irAE は報告されなかった。

アベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブならびにすべての治験薬の投与中止に至った irAE のカテゴリー別の要約を，それぞれ SCS Table 14.3.1.7.3.2.2，SCS Table 14.3.1.7.3.2.3，B9991003 CSR Table 14.3.1.7.3.2.4 および SCS Table 14.3.1.7.3.2.5 に示した。

irAE の初回発現までの期間，irAE に対する処置および irAE の回復までの期間の要約を，それぞれ SCS Table 14.3.3.3.1.1.9，SCS Table 14.3.3.3.1.1.10 および SCS Table 14.3.3.3.1.1.11 に示した。

Table 31. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs Leading to Discontinuation of Any Study Drug by Cluster and PT - Safety Analysis Set

Cluster and Preferred Term	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with events	32 (6.5)	4 (7.3)	28 (6.5)	0
免疫関連の肝炎（集）	23 (4.7)	2 (3.6)	21 (4.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (2.5)	2 (3.6)	10 (2.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.8)	1 (1.8)	8 (1.8)	0
肝機能異常	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
肝炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
肝毒性	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
免疫性肝炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
肝障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
その他の免疫関連の有害事象：心筋炎（集）	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)	0
心筋炎	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)	0

Table 31. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs Leading to Discontinuation of Any Study Drug by Cluster and PT - Safety Analysis Set

Cluster and Preferred Term	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
免疫関連の大腸炎（集）	2 (0.4)	1 (1.8)	1 (0.2)	0
下痢	2 (0.4)	1 (1.8)	1 (0.2)	0
その他の免疫関連の有害事象：膵炎（集）	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
自己免疫性膵炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
壊死性膵炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
免疫関連の内分泌障害：甲状腺障害（集）	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
甲状腺炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
免疫関連の内分泌障害：1型糖尿病（集）	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
1型糖尿病	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
免疫関連の発疹（集）	1 (0.2)	1 (1.8)	0	0
発疹	1 (0.2)	1 (1.8)	0	0

Table 31. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs Leading to Discontinuation of Any Study Drug by Cluster and PT - Safety Analysis Set

Cluster and Preferred Term	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
Subjects reporting multiple preferred terms within the same cluster are counted only once within each cluster.
MedDRA v21.0 coding dictionary applied. MedDRA-J v21.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (01:35) Source Data: ADAEI Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei_s001b Date of Generation: 25SEP2018 (23:33)
Table 14.3.1.7.3.2.1 is for Pfizer internal use.

<日本人集団>

日本人集団での irAE の概要の要約を Table 32 に示した。

Table 32. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: Overall - Safety Analysis Set (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=34) n (%)
Subjects with irAEs (maximum severity)				
Any Grade	24 (63.2)	4 (80.0)	20 (60.6)	0
Grade ≥3	5 (13.2)	1 (20.0)	4 (12.1)	0
Subjects with irAEs leading to discontinuation	3 (7.9)	0	3 (9.1)	0
Subjects with serious irAEs	7 (18.4)	1 (20.0)	6 (18.2)	0

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group. MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 13NOV2018 (17:15) Source Data: ADAEI Output File: ./ctd6_rcc_scs/B999RCC_SCSISS/adaei_s003 Date of Generation: 14NOV2018 (11:01)
Table 14.3.1.7.3.1.3.j is for Pfizer internal use.

irAE のカテゴリー別の要約を Table 33 に示した。

併合 aRCC 集団では，irAE が 24 例（63.2%），グレード 3 以上の irAE が 5 例（13.2%）に報告された。2 例以上の患者に報告された irAE は，甲状腺機能低下症［18 例（47.4%）］のみであった。

スニチニブ群では，irAE は報告されなかった。

併合 aRCC 集団では，死亡に至った irAE は報告されなかった（SCS Table 14.3.1.7.3.3.j）。重篤な irAE は，7 例（18.4）に報告され，2 例以上に報告された有害事象はなかった（SCS Table 14.3.1.7.3.4.j）。また，いずれかの治験薬の投与中止に至った irAE は，3 例（7.9%）に報告された（SCS Table 14.3.1.7.3.2.1.j）。

Table 33. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs by Cluster, PT and Maximum CTCAE Grade - Safety Analysis Set (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33)		B9991003 Sunitinib (N=34)	
Cluster and Preferred Term	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**	**All Grades n (%)**	**Grade ≥3 n (%)**
Subjects with events	24 (63.2)	5 (13.2)	4 (80.0)	1 (20.0)	20 (60.6)	4 (12.1)	0	0
免疫関連の内分泌障害：甲状腺障害（集）	20 (52.6)	1 (2.6)	3 (60.0)	0	17 (51.5)	1 (3.0)	0	0
甲状腺機能低下症	18 (47.4)	0	3 (60.0)	0	15 (45.5)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (2.6)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0
甲状腺炎	1 (2.6)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0
免疫関連の肝炎（集）	2 (5.3)	2 (5.3)	0	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0	0
肝機能異常	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0
肝障害	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0
免疫関連の発疹（集）	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (3.0)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.6)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0
薬疹	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0
発疹	1 (2.6)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0
免疫関連の大腸炎（集）	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0
下痢	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0
免疫関連の内分泌障害：副腎機能不全（集）	1 (2.6)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0
副腎機能不全	1 (2.6)	0	0	0	1 (3.0)	0	0	0

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.
Subjects reporting multiple preferred terms within the same cluster are counted only once within each cluster.
For subjects reporting more than one AE within a cluster or 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: 13NOV2018 (17:15) Source Data: ADAEI Output File: ./ctd6_rcc_scs/B999RCC_SCSISS/adaei_s001ab Date of Generation: 14NOV2018 (11:02)
Table 14.3.1.7.3.1.2.j is for Pfizer internal use.

2.1.5.3. カテゴリー別の免疫関連の有害事象

2.1.5.3.1. 免疫関連の肺臓炎

併合 aRCC 集団では，免疫関連の肺臓炎（集）の可能性ありと判定された有害事象が 8 例（1.6%）に認められた（SCS Table 14.3.3.3.1.1.1）。このうち 3 例（0.6%）に免疫関連の肺臓炎（集）に分類された事象が認められた（Table 34）。

- 免疫関連の肺臓炎（集）のうち，重篤，グレード 3 以上またはいずれかの治験薬の投与中止に至った irAE は認められなかった。
- MedDRA PT では肺臓炎のみ報告された。

Table 34. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED PNEUMONITIS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with irAEs	3 (0.6)	0	3 (0.7)	0
肺臓炎	3 (0.6)	0	3 (0.7)	0
Subjects with irAEs (maximum severity)				
Grade 1	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
Grade 2	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
Grade ≥3	0	0	0	0
Subjects with irAEs leading to discontinuation	0	0	0	0
Subjects with serious irAEs	0	0	0	0

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
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: ADAEI Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei_s003g Date of Generation: 25SEP2018 (23:44)
Table 14.3.1.7.3.1.4.7 is for Pfizer internal use.

免疫関連の肺臓炎（集）の初回発現までの期間および治療の要約を Table 35 に示した。

- 併合 aRCC 集団では，免疫関連の肺臓炎（集）の初回発現までの期間の中央値は 15.9 週（範囲：11.9～37.3 週）であった。
- 免疫関連の肺臓炎（集）が認められた 3 例全例はいずれも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 100.0 日（範囲：21.0～678.0 日）であった。副腎皮質ホルモンに加えて，他の免疫抑制薬の投与を受けた患者はいなかった。

Table 35. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED PNEUMONITIS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
Subjects with irAEs, n (%) [1]	3 (0.6)	0	3 (0.7)	0
Time to first onset of any grade irAE (weeks) [2]				
n [3]	3	0	3	0
Median (min, max)	15.9 (11.9, 37.3)	NA	15.9 (11.9, 37.3)	NA
Time to first onset of Grade ≥3 irAE (weeks) [2]				
n [3]	0	0	0	0
Median (min, max)	NA	NA	NA	NA
Subjects with corticosteroids for systemic use, n (%) [4], [5]	3 (100.0)	0	3 (100.0)	0
<40 mg total daily Prednisolone dose equivalent	0	0	0	0
≥40 mg total daily Prednisolone dose equivalent (high dose)	3 (100.0)	0	3 (100.0)	0
Duration of high dose corticosteroid therapy (days)				
n [6]	3	0	3	0
Median (min, max)	100.0 (21.0, 678.0)	NA	100.0 (21.0, 678.0)	NA
Immune suppressants (excluding corticosteroids), n (%) [5]	0	0	0	0

Table 35. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED PNEUMONITIS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)

NA = not applicable
[1] The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
[2] Time to first onset of irAE (weeks) = (earliest irAE onset date - date of first dose of study treatment+1)/7.
[3] n is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[4] Corticosteroids received at the time of the onset of the event were not necessarily used to treat the event.
[5] The denominator to calculate percentages is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[6] n is the number of subjects who have received high dose corticosteroid therapy. Duration of high-dose corticosteroid therapy might describe >1 episode per subject.
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 28SEP2018 (01:49) Source Data: ADAEI2A Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei2a_s001ae Date of Generation: 28SEP2018 (23:01)
Table 14.3.3.3.1.1.3.5 is for Pfizer internal use.

併合 aRCC 集団では，免疫関連の肺臓炎（集）は，3 例中 2 例（66.7%）がデータカットオフ時点で回復しており，回復までの期間の中央値は 78.0 日であった（SCS Table 14.3.3.3.1.1.11）。

A4061051 試験のアキシチニブ群では，肺臓炎は報告されなかった（A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.6a）。

EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者では，免疫関連の肺臓炎（集）の事象は報告されなかった（EMR100070-001 CSR Table 15.3.1.18_1R）。

アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）では，患者の 1.2%（21/1738 例）に免疫関連の肺臓炎（集）が報告され，グレード 3，4 および 5 はそれぞれ 5 例（0.3%），1 例（0.1%）および 1 例（0.1%）であった [1]。

2.1.5.3.2. 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＋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（Table 36）。なお，肝酵素上昇はアキシチニブの既知の副作用，肝毒性はスニチニブの既知の副作用である [2]。

併合 aRCC 集団では，免疫関連の肝炎（集）の可能性ありと判定された有害事象が 117 例（23.9%）に認められた（SCS Table 14.3.3.3.1.1.1）。このうち 31 例（6.3%）に免疫関連の肝炎（集）に分類された事象が認められた（Table 36）。

- グレード 3 以上およびグレード 4 の irAE がそれぞれ 21 例（4.3%）および 3 例（0.6%）に報告された。グレード 5 の irAE は報告されなかった。
- MedDRA PT では，ALT 増加［20 例（4.1%）］，AST 増加［15 例（3.1%）］，肝機能異常，肝毒性およびトランスアミナーゼ上昇［各 2 例（0.4%）］，肝炎，免疫性肝炎，肝障害および肝機能検査値上昇［各 1 例（0.2%）］が報告された。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った irAE が 23 例（4.7%）に報告された。
- 重篤な irAE が 10 例（2.0%）に報告された。

Table 36. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED HEPATITIS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with irAEs	31 (6.3)	3 (5.5)	28 (6.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (4.1)	3 (5.5)	17 (3.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (3.1)	2 (3.6)	13 (3.0)	0
肝機能異常	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
肝毒性	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
肝炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
免疫性肝炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
肝障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Subjects with irAEs (maximum severity)				
Grade 1	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
Grade 2	8 (1.6)	1 (1.8)	7 (1.6)	0
Grade 3	18 (3.7)	2 (3.6)	16 (3.7)	0
Grade 4	3 (0.6)	0	3 (0.7)	0

Table 36. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED HEPATITIS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Grade 5	0	0	0	0
Grade ≥3	21 (4.3)	2 (3.6)	19 (4.4)	0
Subjects with irAEs leading to discontinuation	23 (4.7)	2 (3.6)	21 (4.8)	0
Subjects with serious irAEs	10 (2.0)	2 (3.6)	8 (1.8)	0

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
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: ADAEI Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei_s003e Date of Generation: 25SEP2018 (23:43)
Table 14.3.1.7.3.1.4.5 is for Pfizer internal use.

免疫関連の肝炎（集）の初回発現までの期間および治療の要約を Table 37 に示した。

- 併合 aRCC 集団では，免疫関連の肝炎（集）の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。
- 免疫関連の肝炎（集）が認められた 31 例中 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%）は高用量の投与を受けた。投与期間の中央値は 16.5 日（範囲：1.0～309.0 日）であった。副腎皮質ホルモンに加えて，他の免疫抑制薬の投与を受けた患者はいなかった。また，ミコフェノール酸モフェチルのみの投与を受けたのは 1 例（患者番号：B9991003 11051011）であった（B9991003 CSR Table 16.2.5.2.3.1）。

Table 37. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED HEPATITIS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
Subjects with irAEs, n (%) [1]	31 (6.3)	3 (5.5)	28 (6.5)	0
Time to first onset of any grade irAE (weeks) [2]				
n [3]	31	3	28	0
Median (min, max)	10.1 (2.1, 63.1)	12.1 (6.4, 18.1)	10.1 (2.1, 63.1)	NA
Time to first onset of Grade ≥3 irAE (weeks) [2]				
n [3]	21	2	19	0
Median (min, max)	8.1 (2.1, 52.1)	9.3 (6.4, 12.1)	8.1 (2.1, 52.1)	NA
Subjects with corticosteroids for systemic use, n (%) [4], [5]	30 (96.8)	3 (100.0)	27 (96.4)	0
<40 mg total daily Prednisolone dose equivalent	1 (3.2)	0	1 (3.6)	0
≥40 mg total daily Prednisolone dose equivalent (high dose)	28 (90.3)	3 (100.0)	25 (89.3)	0
Duration of high dose corticosteroid therapy (days)				
n [6]	28	3	25	0
Median (min, max)	16.5 (1.0, 309.0)	35.0 (17.0, 52.0)	15.0 (1.0, 309.0)	NA
Immune suppressants (excluding corticosteroids), n (%) [5]	1 (3.2)	0	1 (3.6)	0

Table 37. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED HEPATITIS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)

NA = not applicable
[1] The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
[2] Time to first onset of irAE (weeks) = (earliest irAE onset date - date of first dose of study treatment+1)/7.
[3] n is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[4] Corticosteroids received at the time of the onset of the event were not necessarily used to treat the event.
[5] The denominator to calculate percentages is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[6] n is the number of subjects who have received high dose corticosteroid therapy. Duration of high-dose corticosteroid therapy might describe >1 episode per subject.
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 28SEP2018 (01:49) Source Data: ADAEI2A Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei2a_s001ac Date of Generation: 28SEP2018 (22:55)
Table 14.3.3.3.1.1.3.3 is for Pfizer internal use.

併合 aRCC 集団では，免疫関連の肝炎（集）は，31 例中 27 例（87.1%）がデータカットオフ時点で回復しており，回復までの期間の中央値は 15.0 日であった（SCS Table 14.3.3.3.1.1.11）。

A4061051 試験のアキシチニブ群でも，肝障害関連の有害事象が 19.0%の患者に報告された。肝障害関連の主な有害事象（発現頻度 5%以上）は，ALT 増加（10.6%）および AST 増加（7.9%）であった（A4061051 Interim CSR Table 14.3.2.4d）。グレード 3 の ALT 増加（3.2%），AST 増加（1.6%），血中アルカリホスターゼ増加（1.1%）および腹水（0.5%）を除き，これらの有害事象の大部分はグレード 2 以下であった（A4061051 Interim CSR Table 14.3.2.4d, Table 14.3.1.2.6a）。なお，肝酵素上昇はアキシチニブの既知の副作用である [2]。

EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者では，免疫関連の肝炎（集）の事象は報告されなかった（EMR100070-001 CSR Table 15.3.1.18_1R）。

アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）では，患者の 0.9%（16/1738 例）に免疫関連の肝炎（集）が報告され，グレード 3 および 5 がそれぞれ 11 例（0.6%）および 2 例（0.1%）であった [1]。

2.1.5.3.3. 免疫関連の大腸炎

併合 aRCC 集団では，免疫関連の大腸炎（集）の可能性ありと判定された有害事象が 309 例（63.2%）に認められた（SCS Table 14.3.3.3.1.1.1）。このうち 13 例（2.7%）に免疫関連の大腸炎（集）に分類された事象が認められた（Table 38）。

- グレード 3 以上の irAE が 9 例 (1.8%) 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。
- MedDRA PT では，下痢［9 例（1.8%）］，大腸炎［5 例（1.0%）］および自己免疫性大腸炎［1 例（0.2%）］が報告された。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った irAE が 2 例（0.4%）に報告された。
- 重篤な irAE が 5 例（1.0%）に報告された。

Table 38. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED COLITIS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with irAEs	13 (2.7)	1 (1.8)	12 (2.8)	0
下痢	9 (1.8)	1 (1.8)	8 (1.8)	0
大腸炎	5 (1.0)	0	5 (1.2)	0
自己免疫性大腸炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Subjects with irAEs (maximum severity)				
Grade 1	0	0	0	0
Grade 2	4 (0.8)	0	4 (0.9)	0
Grade 3	9 (1.8)	1 (1.8)	8 (1.8)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
Grade ≥3	9 (1.8)	1 (1.8)	8 (1.8)	0
Subjects with irAEs leading to discontinuation	2 (0.4)	1 (1.8)	1 (0.2)	0
Subjects with serious irAEs	5 (1.0)	1 (1.8)	4 (0.9)	0

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
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: ADAEI Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei_s003a Date of Generation: 25SEP2018 (23:39)
Table 14.3.1.7.3.1.4.1 is for Pfizer internal use.

免疫関連の大腸炎（集）の初回発現までの期間および治療の要約を Table 39 に示した。

- 併合 aRCC 集団では，免疫関連の大腸炎（集）の初回発現までの期間の中央値は 22.3 週（範囲：2.3～61.0 週）であった。
- 免疫関連の大腸炎（集）が認められた 13 例全例が副腎皮質ホルモンの全身投与を受け，うち 12 例（92.3%）は高用量の投与を受け，投与期間の中央値は 16.0 日（範囲：5.0～141.0 日）であった。なお，1 例（患者番号 : B9991003 12541009）では副腎皮質ホルモンの投与量がプレドニゾロン換算されていなかった（B9991003 CSR Table 16.2.5.2.3.1）。副腎皮質ホルモンに加えて，他の免疫抑制薬の投与を受けた患者はいなかった。

Table 39. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED COLITIS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
Subjects with irAEs, n (%) [1]	13 (2.7)	1 (1.8)	12 (2.8)	0
Time to first onset of any grade irAE (weeks) [2]				
n [3]	13	1	12	0
Median (min, max)	22.3 (2.3, 61.0)	7.3 (7.3, 7.3)	23.7 (2.3, 61.0)	NA
Time to first onset of Grade ≥3 irAE (weeks) [2]				
n [3]	9	1	8	0
Median (min, max)	38.3 (2.3, 61.0)	7.3 (7.3, 7.3)	42.3 (2.3, 61.0)	NA
Subjects with corticosteroids for systemic use, n (%) [4], [5]	13 (100.0)	1 (100.0)	12 (100.0)	0
<40 mg total daily Prednisolone dose equivalent	0	0	0	0
≥40 mg total daily Prednisolone dose equivalent (high dose)	12 (92.3)	1 (100.0)	11 (91.7)	0
Duration of high dose corticosteroid therapy (days)				
n [6]	12	1	11	0
Median (min, max)	16.0 (5.0, 141.0)	19.0 (19.0, 19.0)	16.0 (5.0, 141.0)	NA

Table 39. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED COLITIS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
Immune suppressants (excluding corticosteroids), n (%) [5]	0	0	0	0

NA = not applicable
[1] The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
[2] Time to first onset of irAE (weeks) = (earliest irAE onset date - date of first dose of study treatment+1)/7.
[3] n is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[4] Corticosteroids received at the time of the onset of the event were not necessarily used to treat the event.
[5] The denominator to calculate percentages is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[6] n is the number of subjects who have received high dose corticosteroid therapy. Duration of high-dose corticosteroid therapy might describe >1 episode per subject.
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 28SEP2018 (01:49) Source Data: ADAEI2A Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei2a_s001aa Date of Generation: 28SEP2018 (22:29)
Table 14.3.3.3.1.1.3.1 is for Pfizer internal use.

併合 aRCC 集団では，免疫関連の大腸炎（集）は，13 例中 10 例（76.9%）がデータカットオフ時点で回復しており，回復までの期間の中央値は 11.5 日であった（SCS Table 14.3.3.3.1.1.11）。

A4061051 試験のアキシチニブ群は，主な有害事象は下痢（49.7%）であり，グレード 3 は 9.0%であった（A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.6a）。下痢は，アキシチニブの既知の副作用である [2]。

EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者では，2 例（3.2%）に免疫関連の大腸炎（集）が認められ，その内訳はグレード 2 の下痢 1 例およびグレード 3 の大腸炎 1 例（共に 1.6%）であった（EMR100070-001 CSR Table 15.3.1.18_1R）。

アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）では，患者の 1.5%（26/1738 例）に免疫関連の大腸炎（集）が報告され，うち 7 例（0.4%）はグレード 3 であった [1]。

2.1.5.3.4. 免疫関連の内分泌障害

2.1.5.3.4.1. 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＋アキシチニブ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，グレード 3 はそれぞれ 0.2%および 0.4%（Table 40）であった [1]。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 [2]。

併合aRCC集団では，免疫関連の甲状腺障害（集）の可能性ありと判定された有害事象が168例（34.4%）に認められた（SCS Table 14.3.3.3.1.1.1）。このうち121例（24.7%）に免疫関連の甲状腺障害（集）のirAEに分類された事象が認められた（Table 40）。

- グレード3以上のirAEが2例（0.4%）に報告され，グレード4または5のirAEは認められなかった。
- MedDRA PTには，甲状腺機能低下症［103例（21.1%）］，甲状腺機能亢進症［16例（3.3%）］，血中TSH増加［12例（2.5%）］，甲状腺炎［5例（1.0%）］，自己免疫性甲状腺炎［2例（0.4%）］および血中TSH減少［1例（0.2%）］が報告された。
- いずれかの治験薬の投与中止に至ったirAEが1例（0.2%）に報告された。
- 重篤なirAEが2例（0.4%）に報告された。

B9991003試験では，甲状腺機能亢進症のirAEが認められた13例中9例（患者番号：10161003, 10881001, 10881002，11051001，11051003，11051011，11691003，11881019，12331002）で，その後甲状腺機能低下症のirAEが発現した（B9991003 CSR Table 16.2.7.8）。

B9991002試験では，甲状腺機能亢進症のirAEが認められた3例全例（患者番号：10081001, 10111001, 10011005）で，その後甲状腺機能低下症のirAEが発現した（B9991002 CSR Table 16.2.7.8）。

スニチニブ群では，免疫関連の甲状腺障害（集）の可能性ありと判定された有害事象が86例（19.6%）に認められた（SCS Table 14.3.3.3.1.1.1）。このうち18例（4.1%）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た（Table 40）。

- グレード3以上のirAEが1例（0.2%）に報告され，グレード4または5のirAEは認められなかった。
- MedDRA PTでは，甲状腺機能低下症［17例（3.9%）］および甲状腺機能亢進症［1例（0.2%）］が報告された。
- 重篤またはいずれかの治験薬の投与中止に至った免疫関連の甲状腺障害（集）は認められなかった。
- 甲状腺機能低下症および甲状腺機能亢進症は，アキシチニブおよびスニチニブの既知の副作用である[2]。

Table 40. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED ENDOCRINOPATHIES: THYROID DISORDERS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with irAEs	121 (24.7)	14 (25.5)	107 (24.7)	18 (4.1)
甲状腺機能低下症	103 (21.1)	13 (23.6)	90 (20.7)	17 (3.9)
甲状腺機能亢進症	16 (3.3)	3 (5.5)	13 (3.0)	1 (0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	12 (2.5)	1 (1.8)	11 (2.5)	0
甲状腺炎	5 (1.0)	0	5 (1.2)	0
自己免疫性甲状腺炎	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Subjects with irAEs (maximum severity)				
Grade 1	24 (4.9)	0	24 (5.5)	7 (1.6)
Grade 2	95 (19.4)	14 (25.5)	81 (18.7)	10 (2.3)
Grade 3	2 (0.4)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
Grade ≥3	2 (0.4)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
Subjects with irAEs leading to discontinuation	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Subjects with serious irAEs	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
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: ADAEI Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei_s003c Date of Generation: 25SEP2018 (23:41)
Table 14.3.1.7.3.1.4.3 is for Pfizer internal use.

免疫関連の甲状腺障害（集）の初回発現までの期間および治療の要約を Table 41 に示した。

併合 aRCC 集団：

- 免疫関連の甲状腺障害（集）の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。
- 免疫関連の甲状腺障害（集）が認められた 121 例中 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。irAE に対する処置として副腎皮質ホルモンまたは他の免疫抑制薬の投与を受けた患者はいなかった。

スニチニブ群：

- 免疫関連の甲状腺障害（集）の初回発現までの期間の中央値は 13.1 週（範囲：1.9～36.1 週）であった。
- 免疫関連の甲状腺障害（集）が認められた 18 例中 17 例（94.4%）は甲状腺製剤の投与を受け，うち 1 例（5.6%）は抗甲状腺製剤の投与を受けた。irAE に対する処置として副腎皮質ホルモンまたは他の免疫抑制薬の投与を受けた患者はいなかった。

免疫関連の甲状腺障害（集）に対する治療の要約を SCS Table 14.3.3.3.1.1.7 に示した。

Table 41. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED THYROID DISORDERS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
Subjects with irAEs, n (%) [1]	121 (24.7)	14 (25.5)	107 (24.7)	18 (4.1)
Time to first onset of any grade irAE (weeks) [2]				
n [3]	121	14	107	18
Median (min, max)	12.3 (3.6, 84.1)	9.6 (5.9, 48.1)	12.3 (3.6, 84.1)	13.1 (1.9, 36.1)
Time to first onset of Grade ≥3 irAE (weeks) [2]				
n [3]	2	0	2	1

Table 41. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED THYROID DISORDERS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
Median (min, max)	18.3 (8.4, 28.1)	NA	18.3 (8.4, 28.1)	15.1 (15.1, 15.1)
Subjects with irAE of thyroid disorders for which thyroid preparations were administered, n (%) [4]	120 (99.2)	14 (100.0)	106 (99.1)	17 (94.4)
Subjects with irAE of thyroid disorders for which antithyroid preparations were administered, n (%) [4]	5 (4.1)	0	5 (4.7)	1 (5.6)
Subjects with corticosteroids for systemic use, n (%) [4], [5]	0	0	0	0
<40 mg total daily Prednisolone dose equivalent	0	0	0	0
≥40 mg total daily Prednisolone dose equivalent (high dose)	0	0	0	0
Duration of high dose corticosteroid therapy (days)				
n [6]	0	0	0	0
Median (min, max)	NA	NA	NA	NA
Immune suppressants (excluding corticosteroids), n (%) [4]	0	0	0	0

NA = not applicable
[1] The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
[2] Time to first onset of irAE (weeks) = (earliest irAE onset date - date of first dose of study treatment+1)/7.
[3] n is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[4] The denominator to calculate percentages is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[5] Corticosteroids received at the time of the onset of the event were not necessarily used to treat the event.
[6] n is the number of subjects who have received high dose corticosteroid therapy. Duration of high-dose corticosteroid therapy might describe >1 episode per subject.
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 28SEP2018 (01:49) Source Data: ADAEI2A Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei2a_s001bb Date of Generation: 29SEP2018 (23:33)
Table 14.3.3.3.1.1.5 is for Pfizer internal use.

併合 aRCC 集団では，免疫関連の甲状腺障害（集）は，121 例中 15 例（12.4%）がデータカットオフ時点で回復していた（SCS Table 14.3.3.3.1.1.11）。

スニチニブ群では，免疫関連の甲状腺障害（集）は，18 例中 3 例（16.7%）がデータカットオフ時点で回復していた（SCS Table 14.3.3.3.1.1.11）。

A4061051 試験のアキシチニブ群でも甲状腺障害が報告され，その内訳は甲状腺機能低下症が 39 例（20.6%），血中 TSH 増加が 16 例（8.5%），甲状腺機能亢進症が 6 例（3.2%），続発性甲状腺機能低下症が 2 例（1.1%）および血中 TSH 減少が 1 例（0.5%）であった（A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.6a）。重症度は，グレード 3 の血中 TSH 増加 2 例（1.1%）および続発性甲状腺機能低下症 1 例（0.5%）を除き，すべてグレード 2 以下であった（A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.6a）。甲状腺機能低下症および甲状腺機能亢進症は，アキシチニブの既知の副作用である [2]。

EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者では，10 例（16.1%）に免疫関連の甲状腺障害（集）が認められ，その内訳は甲状腺機能低下症が 7 例（11.3%），甲状腺機能亢進症が 3 例（4.8%）および血中 TSH 増加が 2 例（3.2%）であった。重症度はすべてグレード 1 または 2 であった（EMR100070-001 CSR Table 15.3.1.18_1R）。

アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）では，患者の 6%（98/1738 例）に免疫関連の甲状腺障害（集）が報告され，うち 3 例（0.2%）にグレード 3 の irAE が認められた。この内訳は，甲状腺機能低下症が 90 例（5%），甲状腺機能亢進症が 7 例（0.4%）および甲状腺炎が 4 例（0.2%）であった [1]。

2.1.5.3.4.2. 免疫関連の副腎機能不全

併合 aRCC 集団では，免疫関連の副腎機能不全（集）の可能性ありと判定された有害事象が 14 例（2.9%）に認められた（SCS Table 14.3.3.3.1.1.1）。このうち 9 例（1.8%）に免疫関連の副腎機能不全（集）に分類された事象が認められた（Table 42）。

- グレード 3 以上の irAE が 2 例（0.4%）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。
- MedDRA PT では，副腎機能不全のみ報告された。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った irAE は報告されなかった。
- 重篤な irAE が 4 例（0.8%）に報告された。

Table 42. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED ENDOCRINOPATHIES: ADRENAL INSUFFICIENCY - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with irAEs	9 (1.8)	1 (1.8)	8 (1.8)	0
副腎機能不全	9 (1.8)	1 (1.8)	8 (1.8)	0
Subjects with irAEs (maximum severity)				
Grade 1	0	0	0	0
Grade 2	7 (1.4)	1 (1.8)	6 (1.4)	0
Grade 3	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
Grade ≥3	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
Subjects with irAEs leading to discontinuation	0	0	0	0
Subjects with serious irAEs	4 (0.8)	1 (1.8)	3 (0.7)	0

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
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: ADAEI Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei_s003b Date of Generation: 25SEP2018 (23:40)
Table 14.3.1.7.3.1.4.2 is for Pfizer internal use.

免疫関連の副腎機能不全（集）の初回発現までの期間および治療の要約を Table 43 に示した。

- 併合 aRCC 集団では，免疫関連の副腎機能不全（集）の初回発現までの期間の中央値は 24.1 週（範囲：3.6～38.0 週）であった。
- 免疫関連の副腎機能不全（集）が認められた 9 例中 8 例（88.9%）が副腎皮質ホルモンの全身投与を受け，うち 2 例（22.2%）は高用量の投与を受け，投与期間の中央値は 8.0 日（範囲：5.0～11.0 日）であった。また，6 例（66.7%）が低用量の投与を受けた。副腎皮質ホルモンに加えて，他の免疫抑制薬の投与を受けた患者はいなかった。

Table 43. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED ENDOCRINOPATHIES: ADRENAL INSUFFICIENCY - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
Subjects with irAEs, n (%) [1]	9 (1.8)	1 (1.8)	8 (1.8)	0
Time to first onset of any grade irAE (weeks) [2]				
n [3]	9	1	8	0
Median (min, max)	24.1 (3.6, 38.0)	27.1 (27.1, 27.1)	19.8 (3.6, 38.0)	NA
Time to first onset of Grade ≥3 irAE (weeks) [2]				
n [3]	2	0	2	0
Median (min, max)	35.2 (24.1, 46.3)	NA	35.2 (24.1, 46.3)	NA
Subjects with corticosteroids for systemic use, n (%) [4], [5]	8 (88.9)	1 (100.0)	7 (87.5)	0
<40 mg total daily Prednisolone dose equivalent	6 (66.7)	0	6 (75.0)	0
≥40 mg total daily Prednisolone dose equivalent (high dose)	2 (22.2)	1 (100.0)	1 (12.5)	0
Duration of high dose corticosteroid therapy (days)				
n [6]	2	1	1	0
Median (min, max)	8.0 (5.0, 11.0)	5.0 (5.0, 5.0)	11.0 (11.0, 11.0)	NA
Immune suppressants (excluding corticosteroids), n (%) [5]	0	0	0	0

Table 43. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED ENDOCRINOPATHIES: ADRENAL INSUFFICIENCY - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)

NA = not applicable
[1] The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
[2] Time to first onset of irAE (weeks) = (earliest irAE onset date - date of first dose of study treatment+1)/7.
[3] n is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[4] Corticosteroids received at the time of the onset of the event were not necessarily used to treat the event.
[5] The denominator to calculate percentages is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[6] n is the number of subjects who have received high dose corticosteroid therapy. Duration of high-dose corticosteroid therapy might describe >1 episode per subject.
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 28SEP2018 (01:49) Source Data: ADAEI2A Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei2a_s001ab Date of Generation: 28SEP2018 (22:49)
Table 14.3.3.3.1.1.3.2 is for Pfizer internal use.

併合 aRCC 集団では，免疫関連の副腎機能不全（集）は，9 例中 4 例（44.4%）がデータカットオフ時点で回復しており，回復までの期間の中央値は 84.0 日であった（SCS Table 14.3.3.3.1.1.11）。

A4061051 試験のアキシチニブ群では，1 例にグレード 2 の免疫関連の副腎機能不全が認められた（A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.6a）。

EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者では，副腎機能不全の事象は報告されなかった（EMR100070-001 CSR Table 15.3.1.18_1R）。

アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）では，患者の 0.5%（8/1738 例）に免疫関連の副腎機能不全（集）が報告され，うち 1 例（0.1%）にグレード 3 の事象が認められた [1]。

2.1.5.3.4.3. 免疫関連の 1 型糖尿病

併合 aRCC 集団では，免疫関連の 1 型糖尿病（集）の可能性ありと判定された有害事象が 26 例（5.3%）に認められた（SCS Table 14.3.3.3.1.1.1）。このうち 5 例（1.0%）に免疫関連の 1 型糖尿病（集）に分類された事象が認められた（Table 44）。

- グレード 3 以上の irAE が 1 例（0.2%）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。
- MedDRA PT では，糖尿病，高血糖［各 2 例（0.4%）］および 1 型糖尿病［1 例（0.2%）］が報告された。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った irAE が 1 例（0.2%）に報告された。

- 重篤な irAE が 1 例（0.2%）に報告された。

Table 44. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED ENDOCRINOPATHIES: TYPE 1 DIABETES MELLITUS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with irAEs	5 (1.0)	0	5 (1.2)	0
糖尿病	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
高血糖	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
1型糖尿病	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Subjects with irAEs (maximum severity)				
Grade 1	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Grade 2	3 (0.6)	0	3 (0.7)	0
Grade 3	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
Grade ≥3	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Subjects with irAEs leading to discontinuation	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Subjects with serious irAEs	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
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: ADAEI Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei_s003d Date of Generation: 25SEP2018 (23:42)
Table 14.3.1.7.3.1.4.4 is for Pfizer internal use.

免疫関連の 1 型糖尿病（集）の初回発現までの期間および治療の要約を Table 45 に示した。

- 併合 aRCC 集団では，免疫関連の 1 型糖尿病（集）の初回発現までの期間の中央値は 8.1 週（範囲：4.6～31.9 週）であった。

- 免疫関連の 1 型糖尿病（集）が認められた 5 例全例がインスリンの投与を受けた。免疫関連の 1 型糖尿病の irAE に対する処置として，副腎皮質ホルモンまたは他の免疫抑制薬の投与を受けた患者はいなかった。

免疫関連の 1 型糖尿病（集）に対する治療の要約を SCS Table 14.3.3.3.1.1.7 に示した。

Table 45. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED DIABETES MELLITUS TYPE I - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
Subjects with irAEs, n (%) [1]	5 (1.0)	0	5 (1.2)	0
Time to first onset of any grade irAE (weeks) [2]				
n [3]	5	0	5	0
Median (min, max)	8.1 (4.6, 31.9)	NA	8.1 (4.6, 31.9)	NA
Time to first onset of Grade ≥3 irAE (weeks) [2]				
n [3]	1	0	1	0
Median (min, max)	22.1 (22.1, 22.1)	NA	22.1 (22.1, 22.1)	NA
Subjects with irAE of diabetes mellitus type I for which insulin was administered, n (%) [4]	5 (100.0)	0	5 (100.0)	0
Subjects with corticosteroids for systemic use, n (%) [4], [5]	0	0	0	0
<40 mg total daily Prednisolone dose equivalent	0	0	0	0
≥40 mg total daily Prednisolone dose equivalent (high dose)	0	0	0	0
Duration of high dose corticosteroid therapy (days)				
n [6]	0	0	0	0
Median (min, max)	NA	NA	NA	NA

Table 45. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED DIABETES MELLITUS TYPE I - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
Immune suppressants (excluding corticosteroids), n (%) [4]	0	0	0	0

NA = not applicable
[1] The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
[2] Time to first onset of irAE (weeks) = (earliest irAE onset date - date of first dose of study treatment+1)/7.
[3] n is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[4] The denominator to calculate percentages is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[5] Corticosteroids received at the time of the onset of the event were not necessarily used to treat the event.
[6] n is the number of subjects who have received high dose corticosteroid therapy. Duration of high-dose corticosteroid therapy might describe >1 episode per subject.
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 28SEP2018 (01:49) Source Data: ADAEI2A Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei2a_s001bc Date of Generation: 29SEP2018 (23:36)
Table 14.3.3.3.1.1.6 is for Pfizer internal use.

併合 aRCC 集団では，免疫関連の 1 型糖尿病（集）は，5 例全例がデータカットオフ時点で持続していた（SCS Table 14.3.3.3.1.1.11）。

A4061051 試験のアキシチニブ群では，免疫関連の 1 型糖尿病は報告されなかった（A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.6a）。

EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者では，免疫関連の 1 型糖尿病（集）は報告されなかった（EMR100070-001 CSR Table 15.3.1.18_1R）。

アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）では，患者の 0.1%（2/1738 例）に免疫関連の 1 型糖尿病（集）が報告され，そのうち 2 件はグレード 3 であった [1]。

2.1.5.3.4.4. 免疫関連の下垂体機能不全

併合 aRCC 集団では，免疫関連の下垂体機能不全（集）の可能性ありと判定された有害事象が 1 例（0.2%）に認められ，irAE に分類された（SCS Table 14.3.3.3.1.1.1）。

- 本事象は，グレード 2 の非重篤な下垂体炎であり，いずれの治験薬も投与中止には至らなかった（SCS Table 14.3.1.7.3.1.4.11）。

- 低用量の副腎皮質ホルモンの全身投与を受け，初回発現までの期間の中央値は，24.1 週であった（SCS Table 14.3.3.3.1.1.3.8）。
- 本 irAE はデータカットオフ時点で持続していた（SCS Table 14.3.3.3.1.1.11）。

A4061051 試験のアキシチニブ群では，免疫関連の下垂体機能不全は報告されなかった（A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.6a）。

EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者では，免疫関連の下垂体機能不全（集）が報告された患者はいなかった（EMR100070-001 CSR Table 15.3.1.18_1R）。

アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）では，患者の 0.1%（1/1738）にグレード 2 の免疫関連の下垂体機能不全(集)が報告された(既承認医薬品資料 M5.3.5.3 90-Day Safety Update Table 12.7.1.14.6.4）。

2.1.5.3.5. 免疫関連の腎炎および腎機能障害

併合 aRCC 集団では，免疫関連の腎炎および腎機能障害（集）の可能性ありと判定された有害事象が 18 例（3.7%）に認められた（SCS Table 14.3.3.3.1.1.1）。このうち 2 例（0.4%）に免疫関連の腎炎および腎機能障害（集）に分類された事象が認められた（Table 46）。

- グレード 3 以上の irAE が 2 例 (0.4%) 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。
- MedDRA PT では，急性腎障害のみが報告された。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った irAE は報告されなかった。
- 重篤な irAE が 2 例（0.4%）に報告された。

Table 46. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with irAEs	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
急性腎障害	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
Subjects with irAEs (maximum severity)				
Grade 1	0	0	0	0

Table 46. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Grade 2	0	0	0	0
Grade 3	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
Grade ≥3	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
Subjects with irAEs leading to discontinuation	0	0	0	0
Subjects with serious irAEs	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
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: ADAEI Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei_s003f Date of Generation: 25SEP2018 (23:44)
Table 14.3.1.7.3.1.4.6 is for Pfizer internal use.

免疫関連の腎炎および腎機能障害(集)の初回発現までの期間および治療の要約を Table 47 に示した。

- 併合 aRCC 集団では，免疫関連の腎炎および腎機能障害（集）の初回発現までの期間の中央値は 5.4 週（範囲：2.9～7.9 週）であった。
- 免疫関連の腎炎および腎機能障害（集）が認められた 2 例全例はいずれも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 8.0 日（範囲：3.0～13.0 日）であった。副腎皮質ホルモンに加えて，他の免疫抑制薬は投与されなかった。

Table 47. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
Subjects with irAEs, n (%) [1]	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
Time to first onset of any grade irAE (weeks) [2]				
n [3]	2	0	2	0
Median (min, max)	5.4 (2.9, 7.9)	NA	5.4 (2.9, 7.9)	NA
Time to first onset of Grade ≥3 irAE (weeks) [2]				
n [3]	2	0	2	0
Median (min, max)	5.4 (2.9, 7.9)	NA	5.4 (2.9, 7.9)	NA
Subjects with corticosteroids for systemic use, n (%) [4], [5]	2 (100.0)	0	2 (100.0)	0
<40 mg total daily Prednisolone dose equivalent	0	0	0	0
≥40 mg total daily Prednisolone dose equivalent (high dose)	2 (100.0)	0	2 (100.0)	0
Duration of high dose corticosteroid therapy (days)				
n [6]	2	0	2	0
Median (min, max)	8.0 (3.0, 13.0)	NA	8.0 (3.0, 13.0)	NA
Immune suppressants (excluding corticosteroids), n (%) [5]	0	0	0	0

Table 47. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED NEPHRITIS AND RENAL DYSFUNCTION - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)

NA = not applicable
[1] The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
[2] Time to first onset of irAE (weeks) = (earliest irAE onset date - date of first dose of study treatment+1)/7.
[3] n is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[4] Corticosteroids received at the time of the onset of the event were not necessarily used to treat the event.
[5] The denominator to calculate percentages is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[6] n is the number of subjects who have received high dose corticosteroid therapy. Duration of high-dose corticosteroid therapy might describe >1 episode per subject.
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 28SEP2018 (01:49) Source Data: ADAEI2A Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei2a_s001ad Date of Generation: 28SEP2018 (22:58)
Table 14.3.3.3.1.1.3.4 is for Pfizer internal use.

併合 aRCC 集団では, 免疫関連の腎炎および腎機能障害(集)は, データカットオフ時点で 1 例(50.0%)が回復しており, 1 例 (50.0%) が持続していた。回復までの期間の中央値は 9.0 日であった (SCS Table 14.3.3.3.1.1.11）。

A4061051 試験のアキシチニブ群では，腎炎は報告されなかった。蛋白尿は 22 例（11.6%）に報告され，グレード 1, 2, 3 および 4 がそれぞれ 6 例（3.2%），11 例（5.8%），3 例（1.6%）および 2 例（1.1%）であった。また，グレード 2 の腎前性腎不全が 1 例 (0.5%) に報告された（A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.6a）。

EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者では，免疫関連の腎炎および腎機能障害（集）であるグレード 2 の腎炎が 1 例（1.6%）に報告された（EMR100070-001 CSR Table 15.3.1.18_1R）。

アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）では，患者の 0.1%（1/1738 例）にグレード 2 の免疫関連の腎炎および腎機能障害（集）が報告された（既承認医薬品資料 M5.3.5.3 90-Day Safety Update Table 12.7.1.14.5）。

2.1.5.3.6. 免疫関連の発疹

併合 aRCC 集団では，免疫関連の発疹（集）の可能性ありと判定された有害事象が 187 例（38.2%）に認められた（SCS Table 14.3.3.3.1.1.1）。このうち 32 例（6.5%）に免疫関連の発疹（集）に分類された事象が認められた（Table 48）。

- グレード 3 以上の irAE が 4 例 (0.8%) 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。

- MedDRA PT では，発疹［12 例（2.5%）］，そう痒症［8 例（1.6%）］，全身性そう痒症および斑状丘疹状皮疹［各 4 例（0.8%）］，ざ瘡様皮膚炎およびそう痒性皮疹［各 2 例（0.4%）］，薬疹，全身性皮疹，斑状皮疹，丘疹性皮疹および膿疱性皮疹［各 1 例（0.2%）］が報告された。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った irAE が 1 例（0.2%）に報告された。
- 重篤な irAE が 1 例（0.2%）に報告された。

スニチニブ群では，免疫関連の発疹（集）の可能性ありと判定された有害事象が 103 例（23.5%）に認められた（SCS Table 14.3.3.3.1.1.1）。このうち 6 例（1.4%）に免疫関連の発疹（集）に分類された事象が認められた（Table 48）。

- 重篤，グレード 3 以上またはいずれかの治験薬の投与中止に至った免疫関連の発疹（集）は認められなかった。
- MedDRA PT では，発疹，そう痒性皮疹および紅斑［各 2 例（0.5%）］，そう痒症［1 例（0.2%）］が報告された。

Table 48. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED RASH - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with irAEs	32 (6.5)	8 (14.5)	24 (5.5)	6 (1.4)
発疹	12 (2.5)	3 (5.5)	9 (2.1)	2 (0.5)
そう痒症	8 (1.6)	0	8 (1.8)	1 (0.2)
全身性そう痒症	4 (0.8)	1 (1.8)	3 (0.7)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (0.8)	0	4 (0.9)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (0.4)	2 (3.6)	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.4)	0	2 (0.5)	2 (0.5)
薬疹	1 (0.2)	1 (1.8)	0	0
全身性皮疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
斑状皮疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
丘疹性皮疹	1 (0.2)	1 (1.8)	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.2)	1 (1.8)	0	0
紅斑	0	0	0	2 (0.5)

Table 48. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: IMMUNE-RELATED RASH - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with irAEs (maximum severity)				
Grade 1	20 (4.1)	3 (5.5)	17 (3.9)	3 (0.7)
Grade 2	8 (1.6)	3 (5.5)	5 (1.2)	3 (0.7)
Grade 3	4 (0.8)	2 (3.6)	2 (0.5)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
Grade ≥3	4 (0.8)	2 (3.6)	2 (0.5)	0
Subjects with irAEs leading to discontinuation	1 (0.2)	1 (1.8)	0	0
Subjects with serious irAEs	1 (0.2)	1 (1.8)	0	0

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
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: ADAEI Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei_s003h Date of Generation: 25SEP2018 (23:45)
Table 14.3.1.7.3.1.4.8 is for Pfizer internal use.

免疫関連の発疹（集）の初回発現までの期間および治療の要約を Table 49 に示した。

併合 aRCC 集団：

- 免疫関連の発疹（集）の初回発現までの期間の中央値は 8.1 週（範囲：0.3～70.3 週）であった。
- 免疫関連の発疹（集）が認められた 32 例中 6 例（18.8%）は副腎皮質ホルモンの全身投与を受け，うち 4 例（12.5%）は高用量，1 例（3.1%）は低用量の投与を受けた。その他 1 例（患者番号：B9991002 10071001）は投与量不明であった（B9991002 CSR Table 16.2.5.2.3.1）。高用量の副腎皮質ホルモンの投与期間の中央値は 17.0 日（範囲：8.0～71.0 日）であった。さらに，27 例は外用副腎皮質ホルモンによる治療を受けた。副腎皮質ホルモンに加えて，他の免疫抑制薬の投与を受けた患者はいなかった。

スニチニブ群：

- 免疫関連の発疹（集）の初回発現までの期間の中央値は 7.5 週（範囲：1.9～48.4 週）であった。
- 免疫関連の発疹（集）が認められた 6 例中 1 例（16.7%）が，低用量の副腎皮質ホルモンの全身投与を受け，さらに 6 例全例で外用副腎皮質ホルモンによる治療を受けた。副腎皮質ホルモンに加えて，他の免疫抑制薬の投与を受けた患者はいなかった。

免疫関連の発疹（集）に対する治療の要約を SCS Table 14.3.3.3.1.1.7 に示した。

Table 49. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED RASH - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
Subjects with irAEs, n (%) [1]	32 (6.5)	8 (14.5)	24 (5.5)	6 (1.4)
Time to first onset of any grade irAE (weeks) [2]				
n [3]	32	8	24	6
Median (min, max)	8.1 (0.3, 70.3)	12.4 (3.4, 64.0)	7.1 (0.3, 70.3)	7.5 (1.9, 48.4)
Time to first onset of Grade ≥3 irAE (weeks) [2]				
n [3]	4	2	2	0
Median (min, max)	7.4 (5.9, 46.3)	26.5 (6.7, 46.3)	7.0 (5.9, 8.1)	NA
Subjects with irAE of rash for which topical corticosteroids were administered, n (%) [4]	27 (84.4)	6 (75.0)	21 (87.5)	6 (100.0)
Subjects with corticosteroids for systemic use, n (%) [4], [5]	6 (18.8)	2 (25.0)	4 (16.7)	1 (16.7)
<40 mg total daily Prednisolone dose equivalent	1 (3.1)	0	1 (4.2)	1 (16.7)
≥40 mg total daily Prednisolone dose equivalent (high dose)	4 (12.5)	1 (12.5)	3 (12.5)	0
Duration of high dose corticosteroid therapy (days)				
n [6]	4	1	3	0

Table 49. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IMMUNE-RELATED RASH - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
Median (min, max)	17.0 (8.0, 71.0)	71.0 (71.0, 71.0)	8.0 (8.0, 26.0)	NA
Immune suppressants (excluding corticosteroids), n (%) [4]	0	0	0	0

NA = not applicable
[1] The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
[2] Time to first onset of irAE (weeks) = (earliest irAE onset date - date of first dose of study treatment+1)/7.
[3] n is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[4] The denominator to calculate percentages is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[5] Corticosteroids received at the time of the onset of the event were not necessarily used to treat the event.
[6] n is the number of subjects who have received high dose corticosteroid therapy. Duration of high-dose corticosteroid therapy might describe >1 episode per subject.
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 28SEP2018 (01:49) Source Data: ADAEI2A Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei2a_s001ba Date of Generation: 29SEP2018 (23:30)
Table 14.3.3.3.1.1.4 is for Pfizer internal use.

併合 aRCC 集団では，免疫関連の発疹（集）は，32 例中 22 例（68.8%）がデータカットオフ時点で回復しており，回復までの期間の中央値は 84.0 日であった（SCS Table 14.3.3.3.1.1.11）。

スニチニブ群では，免疫関連の発疹（集）は，6 例中 4 例（66.7%）がデータカットオフ時点で回復しており，回復までの期間の中央値は 31.0 日であった（SCS Table 14.3.3.3.1.1.11）。

A4061051 試験のアキシチニブ群では，発疹（MedDRA PT：発疹，紅斑性皮疹，斑状皮疹，そう痒性皮疹および猩紅熱様発疹）が 22 例（11.6%）に報告され，2 例（1.1%）がグレード 3，その他はすべてグレード 1～2 であった。そう痒症は 7 例（3.7%）に報告され，すべてグレード 2 以下であった（A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.6a）。

EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者では，免疫関連の発疹（集）が 9 例（14.5%）に報告され，グレード 3 の発疹 1 件以外は，すべてグレード 2 以下であった（EMR100070-001 CSR Table 15.3.1.18_1R）。

アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）では，患者の 5.1%（89/1738 例）に免疫関連の発疹（集）が報告され，グレード 3 は 1 例（0.1%）のみであった（既承認医薬品資料 M5.3.5.3 90-Day Safety Update Table 12.7.1.14.1）。

2.1.5.3.7. その他の免疫関連の有害事象

2.1.5.3.7.1. 免疫関連の筋炎

併合 aRCC 集団では，免疫関連の筋炎（集）の可能性ありと判定された有害事象が 18 例（3.7%）に認められた（SCS Table 14.3.3.3.1.1.1）。このうち免疫関連の筋炎（集）に分類された事象はなかった（SCS Table 14.3.3.3.2.6.8）。

A4061051 試験のアキシチニブ群では, 1 例(0.5%)にグレード 2 の筋炎が報告された(A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.6a）。

EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者では, 免疫関連の筋炎 (集) は報告されなかった (EMR100070-001 CSR Table 15.3.1.18_1R）。

アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）では，患者の 0.5%（9/1738 例）に免疫関連の筋炎（集）が報告され，グレード 3 および 4 はそれぞれ 2 例（0.1%）および 3 例（0.2%）であった（既承認医薬品資料 M5.3.5.3 90-Day Safety Update Table 12.7.1.14.7.1）。

2.1.5.3.7.2. 免疫関連の心筋炎

アベルマブ＋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（Table 50）。心筋炎はアベルマブおよびその他のチェックポイント阻害薬の既知の副作用である [1]。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，免疫関連の心筋炎（集）の可能性ありと判定された有害事象が 3 例（0.6%）に認められ（SCS Table 14.3.3.3.1.1.1），3 例全例に免疫関連の心筋炎（集）に分類された事象が認められた（Table 50）。

- 3 例の irAE はいずれも，重篤かつグレード 3 以上であった。1 例（患者番号 : B9991003 10091001）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た。2 例（患者番号 : B9991003 11081005, B9991002 10121005）は，致死的な irAE により両治験薬の投与を中止した（B9991003 CSR Table 14.3.1.3.9, Table 16.2.7.3, Table 16.2.7.8, B9991002 CSR Table 16.2.7.3, Table 16.2.7.8）。

B9991003 試験では，アベルマブ＋アキシチニブの併用投与時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。CCEC は，データカットオフ前に特定された計 58 件（アベルマブ＋アキシチニブ併用群 38 件，スニチニブ群 20 件）の有害事象を盲検下で評価した。評価対象とした有害事象一覧は，B9991003 CSR Table 16.1.13.2 に示した。評価後，CCEC は投与情報に基づき治験薬との因果関係を判定した。なお, CCEC 判定と治験担当医師判定の照合は実施していない。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。

Table 50. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: OTHER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS: MYOCARDITIS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with irAEs	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)	0
心筋炎	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)	0
Subjects with irAEs (maximum severity)				
Grade 1	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0
Grade 3	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	2 (0.4)	1 (1.8)	1 (0.2)	0
Grade ≥3	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)	0
Subjects with irAEs leading to discontinuation	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)	0
Subjects with serious irAEs	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)	0

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
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: ADAEI Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei_s003i Date of Generation: 25SEP2018 (23:46)
Table 14.3.1.7.3.1.4.9 is for Pfizer internal use.

免疫関連の心筋炎（集）の初回発現までの期間および治療の要約を Table 51 に示した。

- 併合 aRCC 集団では，免疫関連の心筋炎（集）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。
- 免疫関連の心筋炎（集）が認められた 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。副腎皮質ホルモンに加えて，他の免疫抑制薬の投与を受けた患者はいなかった。なお，1 例は，心筋炎が劇症化し死亡に至ったため，治療は行われなかった。

Table 51. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of OTHER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS: MYOCARDITIS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
Subjects with irAEs, n (%) [1]	3 (0.6)	1 (1.8)	2 (0.5)	0
Time to first onset of any grade irAE (weeks) [2]				
n [3]	3	1	2	0
Median (min, max)	4.1 (3.9, 4.1)	3.9 (3.9, 3.9)	4.1 (4.1, 4.1)	NA
Time to first onset of Grade ≥3 irAE (weeks) [2]				
n [3]	3	1	2	0
Median (min, max)	4.1 (3.9, 4.1)	3.9 (3.9, 3.9)	4.1 (4.1, 4.1)	NA
Subjects with corticosteroids for systemic use, n (%) [4], [5]	2 (66.7)	0	2 (100.0)	0
<40 mg total daily Prednisolone dose equivalent	0	0	0	0
≥40 mg total daily Prednisolone dose equivalent (high dose)	2 (66.7)	0	2 (100.0)	0
Duration of high dose corticosteroid therapy (days)				
n [6]	2	0	2	0
Median (min, max)	299.0 (13.0, 585.0)	NA	299.0 (13.0, 585.0)	NA
Immune suppressants (excluding corticosteroids), n (%) [5]	0	0	0	0

Table 51. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of OTHER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS: MYOCARDITIS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)

NA = not applicable
[1] The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
[2] Time to first onset of irAE (weeks) = (earliest irAE onset date - date of first dose of study treatment+1)/7.
[3] n is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[4] Corticosteroids received at the time of the onset of the event were not necessarily used to treat the event.
[5] The denominator to calculate percentages is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[6] n is the number of subjects who have received high dose corticosteroid therapy. Duration of high-dose corticosteroid therapy might describe >1 episode per subject.
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 22OCT2018 (03:02) Source Data: ADAEI2A Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei2a_s001af Date of Generation: 22OCT2018 (03:28)
Table 14.3.3.3.1.1.3.6 is for Pfizer internal use.

併合 aRCC 集団では，致死的な免疫関連の心筋炎（集）が 2 例（66.7%）に認められ，うち 1 例（33.3%）はデータカットオフ時点で持続していた（SCS Table 14.3.3.3.1.1.11）。

B9991003 試験および B9991002 試験で認められた免疫関連の心筋炎（集）の叙述は，各試験の CSR の 14.3.3 項に示した。

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（Table 51）。しかし，CCEC により心筋炎である可能性ある事象が 1 例に特定された（B9991003 CSR Table 16.1.13.2）。

A4061051 試験のアキシチニブ群では心筋炎の事象は報告されなかった（A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.6a）。

EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者では，免疫関連の心筋炎（集）の事象は報告されなかった（EMR100070-001 CSR Table 15.3.1.18_1R）。

アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）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。なお，心筋炎は，死亡例も含めて，アベルマブおよびその他のチェックポイント阻害薬の既知の副作用である [1]。

2.1.5.3.7.3. 免疫関連の膵炎

アベルマブ＋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（うち 1 例はデータカットオフ日以降）に報告された。膵炎の致死的な事象は，これまでにアベルマブでは報告されていない有害事象であった。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。リパーゼ増加およびアミラーゼ増加はアキシチニブの既知の副作用，外分泌膵臓疾患（膵炎，リパーゼ増加およびアミラーゼ増加を含む）はアキシチニブの特定されたリスクである [2]。

併合 aRCC 集団では，免疫関連の膵炎（集）の可能性ありと判定された有害事象が 3 例（0.6%）に認められ（SCS Table 14.3.3.3.1.1.1），うち 2 例（0.4%）に免疫関連の膵炎（集）に分類された事象が認められた（Table 52）。

- グレード 3 以上の irAE が 2 例（0.4%）に報告され，グレード 4 および 5 の irAE が各 1 例（0.2%）に報告された。
- MedDRA PT では，自己免疫性膵炎および壊死性膵炎［各 1 例（0.2%）］が報告された。
- 2 例（0.4%）とも，irAE によりいずれかの治験薬の投与中止に至った。

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，致死的な膵炎が 1 例に報告された。当該事象は irAE の基準を満たしていることから，ファイザー社のグローバル安全性データベースの情報に基づき，当該症例の要約を以下に示した。

- 症例 2018280765（患者番号：B9991003 12551006）
  66 歳男性。肝，リンパ節および肺転移を伴う aRCC 患者であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にアベルマブ10 mg/kg 2 週に1 回とアキシチニブ5 mg 1 日2 回の併用投与を開始した。病歴には，メトホルミンで治療中の2 型糖尿病があった。呼吸困難および心機能低下が認められたため，投与開始から299日後*にアキシチニブの用量を3 mg/日に減量した。アベルマブの最終投与は初回投与の385日後*，アキシチニブの最終投与は初回投与の392日後*であった。治験薬の初回投与の395日後*にグレード3 の膵炎が報告され，入院に至った。治験薬の初回投与の395日後*にコンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施し，膵炎の徴候（膵臓コンパートメントおよび膵臓と脾臓の間隙への不均一な浸潤病変の描出）が認められた。同日，リパーゼは6869 IU/L であった。
  治験薬の初回投与の395日後から399日後*まで，メチルプレドニゾロン1 mg/kg が投与され，抗生物質療法を施行した。治験薬の初回投与の399日後*にグレード3 の膵炎は回復し，同日，患者は退院し，副腎皮質ホルモンの漸減が予定された。本事象の発現後，治験薬の投与は再開されなかった。治験薬の初回投与の406日後*に患者は無力症および腹痛のため再入院した。治験薬の初回投与の406日後*に実施したCTスキャンにより，膵臓狭窄を伴う膵炎が明らかになり，このため副腎皮質ホルモンの増量が決定された。副腎皮質ホルモン，抗生物質および免疫グロブリンを投与したが，患者の状態は，膵炎，心膜炎，敗血症性ショックおよび呼吸窮迫により急速に悪化し，低体温，頻脈および心不全がみられた。治験薬の初回投与の425日後*に患者は膵炎により死亡した。剖検は実施されなかった。膵炎の素因に関連する報告はなかった（胆石なし，胆道仙痛の既往歴なし，飲酒歴なし）。ベースラインで臨床的に問題とならない高トリグリセリド血症が認められた。新規転移病変または転移病変の悪化による圧迫の徴候は認められなかった。治験責任医師および治験依頼者のいずれもが本事象をアベルマブと関連ありと判定した。

Table 52. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of irAEs: OTHER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS: PANCREATITIS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with irAEs	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
自己免疫性膵炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
壊死性膵炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Subjects with irAEs (maximum severity)				
Grade 1	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Grade 5	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Grade ≥3	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
Subjects with irAEs leading to discontinuation	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
Subjects with serious irAEs	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
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: ADAEI Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei_s003j Date of Generation: 25SEP2018 (23:47)
Table 14.3.1.7.3.1.4.10 is for Pfizer internal use.

免疫関連の膵炎（集）の初回発現までの期間および治療の要約を Table 53 に示した。

- 免疫関連の膵炎（集）が認められた 2 例はいずれも，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。副腎皮質ホルモンに加えて，他の免疫抑制薬の投与を受けた患者はいなかった。

Table 53. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of OTHER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS: PANCREATITIS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)
Subjects with irAEs, n (%) [1]	2 (0.4)	0	2 (0.5)	0
Time to first onset of any grade irAE (weeks) [2]				
n [3]	2	0	2	0
Median (min, max)	14.0 (11.0, 16.9)	NA	14.0 (11.0, 16.9)	NA
Time to first onset of Grade ≥3 irAE (weeks) [2]				
n [3]	2	0	2	0
Median (min, max)	14.0 (11.0, 16.9)	NA	14.0 (11.0, 16.9)	NA
Subjects with corticosteroids for systemic use, n (%) [4], [5]	2 (100.0)	0	2 (100.0)	0
<40 mg total daily Prednisolone dose equivalent	0	0	0	0
≥40 mg total daily Prednisolone dose equivalent (high dose)	2 (100.0)	0	2 (100.0)	0
Duration of high dose corticosteroid therapy (days)				
n [6]	2	0	2	0
Median (min, max)	36.5 (9.0, 64.0)	NA	36.5 (9.0, 64.0)	NA
Immune suppressants (excluding corticosteroids), n (%) [5]	0	0	0	0

Table 53. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of OTHER IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS: PANCREATITIS - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	B9991003 Sunitinib (N=439)

NA = not applicable
[1] The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
[2] Time to first onset of irAE (weeks) = (earliest irAE onset date - date of first dose of study treatment+1)/7.
[3] n is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[4] Corticosteroids received at the time of the onset of the event were not necessarily used to treat the event.
[5] The denominator to calculate percentages is the number of subjects with at least one irAE in the cluster and treatment group.
[6] n is the number of subjects who have received high dose corticosteroid therapy. Duration of high-dose corticosteroid therapy might describe >1 episode per subject.
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 28SEP2018 (01:49) Source Data: ADAEI2A Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adaei2a_s001ag Date of Generation: 29SEP2018 (23:19)
Table 14.3.3.3.1.1.3.7 is for Pfizer internal use.

併合 aRCC 集団では，免疫関連の膵炎（集）は，2 例中 1 例（50.0%）がデータカットオフ時点で回復しており，回復までの期間の中央値は 63.0 日であった（SCS Table 14.3.3.3.1.1.11）。

スニチニブ群では，4 例に膵炎が報告されたが，いずれも irAE として分類されなかった（B9991003 CSR Table 14.3.1.2.8, Table 14.3.1.4.1）。4 例の膵炎の内訳は，グレード 3 の急性膵炎 1 例（0.2%），グレード 2 の膵炎 2 例（0.5%）およびグレード 3 の膵炎 1 例（0.2%）であった。これらのうち治験薬と関連ありと判定されたのはグレード 2 および 3 の膵炎各 1 例のみであった（B9991003 CSR Table 14.3.1.2.8, Table 14.3.1.2.9）。リパーゼ増加およびアミラーゼ増加はスニチニブの既知の臨床検査値異常である。

A4061051 試験のアキシチニブ群では，膵炎の事象は報告されなかった（A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.6a）。

EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者では，免疫関連の膵炎（集）の事象は報告されなかった（EMR100070-001 CSR Table 15.3.1.18_1R）。

アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）では，免疫関連の膵炎（集）は報告されなかった（既承認医薬品資料 M5.3.5.3 90-Day Safety Update Report In-Text Table 41）。

2.1.5.3.7.4. その他の免疫関連の有害事象

併合 aRCC 集団では，7 例（1.4%）にその他の免疫関連の有害事象（集）と判定された事象が報告された。このうち 1 例（0.2%）に免疫関連の血管炎（集）と判定された事象が報告されたが，免疫関連のぶどう膜炎（集）と判定された事象はなかった（SCS Table 14.3.3.3.1.1.1）。また，その他の免疫

関連の有害事象（集）または免疫関連の血管炎（集）に分類された事象は報告されなかった（SCS Table 14.3.1.7.3.1.1）。

2.1.5.4. 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 患者およびアベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）を対象に，心臓関連の有害事象について検討した。なお，A4061051 試験および EMR100070-001 試験では試験期間中，MUGA／心エコーおよび心臓バイオマーカーについて定期的な測定を行わなかった。また，A4061051 試験では，心電図はベースライン時に測定し，その後は臨床的に必要な場合に測定した。

MedDRA PT および SOC 別の全グレードまたはグレード 3 以上の主な心臓障害（いずれかの投与群で発現頻度 1%以上）を Table 54 に要約した。心臓関連の有害事象はスニチニブ群と比べて併合 aRCC 集団で多く認められたが，グレード 3 以上の発現頻度は同様であった。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 [1]，アキシチニブ単剤投与のプロファイルとおおむね一致していた。

グレード 5 の心臓関連の有害事象は以下のとおりであった。

- 併合 aRCC 集団：心筋炎［2 例（0.4%）］（うち 1 例は B9991002 試験）（SCS Table 14.3.1.2.8）
- B9991003 試験：
  - アベルマブ＋アキシチニブ併用群：心筋炎［1 例（0.2%）］（SCS Table 14.3.1.2.8）
  - スニチニブ群：心肺停止および心肺不全［各 1 例（0.2%）］（SCS Table 14.3.1.2.8）
- A4061051 試験のアキシチニブ群：心停止［3 例（1.6%）］，心肺不全［1 例（0.5%）］（A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.6a）
- EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者：報告なし（EMR100070-001 CSR Table 15.3.1.2R）
- アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）：心タンポナーデ，心不全および心肺停止［各 1 例（0.1%）］，心停止［3 例（0.2%）］（既承認医薬品資料 M5.3.5.3 90-Day Safety Update Table 12.6.2.3）

また，SOC「臨床検査」のグレード 3 以上の心臓関連の有害事象は以下のとおりであった。

- 併合 aRCC 集団： 駆出率減少［6 例（1.2%）］，心筋壊死マーカー上昇，トロポニン T 増加および心電図 QT 間隔異常［各 1 例（0.2%）］（SCS Table 14.3.1.2.8）
- B9991003 試験：
  - アベルマブ＋アキシチニブ併用群：駆出率減少［6 例（1.4%）］，心筋壊死マーカー上昇，トロポニン T 増加および心電図 QT 間隔異常［各 1 例（0.2%）］（SCS Table 14.3.1.2.8）

  - スニチニブ群：駆出率減少［3 例（0.7%）］および心電図 QT 間隔延長［1 例（0.2%）］（SCS Table 14.3.1.2.8）

- A4061051 試験のアキシチニブ群：報告なし（A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.6c）
- EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者：報告なし（EMR100070-001 CSR Table 15.3.1.5R）
- アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）：心電図 QT 間隔延長［4 例（0.2%）］および駆出率減少［1 例（0.1%）］（既承認医薬品資料 M5.3.5.3 90-Day Safety Update Table 12.6.3.1）

Table 54. Most Frequently Reported TEAEs of any Grade and Grade ≥3 (≥1% of Subjects in Any Treatment Group) by Cardiac Disorders SOC and PT for Avelumab and Axitinib

	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	Axitinib Monotherapy	Avelumab Monotherapy	
	B9991002 + B9991003 (Pooled aRCC Population) (N=489)	B9991003 (N=434)	B9991003 (N=439)	A4061051 (N=189)	EMR100070-001 (1L RCC Subset) (N=62)	EMR100070-001 + EMR100070-003 (Pooled Safety Population from BLA 761049) (N=1738)
心臓障害						
Any grade	14.5%	13.8%	8.9%	10.1%	6.5%	11.1%
Grade ≥3	3.7%	3.7%	1.4%	5.3%	3.2%	2.5%
Preferred Term						
頻脈						
Any grade	2.5%	2.3%	1.4%	2.1%	1.6%	2.7%
Grade ≥3	0.2%	0.2%	0%	0%	0%	0.2%
徐脈						
Any grade	2.2%	2.3%	0.2%	0.5%	0%	0.6%
Grade ≥3	0%	0%	0%	0%	0%	0.1%
動悸						
Any grade	1.6%	1.2%	0.9%	1.1%	0%	1.1%
Grade ≥3	0%	0%	0%	0%	0%	0%
心房細動						
Any grade	1.4%	1.4%	0.7%	0%	1.6%	1.3%
Grade ≥3	0.6%	0.5%	0%	0%	1.6%	0.6%
洞性徐脈						
Any grade	1.0%	0.7%	0.5%	0%	1.6%	0.6%
Grade ≥3	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Table 54. Most Frequently Reported TEAEs of any Grade and Grade ≥3 (≥1% of Subjects in Any Treatment Group) by Cardiac Disorders SOC and PT for Avelumab and Axitinib

	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	Axitinib Monotherapy	Avelumab Monotherapy	
	B9991002 + B9991003 (Pooled aRCC Population) (N=489)	B9991003 (N=434)	B9991003 (N=439)	A4061051 (N=189)	EMR100070-001 (1L RCC Subset) (N=62)	EMR100070-001 + EMR100070-003 (Pooled Safety Population from BLA 761049) (N=1738)
心不全						
Any grade	1.0%	1.2%	0.2%	1.1%	0%	0.2%
Grade ≥3	0%	0%	0%	0.5%	0%	0.1%
狭心症						
Any grade	0.4%	0.5%	1.1%	0%	1.6%	0.2%
Grade ≥3	0%	0%	0.2%	0%	0%	0.1%
心停止						
Any grade	0.2%	0.2%	0%	1.6%	0%	0.2%
Grade ≥3	0.2%	0.2%	0%	1.6%	0%	0.2%
うっ血性心不全						
Any grade	0%	0%	0%	1.1%	0%	0.3%
Grade ≥3	0%	0%	0%	0%	0%	0.1%
心肺停止						
Any grade	0%	0%	0.2%	1.1%	0%	0.1%
Grade ≥3	0%	0%	0.2%	1.1%	0%	0.1%
冠動脈疾患						
Any grade	0%	0%	0.2%	1.1%	0%	0%
Grade ≥3	0%	0%	0.2%	0.5%	0%	0%

Table 54. Most Frequently Reported TEAEs of any Grade and Grade ≥3 (≥1% of Subjects in Any Treatment Group) by Cardiac Disorders SOC and PT for Avelumab and Axitinib

	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	Axitinib Monotherapy	Avelumab Monotherapy	
	B9991002 + B9991003 (Pooled aRCC Population) (N=489)	B9991003 (N=434)	B9991003 (N=439)	A4061051 (N=189)	EMR100070-001 (1L RCC Subset) (N=62)	EMR100070-001 + EMR100070-003 (Pooled Safety Population from BLA 761049) (N=1738)
心筋虚血						
Any grade	0%	0%	0.2%	1.1%	0%	0.1%
Grade ≥3	0%	0%	0.2%	0.5%	0%	0.1%
洞性頻脈						
Any grade	0.8%	0.5%	0.7%	1.1%	0%	1.9%
Grade ≥3	0%	0%	0%	0%	0%	0.1%
急性冠動脈症候群						
Any grade	0.4%	0.5%	0%	0%	1.6%	0.2%
Grade ≥3	0.2%	0.2%	0%	0%	0%	0.1%
房室ブロック						
Any grade	0%	0%	0.2%	0%	1.6%	0.1%
Grade ≥3	0%	0%	0%	0%	1.6%	0.1%
心室細動						
Any grade	0%	0%	0%	0%	1.6%	0%
Grade ≥3	0%	0%	0%	0%	1.6%	0%

Source: see Table 14.3.1.2.8, refer to Study A4061051 Interim CSR Table 14.3.1.2.6c, refer to Study EMR100070-001 CSR Table 15.3.1.5R, refer to MCC 90-Day Safety Update of BLA 761049 Table 12.6.2.1 and MCC 90-Day Safety Update of BLA 761049 Table 12.6.3.1
MedDRA-J v21.0 coding dictionary applied.

2.1.5.5. 注入に伴う反応（IRR）

IRR の特定方法を 1.1.3.6.1 項に，IRR の要約を Table 55 にそれぞれ示した。併合 aRCC 集団の IRR のプロファイルは，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。重症度は主にグレード 1 または 2 であり，大部分の IRR は 2 回目の投与までに発現した（Table 8）。

併合 aRCC 集団では，IRR と特定された事象が 139 例（28.4%）に認められた。

- グレード 3 以上の IRR は 8 例（1.6%）に報告され，グレード 4 および 5 の IRR は報告されなかった。
- MedDRA PT では，注入に伴う反応［63 例（12.9%）］，悪寒［52 例（10.6%）］，発熱［23 例（4.7%）］，背部痛［10 例（2.0%）］，過敏症［6 例（1.2%）］，呼吸困難［3 例（0.6%）］，潮紅［2 例（0.4%）］および蕁麻疹［1 例（0.2%）］が報告された。

IRR のベースライン体重の四分位値ごとの要約を SCS Table 14.3.3.3.2.1.1 に示した。

全体として，併合 aRCC 集団の IRR の発現頻度および重症度は，アベルマブ単剤投与とおおむね一致していた [1]。

EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者では，IRR が 22 例（35.5%）に報告され，いずれもグレード 1 または 2 であった（EMR100070-001 試験 CSR Table 15.3.1.14_1R）。

IRR（すべての重篤および非重篤なグレード 3 以上）の叙述は，B9991003 試験，B9991002 試験および A4061051 試験の各 CSR の 14.3.3 項および EMR100070-001 試験の CSR の 15.3.4 項に示した。

Table 55. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of IRRs - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)
Subjects with IRR	139 (28.4)	18 (32.7)	121 (27.9)
注入に伴う反応	63 (12.9)	11 (20.0)	52 (12.0)
悪寒	52 (10.6)	6 (10.9)	46 (10.6)
発熱	23 (4.7)	1 (1.8)	22 (5.1)
背部痛	10 (2.0)	0	10 (2.3)
過敏症	6 (1.2)	1 (1.8)	5 (1.2)
呼吸困難	3 (0.6)	0	3 (0.7)

Table 55. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of IRRs - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)
潮紅	2 (0.4)	0	2 (0.5)
蕁麻疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)
Subjects with IRR (maximum severity)			
Grade 1	62 (12.7)	5 (9.1)	57 (13.1)
Grade 2	69 (14.1)	12 (21.8)	57 (13.1)
Grade 3	8 (1.6)	1 (1.8)	7 (1.6)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Grade ≥3	8 (1.6)	1 (1.8)	7 (1.6)
Subjects with IRR leading to discontinuation	9 (1.8)	1 (1.8)	8 (1.8)
Subjects with serious IRR	7 (1.4)	2 (3.6)	5 (1.2)

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
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_s080_irr2 Date of Generation: 26SEP2018 (10:37)
Table 14.3.1.7.3.6.1 is for Pfizer internal use.

重篤な IRR の要約を Table 56 に示した。併合 aRCC 集団では，重篤な IRR が 7 例（1.4%）に認められた。

- MedDRA PT では，注入に伴う反応［6 例（1.2%）］および発熱［1 例（0.2%）］が報告された。

Table 56. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Serious IRRs by PT - Safety Analysis Set

Preferred Term	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)
Subjects with events	7 (1.4)	2 (3.6)	5 (1.2)
注入に伴う反応	6 (1.2)	2 (3.6)	4 (0.9)
発熱	1 (0.2)	0	1 (0.2)

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
MedDRA v21.0 coding dictionary 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_s080_irr4 Date of Generation: 25SEP2018 (23:58)
Table 14.3.1.7.3.8 is for Pfizer internal use.

アベルマブの投与中止に至った IRR の要約を Table 57 に示した。併合 aRCC 集団では，投与中止に至った IRR が 9 例（1.8%）に認められた。

MedDRA PT では，注入に伴う反応［8 例（1.6%）］および悪寒［1 例（0.2%）］が報告された。

Table 57. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of IRRs Leading to Discontinuation of Avelumab by PT - Safety Analysis Set

Preferred Term	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)
Subjects with events	9 (1.8)	1 (1.8)	8 (1.8)
注入に伴う反応	8 (1.6)	1 (1.8)	7 (1.6)
悪寒	1 (0.2)	0	1 (0.2)

Table 57. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of IRRs Leading to Discontinuation of Avelumab by PT - Safety Analysis Set

Preferred Term	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
MedDRA v21.0 coding dictionary 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_s080_irr3 Date of Generation: 25SEP2018 (23:57)
Table 14.3.1.7.3.7.2 is for Pfizer internal use.

IRR の発現および IRR の再発が認められた注入回数の要約を Table 8 に示した。併合 aRCC 集団では，IRR が 139 例に認められた。

- 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）であった。
- IRR が認められた注入が 4 回以上であった患者は 2 例（1.4%）であった。
- IRR が認められた注入が少なくとも 3 回であった患者は 10 例であり，うち 2 例（20.0%）は 4 回以上であった。

Table 58. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Number of Infusions Associated with IRRs and Recurrence - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)
Number of infusions associated with an IRR per subject			
n [1]	139	18	121
Mean (SD)	1.4 (0.76)	1.3 (0.57)	1.4 (0.79)
Q1	1.00	1.00	1.00

Table 58. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Number of Infusions Associated with IRRs and Recurrence - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)
Median	1.00	1.00	1.00
Q3	2.00	1.00	2.00
Range (min, max)	(1.0, 6.0)	(1.0, 3.0)	(1.0, 6.0)
Subjects with infusions associated with an IRR, n (%) [2]			
1 infusion	103 (74.1)	14 (77.8)	89 (73.6)
2 infusions	26 (18.7)	3 (16.7)	23 (19.0)
3 infusions	8 (5.8)	1 (5.6)	7 (5.8)
>3 infusions	2 (1.4)	0	2 (1.7)
Subjects with 1 prior infusion associated with an IRR	139	18	121
Subjects with a 2nd infusion associated with IRR [3]	36 (25.9)	4 (22.2)	32 (26.4)
Subjects with 2 prior infusions associated with an IRR	36	4	32
Subjects with a 3rd infusion associated with IRR [4]	10 (27.8)	1 (25.0)	9 (28.1)
Subjects with 3 prior infusions associated with an IRR	10	1	9
Subjects with a 4th or later infusion associated with IRR [5]	2 (20.0)	0	2 (22.2)

Table 58. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Number of Infusions Associated with IRRs and Recurrence - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)

[1] n is the number of subjects with at least one IRR.
[2] The denominator to calculate percentages is n, the number of subjects with at least one IRR.
[3] The denominator to calculate percentage is based on the number of subjects with one previous infusion associated with IRR.
[4] The denominator to calculate percentage is based on the number of subjects with two previous infusions associated with IRR.
[5] The denominator to calculate percentage is based on the number of subjects with three previous infusions associated with IRR.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (23:49) Source Data: ADAERA Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adae_irr_recur Date of Generation: 25SEP2018 (23:53)
Table 14.3.3.3.2.6 is for Pfizer internal use.

IRR の初回発現時期の要約を Table 59 に示した。併合 aRCC 集団での IRR の初回発現時期は，IRR が認められた 139 例の大半で初回の注入時［103 例（21.1%）］または 2 回目の注入時［29 例（7.5%）］であった。

Table 59. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Timing of First Occurrence of IRRs - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	
	At risk	n (%)	At risk	n (%)	At risk	n (%)
Timing when first IRR occurred						
Infusion 1	489	103 (21.1)	55	17 (30.9)	434	86 (19.8)
Infusion 2	386	29 (7.5)	38	0	348	29 (8.3)
Infusion 3	357	0	38	0	319	0
Infusion 4	357	1 (0.3)	38	0	319	1 (0.3)
Infusion 5 or later	356	6 (1.7)	38	1 (2.6)	318	5 (1.6)

Table 59. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Timing of First Occurrence of IRRs - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)		B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)		B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)	
	At risk	n (%)	At risk	n (%)	At risk	n (%)

The denominator to calculate percentages is based on the number of subjects at risk, ie, subjects who received the infusion and have not had an IRR at any prior infusion within each treatment group.
The first IRR for each subject is considered in the summary.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (23:49) Source Data: ADAERA Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adae_irr_onsite Date of Generation: 25SEP2018 (23:51)
Table 14.3.3.3.2.7 is for Pfizer internal use.

IRR の発現回数および発現時期の注入時別の要約を SCS Table 14.3.3.3.2.8 に示した。併合 aRCC 集団では，大多数の IRR が 4 回目の注入までに発現した。

全グレードまたはグレード 3 以上の IRR の初回発現までの期間および治療の要約を Table 60 に示した。併合 aRCC 集団では，IRR の初回発現までの期間の中央値は 1.0 日（範囲 : 1.0～464.0 日）であった。

B9991003 試験および B9991002 試験の治験実施計画書では，アベルマブの各投与前に抗ヒスタミンおよびアセトアミノフェンの前投与（例 : ジフェンヒドラミン 25～50 mg + アセトアミノフェン 500～650 mg の静脈内投与または経口投与）が規定されていた。

併合 aRCC 集団では，IRR が認められた 139 例中 85 例（61.2%）が IRR に対する治療を受けた。IRR に対する治療として以下の副腎皮質ホルモンが全身投与された : ヒドロコルチゾン［15 例（10.8%）］，ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム［7 例（5.0%）］，デキサメタゾン［5 例（3.6%）］，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム［3 例（2.2%）］，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムおよびメチルプレドニゾロン［各 2 例（1.4%）］，プレドニゾロン［1 例（0.7%）］（Table 60, SCS Table 14.3.3.3.2.11）。

Table 60. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IRRs - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)
Subjects with IRRs, n (%) [1]	139 (28.4)	18 (32.7)	121 (27.9)
Time to first onset of any IRR (days) [2]			
n	139	18	121
Mean (SD)	13.6 (48.72)	8.1 (24.84)	14.4 (51.35)
Q1	1.00	1.00	1.00
Median	1.00	1.00	1.00
Q3	15.00	1.00	15.00
Range (min, max)	(1.0, 464.0)	(1.0, 107.0)	(1.0, 464.0)
Time to first onset of grade ≥3 IRR (days) [3]			
n	8	1	7
Mean (SD)	11.4 (14.46)	15.0 (NA)	10.9 (15.54)
Q1	1.00	15.00	1.00
Median	7.50	15.00	1.00
Q3	15.00	15.00	15.00
Range (min, max)	(1.0, 43.0)	(15.0, 15.0)	(1.0, 43.0)
Subjects with IRR for which medication was administered, n (%) [4]	85 (61.2)	13 (72.2)	72 (59.5)
Paracetamol	26 (18.7)	3 (16.7)	23 (19.0)
Diphenhydramine hydrochloride	15 (10.8)	2 (11.1)	13 (10.7)
Hydrocortisone	15 (10.8)	0	15 (12.4)
Pethidine hydrochloride	14 (10.1)	8 (44.4)	6 (5.0)
Diphenhydramine	11 (7.9)	1 (5.6)	10 (8.3)
Pethidine	8 (5.8)	2 (11.1)	6 (5.0)

Table 60. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IRRs - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)
Famotidine	7 (5.0)	1 (5.6)	6 (5.0)
Hydrocortisone sodium succinate	7 (5.0)	2 (11.1)	5 (4.1)
Dexamethasone	5 (3.6)	0	5 (4.1)
Dexchlorpheniramine maleate	5 (3.6)	0	5 (4.1)
Sodium chloride	4 (2.9)	1 (5.6)	3 (2.5)
Chlorphenamine	3 (2.2)	0	3 (2.5)
Chlorphenamine maleate	3 (2.2)	0	3 (2.5)
Methylprednisolone sodium succinate	3 (2.2)	0	3 (2.5)
Morphine	3 (2.2)	0	3 (2.5)
Ondansetron	3 (2.2)	2 (11.1)	1 (0.8)
Promethazine	3 (2.2)	0	3 (2.5)
Ranitidine	3 (2.2)	0	3 (2.5)
Dexamethasone sodium phosphate	2 (1.4)	0	2 (1.7)
Lorazepam	2 (1.4)	1 (5.6)	1 (0.8)
Metamizole sodium	2 (1.4)	0	2 (1.7)
Methylprednisolone	2 (1.4)	0	2 (1.7)
Ranitidine hydrochloride	2 (1.4)	0	2 (1.7)
Amino acids nos w/electrolytes nos/glucose/th	1 (0.7)	0	1 (0.8)
Cetirizine	1 (0.7)	1 (5.6)	0
Clemastine	1 (0.7)	0	1 (0.8)
Clemastine fumarate	1 (0.7)	0	1 (0.8)
Clonidine	1 (0.7)	1 (5.6)	0
Dextrose and sodium chloride injection	1 (0.7)	0	1 (0.8)

Table 60. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Onset and Treatment of IRRs - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)
Diclofenac sodium	1 (0.7)	0	1 (0.8)
Epinephrine	1 (0.7)	0	1 (0.8)
Flurbiprofen axetil	1 (0.7)	0	1 (0.8)
Granisetron	1 (0.7)	0	1 (0.8)
Hydromorphone hydrochloride	1 (0.7)	0	1 (0.8)
Hydroxyzine	1 (0.7)	0	1 (0.8)
Ibuprofen	1 (0.7)	0	1 (0.8)
Loxoprofen sodium dihydrate	1 (0.7)	0	1 (0.8)
Metoclopramide	1 (0.7)	1 (5.6)	0
Oxygen	1 (0.7)	0	1 (0.8)
Prednisolone	1 (0.7)	0	1 (0.8)
Prochlorperazine	1 (0.7)	1 (5.6)	0
Prochlorperazine maleate	1 (0.7)	1 (5.6)	0
Salbutamol	1 (0.7)	0	1 (0.8)
Solacet F	1 (0.7)	0	1 (0.8)

[1] The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
[2] Time to first onset of any IRR = (earliest IRR onset date - date of first dose of study treatment + 1), and n is the number of subjects with at least one IRR.
[3] Time to first onset of Grade ≥3 IRR = (earliest Grade ≥3 IRR onset date - date of first dose of study treatment + 1), and n is the number of subjects with at least one Grade ≥3 IRR.
[4] The denominator to calculate percentages is number of subjects with IRRs in the safety analysis set and treatment group.
NA = not applicable.
WHO DDE v201703 coding dictionary applied and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (23:49) Source Data: ADAERA Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adae_irr_onset Date of Generation: 30SEP2018 (21:23)
Table 14.3.3.3.2.9 is for Pfizer internal use.

注入速度の 50%以上の減速に至った IRR の要約を Table 61 に示した。併合 aRCC 集団では，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。

Table 61. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of IRRs Leading to ≥50% Infusion Rate Reduction - Safety Analysis Set

Leading to infusion rate reduction of study drug	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489) n (%) Avelumab	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55) n (%) Avelumab	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434) n (%) Avelumab
Subjects with at least one IRR	139 (28.4)	18 (32.7)	121 (27.9)
Subjects with IRRs leading to at least 1 infusion rate reduction	46 (9.4)	5 (9.1)	41 (9.4)
Subjects with IRRs leading to 1 infusion rate reduction	34 (7.0)	4 (7.3)	30 (6.9)
Subjects with IRRs leading to 2 infusion rate reductions	9 (1.8)	1 (1.8)	8 (1.8)
Subjects with IRRs leading to 3 infusion rate reductions	3 (0.6)	0	3 (0.7)
Subjects with IRRs leading to ≥4 infusion rate reductions	0	0	0

The denominator to calculate percentage is based on N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (23:49) Source Data: ADAERA Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adae_irr_reduct Date of Generation: 25SEP2018 (23:53)
Table 14.3.3.3.2.10 is for Pfizer internal use.

IRR の回復までの期間の要約を Table 62 に示した。併合 aRCC 集団では, データカットオフ時点で 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。

Table 62. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Time to Resolution of IRRs - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=489)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=55)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=434)
Subjects with at least one IRR, n (%)	139 (28.4)	18 (32.7)	121 (27.9)
All IRRs resolved	139 (28.4)	18 (32.7)	121 (27.9)
IRRs with fatal outcome	0	0	0
Any ongoing IRRs	0	0	0
Total number of IRRs	190	23	167
Total number of IRRs resolved	190	23	167
Total number of IRRs ongoing	0	0	0
Time to resolution (days) of all IRRs [1]			
Q1	1.00	1.00	1.00
Median	1.00	1.00	1.00
Q3	1.00	1.00	1.00
Range (min, max)	(1.0, 42.0)	(1.0, 3.0)	(1.0, 42.0)

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
[1] Computed using Kaplan-Meier method. Includes all IRRs, and if multiple IRRs from the same subject all are included.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (23:52) Source Data: ADAERB Output
File: ./B999 RCC/B999RCC SCSISS/adae irr r Date of Generation: 25SEP2018 (23:52)
Table 14.3.3.3.2.12 is for Pfizer internal use.

<日本人集団>

日本人集団での IRR の要約を Table 63 に示した。重症度は主にグレード 1 であった。

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。

- グレード 3 以上の IRR は，グレード 3 の 1 例（2.6%）のみに報告された。

- MedDRA PT では，注入に伴う反応［9 例（23.7%）］，発熱［3 例（7.9%）］および悪寒［2 例（5.3%）］が認められた。

Table 63. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of IRRs - Safety Analysis Set (Japanese)

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=38) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=5) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=33) n (%)
Subjects with IRR	14 (36.8)	1 (20.0)	13 (39.4)
注入に伴う反応	9 (23.7)	0	9 (27.3)
発熱	3 (7.9)	0	3 (9.1)
悪寒	2 (5.3)	1 (20.0)	1 (3.0)
Subjects with IRR (maximum severity)			
Grade 1	10 (26.3)	1 (20.0)	9 (27.3)
Grade 2	3 (7.9)	0	3 (9.1)
Grade 3	1 (2.6)	0	1 (3.0)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Grade ≥3	1 (2.6)	0	1 (3.0)
Subjects with IRR leading to discontinuation	2 (5.3)	0	2 (6.1)
Subjects with serious IRR	0	0	0

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 within a preferred term are counted only once in that preferred term.
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied. MedDRA-J v21.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 13NOV2018 (17:15) Source Data: ADAE Output File: ./ctd6_rcc_scs/B999RCC_SCSISS/adae_s080_irr2 Date of Generation: 14NOV2018 (11:25)
Table 14.3.1.7.3.6.1.j is for Pfizer internal use.

重篤な IRR は報告されなかった（SCS Table 14.3.1.7.3.8.j）。アベルマブの投与中止に至った IRR は，B9991003 試験のアベルマブ＋アキシチニブ併用群の 2 例（5.3%）に認められ，いずれも注入に伴う反応であった（SCS Table 14.3.1.7.3.7.2.j）。

IRR および IRR の再発が認められた注入回数の要約を SCS Table 14.3.3.3.2.6.j に示した。

- 併合 aRCC 集団では，1 患者あたり IRR が認められた注入回数の中央値は 1.0（範囲：1.0～2.0）であった。

- 併合 aRCC 集団では，IRR が認められた注入が少なくとも 1 回であった患者は 14 例であり，うち 1 例（7.1%）は 2 回であった。

併合 aRCC 集団では，IRR が認められた大半の患者［13 例（34.2%）］で，初回の注入時に初めて IRR が発現した（SCS Table 14.3.3.3.2.7.j）。IRR が認められた 14 例中 8 例（57.1%）が IRR に対する治療を受けた（SCS Table 14.3.3.3.2.9.j）。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（SCS Table 14.3.3.3.2.10.j）。データカットオフ時点で 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（SCS Table 14.3.3.3.2.12.j）。

2.1.5.6. 免疫原性

併合 aRCC 集団，B9991002 試験および B9991003 試験のアベルマブ＋アキシチニブ併用群の ADA に関するデータを本項に示した。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/中和抗体評価用の検体を少なくとも 1 回採取した患者と定義した。免疫原性に関する発現頻度，持続期間および発現時期ならびに薬物動態，有効性および安全性との関連を含む統合的考察は M 2.7.2.4.1 項を参照のこと。

2.1.5.6.1. 抗アベルマブ抗体の要約

ADA カテゴリーの要約を Table 64 に示した。

併合 aRCC 集団での治験薬の投与により誘導された ADA の発現頻度は 14.6%であり，アベルマブ単剤投与を受けた種々の固形がん患者の併合集団での 4.1%と比べて高かった。発現頻度が高かった理由は，併合 aRCC 集団の ADA 解析で使用した分析法が，新規で，感度が高く，薬物耐性[a]に優れたものであったためである（M 2.7.1 項）。

併合 aRCC 集団では，ADA 分析の結果が 1 回以上得られた患者の 16.7%（80/480 例）がベースラインを含むいずれかの時点で ADA 陽性であった。

Table 64. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Subject ADA Categories - Immunogenicity Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=480) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=54) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=426) n (%)
Subjects with at least one valid ADA result at any time point (N0)	480 (100.0)	54 (100.0)	426 (100.0)
Subjects with valid baseline ADA result (N1)	462 (96.3)	51 (94.4)	411 (96.5)

[a] 薬物存在下で抗体価が測定できる性能

Table 64. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Subject ADA Categories - Immunogenicity Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=480) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=54) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=426) n (%)
Subjects with valid baseline ADA results and at least one valid post-baseline ADA result(N2)	447 (93.1)	50 (92.6)	397 (93.2)
Subjects with at least one valid post-baseline ADA result and without positive baseline ADA result (N3)	453 (94.4)	51 (94.4)	402 (94.4)
ADA never-positive (n/N0)	400 (83.3)	43 (79.6)	357 (83.8)
ADA ever-positive (n/N0)	80 (16.7)	11 (20.4)	69 (16.2)
Baseline ADA positive (n/N1)	14 (3.0)	2 (3.9)	12 (2.9)
Treatment-boosted ADA (n/N2)	1 (0.2)	0	1 (0.3)
Treatment-induced ADA (n/N3)	66 (14.6)	9 (17.6)	57 (14.2)
Transient ADA response (n/N3)	31 (6.8)	5 (9.8)	26 (6.5)
Persistent ADA response (n/N3)	34 (7.5)	4 (7.8)	30 (7.5)

Baseline is defined as the last assessment on or prior to the date/time of the first dose of avelumab.
The denominator to calculate percentages for N0, N1, N2, N3 is N, the number of subjects in the Immunogenicity analysis set within each treatment group.
The specific unplanned time point for subject B9991003 1066 10661001 is unknown due to a data issue. This subject is counted in the Treatment-induced ADA category, because the result is positive but the subcategories of Transient versus Persistent ADA response cannot be differentiated; time to ADA response and duration of ADA response are missing for this subject.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (22:18) Source Data: ADIS Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adis_s001 Date of Generation: 01OCT2018 (09:13)
Table 14.4.9.1.1 is for Pfizer internal use.

2.1.5.6.2. 免疫原性の発現状況別の有害事象

治験薬の投与により ADA が誘導された患者（以下，ADA 陽性例）と，治験薬の投与期間中含め ADA 陽性を示さなかった患者またはベースライン時のみ ADA 陽性であった患者（以下，ADA 陰性例）別の有害事象の要約を Table 65 に示した。

ADA カテゴリー別の有害事象の発現頻度は，ADA 陽性例および ADA 陰性例で同程度であった。免疫原性の発現頻度が低いことによる評価の限界はあるものの，ADA と IRR の関連性の有無を探索的に評価し，相関関係は確認されなかった（2.1.5.6.2.1 項）。

併合 aRCC 集団では，重篤な有害事象（ADA 陽性例 43.9%，ADA 陰性例 33.6%，以降同順），アベルマブの投与中止に至った有害事象（25.8%，17.9%），いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（30.3%，21.3%）および IRR（37.9%，27.3%）の発現頻度は，ADA 陽性例の方が ADA 陰性例に比べて高かった。

B9991003 試験では，ADA 陽性例の 57 例中 23 例（40.4%）に IRR が認められた。このうち 2 例（3.5%）では，初回の ADA 陽性評価時以降に IRR の初回発現が認められたのに対し，20 例（35.1%）では，初回の ADA 陽性評価結果が得られる前に IRR の初回発現が認められたことから，これらの 20 例では，ADA は IRR の主な要因ではないことが示唆された（B9991003 試験 CSR Table 14.4.9.9.24）。

Table 65. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Adverse Events, by Treatment-Induced ADA versus ADA Never-Positive or Baseline ADA Positive - Immunogenicity Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib			B9991002 Avelumab + Axitinib			B9991003 Avelumab + Axitinib		
	Treatment-induced ADA (N=66)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=414)	Total (N=480)	Treatment-induced ADA (N=9)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=45)	Total (N=54)	Treatment-induced ADA (N=57)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=369)	Total (N=426)
Number (%) of Subjects	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with TEAEs	65 (98.5)	413 (99.8)	478 (99.6)	9 (100.0)	45 (100.0)	54 (100.0)	56 (98.2)	368 (99.7)	424 (99.5)
Subjects with Grade ≥3 TEAEs	49 (74.2)	292 (70.5)	341 (71.0)	8 (88.9)	32 (71.1)	40 (74.1)	41 (71.9)	260 (70.5)	301 (70.7)
Subjects with Serious TEAEs	29 (43.9)	139 (33.6)	168 (35.0)	6 (66.7)	17 (37.8)	23 (42.6)	23 (40.4)	122 (33.1)	145 (34.0)

Table 65. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Adverse Events, by Treatment-Induced ADA versus ADA Never-Positive or Baseline ADA Positive - Immunogenicity Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib			B9991002 Avelumab + Axitinib			B9991003 Avelumab + Axitinib		
	Treatment-induced ADA (N=66)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=414)	Total (N=480)	Treatment-induced ADA (N=9)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=45)	Total (N=54)	Treatment-induced ADA (N=57)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=369)	Total (N=426)
Number (%) of Subjects	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with TEAEs Leading to Dose Reduction of Avelumab	1 (1.5)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.2)
Subjects with TEAEs Leading to Discontinuation of Avelumab	17 (25.8)	74 (17.9)	91 (19.0)	1 (11.1)	9 (20.0)	10 (18.5)	16 (28.1)	65 (17.6)	81 (19.0)

Table 65. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Adverse Events, by Treatment-Induced ADA versus ADA Never-Positive or Baseline ADA Positive - Immunogenicity Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib			B9991002 Avelumab + Axitinib			B9991003 Avelumab + Axitinib		
	Treatment-induced ADA (N=66)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=414)	Total (N=480)	Treatment-induced ADA (N=9)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=45)	Total (N=54)	Treatment-induced ADA (N=57)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=369)	Total (N=426)
Number (%) of Subjects	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with TEAEs Leading to Discontinuation of Any Study Drug	20 (30.3)	88 (21.3)	108 (22.5)	1 (11.1)	11 (24.4)	12 (22.2)	19 (33.3)	77 (20.9)	96 (22.5)
Subjects with Infusion-Related Reactions (IRRs)	25 (37.9)	113 (27.3)	138 (28.8)	2 (22.2)	16 (35.6)	18 (33.3)	23 (40.4)	97 (26.3)	120 (28.2)

Table 65. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Adverse Events, by Treatment-Induced ADA versus ADA Never-Positive or Baseline ADA Positive - Immunogenicity Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib			B9991002 Avelumab + Axitinib			B9991003 Avelumab + Axitinib		
	Treatment-induced ADA (N=66)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=414)	Total (N=480)	Treatment-induced ADA (N=9)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=45)	Total (N=54)	Treatment-induced ADA (N=57)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=369)	Total (N=426)
Number (%) of Subjects	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the immunogenicity analysis set within each ADA category and treatment group.
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (01:35) Source Data: ADAE ADIS Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adae_ada_s020_1 Date of Generation: 26SEP2018 (10:44)
Table 14.4.9.9.9 is for Pfizer internal use.

2.1.5.6.2.1. 免疫原性の発現状況別の注入に伴う反応（IRR）

ADA 陽性例および陰性例の IRR の要約を Table 66 に示した。

併合 aRCC 集団での IRR の発現頻度は，ADA 陽性例では 37.9%，ADA 陰性例では 27.3%であった。IRR の発現頻度は, ADA 陰性例に比べて ADA 陽性例の方が高かったが, 免疫原性の発現頻度が低く, ADA の有無という単一的な区別に基づく IRR の頻度評価であることから結果の解釈には限界があった。多変量の曝露量-反応解析から，ADA 状態は IRR の有意な予測因子ではないと判断された（M5.3.4.2.1 PMAR-EQDD-BV999e-DP4-888）。

Table 66. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of IRRs by PT, by Treatment-Induced ADA versus Never-Positive or Baseline ADA Positive - Immunogenicity Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib			B9991002 Avelumab + Axitinib			B9991003 Avelumab + Axitinib		
Preferred Term	Treatment-induced ADA (N=66) n (%)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=414) n (%)	Total (N=480) n (%)	Treatment-induced ADA (N=9) n (%)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=45) n (%)	Total (N=54) n (%)	Treatment-induced ADA (N=57) n (%)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=369) n (%)	Total (N=426) n (%)
Subjects With Events	25 (37.9)	113 (27.3)	138 (28.8)	2 (22.2)	16 (35.6)	18 (33.3)	23 (40.4)	97 (26.3)	120 (28.2)
注入に伴う反応	16 (24.2)	47 (11.4)	63 (13.1)	2 (22.2)	9 (20.0)	11 (20.4)	14 (24.6)	38 (10.3)	52 (12.2)
悪寒	6 (9.1)	46 (11.1)	52 (10.8)	0	6 (13.3)	6 (11.1)	6 (10.5)	40 (10.8)	46 (10.8)
発熱	1 (1.5)	21 (5.1)	22 (4.6)	0	1 (2.2)	1 (1.9)	1 (1.8)	20 (5.4)	21 (4.9)
背部痛	1 (1.5)	9 (2.2)	10 (2.1)	0	0	0	1 (1.8)	9 (2.4)	10 (2.3)
過敏症	2 (3.0)	4 (1.0)	6 (1.3)	0	1 (2.2)	1 (1.9)	2 (3.5)	3 (0.8)	5 (1.2)
呼吸困難	0	3 (0.7)	3 (0.6)	0	0	0	0	3 (0.8)	3 (0.7)
潮紅	0	2 (0.5)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)

Table 66. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of IRRs by PT, by Treatment-Induced ADA versus Never-Positive or Baseline ADA Positive - Immunogenicity Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib			B9991002 Avelumab + Axitinib			B9991003 Avelumab + Axitinib		
	Treatment-induced ADA (N=66)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=414)	Total (N=480)	Treatment-induced ADA (N=9)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=45)	Total (N=54)	Treatment-induced ADA (N=57)	ADA never-positive or baseline ADA positive (N=369)	Total (N=426)
Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
蕁麻疹	1 (1.5)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.2)

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the immunogenicity analysis set within each ADA category and treatment group.
Subjects reporting more than one adverse event within a preferred term are counted only once in that preferred term.
MedDRA v21.0 coding dictionary applied. MedDRA-J v21.0 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (01:35) Source Data: ADAE ADIS Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adae_ada_s183_2 Date of Generation: 26SEP2018 (06:34)
Table 14.4.9.9.23 is for Pfizer internal use.

2.2. 個別有害事象の叙述による説明

個別有害事象の叙述は，B9991003 試験，B9991002 試験および A4061051 試験の各 CSR の 14.3.3 項および EMR100070-001 試験の CSR の 15.3.4 項に示した。

個別有害事象の叙述の対象は，アベルマブ＋アキシチニブの併用投与を受けた患者で報告された以下の基準に該当する有害事象とした。

- 治験薬の初回投与から最終投与後 90 日までの期間中に発現した，因果関係を問わないかつ重篤な有害事象として報告されたか否かを問わないすべての死亡
- 治験薬の初回投与から最終投与後 30 日までの期間中または新たな抗癌剤使用の 1 日前のいずれか早い方までに発現した以下の有害事象
    - 治験薬と関連のない重篤な有害事象
    - IRR（すべての重篤な IRR およびグレード 3 以上の非重篤な IRR）
- 治験薬の初回投与から最終投与後 90 日までの期間中に発現した以下の有害事象
    - 試験の中止に至った有害事象（重篤，非重篤を問わない）
    - 治験薬と関連のある重篤な有害事象（アベルマブまたはアキシチニブと関連ありと判断された有害事象）
    - irAE（すべての重篤な irAE およびグレード 3 以上の非重篤な irAE）

3. 臨床検査値の評価

以下の各項には，A4061051 試験のアキシチニブ群，EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者およびアベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験+003 試験）のデータを，適宜記載した。すべての試験で同じ検査および解析を実施していないため，実施した試験のデータを適宜記載した。

B9991003 試験では，1 回目の中間解析後に，一部の施設について施設基準値またはその単位を修正し臨床検査値の再解析（グレード再判定）を行った（B9991003 試験総括報告書 Errata 2 参照）。本項では，修正後に判定の変更が認められた検査項目については，変更後の解析結果を提示した。解析表は安全性追加解析図表補遺（M5.3.5.3）として申請資料に含め，本項では SCS2 Table と表記した。

3.1. 血液学的検査値

特定の血液学的検査値異常の最高グレード別（全グレードおよび最高グレード 3 以上）の要約を Table 67 に示した。併合 aRCC 集団のグレード 3 以上の主な血液学的検査値異常（発現頻度 5%以上）は，リンパ球数減少［31 例（6.4%）］であった。概して，血液学的検査値異常は，アベルマブおよびアキシチニブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

すべての血液学的検査値異常の最高グレード別（全グレードおよび最高グレード 3 以上）の要約を SCS2 Table 14.3.4.1.5.1 に示した。

Table 67. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Hematology Laboratory Tests Results by Maximum On-Treatment CTCAE Grade - Safety Analysis Set

Parameter	Maximum On-Treatment Grade	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib n (%)	B9991003 Sunitinib n (%)
Anemia	N	483	55	428	433
	Any grade ≥1	282 (58.4)	32 (58.2)	250 (58.4)	376 (86.8)
	Any grade ≥3	10 (2.1)	1 (1.8)	9 (2.1)	37 (8.5)
Lymphocyte Count Decreased	N	483	55	428	433
	Any grade ≥1	226 (46.8)	26 (47.3)	200 (46.7)	284 (65.6)
	Any grade ≥3	31 (6.4)	4 (7.3)	27 (6.3)	76 (17.6)
Neutrophil Count Decreased	N	483	55	428	433
	Any grade ≥1	53 (11.0)	4 (7.3)	49 (11.4)	308 (71.1)
	Any grade ≥3	7 (1.4)	0	7 (1.6)	100 (23.1)
Platelet Count Decreased	N	483	55	428	433
	Any grade ≥1	147 (30.4)	15 (27.3)	132 (30.8)	358 (82.7)
	Any grade ≥3	3 (0.6)	0	3 (0.7)	66 (15.2)

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set who can be evaluated for CTCAE criteria for each parameter in each treatment group.
CTCAE criteria version 4.03 is used.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 21APR2019 (23:27) Source Data: ADLB Output File: ./B999_RCC/B999RCC_HAQ3/adlb_s503_1 Date of Generation: 21APR2019 (23:33)
SCS2 Table 14.3.4.1.5.1.1

投与期間中に新たに認められたまたは悪化した特定の血液学的検査値異常の最高グレード別の要約を SCS2 Table 14.3.4.1.5.2 に示した。

併合 aRCC 集団での投与期間中に新たにグレード 3 以上として認められたまたはグレード 3 以上に悪化した主な血液学的検査値異常（発現頻度 5%以上）は，リンパ球数減少［30 例（6.2%）］であった。

有害事象として報告された血液学的検査値異常の要約を SCS Table 14.3.1.2.8 に示した。

併合 aRCC 集団，B9991003 試験のアベルマブ＋アキシチニブ併用群，スニチニブ，アキシチニブおよびアベルマブ単独投与で認められた特定の血液学的検査値異常の発現頻度を Table 68 に示した。

Table 68. Frequency of Selected Hematology Laboratory Abnormalities for Avelumab, Axitinib, and Sunitinib

	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	Axitinib Monotherapy	Avelumab Monotherapy	
	B9991002 + B9991003 (Pooled aRCC Population)	B9991003	B9991003	A4061051	EMR100070-001 (1L RCC Subset)	EMR100070-001 + EMR100070-003 (Pooled Safety Population from BLA 761049)
Anemia						
N	483	428	433	175	62	1738
Any grade	58.4%	58.4%	86.8%	38.9%	72.6%	80.1%
Grade ≥3	2.1%	2.1%	8.5%	3.4%	6.5%	4.9%
Lymphocyte count decreased						
N	483	428	433	169	62	1738
Any grade	46.8%	46.7%	65.6%	30.2%	40.3%	60.2%
Grade ≥3	6.4%	6.3%	17.6%	5.3%	12.9%	14.5%
Neutrophil count decreased						
N	483	428	433	169	62	1738
Any grade	11.0%	11.4%	71.1%	12.4%	14.5%	11.0%
Grade ≥3	1.4%	1.6%	23.1%	0%	0%	0.7%
Platelet count decreased						
N	483	428	433	169	62	1738
Any grade	30.4%	30.8%	82.7%	18.9%	14.5%	19.0%
Grade ≥3	0.6%	0.7%	15.2%	0.6%	0%	0.7%

Source: see SCS2 Table 14.3.4.1.5.1.1, refer to A4061051 Interim CSR Table 14.3.4.1.4b, refer to EMR100070-001 CSR Table 15.3.5.1R, and refer to MCC 90-Day Safety Update of BLA 761049 Table 12.8.1.11.2

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set who can be evaluated for CTCAE criteria for each parameter in each treatment group.

CTC v2.0 was used for Study A4061051. Hematology parameters considered for anemia, lymphocyte count decreased, neutrophil count decreased, and platelet count decreased were hemoglobin, lymphocytes (absolute), neutrophils (absolute), and platelets, respectively.

CTCAE v4.03 was used for Study B9991003, B9991002, EMR100070-001 (1L RCC subset), and Pooled safety population dataset from BLA 761049

3.2. 生化学検査

特定の生化学検査値異常の最高グレード別(全グレードおよび最高グレード3以上)の要約をTable 69に示した。

併合aRCC集団でのグレード3以上の主な生化学検査値異常（発現頻度5%以上）は，リパーゼ増加［68例（14.4%）］，高トリグリセリド血症［61例（12.9%）］， 低ナトリウム血症［48例（9.9%）］，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［44例（9.3%）］，ALT増加［43例（8.9%）］，高血糖［40例（8.3%）］，血清アミラーゼ増加［36例（7.7%）］およびAST増加［32例（6.6%）］であった（Table 69，SCS2 Table 14.3.4.1.6.1）。

Table 69. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Chemistry Laboratory Tests Results by Maximum On-Treatment CTCAE Grade - Safety Analysis Set

Parameter	Maximum On-Treatment Grade	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib n (%)	B9991003 Sunitinib n (%)
ALT Increased	N	483	55	428	431
	Any grade ≥1	268 (55.5)	27 (49.1)	241 (56.3)	214 (49.7)
	Any grade ≥3	43 (8.9)	4 (7.3)	39 (9.1)	14 (3.2)
AST Increased	N	483	55	428	431
	Any grade ≥1	253 (52.4)	30 (54.5)	223 (52.1)	259 (60.1)
	Any grade ≥3	32 (6.6)	2 (3.6)	30 (7.0)	14 (3.2)
Blood Bilirubin Increased	N	483	55	428	431
	Any grade ≥1	103 (21.3)	9 (16.4)	94 (22.0)	103 (23.9)
	Any grade ≥3	6 (1.2)	0	6 (1.4)	6 (1.4)
CPK Increased	N	472	55	417	414
	Any grade ≥1	96 (20.3)	15 (27.3)	81 (19.4)	96 (23.2)
	Any grade ≥3	4 (0.8)	1 (1.8)	3 (0.7)	5 (1.2)

Table 69. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Chemistry Laboratory Tests Results by Maximum On-Treatment CTCAE Grade - Safety Analysis Set

Parameter	Maximum On-Treatment Grade	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib n (%)	B9991003 Sunitinib n (%)
Creatinine Increased	N	483	55	428	431
	Any grade ≥1	454 (94.0)	53 (96.4)	401 (93.7)	420 (97.4)
	Any grade ≥3	10 (2.1)	0	10 (2.3)	7 (1.6)
Hyperglycemia	N	483	55	428	431
	Any grade ≥1	207 (42.9)	16 (29.1)	191 (44.6)	161 (37.4)
	Any grade ≥3	40 (8.3)	3 (5.5)	37 (8.6)	27 (6.3)
Lipase Increased	N	473	54	419	412
	Any grade ≥1	194 (41.0)	21 (38.9)	173 (41.3)	127 (30.8)
	Any grade ≥3	68 (14.4)	8 (14.8)	60 (14.3)	35 (8.5)
Serum Amylase Increased	N	468	55	413	405
	Any grade ≥1	190 (40.6)	27 (49.1)	163 (39.5)	96 (23.7)
	Any grade ≥3	36 (7.7)	7 (12.7)	29 (7.0)	12 (3.0)

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set who can be evaluated for CTCAE criteria for each parameter in each treatment group.
CTCAE criteria version 4.03 is used.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (06:11) Source Data: ADLB Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adlb_s506_1 Date of Generation: 30SEP2018 (21:52)
Table 14.3.4.1.6.1.1 is for Pfizer internal use.

概して，生化学検査値異常は，アベルマブおよびアキシチニブの既知の安全性プロファイルと一致していた。トランスアミナーゼに対する影響は，アベルマブ＋アキシチニブ併用投与の方が，各薬剤の単剤投与と比べて大きく，報告された肝毒性の有害事象とおおむね一致していた。グレード 3 以上の

リパーゼ増加の発現頻度は，A4061051 試験のアキシチニブ群およびアベルマブ単剤投与（EMR100070-001, EMR100070-003）と比べて併用投与の方が高かった（Table 70）。

生化学検査値異常の最高グレード別（全グレードおよび最高グレード 3 以上）の要約を SCS2 Table 14.3.4.1.6.1 に示した。

投与期間中に新たに認められたまたは悪化した特定の生化学検査値異常の最高グレード別の要約を SCS2 Table 14.3.4.1.6.2 に示した。

併合 aRCC 集団の投与期間中に新たにグレード 3 以上として認められたまたはグレード 3 以上に悪化した主な生化学検査値異常（発現頻度 5%以上）は，リパーゼ増加［65 例（13.7%）］，高トリグリセリド血症［59 例（12.4%）］， 低ナトリウム血症［44 例（9.1%）］，ALT 増加［43 例（8.9%）］，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［37 例（7.8%）］，高血糖［34 例（7.0%）］，血清アミラーゼ増加［34 例（7.3%）］および AST 増加［31 例（6.4%）］であった。

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。

B9991003 試験における血中コレステロール増加は，アベルマブ＋アキシチニブ併用群で 278 例（66.3%），スニチニブ群で 150 例（36.5%）に報告されたが，グレード 3～4 では，それぞれ 8 例（1.9%），3 例（0.7%）と両投与群で同様であった。また，高トリグリセリド血症は，それぞれ 358 例（85.4%）および 286 例（69.9%）に報告され，グレード 3～4 では，それぞれ 56 例（13.4%） 26 例（6.4%）であり，スニチニブ群に比べて併用群の方が高頻度で報告された。これらの結果は，併合 aRCC 集団でも同様であった（Table 70）。なお，報告された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[3]。

有害事象として報告された生化学検査値異常の要約を SCS Table 14.3.1.2.8 に示した。

併合 aRCC 集団，B9991003 試験のアベルマブ＋アキシチニブ併用群，スニチニブ，アキシチニブおよびアベルマブ単独投与で認められた特定の生化学検査値異常の発現頻度を Table 70 に示した。

Table 70. Frequency of Selected Chemistry Laboratory Abnormalities for Avelumab, Axitinib, and Sunitinib

	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	Axitinib Monotherapy	Avelumab Monotherapy	
	B9991002 + B9991003 (Pooled aRCC Population)	B9991003	B9991003	A4061051	EMR100070-001 (1L RCC Subset)	EMR100070-001+ EMR100070-003 (Pooled Safety Population from BLA 761049)
ALT increased						
N	483	428	431	178	62	1738
Any grade	55.5%	56.3%	49.7%	40.4%	25.8%	25.9%
Grade ≥3	8.9%	9.1%	3.2%	3.9%	0%	2.3%
AST increased						
N	483	428	431	176	62	1738
Any grade	52.4%	52.1%	60.1%	36.4%	29.0%	35.8%
Grade ≥3	6.6%	7.0%	3.2%	3.4%	0%	3.7%
Cholesterol high						
N	474	419	411	-	62	-
Any grade	66.0%	66.3%	36.5%	-	45.2%	-
Grade ≥3	1.7%	1.9%	0.7%	-	0%	-
CPK increased						
N	472	417	414	-	62	-
Any grade	20.3%	19.4%	23.2%	-	21.0%	-
Grade ≥3	0.8%	0.7%	1.2%	-	0%	-
Creatinine increased						
N	483	428	431	181	62	1738
Any grade	94.0%	93.7%	97.4%	61.3%	95.2%	29.6%
Grade ≥3	2.1%	2.3%	1.6%	0%	0%	0.5%
Hyperglycemia						
N	483	428	431	181	62	1738

Table 70. Frequency of Selected Chemistry Laboratory Abnormalities for Avelumab, Axitinib, and Sunitinib

	Avelumab + Axitinib		Sunitinib	Axitinib Monotherapy	Avelumab Monotherapy	
	B9991002 + B9991003 (Pooled aRCC Population)	B9991003	B9991003	A4061051	EMR100070-001 (1L RCC Subset)	EMR100070-001+ EMR100070-003 (Pooled Safety Population from BLA 761049)
Any grade	42.9%	44.6%	37.4%	26.5%	8.1%	2.4%
Grade ≥3	8.3%	8.6%	6.3%	3.9%	8.1%	2.4%
Hypertriglyceridemia						
N	474	419	409	-	62	-
Any grade	85.0%	85.4%	69.9%	-	66.1%	-
Grade ≥3	12.9%	13.4%	6.4%	-	4.8%	-
Lipase increased						
N	473	419	412	181	62	1738
Any grade	41.0%	41.3%	30.8%	39.8%	27.4%	15.1%[a]
Grade ≥3	14.4%	14.3%	8.5%	7.7%	12.9%	4.8%[a]
Serum amylase increased						
N	468	413	405	181	62	1738
Any grade	40.6%	39.5%	23.7%	32.0%	24.2%	11.5%
Grade ≥3	7.7%	7.0%	3.0%	6.1%	3.2%	1.7%

Source: see SCS Table 14.3.4.1.6.1.1 and SCS Table 14.3.4.1.6.1, refer to A4061051 Interim CSR Table 14.3.4.1.4e, refer to EMR100070-001 CSR Table 15.3.5.2R, and refer to MCC 90-Day Safety Update of BLA 761049 Table 12.8.2.24.1

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set who can be evaluated for CTCAE criteria for each parameter in each treatment group.

Chemistry laboratory evaluations not performed per protocol in Study A4061051 are represented as '-' in the table.

CTCAE v2.0 was used for Study A4061051. Chemistry laboratory parameters considered for ALT increased, AST increased, creatinine increased, lipase increased, and serum amylase increased were ALT, AST, creatinine, lipase, and amylase, respectively.

CTCAE v4.03 was used for Study B9991003, and B9991002, EMR100070-001 (1L RCC subset), and Pooled safety population dataset from BLA 761049

a: Lipase comprises Lipase and Triacylglycerol lipase

3.3. 肝機能検査値異常

Hy's Law の基準に該当する可能性のある患者を含む，投与期間中に認められた肝機能検査値異常の要約を Table 71 に示した。

全体として，併合 aRCC 集団では，94 例（19.5%）に 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。

有害事象として報告された肝機能検査値異常の要約を SCS Table 14.3.1.2.8 に示した。ベースライン以降に，ULN の 3 倍以上の ALT，ULN の 3 倍以上の AST または ULN の 2 倍以上の総ビリルビンが認められた患者一覧を B9991002 試験および B9991003 試験の各 CSR の Table 16.2.8.1.3 に示した。

Table 71. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Liver Function Tests During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib		B9991002 Avelumab + Axitinib		B9991003 Avelumab + Axitinib		B9991003 Sunitinib	
Liver Function Test Categories	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
ALT ≥3×ULN	483	82 (17.0)	55	7 (12.7)	428	75 (17.5)	431	47 (10.9)
ALT ≥5×ULN	483	44 (9.1)	55	4 (7.3)	428	40 (9.3)	431	14 (3.2)
ALT ≥10×ULN	483	13 (2.7)	55	0	428	13 (3.0)	431	5 (1.2)
ALT ≥20×ULN	483	4 (0.8)	55	0	428	4 (0.9)	431	0
AST ≥3×ULN	483	63 (13.0)	55	7 (12.7)	428	56 (13.1)	431	41 (9.5)
AST ≥5×ULN	483	32 (6.6)	55	2 (3.6)	428	30 (7.0)	431	14 (3.2)
AST ≥10×ULN	483	11 (2.3)	55	0	428	11 (2.6)	431	3 (0.7)
AST ≥20×ULN	483	4 (0.8)	55	0	428	4 (0.9)	431	0
(ALT or AST) ≥3×ULN	483	94 (19.5)	55	10 (18.2)	428	84 (19.6)	431	57 (13.2)
(ALT or AST) ≥5×ULN	483	51 (10.6)	55	4 (7.3)	428	47 (11.0)	431	18 (4.2)
(ALT or AST) ≥10×ULN	483	16 (3.3)	55	0	428	16 (3.7)	431	6 (1.4)
(ALT or AST) ≥20×ULN	483	5 (1.0)	55	0	428	5 (1.2)	431	0
TBILI ≥2×ULN	483	13 (2.7)	55	1 (1.8)	428	12 (2.8)	431	15 (3.5)
Concurrent ALT ≥3×ULN and TBILI ≥2×ULN	483	5 (1.0)	55	0	428	5 (1.2)	431	4 (0.9)
Concurrent AST ≥3×ULN and TBILI ≥2×ULN	483	7 (1.4)	55	0	428	7 (1.6)	431	5 (1.2)
Concurrent (ALT or AST) ≥3×ULN and TBILI ≥2×ULN	483	8 (1.7)	55	0	428	8 (1.9)	431	5 (1.2)

Table 71. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Liver Function Tests During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

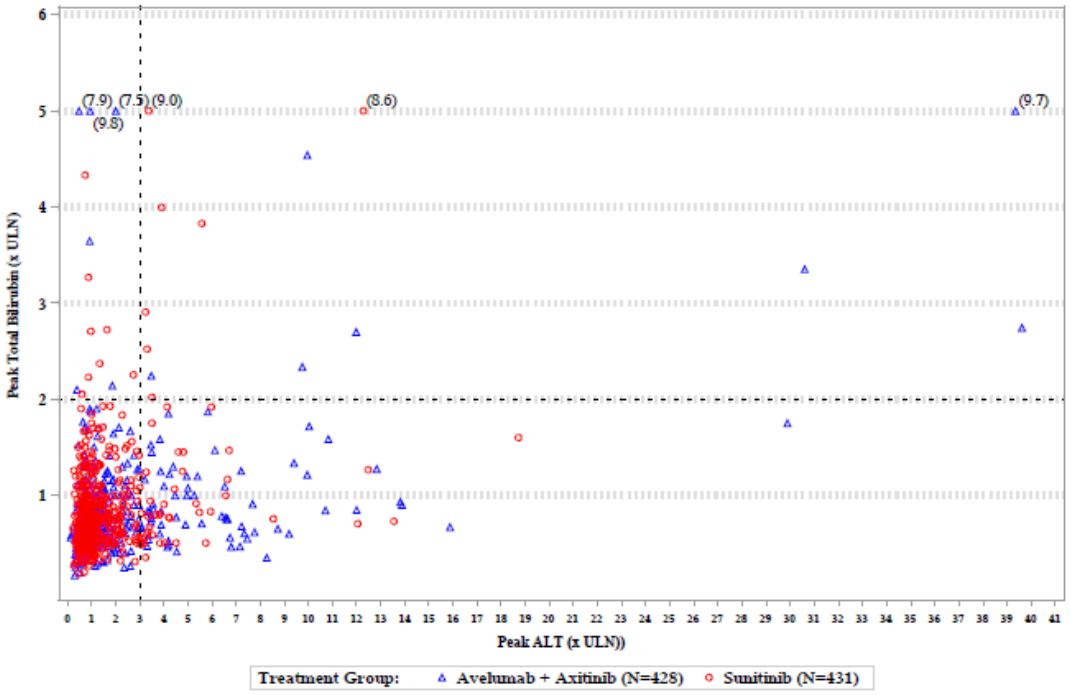
	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib		B9991002 Avelumab + Axitinib		B9991003 Avelumab + Axitinib		B9991003 Sunitinib	
Liver Function Test Categories	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Concurrent (ALT or AST) ≥3×ULN and TBILI ≥2×ULN and ALP >2×ULN	483	3 (0.6)	55	0	428	3 (0.7)	431	4 (0.9)
Concurrent (ALT or AST) ≥3×ULN and TBILI ≥2×ULN and (ALP ≤2×ULN or missing)	483	5 (1.0)	55	0	428	5 (1.2)	431	1 (0.2)

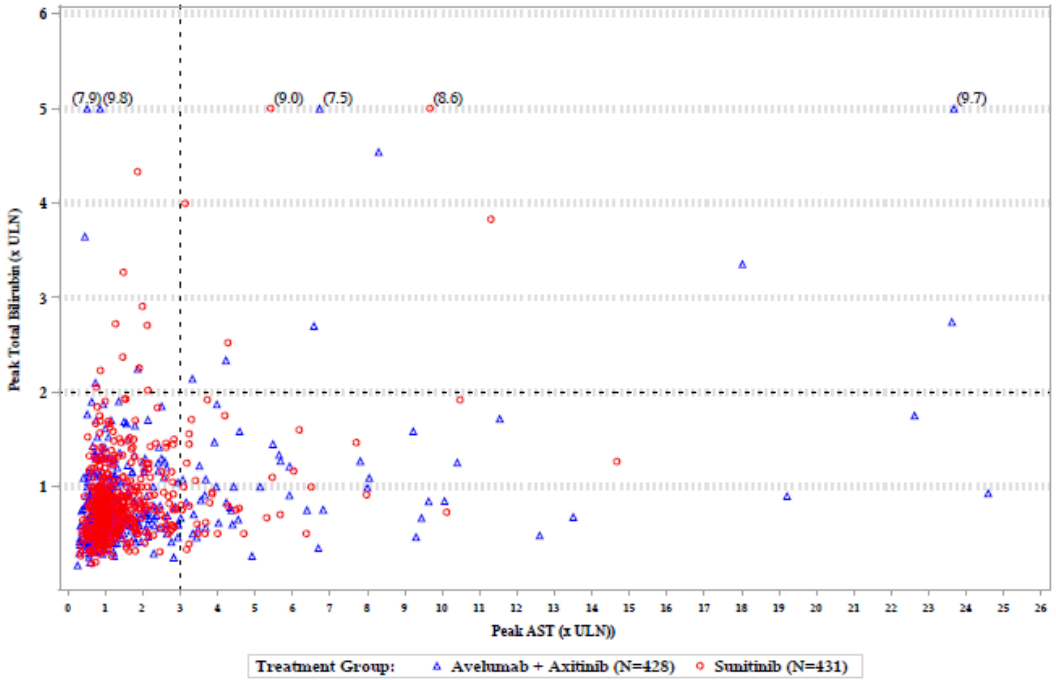
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set and with at least one post-baseline assessment in each treatment group.
Concurrent assessments are assessments occurring on the same collection date.
Subjects who meet a criterion more than once will be counted only once within each category.
Categories are cumulative.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (06:11) Source Data: ADLB Output File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adlb_s613 Date of Generation: 30SEP2018 (01:26)
Table 14.3.4.1.5 is for Pfizer internal use.

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，免疫関連と判定され，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，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。

ALT または AST の最大値と総ビリルビンの最大値の eDISH プロットを Figure 1 に示した。

Figure 1. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018): eDISH Plot of Maximum ALT or AST Versus Total Bilirubin – Safety Analysis Set





Source: B9991003 CSR Figure 17
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02AUG2018 (09:24) Source Data: ADLB Output
File: ./B9991003/B9991003_BDR1/edish_plot1 Date of Generation: 20SEP2018 (23:25)

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（B9991003 CSR Section 14.6.2.3）。

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（EMR100070-001 CSR Table 15.3.5.9R, Table 15.3.5.9L）。

アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験＋003 試験）では，2 例（0.1%）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（既承認医薬品資料 M5.3.5.3 90-Day Safety Update Table 12.8.3.1）。

3.4. 甲状腺機能検査

甲状腺機能検査値異常の要約を Table 72 に示した。

併合 aRCC 集団では，ベースラインで TSH および遊離 T4 が正常であった 365 例（85.3%）中 249 例（68.2%）に甲状腺機能検査値異常が発現した。なお，本集計では，異なる時点で異なる種類の甲状腺機能検査異常が生じた場合には，各種類の集計に含めた。

- 無症候性甲状腺機能低下症（TSH 高値, 遊離 T4 正常）および無症候性甲状腺機能亢進症（TSH 低値，遊離 T4 正常）が，それぞれ 110 例（30.1%）および 23 例（6.3%）に報告された。
- 原発性甲状腺機能低下症または続発性甲状腺機能低下症が，それぞれ 73 例（20.0%）および 46 例（12.6%）に報告された。また，原発性甲状腺機能亢進症または二次性甲状腺機能亢進症は，それぞれ 59 例（16.2%）および 57 例（15.6%）に報告された。

併合 aRCC 集団の甲状腺機能検査値異常の結果は，甲状腺障害の有害事象とおおむね一致していた。

投与前後の甲状腺機能検査値異常［投与後は最悪値（低値および高値をともに示した患者は両方とも集計に含めた）］の要約を SCS Table 14.3.4.1.5.3.1 に，有害事象として報告された甲状腺機能検査値異常の要約を SCS Table 14.3.1.2.8 に示した。

併用薬として甲状腺治療薬または抗甲状腺薬を使用した患者の要約を 1.3.2.3.2 項に示した。また，甲状腺機能低下症の irAE の治療のために甲状腺治療薬を使用した患者および甲状腺機能亢進症の irAE の治療のために抗甲状腺薬を使用した患者の要約を 2.1.5.3.4.1 項に示した。

Table 72. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Thyroid Function Tests Results During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

	B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib (N=428) n (%)	B9991002 Avelumab + Axitinib (N=25) n (%)	B9991003 Avelumab + Axitinib (N=403) n (%)	B9991003 Sunitinib (N=409) n (%)
Subjects with normal TSH and free T4 at baseline[1]	365 (85.3)	21 (84.0)	344 (85.4)	336 (82.2)
Subjects with at least one on-treatment abnormality	249 (68.2)	13 (61.9)	236 (68.6)	157 (46.7)
Hypothyroidism				
Subclinical hypothyroidism: high TSH, normal free T4	110 (30.1)	6 (28.6)	104 (30.2)	83 (24.7)
Primary hypothyroidism: high TSH, low free T4	73 (20.0)	4 (19.0)	69 (20.1)	29 (8.6)
Secondary hypothyroidism: normal or low TSH, low free T4	46 (12.6)	4 (19.0)	42 (12.2)	26 (7.7)
Hyperthyroidism				
Subclinical hyperthyroidism: low TSH, normal free T4	23 (6.3)	1 (4.8)	22 (6.4)	31 (9.2)
Primary hyperthyroidism: low TSH, high free T4	59 (16.2)	6 (28.6)	53 (15.4)	15 (4.5)
Secondary hyperthyroidism: high TSH, high free T4	57 (15.6)	6 (28.6)	51 (14.8)	15 (4.5)

TSH: thyroid stimulating hormone; free T4: free thyroxin
[1] The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set with a baseline assessment and with at least one post-baseline assessment for TSH and free T4.
The denominator to calculate all other percentages is the number of subjects with normal TSH and free T4 at baseline within each treatment group.
Subjects may be counted in multiple categories but are counted only once per category.
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (06:11) Source Data: ADLB Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adlb_s614 Date of Generation: 30SEP2018 (09:54)
Table 14.3.4.1.5.3 is for Pfizer internal use.

スニチニブ群では，ベースラインで TSH および遊離 T4 が正常であった 336 例（82.2%）中 157 例（46.7%）に甲状腺機能検査値異常が発現し，うち無症候性甲状腺機能低下症および無症候性甲状腺機能亢進症が，それぞれ 83 例（24.7%）および 31 例（9.2%）に報告された。また，原発性甲状腺機能低下症または続発性甲状腺機能低下症が，それぞれ 29 例（8.6%）および 26 例（7.7%），原発性甲状腺機能亢進症または二次性甲状腺機能亢進症は，それぞれ 15 例（4.5%）および 15 例（4.5%）に報告された。

A4061051 試験のアキシチニブ群では，ベースラインの TSH が 5 UIU/mL 未満の患者のうち 70 例（44.3%）が 10 UIU/mL 以上へ増加した（A4061051 Interim CSR Table 14.3.4.1.4j）。

EMR100070-001 試験の 1L RCC 患者では，ベースラインで遊離 T4 が正常であった 49 例中 9 例（18.4%）に基準値未満への変動が 1 回以上認められた。ベースラインで遊離 T4 が正常であった 3 例（6.1%）では，基準値を超える変動が投与期間中に 1 回以上認められた。ベースラインで TSH が正常であった 49 例中 9 例（18.4%）で基準値未満への変動が 1 回以上，8 例（16.3%）で基準値を超える変動が 1 回以上認められた（EMR100070-001 CSR Table 15.3.5.14R, Table 15.3.5.15R）。

アベルマブ単剤投与併合集団（EMR100070-001 試験＋003 試験）では，ベースラインで遊離 T4 が正常であった 1276 例中 86 例（4.9%）で基準値未満への変動が投与期間中に 1 回以上認められた。ベースラインで遊離 T4 が正常であった 64 例（3.7%）では，基準値を超える変動が投与期間中に 1 回以上認められた。ベースラインで TSH が正常であった 1301 例中 87 例（5.0%）で基準値未満への変動が 1 回以上，183 例（10.5%）で基準値を超える変動が 1 回以上認められた（既承認医薬品資料 M5.3.5.3 90-Day Safety Update Table 12.8.2.27.1）。

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

バイタルサインの要約を SCS Table 14.3.4.2.1 に，バイタルサインの一覧を B9991002 試験および B9991003 試験の各 CSR の Table 16.2.8.2.1 に示した。臨床的に意味のあるバイタルサインの変化はすべて有害事象として報告された。

4.2. 心臓関連の検査

4.2.1. 心電図

心電図パラメータのカテゴリー別の要約を Table 73 に示した。

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

- ベースライン後に QTcF 間隔および QTcP 間隔が 450 msec を超えた患者は，それぞれ 60 例（12.3%）および 55 例（11.3%）であった。

- ベースライン後に QTcF 間隔および QTcP 間隔が 500 msec を超えた患者は，それぞれ 9 例（1.9%）および 6 例（1.2%）であった。

心電図パラメータの測定日別の要約を SCS Table 14.3.4.3.1 に，心電図パラメータの一覧を B9991002 試験および B9991003 試験の各 CSR の Table 16.2.8.3.2 に示した。

ベースライン後に，QTcF 間隔および 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に比べて大きかった。これは，制吐薬，抗ヒスタミン薬およびアヘン鎮痛剤などの 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，62.2%の患者がアベルマブの前投与としてジフェンヒドラミン 10 mg/kg の投与を受けたことも一因と考えられた（SCS Table 14.4.2.1.5）。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[4,5]。

併合 aRCC 集団では，QTcF 間隔または QTcP 間隔が 500 msec を超える患者に心臓関連の有害事象は報告されなかった。

Table 73. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Categorical Summary of ECG Parameters During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

		B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib		B9991002 Avelumab + Axitinib		B9991003 Avelumab + Axitinib		B9991003 Sunitinib	
Parameter	**Criteria**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
QT	Increase from baseline >30 ms	487	208 (42.7)	55	16 (29.1)	432	192 (44.4)	425	116 (27.3)
	Increase from baseline >60 ms	487	57 (11.7)	55	1 (1.8)	432	56 (13.0)	425	18 (4.2)
	>450 ms	488	72 (14.8)	55	3 (5.5)	433	69 (15.9)	425	35 (8.2)
	>480 ms	488	23 (4.7)	55	0	433	23 (5.3)	425	9 (2.1)
	>500 ms	488	14 (2.9)	55	0	433	14 (3.2)	425	3 (0.7)
QTcB	Increase from baseline >30 ms	481	84 (17.5)	55	5 (9.1)	426	79 (18.5)	421	57 (13.5)
	Increase from baseline >60 ms	481	25 (5.2)	55	1 (1.8)	426	24 (5.6)	421	14 (3.3)
	>450 ms	486	140 (28.8)	55	9 (16.4)	431	131 (30.4)	421	83 (19.7)
	>480 ms	486	26 (5.3)	55	1 (1.8)	431	25 (5.8)	421	14 (3.3)
	>500 ms	486	14 (2.9)	55	0	431	14 (3.2)	421	8 (1.9)
QTcF	Increase from baseline >30 ms	481	84 (17.5)	55	6 (10.9)	426	78 (18.3)	421	47 (11.2)
	Increase from baseline >60 ms	481	19 (4.0)	55	0	426	19 (4.5)	421	10 (2.4)
	>450 ms	486	60 (12.3)	55	3 (5.5)	431	57 (13.2)	421	32 (7.6)
	>480 ms	486	18 (3.7)	55	0	431	18 (4.2)	421	5 (1.2)
	>500 ms	486	9 (1.9)	55	0	431	9 (2.1)	421	3 (0.7)
QTcP	Increase from baseline >30 ms	481	69 (14.3)	55	4 (7.3)	426	65 (15.3)	421	41 (9.7)
	Increase from baseline >60 ms	481	16 (3.3)	55	0	426	16 (3.8)	421	10 (2.4)
	>450 ms	486	55 (11.3)	55	4 (7.3)	431	51 (11.8)	421	27 (6.4)
	>480 ms	486	13 (2.7)	55	0	431	13 (3.0)	421	5 (1.2)
	>500 ms	486	6 (1.2)	55	0	431	6 (1.4)	421	3 (0.7)
HR	≤50 bpm and decrease from baseline ≥20 bpm	481	10 (2.1)	55	1 (1.8)	426	9 (2.1)	421	2 (0.5)
	≥120 bpm and increase from baseline ≥20 bpm	481	4 (0.8)	55	0	426	4 (0.9)	421	1 (0.2)
PR	≥220 ms and increase from baseline ≥20 ms	475	26 (5.5)	53	2 (3.8)	422	24 (5.7)	419	16 (3.8)
QRS	≥120 ms	488	34 (7.0)	55	3 (5.5)	433	31 (7.2)	425	31 (7.3)

Table 73. MSB0010718C Protocol B9991003 - (Cutoff date: 20Jun2018, Snapshot Date: 01Aug2018) B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Categorical Summary of ECG Parameters During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

		B9991002 + B9991003 Avelumab + Axitinib		B9991002 Avelumab + Axitinib		B9991003 Avelumab + Axitinib		B9991003 Sunitinib	
Parameter	**Criteria**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**

Denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set who have at least one post-baseline ECG assessment performed during the on-treatment period and (for changes from baseline only) a baseline ECG assessment in each treatment group.
Baseline is defined as the last assessment prior to the date/time of the first dose of study treatment.
Unscheduled visits during the on-treatment period are included in the analysis.
Heart rate in bpm = 60/(RR sec).
PFIZER CONFIDENTIAL ADaM Creation: 25SEP2018 (06:00) Source Data: ADEG Output
File: ./B999_RCC/B999RCC_SCSISS/adeg_s501 Date of Generation: 26SEP2018 (04:19)
Table 14.3.4.3.4 is for Pfizer internal use.

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（B9991003 試験 CSR Table 14.3.1.2.9）。ベースライン後の QTcF 間隔および QTcP 間隔が 450 msec を超えた患者は，それぞれ 32 例（7.6%）および 27 例（6.4%）であり，500 msec を超えた患者は各 3 例（0.7%）であった。

なお，アベルマブおよびアキシチニブのいずれも，臨床的に意味のある QTc 延長への影響の報告はない[2]（既承認医薬品資料 M5.3.5.3 90-Day Safety Update Report）。

4.2.2. MUGA スキャンまたは心エコー

左室駆出率（LVEF）は B9991003 試験でのみ定期的に測定した。B9991003 試験での MUGA スキャンまたは心エコーの結果の要約を B9991003 試験 CSR Section 12.5.3 に示した。

LVEF は，血管内皮細胞増殖因子（VEGF）阻害薬の既知のクラスエフェクトである[6]。

LVEF のベースラインからベースライン後にかけての LLN 未満の値への低下（15 ポイント以上）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頻度で認められた（併用群 4.7%，スニチニブ群 0.8%）。すべての患者に一過性の LVEF の低下が認められた。LVEF 低下が認められた患者に報告されたグレード 3 の心臓関連の有害事象の詳細は，B9991003 CSR の 12.5.3 項に示した。なお，グレード 4 または 5 の心臓関連の有害事象は報告されなかった。

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。B9991003 試験で認められた心筋炎 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。患者への過度の負担を避けるため，LVEF の測定はスクリーニング時および以降 2 サイクルごととした。投与期間中に LVEF がベー

スライン値から 15 ポイント以上低下し，LLN 未満に低下した患者に，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。

4.2.3. 心臓バイオマーカー

心臓バイオマーカー（BNP，トロポニンおよび CK-MB）は B9991003 試験でのみ定期的に検査を実施した。心臓バイオマーカーの評価結果の要約を B9991003 CSR 12.4.2.1.2.2 項に示した。

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った（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，アベルマブ＋アキシチニブ併用群では 13.0%，スニチニブ群では 22.0%であった。大部分の心臓関連の有害事象がグレード 1 または 2 であった（B9991003 CSR Section 12.4.2.1.2.2）。

B9991003 試験での致死的な心筋炎の症例（患者番号：B9991003 11081005）では，臨床症状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，非致死例（患者番号：B9991003 10091001）ではトロポニン値は正常であった。B9991002 試験の死亡例（患者番号：B9991002 10121005）では，トロポニン値はやや増加していた（薬物動態解析のために保存されていた血液検体を死亡後に測定）。

以上のデータより，トロポニンの定期的な測定が，無症候性心筋炎の早期発見に有効であるとは考えられなかった。

4.3. ECOG PS

ベースライン時の ECOG PS を Table 13 に，ECOG PS の投与期間中の変動の要約を SCS Table 14.3.8.1 に示した。

併合 aRCC 集団では，489 例全例のベースライン時の ECOG PS は，いずれも 0［315 例（64.4%）］または 1［174 例（35.6%）］であった。このうち 76 例（15.5%）の ECOG PS は，投与期間中に 2 以上に悪化した。

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

アベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブの曝露量および安全性に対する年齢，性別，人種および民族の影響を検討した。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，すべての部分集団解析で曝露量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 が 1，MSKCC リスク分類「Poor リスク」および Heng リスク分類「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。

5.1.1. 年齢

アベルマブとアキシチニブを併用した臨床試験では，18 歳未満の患者は除外したため，小児患者での安全性は検討していない。

曝露量

併合 aRCC 集団では，65 歳未満（305 例），65 歳以上 75 歳未満（147 例）および 75 歳以上 85 歳未満（36 例）の年齢別でのアベルマブの投与期間の中央値は，それぞれ 39.9 週，36.0 週および 34.9 週であった。また，65 歳未満（306 例），65 歳以上 75 歳未満（147 例）および 75 歳以上 85 歳未満（36 例）の部分集団でのアキシチニブの投与期間の中央値は，それぞれ 41.1 週，38.9 週および 34.4 週であった。いずれの薬剤においても年齢の部分集団間に臨床的に意味のある差は認められなかった（SCS Table 14.4.1.1.1.1, SCS Table 14.4.1.1.2.1）。

スニチニブの年齢別の曝露期間および曝露状況に関する要約を SCS Table 14.4.1.1.3.1 に示した。

PD-L1 陽性患者集団での年齢別のアベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブの曝露期間および曝露状況の要約はそれぞれ SCS Table 14.4.1.1.1.1.1，SCS Table 14.4.1.1.2.1.1 および SCS Table 14.4.1.1.3.1.1 に示した。

有害事象

年齢別の有害事象の要約を SCS Table 14.3.1.2.1.1 に示した。

併合 aRCC 集団では，有害事象が認められた患者数は各年齢集団（65 歳未満：99.3%，65 歳以上 75 歳未満：100%，75 歳以上 85 歳未満：100%）で同程度であった。

- グレード 3 以上の有害事象の発現頻度は，各年齢集団（65 歳未満：69.3%，65 歳以上 75 歳未満：75.5%，75 歳以上 85 歳未満：75.0%）で同程度であった。
- 治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満および 75 歳以上 85 歳未満でそれぞれ 94.1%，98.0%および 97.2%であった。

年齢別の SOC 別の有害事象の要約を SCS Table 14.3.1.2.2.1 に示した。

併合 aRCC 集団では，主な有害事象（発現頻度 30%超）は下痢，高血圧，疲労，手掌・足底発赤知覚不全症候群，悪心および発声障害であった。

各年齢集団の主な有害事象（発現頻度 30%超）は以下のとおりであった。

- 65 歳未満：下痢（63.1%），高血圧（48.7%），疲労（38.2%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（36.9%），悪心（33.7%），発声障害（31.0%）
- 65 歳以上 75 歳未満：下痢（67.3%），疲労（55.1%），高血圧（49.0%），発声障害（36.7%），悪心（36.1%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（30.6%）
- 75 歳以上 85 歳未満：高血圧（55.6%），下痢（41.7%），疲労（33.3%），発声障害（30.6%）

- 全体として，各年齢集団を通じて主な有害事象は下痢，高血圧および疲労であった。各年齢集団の有害事象の発現頻度の差を検討するにあたっては，75 歳以上 85 歳未満の患者数が少なかったことを考慮すべきである。各年齢集団に，臨床的に意味のある差は認められなかった。

PD-L1 陽性患者集団での年齢別の有害事象および SOC 別の有害事象の要約はそれぞれ SCS Table 14.3.1.2.1.1.1 および SCS Table 14.3.1.2.2.1.1 に示した。

5.1.2. 性別

曝露量

併合 aRCC 集団では，男性（350 例）および女性（138 例）のアベルマブの投与期間の中央値は，それぞれ 39.6 週および 33.0 週であった。また，男性（351 例）および女性（138 例）のアキシチニブの投与期間の中央値は，それぞれ 41.1 週および 36.3 週であった。いずれの薬剤においても性別の部分集団間に臨床的に意味のある差は認められなかった（SCS Table 14.4.1.1.1.2, SCS Table 14.4.1.1.2.2）。

スニチニブの男女別の曝露期間および曝露状況に関する要約を SCS Table 14.4.1.1.3.2 に示した。

PD-L1 陽性患者集団での男女別のアベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブの曝露期間および曝露状況に関する要約はそれぞれ SCS Table 14.4.1.1.1.2.1，SCS Table 14.4.1.1.2.2.1 および SCS Table 14.4.1.1.3.2.1 に示した。

有害事象

男女別の有害事象の要約を SCS Table 14.3.1.2.1.2 に示した。

併合 aRCC 集団では，男性 349 例（99.4%）および女性 138 例（100%）に有害事象が報告された。

- グレード 3 以上の有害事象の発現頻度は，男性（69.8%）と女性（76.1%）で同程度であった。
- 治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，男性で 95.4%，女性で 95.7%であった。

男女別の SOC 別の有害事象の要約を SCS Table 14.3.1.2.2.2 に示した。

併合 aRCC 集団では，主な有害事象（発現頻度 30%超）は下痢，高血圧，発声障害，悪心および手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。

男女別の主な有害事象（発現頻度 30%超）は以下のとおりであった。

- 男性 : 下痢（64.4%），高血圧（49.0%），疲労（41.6%），発声障害（38.2%），悪心（31.9%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（31.9%）
- 女性 : 下痢（58.7%），高血圧（50.0%），疲労（46.4%），悪心（37.7%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（37.0%）
- 全体として，性別を問わず主な有害事象は下痢，高血圧，悪心，疲労および手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。性別の有害事象の発現頻度の差を検討するにあたっては，女性の

患者数が少なかったことを考慮すべきである。男女の部分集団間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

PD-L1 陽性患者集団での男女別の有害事象および SOC 別の有害事象の要約はそれぞれ SCS Table 14.3.1.2.1.2.1 および SCS Table 14.3.1.2.2.2.1 に示した。

5.1.3. 人種

曝露量

併合 aRCC 集団では，白人（370 例），アジア人（74 例），黒人／アフリカ系アメリカ人（13 例）およびその他（14 例）の人種別のアベルマブの投与期間の中央値は，それぞれ 38.0 週，46.9 週，28.9 週および 28.9 週であった。また，白人（371 例），アジア人（74 例），黒人／アフリカ系アメリカ人（13 例）およびその他（14 例）の人種別のアキシチニブの投与期間の中央値は，それぞれ 39.1 週，47.4 週，29.1 週および 38.7 週であった。いずれの薬剤においても人種の部分集団間に臨床的に意味のある差は認められなかった（SCS Table 14.4.1.1.1.3, SCS Table 14.4.1.1.2.3）。

スニチニブの人種別の曝露期間および曝露状況に関する要約を SCS Table 14.4.1.1.3.3 に示した。

PD-L1 陽性患者集団での人種別のアベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブの曝露期間および曝露状況に関する要約はそれぞれ SCS Table 14.4.1.1.1.3.1, SCS Table 14.4.1.1.2.3.1 および SCS Table 14.4.1.1.3.3.1 に示した。

有害事象

人種別の有害事象の要約を SCS Table 14.3.1.2.1.3 に示した。

併合 aRCC 集団では，有害事象の発現頻度は各人種集団（白人：99.7%，アジア人：100%，黒人／アフリカ系アメリカ人：100%，その他：92.9%）で同程度であった。

- グレード 3 以上の有害事象の発現頻度は，各人種（白人：72.8%，アジア人：70.3%，黒人／アフリカ系アメリカ人：61.5%，その他：78.6%）で同程度であった。
- 治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，白人，アジア人，黒人／アフリカ系アメリカ人およびその他の人種でそれぞれ 94.9%，98.6%，100%および 85.7%であった。

人種別の SOC 別の有害事象の要約を SCS Table 14.3.1.2.2.3 に示した。

併合 aRCC 集団では，主な有害事象（いずれかの人種での発現頻度 40%超）は手掌・足底発赤知覚不全症候群，高血圧，下痢，甲状腺機能低下症，疲労，悪心，嘔吐および口内炎であった。

各人種の主な有害事象（発現頻度 30%超）は以下のとおりであった。

- 白人：下痢（62.3%），疲労（49.1%），高血圧（45.3%），悪心（35.3%），発声障害（32.3%）
- アジア人：下痢，手掌・足底発赤知覚不全症候群および高血圧（各 62.2%），甲状腺機能低下症（50.0%），口内炎（40.5%），発声障害（36.5%），食欲減退（32.4%）

- 黒人／アフリカ系アメリカ人：下痢および高血圧（各 61.5%），疲労（53.8%），悪心（46.2%），手掌・足底発赤知覚不全症候群および嘔吐（各 46.2%），注入に伴う反応，食欲減退および発声障害（各 38.5%），ALT 増加，血中アルカリホスファターゼ増加，頭痛，咳嗽および慢性閉塞性肺疾患（各 30.8%)

- その他：高血圧（64.3%），下痢（50.0%），腹痛および無力症（各 35.7%）

- 全体として，各人種を通じて主な有害事象は下痢および高血圧であった。各人種の有害事象の発現頻度の差を検討するにあたっては，一部の人種の患者数が少なかったことを考慮すべきである。人種の部分集団間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

PD-L1 陽性患者集団での人種別の有害事象および SOC 別の有害事象の要約はそれぞれ SCS Table 14.3.1.2.1.3.1 および SCS Table 14.3.1.2.2.3.1 に示した。

5.1.4. 民族

曝露量

併合 aRCC 集団では，ヒスパニック／ラテン系（19 例）および非ヒスパニック／非ラテン系（431 例）の民族別のアベルマブの投与期間の中央値は，それぞれ 35.9 週および 40.0 週であった。また，ヒスパニック／ラテン系（19 例）および非ヒスパニック／非ラテン系（432 例）の民族別のアキシチニブの投与期間の中央値は，それぞれ 35.9 週および 41.1 週であった。いずれの薬剤においても，民族の部分集団間に臨床的に意味のある差は認められなかった（SCS Table 14.4.1.1.1.4, SCS Table 14.4.1.1.2.4）。

スニチニブの民族別の曝露期間および曝露状況に関する要約を SCS Table 14.4.1.1.3.4 に示した。

PD-L1 陽性患者集団での民族別のアベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブの曝露期間および曝露状況の要約はそれぞれ SCS Table 14.4.1.1.1.4.1，SCS Table 14.4.1.1.2.4.1 および SCS Table 14.4.1.1.3.4.1 に示した。

有害事象

民族別の有害事象の要約を SCS Table 14.3.1.2.1.4 に示した。

併合 aRCC 集団では，有害事象の発現頻度は，各民族集団（ヒスパニック／ラテン系：94.7%，非ヒスパニック／非ラテン系：99.8%）で同程度であった。

- グレード 3 以上の有害事象の発現頻度は，各民族集団（ヒスパニック／ラテン系：73.7%，非ヒスパニック／非ラテン系：71.3%）で同程度であった。

- 治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，ヒスパニック／ラテン系および非ヒスパニック／非ラテン系でそれぞれ 89.5%および 95.4%であった。

民族別の SOC 別の有害事象の要約を SCS Table 14.3.1.2.2.4 に示した。

併合 aRCC 集団では，主な有害事象（発現頻度 30%超）は下痢，高血圧，疲労，悪心，手掌・足底発赤知覚不全症候群および発声障害であった。

各民族の主な有害事象（発現頻度 30%超）は以下のとおりであった。

- ヒスパニック／ラテン系：下痢および高血圧（各 42.1%），疲労（36.8%）
- 非ヒスパニック／非ラテン系：下痢（63.0%），高血圧（48.4%），疲労（44.7%），悪心および手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 33.8%），発声障害（33.6%）

全体として，各民族を通じて主な有害事象は下痢，高血圧および疲労であった。各民族の有害事象の発現頻度の差を検討するにあたっては，ヒスパニック／ラテン系の患者数が少なかったことを考慮すべきである。民族の部分集団間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

PD-L1 陽性患者集団での民族別の有害事象および SOC 別の有害事象の要約はそれぞれ SCS Table 14.3.1.2.1.4.1 および SCS Table 14.3.1.2.2.4.1 に示した。

5.1.5. ECOG PS

曝露量

併合 aRCC 集団では，ECOG PS が 0（309 例）および ECOG PS が 1（179 例）の ECOG PS 別のアベルマブの投与期間の中央値は，それぞれ 40.4 週および 32.0 週であった。また，ECOG PS が 0（310 例）および ECOG PS が 1（179 例）の ECOG PS 別のアキシチニブの投与期間の中央値は，それぞれ 42.2 週および 35.9 週であった（SCS Table 14.4.1.1.1.8, SCS Table 14.4.1.1.2.8）。

ECOG PS が 0 および ECOG PS が 1 の患者間の薬剤曝露期間の差は予測されるものであった。

スニチニブの ECOG PS 別の曝露期間および曝露状況に関する要約を SCS Table 14.4.1.1.3.8 に示した。

PD-L1 陽性患者集団での ECOG PS 別のアベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブの曝露期間および曝露状況に関する要約はそれぞれ SCS Table 14.4.1.1.1.8.1，SCS Table 14.4.1.1.2.8.1 および SCS Table 14.4.1.1.3.8.1 に示した。

有害事象

ECOG PS 別の有害事象の要約を SCS Table 14.3.1.2.1.8 に示した。

併合 aRCC 集団では，有害事象の発現頻度は各 ECOG PS の部分集団（0：99.7%，1：99.4%）で同程度であった。

- グレード 3 以上の有害事象の発現頻度は，ECOG PS が 0 の患者で 67.4%，ECOG PS が 1 の患者で 78.8%であった。予測されたとおり，グレード 3 以上の事象は ECOG PS が 1 の患者で発現頻度が高かった。
- 治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，ECOG PS が 0 および ECOG PS が 1 の患者でそれぞれ 96.1%および 94.4%であった。

ECOG PS 別の SOC 別の有害事象の要約を SCS Table 14.3.1.2.2.8 に示した。

併合 aRCC 集団では，主な有害事象（いずれかの群で発現頻度 30%超）は下痢，高血圧，疲労，悪心，発声障害および手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。

各 ECOG PS の主な有害事象（発現頻度 30%超）は以下のとおりであった。

- ECOG PS が 0：下痢（65.2%），高血圧（50.3%），疲労（46.8%），発声障害（36.8%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（35.2%），悪心（33.8%）
- ECOG PS が 1：下痢（58.7%），高血圧（47.5%），悪心（40.8%），疲労（36.3%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（30.2%）
- 全体として, 各 ECOG PS の部分集団を通じて主な有害事象は下痢, 高血圧および疲労であった。各 ECOG PS の有害事象の発現頻度の差を検討するにあたっては，ECOG PS が 1 の患者数が少なかったことを考慮すべきである。

PD-L1 陽性患者集団での ECOG PS 別の有害事象および SOC 別の有害事象の要約はそれぞれ SCS Table 14.3.1.2.1.8.1 および SCS Table 14.3.1.2.2.8.1 に示した。

5.1.6. MSKCC リスク分類

曝露量

併合 aRCC 集団では，MSKCC リスク分類の Favorable リスク（121 例），Intermediate リスク（303 例）および Poor リスク（52 例）のアベルマブの投与期間の中央値は，それぞれ 44.0 週，38.0 週および 25.9 週であった。また， Favorable リスク（122 例），Intermediate リスク（303 例）および Poor リスク（52 例）のアキシチニブの投与期間の中央値は，それぞれ 47.2 週，39.1 週および 29.7 週であった。いずれの薬剤においても Poor リスクの患者における曝露量の違いは，予測されるものであった（SCS Table 14.4.1.1.1.6, SCS Table 14.4.1.1.2.6）。

スニチニブの MSKCC リスク分類別の曝露期間および曝露状況に関する要約を SCS Table 14.4.1.1.3.6 に示した。

PD-L1 陽性患者集団での MSKCC リスク分類別のアベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブの曝露期間および曝露状況に関する要約はそれぞれ SCS Table 14.4.1.1.1.6.1, SCS Table 14.4.1.1.2.6.1 および SCS Table 14.4.1.1.3.6.1 に示した。

有害事象

MSKCC リスク分類別の有害事象の要約を SCS Table 14.3.1.2.1.6 に示した。

併合 aRCC 集団では，有害事象の発現頻度は MSKCC リスク分類の各リスク（Favorable リスク：100%，Intermediate リスク：99.3%，Poor リスク：100%）で同程度であった。

- グレード 3 以上の有害事象の発現頻度は，Favorable リスク，Intermediate リスクおよび Poor リスクでそれぞれ 68.0%，71.0%および 78.8%であった。Poor リスクは患者のベースライン時

の疾患状態が重度であったことに一致して，曝露期間が短かったにもかかわらずグレード 3 以上の事象が多く報告された。

- 治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，Favorable リスク，Intermediate リスクおよび Poor リスクでそれぞれ 96.7%，94.7%および 98.1%であった。

MSKCC リスク分類別の SOC 別の有害事象の要約を，SCS Table 14.3.1.2.2.6 に示した。

併合 aRCC 集団では，主な有害事象（発現頻度 30%超）は下痢，疲労，高血圧，発声障害，手掌・足底発赤知覚不全症候群，悪心および咳嗽であった。

MSKCC リスク分類の各リスクにおける主な有害事象（発現頻度 30%超）は以下のとおりであった。

- Favorable リスク：下痢（72.1%），疲労（53.3%），高血圧（45.9%），発声障害（41.8%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（38.5%），悪心（34.4%），咳嗽（31.1%）
- Intermediate リスク：下痢（62.0%），高血圧（48.8%），疲労（40.6%），悪心（32.3%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（32.0%），発声障害（31.7%）
- Poor リスク：高血圧（55.8%），下痢（42.3%），悪心および疲労（各 36.5%）
- 全体として， MSKCC リスク分類の各リスクを通じて主な有害事象は下痢，高血圧，悪心および疲労であった。各リスク別の有害事象の発現頻度の差を検討するにあたっては，Poor リスクの患者が少なかったことを考慮すべきである。

PD-L1 陽性患者集団での MSKCC リスク分類別の有害事象および SOC 別の有害事象の要約はそれぞれ SCS Table 14.3.1.2.1.6.1 および SCS Table 14.3.1.2.2.6.1 に示した。

5.1.7. Heng リスク分類

曝露量

併合 aRCC 集団では，Heng リスク分類の Favorable リスク（102 例），Intermediate リスク（299 例）および Poor リスク（82 例）のアベルマブの投与期間の中央値は，それぞれ 45.0 週，38.4 週および 28.9 週であった。また，Favorable リスク（102 例），Intermediate リスク（300 例）および Poor リスク（82 例）のアキシチニブの投与期間の中央値は，それぞれ 47.2 週，40.3 週および 29.9 週であった。いずれの薬剤においても，Poor リスクの患者における曝露量の違いは，予測されるものであった（SCS Table 14.4.1.1.1.7, SCS Table 14.4.1.1.2.7）。

スニチニブの Heng リスク分類別の曝露期間および曝露状況に関する要約を SCS Table 14.4.1.1.3.7 に示した。

PD-L1 陽性患者集団での Heng リスク分類別のアベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブの曝露期間および曝露状況の要約はそれぞれ SCS Table 14.4.1.1.1.7.1，SCS Table 14.4.1.1.2.7.1 および SCS Table 14.4.1.1.3.7.1 に示した。

有害事象

Heng リスク分類別の有害事象の要約を SCS Table 14.3.1.2.1.7 に示した。

併合 aRCC 集団では，有害事象の発現頻度は， Heng リスク分類の各リスク（Favorable リスク：100%，Intermediate リスク：99.7%，Poor リスク：98.8%）で同程度であった。

- グレード 3 以上の有害事象の発現頻度は，Favorable リスク，Intermediate リスクおよび Poor リスクでそれぞれ 67.6%，70.7%および 78.0%であった。Poor リスクの患者はベースライン時の疾患状態が重度であったことを反映して，曝露期間が短かったにもかかわらずグレード 3 以上の事象の発現頻度が高かった。

- 治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，Favorable リスク，Intermediate リスクおよび Poor リスクでそれぞれ 97.1%，95.7%および 92.7%であった。

Heng リスク分類別の SOC 別の有害事象の要約を，SCS Table 14.3.1.2.2.7 に示した。

併合 aRCC 集団では，主な有害事象（発現頻度 30%超）は下痢，疲労，高血圧，発声障害，手掌・足底発赤知覚不全症候群および悪心であった。

Heng リスク分類の各リスクにおける主な有害事象（発現頻度 30%超）は以下のとおりであった。

- Favorable リスク：下痢（70.6%），疲労（52.0%），高血圧（46.1%），発声障害（40.2%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（40.2%），悪心（33.3%）

- Intermediate リスク：下痢（64.7%），高血圧（49.3%），疲労（44.3%），発声障害（35.0%），悪心（33.7%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（33.0%）

- Poor リスク：高血圧（51.2%），下痢（46.3%），悪心（30.5%）

- 全体として，Heng リスク分類の各リスクを通じて主な有害事象は下痢，高血圧，悪心および疲労であった。各リスク別の有害事象の発現頻度の差を検討するにあたっては，Poor リスクの患者が少なかったことを考慮すべきである。

PD-L1 陽性患者集団での Heng リスク分類別の有害事象および SOC 別の有害事象の要約はそれぞれ SCS Table 14.3.1.2.1.7.1 および SCS Table 14.3.1.2.2.7.1 に示した。

5.2. 外因性要因

アベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブの曝露量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）の影響について検討した。

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，すべての部分集団で曝露量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。

5.2.1. 地域

曝露量

併合 aRCC 集団の地域別のアベルマブの投与期間の中央値は，米国（156 例），カナダ／西欧（143 例）およびその他（189 例）で，それぞれ 40.2 週，32.0 週および 40.0 週であった。また，地域別のアキシチニブの投与期間の中央値は米国（156 例），カナダ／西欧（144 例）およびその他（189 例）で，それぞれ 43.3 週，35.9 週および 41.1 週であった（SCS Table 14.4.1.1.1.9, SCS Table 14.4.1.1.2.9）。

アベルマブおよびアキシチニブの投与期間の差は，地域により試験の開始時期が異なるためと考えられた。

スニチニブの地域別の曝露期間および曝露状況に関する要約を SCS Table 14.4.1.1.3.9 に示した。

PD-L1 陽性患者集団での地域別のアベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブの曝露期間および曝露状況に関する要約はそれぞれ SCS Table 14.4.1.1.1.9.1，SCS Table 14.4.1.1.2.9.1 および SCS Table 14.4.1.1.3.9.1 に示した。

有害事象

地域別の有害事象の要約を SCS Table 14.3.1.2.1.9 に示した。

併合 aRCC 集団では，有害事象の発現頻度は地域別（米国：100%，カナダ／西欧：100%，その他：98.9%）で同程度であった。

- グレード 3 以上の有害事象の発現頻度は，地域別（米国：73.1%，カナダ／西欧：72.2%，その他：69.8%）で同程度であった。
- 治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，米国，カナダ／西欧およびその他でそれぞれ 98.7%，97.9%および 91.0%であった。

地域別の SOC 別の有害事象の要約を SCS Table 14.3.1.2.2.9 に示した。

併合 aRCC 集団では，主な有害事象（発現頻度 30%超）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，関節痛および咳嗽であった。

地域別での主な有害事象（発現頻度 30%超）は以下のとおりであった。

- 米国：疲労（69.2%），下痢（66.7%），高血圧（53.8%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（37.8%），悪心（35.3%），発声障害（34.6%），関節痛（32.1%），咳嗽（30.1%）
- カナダ／西欧：下痢（72.2%），高血圧（56.9%），疲労（45.8%），悪心（45.1%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（38.2%），発声障害（36.8%），食欲減退（32.6%）
- その他：下痢（52.4%），高血圧（39.7%）
- 全体として，各地域を通じて主な有害事象は下痢および高血圧であった。

PD-L1 陽性患者集団での地域別の有害事象および SOC 別の有害事象の要約はそれぞれ SCS Table 14.3.1.2.1.9.1 および SCS Table 14.3.1.2.2.9.1 に示した。

5.2.2. 併合地域

曝露量

併合 aRCC 集団での併合地域別のアベルマブの投与期間の中央値は，北米（199 例），西欧（101 例），東欧（73 例），アジア（63 例）およびその他（52 例）でそれぞれ 39.4 週，30.0 週，42.0 週，44.1 週および 39.2 週であった。また，併合地域別のアキシチニブの投与期間の中央値は，北米（199 例），西欧（102 例），東欧（73 例），アジア（63 例）およびその他（52 例）でそれぞれ 42.0 週，34.2 週，41.1 週，44.4 週および 39.1 週であった（SCS Table 14.4.1.1.1.5, SCS Table 14.4.1.1.2.5）。

アベルマブおよびアキシチニブの投与期間の差は，併合した各地域により試験の開始時期が異なるためと考えられ，臨床的に意味がないと判断された。

スニチニブの併合地域別の曝露期間および曝露状況の要約を，SCS Table 14.4.1.1.3.5 に示した。

PD-L1 陽性患者集団での併合地域別のアベルマブ，アキシチニブおよびスニチニブの曝露期間および曝露状況に関する要約は，それぞれ SCS Table 14.4.1.1.1.5.1，SCS Table 14.4.1.1.2.5.1 および SCS Table 14.4.1.1.3.5.1 に示した。

有害事象

併合地域別の有害事象の要約を，SCS Table 14.3.1.2.1.5 に示した。

併合 aRCC 集団では，有害事象の発現頻度は，併合地域別（北米：100%，西欧：100%，東欧：98.6%，アジア：100%，その他：98.1%）で同程度であった。

- グレード 3 以上の有害事象の発現頻度は，併合地域別（北米：71.9%，西欧：74.5%，東欧：78.1%，アジア：68.3%，その他：59.6%）で同程度であった。
- 治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は，北米，西欧，東欧，アジアおよびその他でそれぞれ 99.0%，97.1%，82.2%，98.4%および 94.2%であった。

併合地域別の SOC 別の有害事象の要約を，SCS Table 14.3.1.2.2.5 に示した。

併合 aRCC 集団では，主な有害事象（発現頻度 30%超）は下痢，手掌・足底発赤知覚不全症候群，高血圧，疲労，甲状腺機能低下症，悪心，発声障害，口内炎，食欲減退，体重減少，関節痛および無力症であった。

併合地域別の主な有害事象（発現頻度 30%超）は以下のとおりであった。

- 北米：疲労（69.8%），下痢（68.8%），高血圧（51.8%），悪心（38.2%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（38.7%），発声障害（36.2%），関節痛（32.2%）

- 西欧：下痢（70.6%），高血圧（61.8%），悪心（44.1%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（36.3%），発声障害（35.3%），疲労（35.3%），食欲減退（30.4%）
- 東欧：下痢（43.8%），体重減少（31.5%），無力症（30.1%）
- アジア：高血圧（63.5%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（61.9%），下痢（58.7%），甲状腺機能低下症（57.1%），口内炎（42.9%），発声障害（36.5%），食欲減退（33.3%）
- その他：下痢（55.8%），高血圧（40.4%），疲労（36.5%）
- 全体として，各併合地域を通じて主な有害事象は下痢および高血圧であった。各併合地域の有害事象の発現頻度の差を検討するにあたっては，一部の併合地域の患者が少なかったことを考慮すべきである。併合地域の部分集団間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

PD-L1 陽性患者集団での併合地域別の有害事象および SOC 別の有害事象の要約はそれぞれ SCS Table 14.3.1.2.1.5.1 および SCS Table 14.3.1.2.2.5.1 に示した。

5.3. 薬物相互作用

ヒトに対するアベルマブを用いた薬物相互作用試験は実施されていない。

アベルマブは，全身の細胞内リソソームタンパク質分解によって消失するため，チトクローム P450 酵素（CYP450）調節因子やトランスポーター調節因子である小分子薬による影響を受けないと予想される。母集団薬物動態解析からは，アセトアミノフェンによる前投薬，ジフェンヒドラミンによる前投薬，イブプロフェン，アセチルサリチル酸，オピオイド，副腎皮質ホルモン，パラセタモール（アセトアミノフェン）との併用投与およびその他の生物製剤によるアベルマブのクリアランスに対する意味のある影響は示されなかった。

アキシチニブは，主に肝臓でチトクローム P450 酵素 3A4/5（CYP3A4/5）により代謝される。また，CYP3A4/5 による代謝より程度は低いがチトクローム P450 酵素 1A2（CYP1A2），チトクローム P450 酵素 2C19（CYP2C19）および UDP グルクロン酸転移酵素 1 ファミリーのポリペプチド A1（UGT1A1）により代謝される。アキシチニブの添付文書では，強力な CYP3A4/5 阻害薬および誘導剤は併用に注意することと規定されている [2]。

B9991002 試験では，アキシチニブの 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-12}）および最高血漿中濃度（C_{max}）に対するアベルマブの影響を，導入期に 7 日間アキシチニブ単剤投与を受けた患者の用量補正アキシチニブ曝露量を指標として比較評価した。アキシチニブの平均血漿中濃度の推移は，アキシチニブ＋アベルマブとの併用投与後（Cycle 4 Day 1）とアキシチニブ単剤投与後（導入期間の 7 日目）では同程度であり，アベルマブは，アキシチニブの曝露量に影響を及ぼさなかった。アベルマブとアキシチニブの代謝経路が異なることを考慮すると，B9991002 試験での薬物相互作用の評価結果から，CYP450 による薬物動態学的薬物相互作用は生じないとことが裏付けられた（M2.7.2.1.4 項）。

B9991002 試験および B9991003 試験では，MedDRA 高位語（HLT）「相互作用」に属する有害事象は報告されなかった（SCS Table 16.2.7.1.3.1, SCS Table 16.2.7.1.3.2）。

5.4. 妊娠および授乳時の使用

5.4.1. 妊婦および授乳婦へのアベルマブの投与

動物モデルでは，programmed death-1（PD-1）/PD-L1シグナル伝達系は母体の免疫寛容を胎児組織へ導入することにより，妊娠を維持するために重要である。妊娠マウスモデルでは，PD-L1シグナル伝達系の遮断は胎児の忍容性を悪化させ，流産の発現率を上昇させた。これらの結果から，妊娠中のアベルマブの投与による流産または死産などの潜在的リスクが示唆される（既承認医薬品資料 M2.6.6.6）。

アベルマブによる生殖および胎児発生に対する影響を評価する非臨床生殖試験は実施していない。

臨床試験では妊娠中の患者にはアベルマブの投与を禁止したため，妊娠中の患者におけるアベルマブ投与の臨床データは存在しない。なお，B9991002試験およびB9991003試験では，胚胎児毒性の事象は報告されなかった（SCS Table 14.3.3.3.2.7.4）。

EMR100070-001試験でパートナーの妊娠が1件報告されたが，妊娠は早期に中絶され，以降の情報は得られなかった。添付文書では，妊娠可能な女性にはアベルマブ投与中は妊娠を避けるよう指導し，アベルマブ投与中および最終投与後一定期間は適切な避妊法を用いることを記載する。

抗体はヒトの乳汁中に分泌されることが知られているため，新生児または幼児に対するリスクは否定できない。アベルマブによる乳汁産生に対する影響またはアベルマブの乳汁中の分泌の有無を評価する試験は実施していない。授乳中の女性には，アベルマブを投与する場合には，授乳を中止するよう指導すべきである。

5.4.2. 妊婦および授乳婦へのアキシチニブの投与

非臨床所見により，アキシチニブはヒトにおける生殖機能および妊孕性を損なう可能性が示唆されている。

妊娠可能な女性には，アキシチニブ投与中は妊娠を避けるよう指導する。

妊婦にアキシチニブを投与した場合，胎児に有害作用を引き起こす可能性がある。妊娠マウスを用いた試験では，アキシチニブが胎児に対する毒性作用を引き起こしたことが明らかになった。

妊婦を対象としたアキシチニブの臨床試験は実施されていない。また，妊娠中の患者にアキシチニブを投与した場合，またはアキシチニブ投与中の患者が妊娠した場合，胎児に対する有害作用について患者に伝えること。

アキシチニブによるヒトでの乳汁産生に対する影響，アキシチニブの乳汁中への分泌の有無または母乳哺育児に対するアキシチニブの影響を評価する臨床試験はいずれも実施されておらず，アキシチニブの乳汁移行は不明である。

一般的にヒトでは多くの薬剤が乳汁移行すること，またアキシチニブの投与により乳児に重篤な副作用が生じる可能性があることから，母親へのアキシチニブ投与の必要性を考慮したうえで，授乳の中止，またはアキシチニブの投与中止を決定する必要がある。

5.4.3. 妊婦および授乳婦へのアベルマブとアキシチニブの併用投与

B9991003 試験および B9991002 試験では，妊娠および授乳に関連のある症例を以下の MedDRA 用語を用いて特定した：SOC「妊娠，産褥および周産期の状態」，HLT「妊娠，分娩および授乳に関連した曝露，乳汁分泌障害」，PT「体液を介した曝露，パートナーを介した曝露，母乳を介した中毒，胎児に影響する母体投与薬剤，胎児に影響する父親への投与薬剤」。

併合 aRCC 集団では，妊娠または授乳に関連のある患者は報告されなかった。B9991003 試験の 1 例に MedDRA PT「乳汁漏出症」が報告されたが，この事象は妊娠または授乳のいずれとも関連がなかった（SCS Table 16.2.7.1.2.2）。

B9991003試験では，パートナーの妊娠が1例報告されたが，出生児に明らかな異常は認められなかった。

アベルマブに関する最新の定期的安全性最新報告（PSUR）では，妊娠または授乳に関連のある患者はいずれも報告されていない［M5.3.6 Periodic Benefit Risk Evaluation Report（PBRER）］。

5.5. 過量投与

B9991003 試験および B9991002 試験では，CRF に入力された情報に基づき，投薬過誤が特定された。これには SOC「傷害、中毒および処置合併症」の高位グループ語「投薬過誤、その他の製品使用過誤および問題」に分類される事象および HLT「過量投与 NEC」に分類される事象が含まれるが，これに限定されるわけではない。

併合 aRCC 集団では，アベルマブ＋アキシチニブの併用投与を受けた 2 例（いずれも B9991003 試験）に投薬過誤に起因する有害事象が認められたが，過量投与による有害事象は報告されなかった。投薬過誤または過量投与に起因する有害事象の一覧を SCS Table 16.2.7.1.1 および SCS Table 16.2.7.1.2 に示した。

なお，EMR100070-001試験およびEMR100070-002試験[a]では用量漸増期が設けられ，この期間にアベルマブは最大20 mg/kgの用量を2週間隔で投与された。患者数は少ないものの（20 mg/kgの投与例は27例），20 mg/kgの投与時に10 mg/kgと比較して毒性の増加は認められなかった。

5.6. 薬物乱用

アベルマブおよびアキシチニブは，薬物乱用の可能性があることが知られている薬物とは薬理学的または構造的に異なっており，薬物乱用の可能性は低い。

以下の有害事象（MedDRA PT）が認められた患者の一覧を SCS Table 16.2.7.1.1.1 および SCS Table 16.2.7.1.1.2 に示した：依存，社会的行為障害，薬物乱用者，薬物の解毒，薬剤違法流用，薬物濃度治療量以上，薬物濃度増加，薬物スクリーニング，薬物スクリーニング陽性，薬物耐性，薬物耐性低下，薬物耐性上昇，薬物使用障害，薬物使用障害、分娩前，薬物使用障害、分娩後，不正

[a] 転移性または局所進行性の固形癌を有する日本人被験者を対象としたアベルマブの忍容性・安全性・薬物動態・生物学的および臨床的活性の検討，ならびに拡張パートで胃癌を有するアジア人被験者を対象とする第 1 相試験

薬剤母体使用，注射痕，母体の物質乱用による新生児合併症，物質乱用者，物質使用，物質使用障害，各種物質毒性，アルコール使用障害，薬物乱用，薬物依存，薬物依存、分娩前，薬物依存、分娩後，物質乱用，物質依存および離脱症候群。

併合 aRCC 集団では，薬物乱用または薬物依存の発現例は報告されていない。

最新 PSUR には，薬物乱用の患者は報告されていない（M5.3.6 PBRER）。

5.7. 離脱症状および反跳現象

アベルマブによる離脱症状または反跳現象を評価する試験は実施していない。EMR100070-001 試験では，有害事象として薬剤離脱症候群が 1 例に認められたが，本事象は麻薬の中止と関連があり，治験薬との関連なしと判断された。他に離脱症状は報告されなかった。

B9991002 試験および B9991003 試験では，MedDRA HLT「離脱およびリバウンド効果」に分類される離脱症状が発現した患者はいなかった（SCS Table 16.2.7.1.4.1, SCS Table 16.2.7.1.4.2）。

最新 PSUR には，離脱症状の発現例は報告されていない（M5.3.6 PBRER）。

5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

アベルマブによる自動車運転および機械操作に対する影響はほぼないと考えられる。アベルマブ投与後に疲労が報告されている。アベルマブによる影響がないことが確認されるまでは，患者に対し自動車運転または機械を操作する際のアベルマブの使用について注意するよう助言すること。

アキシチニブによる自動車運転および機械操作に対する影響を評価する試験は実施していない。患者には，アキシチニブ投与期間中に浮動性めまいや疲労などが発現する可能性があることを伝えること。

6. 市販後データ

アベルマブ

アベルマブは，全世界 42 ヵ国で承認を取得しており，日本では，根治切除不能なメルケル細胞癌の効能・効果で 2017 年 9 月 27 日に承認を取得している。市販後，アベルマブに関する有害事象報告を含む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，四半期ごとに米国食品医薬品庁（FDA）に提出する定期副作用報告書「New Drug Application（NDA）Periodic Adverse Drug Experience Report（PADER）」ならびに EMA およびその他の国の保健当局に提出する PSUR があり，米国（2017 年 3 月 23 日）および欧州連合（2017 年 9 月 18 日）でのアベルマブの初回承認取得日以降，3 ヵ月ごと（PADER）および 6 ヵ月ごと（PSUR）に提出している。

NDA PADER；

NDA PADER には，臨床試験で認められた症例，非自発的な情報源から報告された症例および自発報告による症例が含まれる。

- NDA PADER 1（報告対象期間 2017 年 3 月 23 日～6 月 22 日）

  総症例数：14 例，うち 13 例（93%）は自発報告による症例
  結論：本 PADER に提示したデータは，アベルマブの既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた。アベルマブのベネフィット・リスクプロファイルに影響を及ぼす新たな安全性リスクは特定されなかった。

- NDA PADER 2（報告対象期間 2017 年 6 月 23 日～9 月 22 日）

  総症例数：37 例，うち 34 例（92%）は自発報告による症例
  結論：本報告対象期間での報告症例および有害事象の発現頻度の増加は，市販後の状況での製品の使用が増加したことによると考えられた。この報告対象期間での有害事象の全体的な報告率は患者・年あたり 1.19 件と算出され，前回の報告対象期間での 0.98 件と同程度であった。今回の報告に含めた有害事象の種類および発現頻度は本製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。アベルマブのベネフィット・リスクプロファイルに影響を及ぼす新たな安全性情報または特異な傾向はいずれも特定されなかった。また，有害事象の発現の変化はデータから示されなかった。

- NDA PADER 3（報告対象期間 2017 年 9 月 23 日～12 月 22 日）

  総症例数：30 例，うち 24 例（80%）は自発報告による症例
  結論：PADER 1 と同一

- NDA PADER 4（報告対象期間 2017 年 12 月 23 日～2018 年 3 月 22 日）

  総症例数；35 例，うち 26 例（74%）は自発報告による症例
  結論：PADER 1 と同一

PSUR；

PSUR には，独メルク社またはファイザー社に自発的に報告された有害事象，規制当局から報告された症例，医学文献に公表された症例，ならびに臨床試験およびその他の依頼に基づく非自発的な情報源（独メルク社またはファイザー社によるマーケティングプログラムを含む）から報告された重篤な有害事象の全症例が含まれる。

アベルマブの初回 PSUR の報告対象期間は，2017 年 9 月 23 日から 2018 年 3 月 22 日までの 6 ヵ月間であった。初回 PSUR のデータ固定時点でのアベルマブ曝露量は，独メルク社が治験依頼者として実施した第 1～4 相臨床試験での累積患者数は約 3276 例であり，ファイザー社が治験依頼者として実施した臨床試験での累積患者数は約 2241 例であった。この報告対象期間での販売承認取得後の概算のアベルマブ曝露量は累積すると 563 患者・年および 671 患者・年であった。この報告期間中に新たに特定された安全性シグナルはなかった。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は，アベルマブに関する重要な特定されたリスクおよび潜在的リスク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。

アベルマブの NDA PADER1～4 および PSUR は，M5.3.6 として本申請資料に含めた。

アキシチニブ

アキシチニブは，全身療法による 1 剤の前治療が無効となった aRCC の適応症に対して 94 ヵ国で承認を取得し，73 ヵ国で市販されている（2018 年 1 月 26 日現在）。日本では，根治切除不能または転移性の腎細胞癌の効能・効果で 2012 年 6 月 29 日に承認を取得している。

2018 年 1 月 26 日（第 9 回 PSUR のデータ固定時点）までに，全世界で実施されたアキシチニブの臨床試験に 4409 例の被験者が参加した（うち 1896 例はアキシチニブ単剤投与）。1308 例は併用投与またはクロスオーバー投与レジメンの一環として他薬剤と併用してアキシチニブの投与を受け，68 例はプラセボのみの投与を受け，1143 例は対照薬の投与を受け， 715 例はファイザー社と SFJ Pharmaceuticals が治験依頼者として共同で実施したアキシチニブの臨床試験に参加した（アキシチニブまたはプラセボの投与を受けた）。また，計 534 例がアキシチニブの開発計画には含まれないファイザー社の臨床試験でアキシチニブと他の治験薬との併用投与を受けた。

市販後の使用経験より，アキシチニブの投与を受けた患者は，累積すると 66617 例と推定された。本報告対象期間（2017 年 1 月 27 日から 2018 年 1 月 26 日）の市販後の使用経験では，アキシチニブの投与を受けた患者は約 10920 例であった。臨床試験および市販後の情報から得られた安全性データは，アキシチニブ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。

アキシチニブの PSUR は，M5.3.6 として本申請資料に含めた。

得られた安全性データに基づき，アベルマブおよびアキシチニブのベネフィット・リスクプロファイルは引き続き良好であると判断された。

7. 付録

アベルマブに関する臨床試験一覧

Table 74. Company Sponsored Clinical Trials in the Avelumab Development Program (as of 12 September 2018) With Serious Adverse Events Included in this Clinical Summary of Safety

Protocol	Phase/Study Design
B9991001	Phase 3, randomized, open label, parallel-arm study of avelumab plus best supportive care versus best supportive care alone as a maintenance treatment in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer whose disease did not progress after completion of first-line platinum containing chemotherapy
B9991002	Phase 1b, open-label, dose-finding study to evaluate safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of avelumab in combination with axitinib in subjects with previously untreated advanced renal cell cancer
B9991003	Phase 3 randomized, open-label, parallel-arm study of avelumab in combination with axitinib (Inlyta®) versus sunitinib (Sutent®) monotherapy in the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma
B9991004	Phase 1b/2 open-label study to evaluate safety, clinical activity, PK and PD of avelumab in combination with other cancer immunotherapies in patients with advanced malignancies
B9991005	Phase 1b/2, open-label, dose-finding study to evaluate safety, efficacy, PK and PD of avelumab in combination with either crizotinib or PF-06463922 in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer
B9991007	Phase 1 PK/PD study of avelumab in patients with previously treated advanced stage classical Hodgkin's Lymphoma
B9991009	A Phase 3, randomized, open label, multicenter study to evaluate the efficacy, safety, PK, immunogenicity, patient reported outcomes, and PD of avelumab alone or in combination with pegylated liposomal doxorubicin compared to pegylated liposomal doxorubicin alone in patients with platinum refractory/resistant ovarian cancer
B9991010	A Phase 3, randomized, open label, global study to evaluate the efficacy and safety of avelumab in combination with and/or following chemotherapy in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer
B9991011	Phase 1b/3 randomized, multicenter study of avelumab in combination regimens that include an immune agonist, epigenetic modulator, CD20 antagonist and/or conventional chemotherapy in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma
B9991016	Phase 3 randomized double-blind study of avelumab in combination with standard of care chemoradiotherapy (cisplatin plus definitive radiation therapy) versus standard of care chemoradiotherapy in the front-line treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck
B9991023	Phase 1b/2 multicenter, open-label, study to evaluate safety and efficacy of avelumab in combination with chemotherapy with or without other anti-cancer immunotherapies as first-line treatment in patients with advanced malignancies
B9991024	Phase 1b open label, single arm study of avelumab plus axitinib as first line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma
B9991025	Phase 1b/2 study to evaluate safety and anti-tumor activity of avelumab in combination with the poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP) inhibitor talazoparib in patients with locally advanced or metastatic solid tumors
B9991027	Phase 2, open-label study to evaluate safety and clinical activity of avelumab (Bavencio®) in combination with axitinib (Inlyta®) in patients with advanced or metastatic previously treated non-small cell lung cancer or treatment naïve cisplatin-ineligible urothelial cancer
B9991030	Phase 3, randomized, open-label, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of avelumab in combination with chemotherapy followed by maintenance therapy of

Table 74. Company Sponsored Clinical Trials in the Avelumab Development Program (as of 12 September 2018) With Serious Adverse Events Included in this Clinical Summary of Safety

Protocol	Phase/Study Design
	avelumab in combination with the poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP) inhibitor talazoparib in patients with previously untreated advanced ovarian cancer
B9991032	Phase 2 study to evaluate safety and antitumor activity of avelumab in combination with talazoparib in patients with BRCA or ATM mutant tumors
B9991033	Phase 1B/2 study to evaluate the safety and clinical activity of avelumab in combination with binimetinib with or without talazoparib in patients with locally advanced or metastatic RAS-mutant solid tumors
EMR100070-001	Phase 1, open-label, multiple ascending dose trial to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, biological and clinical activity of avelumab in subjects with metastatic or locally advanced solid tumors and expansion to selected indications
EMR100070-002	Phase 1 trial to investigate the tolerability, safety, pharmacokinetics, biological and clinical activity of avelumab in Japanese subjects with metastatic or locally advanced solid tumors, with expansion part in Asian subjects with gastric cancer
EMR100070-003	Phase 2 single-arm, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in subjects with Merkel Cell Carcinoma
EMR100070-004	Phase 3 randomized, multicenter trial of avelumab versus docetaxel in subjects with non-small cell lung cancer that has progressed after a platinum-containing doublet
EMR100070-005	Phase 3 open-label, multicenter trial of avelumab versus platinum-based doublet as a first line treatment of recurrent or stage IV PD-L1 positive NSCLC
EMR100070-007	Phase 3 open-label, multicenter trial of maintenance therapy with avelumab versus continuation of first-line chemotherapy in subjects with unresectable, advanced or metastatic, adenocarcinoma of the stomach, or of the gastroesophageal junction
EMR100070-008	Phase 3 open-label, multicenter trial of avelumab as a third-line treatment of unresectable, recurrent, or metastatic gastric or gastroesophageal junction
MS201781-0031	Phase 1b open label, dose finding trial of avelumab in combination with NHS-IL12 in subjects with locally advanced, unresectable or metastatic solid tumors

ADP= adenosine diphosphate; ATM=Ataxia-Telangiesctasia mutated; BRCA=breast cancer susceptibility; CD20= B-lymphocyte antigen CD20; NSCLC=non-small cell lung cancer; PD=pharmacodynamic(s); PD-L1= Programmed Death-Ligand 1; PARP=poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase; PK=pharmacokinetic(s)

重篤な有害事象および死亡一覧

- B9991003 試験の重篤な有害事象一覧は CSR の Table 16.2.7.7，死亡一覧は Table 16.2.7.6 参照
- B9991002 試験の重篤な有害事象一覧は CSR の Table 16.2.7.7，死亡一覧は Table 16.2.7.6 参照
- A4061051 試験の重篤な有害事象は CSR の Table 16.2.7，死亡一覧は Table 16.2.6.5 参照
- EMR100070-001 試験の重篤な有害事象一覧は CSR の Listings 16.2.7.4R および Listings 16.2.7.4L，死亡一覧は Listings 16.2.7.9R および Listings 16.2.9L 参照

参考文献

[1] Bavencio (avelumab) [US Prescribing Information]. New York, NY: EMD Serono, Inc. and Pfizer, Inc; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761049s003lbl.pdf. Accessed on: October 31, 2018

[2] Inlyta (axitinib) [US Prescribing Information]. New York, NY: Pfizer; 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202324s008lbl.pdf. Accessed on: October 31, 2018.

[3] Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. Open Cardiovasc Med J 2011; 5:76-84.

[4] Husain Z, Hussain K, Nair R, et al. Diphenhydramine induced QT prolongation and torsade de pointes: an uncommon effect of a common drug. Cardiol J 2010; 17(5):509-11.

[5] Zareba W, Moss AJ, Rosero SZ, et al. Electrocardiographic findings in patients with diphenhydramine overdose. Am J Cardiol 1997; 80(9):1168-73.

[6] Ghatalia P, Morgan CJ, Je Y, et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Crit Rev Oncol Hematol 2015; 94(2):228-37.

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 2
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 2

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献

該当なし

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

M.2.7.2 参考文献の項参照

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

M.2.7.3 参考文献の項参照

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

M.2.7.4 参考文献の項参照

臨床試験一覧表

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第 3 相試験（評価資料）	B9991003（20 ヵ国 [a]）	有効性，安全性，薬物動態，バイオマーカー，免疫原性，患者報告アウトカム	無作為化，非盲検，並行 2 群間，スニチニブ単剤対照	投与群 A：6 週を 1 サイクルとしてアベルマブ 10 mg/kg を Q2W 静脈内投与+アキシチニブ 5 mg を BID 経口投与 投与群 B：スニチニブ 50 mg を QD 経口投与（4 週投与後 2 週休薬）	886 例（873 例）	進行 RCC 患者	反復投与	継続中 完全な報告書（5.3.5.1.1）
第 1 相試験（評価資料）	B9991002（英国，米国，日本）	安全性，忍容性，最大耐用量，第 2 相試験推奨用量，有効性，薬物動態，バイオマーカー，免疫原性	非盲検，用量設定	DL1：アベルマブ 10 mg/kg を Q2W 静脈内投与+アキシチニブ 5 mg を BID 経口投与 DL-1A：アベルマブ 5 mg/kg を Q2W 静脈内投与+アキシチニブ 5 mg を BID 経口投与 DL-1B：アベルマブ 10 mg/kg を Q2W 静脈内投与+アキシチニブ 3 mg を BID 経口投与	55 例（55 例）	進行 RCC 患者	反復投与	完了 完全な報告書（5.3.5.2.1）
第 1 相試験（参考資料）	EMR 100070-001（7 ヵ国 [b]）	安全性，忍容性，薬物動態，有効性，免疫原性，バイオマーカー	非盲検	拡大パートの RCC コホート：アベルマブ 10 mg/kg を Q2W 静脈内投与	拡大パートの RCC コホート：82 例（82 例）	転移 RCC 患者	反復投与	完了 完全な報告書（5.3.5.2.2）
第 3 相試験（参考資料）	A4061051（14 ヵ国 [c]）	有効性，安全性，忍容性，患者報告アウトカム	無作為化，非盲検，ソラフェニブ単剤対照	アキシチニブ群：4 週を 1 サイクルとしてアキシチニブ 5 mg を BID 経口投与 ソラフェニブ群：4 週を 1 サイクルとしてソラフェニブ 400 mg を BID 経口投与	288 例（285 例）	転移 RCC 患者	反復投与	完了 完全な報告書（5.3.5.4.1） 報告書補遺（5.3.5.4.1）

BID=1 日 2 回，DL=用量レベル，QD=1 日 1 回，Q2W=2 週間に 1 回，RCC=腎細胞癌

a. 米国，日本，カナダ，韓国，フランス，オーストラリア，ロシア連邦，イスラエル，英国，オランダ，イタリア，ニュージーランド，ベルギー，ルーマニア，オーストリア，デンマーク，ドイツ，ハンガリー，メキシコ，スペイン

b. 米国，フランス，ベルギー，ドイツ，韓国，チェコ，英国

c. ボスニア・ヘルツェゴビナ，ブルガリア，チリ，中国，インド，マレーシア，メキシコ，フィリピン，ルーマニア，ロシア，南アフリカ，台湾，ウクライナ，米国

1. B9991003 試験（5.3.5.1.1，評価資料）

治験の標題：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

1.1. 試験概要

治験実施施設：20 ヵ国，133 施設［米国（32 施設），日本（15 施設），カナダ（9 施設），韓国（8 施設），フランス（8 施設），オーストラリア（7 施設），ロシア連邦（7 施設），イスラエル（6 施設），英国（6 施設），オランダ（6 施設），イタリア（5 施設），ニュージーランド（5 施設），ベルギー（4 施設），ルーマニア（4 施設），オーストリア（2 施設），デンマーク（2 施設），ドイツ（2 施設），ハンガリー（2 施設），メキシコ（2 施設），スペイン（1 施設）］

公表文献：なし

治験期間：2016 年 3 月 23 日～2018 年 6 月 20 日（データカットオフ日）

開発段階：第 3 相

1.1.1. 目的

主要目的：

プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）陽性進行腎細胞癌（aRCC）患者（PD-L1 発現レベルが 1%以上）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時の無増悪生存期間（PFS）または全生存期間（OS）がスニチニブ単剤投与に対して有意に延長することを検証する。

副次目的：

- PD-L1 発現を問わないすべての 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時の PFS がスニチニブ単剤投与に対して有意に延長することを検証する。
- PD-L1 発現を問わないすべての 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時の OS がスニチニブ単剤投与に対して有意に延長することを検証する。
- 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およびスニチニブ単剤投与についてその他の有効性尺度を用いて検討する。
- 次治療の PFS（PFS2）を検討する。
- 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時およびスニチニブ単剤投与時の全般的な安全性プロファイルを検討する。
- アベルマブとアキシチニブの併用投与時の母集団薬物動態（PK）を検討する。
- 毒性による治験治療中止までの期間を検討する。

- 毒性により治験治療を中止した患者の割合を検討する。
- アベルマブとアキシチニブの併用投与またはスニチニブ単剤投与によって最もベネフィットを受ける可能性の高い患者集団の特定に有用なバイオマーカーの候補を，未治療の腫瘍組織を用いて検討する。
- アキシチニブとの併用投与時のアベルマブの免疫原性を評価する。
- アベルマブとアキシチニブの併用投与とスニチニブ単剤投与が患者報告アウトカム（PRO）に与える影響を検討する。

1.1.2. 治験デザイン

本試験は多施設，国際共同，無作為化，非盲検，並行 2 群間第 3 相試験であり，886 例の患者（560 例の PD-L1 陽性 aRCC 患者を含む）をアベルマブとアキシチニブの併用投与またはスニチニブの単剤投与のいずれかに 1:1 の割り付け比で無作為に割り付けた。

投与群 A：6 週を 1 サイクルとしてアベルマブ 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与＋アキシチニブ 5 mg を 1 日 2 回（BID）経口投与

投与群 B：スニチニブ 50 mg を 1 日 1 回（QD）経口投与（4/2 スケジュール：4 週投与後 2 週休薬）

PD-L1 陽性判定は，PD-L1 免疫組織化学染色（IHC）における染色強度にかかわらず，腫瘍領域の 1%以上に PD-L1 の発現を認める腫瘍関連免疫細胞がある場合とした。

予定患者数：約 830 例

1.1.3. 診断および組み入れ基準[a]

本試験には，PD-L1 発現にかかわらず未治療の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進行または転移腎細胞癌（RCC）患者を組み入れた。

1.1.3.1. 選択基準

以下に示す選択基準をすべて満たす患者を本試験に登録可能とした。

1. 診断

- 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進行または転移 RCC であると診断されている。aRCC 患者とは，切除不能な局所進行または転移病変のいずれかを有する患者とする。

[a] 総括報告書 16.1.1 項より補足

- スクリーニング時の de novo 腫瘍生検で採取してホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）した腫瘍組織ブロックを提供する必要がある［生検を実施する腫瘍病変は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）に基づく標的病変以外の病変であること］。または，以下の条件を満たす場合，原発巣または転移巣の切除または生検で得られた直近の保存 FFPE 腫瘍組織ブロック（スライドは不可）を代わりに提供することができる。

  1) 原発巣または転移巣の手術または生検を無作為割り付けの 1 年以内に実施していること

  2) 腫瘍組織を採取してから本試験の無作為割り付けまでの間に抗癌剤の全身療法を受けていないこと。

  文書化された規制により FFPE 腫瘍ブロックが提供できない場合，15 枚の未染色スライド（少なくとも 10 枚）の提供でもよい。

- 初回診断に用いた検体から作成した保管用 FFPE 腫瘍ブロックの提供が可能である（提供可能，かつ上述の直近の保存 FFPE 腫瘍組織ブロックの基準を満たしている検体を提供しない場合）。文書化された規制により FFPE 腫瘍組織ブロックが提供できない場合は，15 枚の未染色スライド（少なくとも 10 枚）の提供でもよい。

- RECIST version 1.1 の定義に従った，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。

2. 本試験に関する情報が適切に伝えられたことを示す同意文書に，患者本人または法的に認められた代諾者（実施国のガイドライン／方針で許容される場合）による署名および日付が記入されている。

3. 本試験に参加し，予定されている来院，治療計画，臨床検査，およびその他の治験手順に従う意思および能力を有している患者

4. 18 歳以上の患者（日本では 20 歳以上）

5. 少なくとも 3 ヵ月の生存が期待される患者

6. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンス・ステータス（PS）が 0 または 1 の患者

7. 少なくとも 1 時間間隔をおいて測定した 2 回のベースライン血圧から，コントロール不能な高血圧が認められない患者。ベースラインの血圧は収縮期血圧 140 mmHg 以下かつ拡張期血圧 90 mmHg 以下でなければならない。降圧薬によりコントロールされている高血圧患者はエントリー可能とする。

8. 以下に定義する，適切な骨髄機能を有する患者

   a. 好中球絶対数：1500/mm^3 以上，または 1.5×10^9/L 以上

   b. 血小板数：100,000/mm^3 以上，または 100×10^9/L 以上

c. ヘモグロビン：9 g/dL 以上（輸血を受けていてもよい）

9. 以下に定義する，適切な腎機能を有する患者

a. Cockcroft-Gault 式を用いて算出した推定クリアチニンクリアランスが 30 mL/分以上

b. 尿試験紙法にて尿蛋白が 2+未満。尿試験紙法で 2+以上を示す場合は，24 時間蓄尿を実施し，24 時間あたりの尿蛋白が 2 g 未満の場合は組み入れ可能とする。

10. 以下に定義する，適切な肝機能を有する患者

a. 血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下

b. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN の 2.5 倍以下

11. Multigated acquisition（MUGA）スキャンまたは心エコーで評価した左室駆出率（LVEF）が基準値下限（LLN）以上

12. 妊娠可能な女性の場合，スクリーニング時に血清妊娠検査が陰性である患者

13. 生殖可能な男性および，妊娠が可能な女性で妊娠の可能性のある患者は，本試験期間中および割り付けられた治験薬の最終投与後少なくとも 90 日間，2 種類の効果の高い避妊法を使用することに同意しなければならない。

1.1.3.2. 除外基準

以下の患者背景／状態のいずれかに該当する患者は本試験の対象から除外した。

1. 過去に以下の治療を受けた患者

- 過去に進行または転移 RCC に対する全身療法を受けたことのある患者
- 過去に RCC に対する術前または術後補助療法を受けた患者（投与中または最終投与から 12 ヵ月以内に腫瘍の進行または再発が認められた場合）
- 過去にインターロイキン（IL）-2 またはインターフェロン（IFN）-αによる免疫療法を受けた患者, 抗プログラム細胞死 1（PD-1）, 抗 PD-L1, 抗プログラム細胞死リガンド 2（PD-L2）, 抗 CD137 または抗細胞傷害性 T リンパ球抗原 4（CTLA-4）抗体（イピリムマブなど）による治療を受けた患者, またはその他の T 細胞共刺激または免疫チェックポイント経路を標的とする抗体または化合物による治療を受けたことのある患者
- 過去にアキシチニブやスニチニブに限らず他の血管内皮細胞増殖因子（VEGF）経路阻害薬による治療を受けたことのある患者

2. 本試験の無作為割り付け前 4 週間以内に他の治療的治験に参加する患者

3. 新たに脳転移の診断を受けた患者またはステロイドの投与が必要な既知の症候性の脳転移を有する患者。過去に脳転移の診断を受けた患者については，脳転移に対する治療が完了し，無作為化前に放射線治療もしくは外科手術による急性の影響から回復し，無作為割り付けの少なくとも 4 週間前に脳転移に対するコルチコステロイドの治療を中止して神経学的に安定している場合に限り，組み入れ可能とする。

4. 無作為割り付け前 4 週間以内に大手術または 2 週間以内に放射線療法を受けた患者。転移病変に対して緩和を目的とした放射線療法を受けた患者は，緩和的放射線治療が少なくとも無作為割り付け前 48 時間に完了している場合は，組み入れ可能とする。

5. グレード 1［米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 4.0］を超える前治療による毒性が持続している患者。ただし，グレード 2 以下の感覚ニューロパチーは組み入れ可能とする。

6. 免疫抑制剤を現在使用している，または無作為割り付け前 7 日以内に使用した患者。ただし，以下を除く：

   - 鼻腔内，吸入，経皮ステロイド投与，またはステロイドの局所注入（関節内投与など）
   - 生理的補充目的でのコルチコステロイドの全身投与（プレドニゾロン 10 mg/日以下または同等）
   - 過敏症反応に対する前投薬としてのステロイドの投与［computed temography（CT）の前投与など］

7. モノクローナル抗体に対する重度の過敏症反応（グレード 3 以上），アナフィラキシーの既往が認められている患者

8. 本薬の有効成分や添加物などに対する過敏症が過去に認められた，または疑われる患者

9. 無作為割り付け前 5 年以内に他の悪性腫瘍の既往を有する患者。ただし，適切な治療を受けた皮膚の基底細胞癌または扁平上皮細胞癌，in situ 乳癌または子宮頸癌，または治療介入（手術，放射線治療または去勢など）を予定していない観察中の悪性度の低い前立腺癌（Gleason スコア 6 以下）を除く。

10. 免疫賦活剤の投与により悪化する可能性のある活動性の自己免疫疾患を有する患者。ただし，免疫抑制剤による治療を必要としない 1 型糖尿病，尋常性白斑，乾癬，甲状腺機能低下症または亢進症の患者は除外の対象とはならない。

11. 以下の胃腸管障害を有する患者：

    - 経口摂取不能の患者
    - 静脈栄養が必要な患者
    - 胃全摘出など消化吸収に影響を及ぼす手術歴のある患者

- 無作為割り付け前 6 ヵ月以内に活動性消化性潰瘍の治療を受けた患者
- 癌に関係なく無作為割り付け前 3 ヵ月以内に吐血，血便，下血のいずれかがみられる活動性消化管出血を認めた患者。ただし，内視鏡検査で治癒したことが確認されている場合は除く。
- 吸収不良症候群の患者

12. 全身療法を要する活動性の感染症を有する患者
13. 免疫不全または免疫抑制剤による治療を必要とする臓器移植の既往がある患者，またはヒト免疫不全ウイルス（HIV）もしくは後天性免疫不全症候群（AIDS）関連疾患を有することが確認されている患者
14. B 型肝炎ウイルス（HBV）または C 型肝炎ウイルス（HCV）検査により，活動性または慢性の感染が認められる患者
15. アベルマブの初回投与前 4 週間以内および治験治療期間中のワクチンの使用。ただし，不活化インフルエンザワクチンなどの不活化ワクチンは除く。
16. 経口ビタミン K 拮抗薬による抗凝固療法が必要な患者。中心静脈カテーテル等の医療用具の通過性の保持または深部静脈血栓予防のための低用量の抗凝固薬の使用は可能とする。低分子量ヘパリンによる治療も可能とする。
17. 創傷が治癒しきっていない患者
18. 無作為割り付け前 4 週以内にグレード 3 以上の出血を認めた患者
19. 無作為割り付け前 12 ヵ月以内に以下のいずれかの疾患を有する患者：
    - 心筋梗塞
    - 重症／不安定の狭心症
    - 冠動脈／末梢動脈バイパス移植
    - 症候性うっ血性心不全
    - LLN を下回る LVEF
    - 臨床的に重大な心嚢液貯留
    - 脳血管発作または一過性脳虚血発作
20. 無作為割り付け前 6 ヵ月以内に深部静脈血栓症または症候性の肺塞栓症を認めた患者
21. 心筋または心嚢に及ぶ病変が認められる患者，または心臓まで伸展する腫瘍塞栓が認められる患者

22. グレード 2（NCI CTCAE）以上の不整脈または QTc 間隔の延長（>500 msec）が認められる患者

23. チトクローム P450 酵素（CYP）3A4/5 の強い阻害薬として知られている薬剤または食物を現在使用／摂取しているか，または治験期間中に必要となることが予想される患者（無作為割り付けの 10 日前からの使用を禁止する）。CYP3A4 の強い阻害薬または食物としては，グレープフルーツジュースやグレープフルーツ／グレープフルーツ系の柑橘系果物（ダイダイ，ザボンなど），ケトコナゾール，ミコナゾール，イトラコナゾール，ボリコナゾール，ポサコナゾール，クラリスロマイシン，テリスロマイシン，インジナビル，サキナビル，リトナビル，ネルフィナビル，アンプレナビル，ホスアンプレナビル，nefazodone，ロピナビル，troleandomycin，mibefradil，conivaptan などがある。必要な場合，これらの薬剤を局所的に使用してもよい（2%ケトコナゾールクリームなど）。

24. CYP3A4/5 の強い誘導薬として知られている薬剤を現在使用／摂取しているか，または治験期間中に必要となることが予想される患者（無作為割り付けの 10 日前からの使用を禁止する）。CYP3A4 の強い誘導薬としてはフェノバルビタール，リファンピシン，フェニトイン，カルバマゼピン，リファブチン，rifapentin，clevidipine，セント・ジョーンズ・ワートなどがある。

25. 本試験の実施に直接関わっている治験実施施設のスタッフおよびその親類縁者，治験担当医師から指示を受けている治験実施施設のスタッフ，あるいは本試験の実施に直接関わっているファイザー社員

26. 妊婦および授乳婦

27. 他の重症の急性または慢性の医学的状態（大腸炎，炎症性腸疾患，コントロール不良の喘息または肺臓炎を含む）あるいは精神的状態［直近（1 年以内）あるいは現時点での，自殺念慮あるいは自殺行動を含む］，または臨床検査値異常が認められ，治験参加・治験薬投与によって危険性が増す可能性または治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある患者，あるいは治験担当医師が本試験への参加を不適切と判断した患者

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 1-1 に示した。

Table 1-1. Investigational Product Description

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/ Potency	Dosage Form
MSB0010718C Solution for Infusion, 20 mg/mL (10 mL/vial)	PD1F005 PD1F006 PD1G001 PD1G005 PD1E002	15-006069 15-006071 16-000917 16-004671 15-002315	20.0 mg/mL	Solution
AG-013736 1 mg Immediate Release Filmcoated Tablet	H26396 L34587” L34589	13-110874 15-004920 15-004995	1 mg	Tablet

Table 1-1. Investigational Product Description

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/ Potency	Dosage Form
AG-013736 5 mg Immediate Release Filmcoated Tablet	H51713 L22431 L22422	13-110876 15-004996 15-004998	5 mg	Tablet
SU011248 L-Malate 12.5 mg Bottle 30 ct. (White/White)	X852A 690DB	14-003030 16-004248	12.5 mg	Packaged bottle
SU011248 L-Malate 25 mg Bottle 30 ct. (White/White)	X061B 877DA	14-000753 16-004247	25 mg	Packaged bottle

1.1.4.2. 用法および用量

アベルマブは Q2W，すべての観察および評価が終了した後に 1 時間かけて静脈内投与した。注入に伴う反応（IRR）を軽減するため，前投薬としてアベルマブの各投与の約 30 分～60 分前に抗ヒスタミン薬およびパラセタモール（アセトアミノフェン）を投与することとした。前投薬のレジメンは各国の標準療法およびガイドラインに基づき変更してもよいこととした。アベルマブの用量は，各サイクル開始前 3 日以内に測定した各患者の体重（kg）に基づき算出した。毒性管理のためにアベルマブを減量することは許容しなかったが，毒性が持続する場合は次サイクルで投与をスキップすることは許容した。

アキシチニブは BID 経口投与とし，食事の有無を問わず朝晩の同じ時間を目安に約 12 時間間隔で連続服用する（治験薬と関連がある毒性の発現がない場合は休薬しない）こととした。アキシチニブの服薬遵守のための注意を記載した服薬日誌を患者に提供した。服用を忘れた場合または服用後に嘔吐した場合は，それを補うために追加で服用しないこととし，次の服用予定日時から再開した。服用を忘れた場合，次回服用の 3 時間前までに服用するか，もしくはそのまま服用せず処方のとおり次の服用を行うこととした。すべての服用（服用忘れ，服用後の嘔吐または過剰な服用を含む）を患者日誌に記録することとした。服用忘れ，服用後の嘔吐または過剰な服用をした場合は，原資料および症例報告書（CRF）に記録した。

スニチニブは QD 経口投与とし，食事の有無を問わずほぼ同時刻に連続服用することとした。4 週間連続服用し，その後 2 週間休薬する（6 週を 1 サイクルとする 4/2 スケジュール）。スニチニブの服薬遵守のための注意を記載した服薬日誌を患者に提供した。服用を忘れた場合または服用後に嘔吐した場合は，それを補うために追加で服用しないこととし，次の服用予定日時から再開した。服用を忘れた場合，同日中に服用するか，もしくはそのまま服用せず処方のとおり次の服用を行うこととした。すべての服用（服用忘れ，服用後の嘔吐または過剰な服用を含む）を患者日誌に記録することとした。服用忘れ，服用後の嘔吐または過剰な服用をした場合は，原資料および CRF に記録した。

1.1.4.3. 投与期間[a]

1.1.4.2 項参照。

盲検下独立中央評価（BICR）判定による確定した腫瘍の進行，患者の治験継続拒否，患者の追跡不能，忍容できない毒性の発現，または治験依頼者による治験中止のいずれかが最初に生じるまで治験薬の投与を継続することとした。

ただし，BICR 判定による確定した腫瘍の進行を認めた場合でも，治験治療によるクリニカルベネフィットが継続しており，治験担当医師が治験治療継続のリスク・ベネフィットが良好であると判断した場合は，アベルマブ単剤投与，アキシチニブ単剤投与，アベルマブとアキシチニブの併用投与，またはスニチニブの単剤投与を継続することができることとした。

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 有効性の評価項目

有効性の主要評価項目として，PD-L1 陽性患者集団における RECIST v1.1 に従った BICR 判定による PFS および OS を評価した。

重要な有効性の副次評価項目として，PD-L1 発現を問わない全患者集団における RECIST v1.1 に従った BICR 判定による PFS および OS を評価した。さらに，PD-L1 陽性患者集団および全患者集団における治験担当医師の判定に基づく PFS，PFS および OS の感度分析，BICR および治験担当医師の判定による奏効（OR），BICR および治験担当医師の判定による奏効までの期間（TTR），奏効期間（DR），病勢コントロール（DC），PFS2 をその他の有効性の副次評価項目とした。

有効性の探索的評価項目として，immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（irRECIST）に基づき，全患者集団における irRECIST に従った immune-related PFS（irPFS），最良総合効果（irBOR），OR（irOR），DR（irDR），DC（irDC），TTR（irTTR）を評価した。中間解析では中和抗体（nAb）の解析は行わなかった。

1.1.5.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態

血中濃度-時間データを用いて算出したアベルマブおよびアキシチニブの PK パラメータを Table 1-2 に示す。

Table 1-2. Pharmacokinetic Parameters for Avelumab and Axitinib

Parameter	Definition	Method of Determination
Avelumab		
C_{trough}	Predose concentration during multiple dosing	Direct data observation
CDN- C_{trough}	Dose normalized minimum (trough) plasma concentration	C_{trough} / Dose

[a] 総括報告書 9.1 項および 9.3.1 項より補足

Table 1-2. Pharmacokinetic Parameters for Avelumab and Axitinib

Parameter	Definition	Method of Determination
Axitinib		
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	Direct data observation
C_{trough}	Predose concentration during multiple dosing	Direct data observation
CDN- $C_{max,}$	Dose normalized C_{max}	C_{max} / Dose
CDN- C_{trough}	Dose normalized C_{trough}	C_{trough} / Dose

薬力学

副次評価項目として，腫瘍組織のバイオマーカーとしての PD-L1 の発現を評価した。評価には，保存腫瘍組織あるいは直近の腫瘍組織または de novo 腫瘍組織および投与終了時の de novo 腫瘍組織を用いた。保存腫瘍組織および転移病変から得た腫瘍検体は，アベルマブとアキシチニブの併用投与にベネフィットを示す可能性が最も高い患者を特定することができる DNA，RNA またはタンパク質，または関連するマーカーを同定するための解析に使用した。全血，血清，血漿を含む保管検体として採取した生体試料は，探索的検討に用いるためにバイオバンクに保管することとした。

末梢血や腫瘍組織を用いた探索的解析を実施中であるが，本中間解析には含めていない。総括報告書補遺でこれらの解析結果を報告する予定である。

免疫原性

アベルマブとアキシチニブの併用時のアベルマブに対する抗薬物抗体（ADA）を免疫原性評価項目とした。アベルマブの免疫原性評価用血清検体を採取するため，規定された各検体採取時点において，全血を採取した。すべての ADA 陽性の検体について，今後，nAb の特性評価を実施する予定である。

その他の評価

公開されているバリデーション済みの 2 種類の質問票を用いて PRO を評価した。

- Functional Assessment for Cancer Kidney Symptom Index 19（FKSI-19）
- European Quality of Life（EuroQol）-5D（EQ-5D）

1.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性評価項目として, 有害事象, 重篤な有害事象, 安全性に関する臨床検査値, 妊娠検査, ECOG PS，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図，併用薬および併用療法を評価した。

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

主要目的に関し，以下の統計的仮説の検定を行った。

- H_{01}: $HR_{PFS+} \geq 1$ vs. H_{11}: $HR_{PFS+} < 1$
- H_{02}: $HR_{OS+} \geq 1$ vs. H_{12}: $HR_{OS+} < 1$

ここで，HR_{PFS+}および HR_{OS+}は，それぞれ PD-L1 陽性患者集団における PFS および OS に関するハザード比（HR）（投与群 A vs. 投与群 B）である。

さらに，重要な副次目的に関し，以下の統計的仮説の検定を行った。

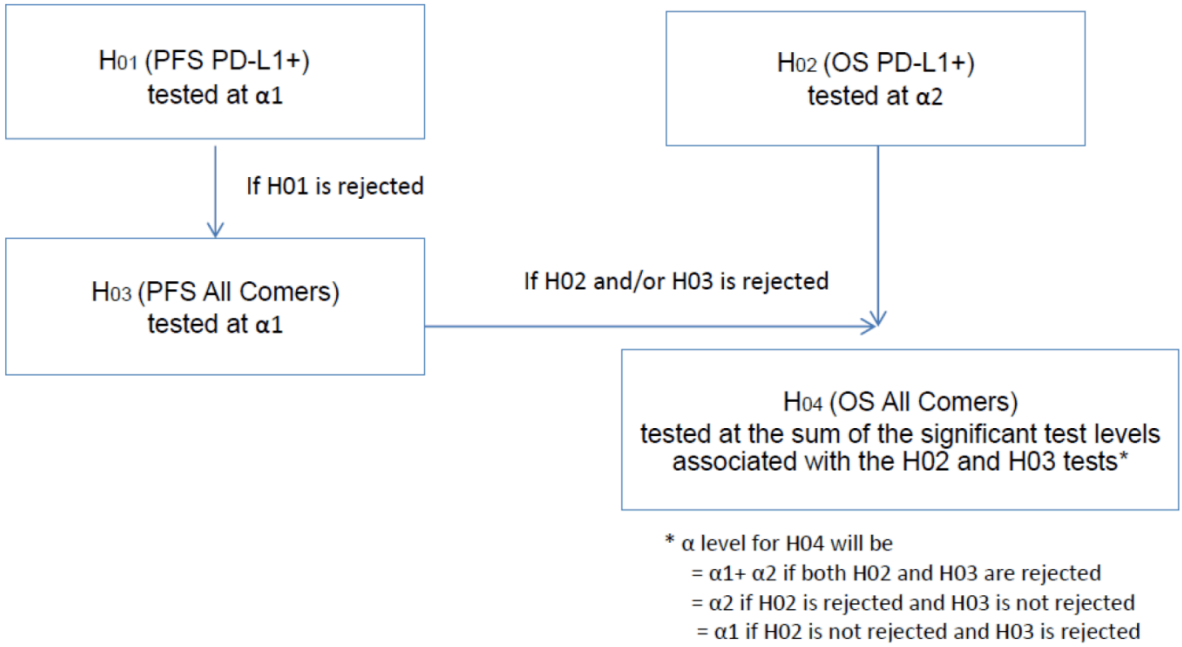
- H_{03}: $HR_{PFS} \geq 1$ vs. H_{13}: $HR_{PFS} < 1$
- H_{04}: $HR_{OS} \geq 1$ vs. H_{14}: $HR_{OS} < 1$

ここで，HR_{PFS} および HR_{OS} は，それぞれ全患者集団における PFS および OS に関する HR（投与群 A vs. 投与群 B）である。

試験全体の第 1 種の過誤確率を片側 0.025 以下に抑えるため，PD-L1 陽性患者集団における PFS の比較にはα=0.004 を，PD-L1 陽性患者集団における OS の比較にはα=0.021 をそれぞれ割り当てた。また，Figure 1-1 に示すとおり，ゲート・キーピング法を用いることで，全患者集団における PFS および OS に関する検定を可能とした。なお，各検定の有意水準は，群逐次デザインである点も考慮した。

[a] 総括報告書 9.7.2 項より補足

Figure 1-1. Testing Strategy



PFS の主要な比較では，有意水準を 0.004 とした片側ログランク検定，有効性の境界として Lan DeMets のα-消費関数（O'Brien-Fleming 型）および無益性の境界（non-binding）として Gamma Family（-15）のβ-消費関数を用いた 2 回の解析からなる群逐次デザインにより，PD-L1 陽性患者集団における BICR 判定による 336 件の PFS イベントで，HR 0.65 を 90%の検出力をもって検出できる計画とした。

OS の主要な比較では，有意水準を 0.021 とした片側ログランク検定，有効性の境界として Lan DeMets のα-消費関数（O'Brien-Fleming 型）および無益性の境界として Gamma Family（-3）のβ-消費関数を用いた 4 回の解析からなる群逐次デザインにより，PD-L1 陽性患者集団における 368 件の OS イベントで，HR 0.7 を 90%の検出力をもって検出できる計画とした。

本試験では層別因子を ECOG PS（0 または 1）と地域（米国，カナダおよび西ヨーロッパ，その他の地域）として，1:1 の割り付け比により，560 例の PD-L1 陽性患者を含めた 886 例の患者を無作為に割り付けた。

1.1.6.2. 解析対象集団

本試験の解析対象集団は以下のとおり定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けを行ったすべての患者と定義した。患者は無作為割り付け時に割り当てられた治験薬に従って分類した。本解析対象集団はすべての有効性評価項目を評価するときの主要な集団である。

- 安全性解析対象集団：安全性解析対象集団は治験薬（アベルマブ，アキシチニブもしくはスニチニブ）を少なくとも 1 回投与したすべての患者と定義した。本解析対象集団はすべての安全性評価項目を評価するときの主要な集団である。投与期間中を通じて患者が割り

付けられた治療ではない治療を受けた場合は，最初に投与された治療に従って分類し，それ以外は無作為割り付け時に割り当てられた治療に従って分類した。

- PK 濃度データ解析対象集団：安全性解析対象集団の部分集団であり，アベルマブまたはアキシチニブの定量下限を超える濃度が少なくとも 1 回測定された患者と定義した。

- PK パラメータ解析対象集団：安全性解析対象集団の部分集団であり，アベルマブまたはアキシチニブにおいて算出予定の PK パラメータが少なくとも 1 つ算出された患者と定義した。

- バイオマーカー解析対象集団（スクリーニング時のみ測定）：安全性解析対象集団の部分集団であり，ベースライン時のバイオマーカーの評価を少なくとも 1 回行っているすべての患者と定義した。

- バイオマーカー解析対象集団（連続的に測定）：安全性解析対象集団の部分集団であり，ベースライン時および治験薬投与中に同じバイオマーカーの評価を少なくともそれぞれ 1 回ずつ行っているすべての患者と定義した。

- 免疫原性解析対象集団 : 安全性解析対象集団の部分集団であり，投与群 A の患者のみを対象とし, アベルマブに対する ADA 解析用検体を少なくとも 1 つ収集した患者と定義した。

1.1.6.3. 統計解析

有効性

主要評価項目：PD-L1 陽性患者集団における PFS（BICR 判定）および OS

本試験の主要評価項目は，PD-L1 陽性患者集団（PD-L1 発現レベル 1%以上）における，RECIST v1.1 に基づく PFS（BICR 判定）および OS であった。

PFS は，無作為割り付けから最初の進行（PD）が認められた日または原因を問わない死亡の日のいずれか早い方までの期間と定義した。PFS イベント（PD または死亡）が発現しなかった場合，PFS イベント発現前に新たな抗癌治療を開始した場合，または PFS イベント発現前に腫瘍評価が 2 回以上未実施の場合は，最終の腫瘍評価日で打切りとした。ベースライン時または投与開始後に一度も腫瘍評価を実施しなかった患者については，無作為割り付け日で打切りとした。ただし，予定していた 2 回目の腫瘍評価以前（治験薬投与開始 12 週後以内）に死亡した場合は死亡を PFS イベントとして評価した。投与群ごとの Kaplan-Meier 推定量（積極限推定量）を，PFS の中央値および Brookmeyer and Crowley 法による両側 95%信頼区間（CI）とともに示した。また，Cox 比例ハザードモデルにより，HR およびその CI を算出した。本試験の群逐次デザインを考慮するため，繰り返し CI（RCI）法を用いて HR の両側 RCI を求めた。

OS は，無作為割り付けから原因を問わない死亡の日までの期間と定義した。投与群ごとの Kaplan-Meier 推定量（積極限推定量）を，Brookmeyer and Crowley 法による OS の中央値および両側 95% CI とともに示した。また，Cox 比例ハザードモデルにより，HR およびその CI を算出した。本試験の群逐次デザインを考慮するため，RCI 法を用いて HR の両側 RCI を求めた。

重要な副次有効性評価項目：全患者集団における PFS（BICR 判定）および OS

すべての腫瘍に関連した評価項目を，BICR および治験担当医師の判定に基づき評価した。

PD-L1 陽性患者集団の PFS の評価方法に従って，全患者集団の PFS を評価した。無作為割り付け時の層別因子で層別化した層別ログランク検定（片側）を中間および最終解析において，Figure 1-1 で述べた H_{03} に対する検定手順に対応する有意水準で行った。

PD-L1 陽性患者集団の OS の評価方法に従って，全患者集団の OS を評価した。無作為割り付け時の層別因子で層別化した層別ログランク検定（片側）を中間および最終解析において，Figure 1-1 で述べた H_{04} に対する検定手順に対応する有意水準で行った。

副次解析

BOR および OR

BOR 判定は，無作為割り付けから初めて PD が確認されるまでに得られたすべての腫瘍縮小効果の記録から行った。BOR 判定の対象は新たな抗癌治療開始前（開始日を含む）の記録のみとした。BOR 判定には以下の基準を用いた。

- 完全奏効（CR）：PD が最初に認められるまでに CR が 4 週間以上の間隔をおいて 2 回以上確認された場合。
- 部分奏効（PR）：PD が最初に認められるまでに PR 以上が 4 週間以上の間隔をおいて 2 回以上（「PR から PR」または「PR から CR」）確認された場合（ただし，CR の基準を満たさない場合のみ）。
- 安定（SD）（ベースライン時に測定可能病変を有する場合のみ）：無作為割り付け後 PD が最初に認められるまでの期間が 6 週間以上あり，その間に SD（または SD 以上）が 1 回以上確認された場合（CR および PR の基準を満たさない場合のみ）。
- 非 CR（Non-CR）/非 PD（Non-PD）（ベースライン時に測定可能病変を有しない場合のみ）：無作為割り付け後 PD が最初に認められるまでの期間が 6 週間以上あり，その間に Non-CR/Non-PD（または Non-CR/Non-PD 以上）が 1 回以上確認された場合（ただし，CR および PR の基準を満たさない場合のみ）。
- PD：無作為割り付け後 12 週以内に最初の PD が確認された場合（かつ CR，PR，SD および Non-CR/Non-PD の基準を満たさない場合のみ）。
- 評価不能（NE）：上記以外の場合。

OR は，BOR で確定した CR または PR と定義した。奏効率（ORR）は，FAS のうち OR が認められた患者の割合とした。また，投与群ごとの ORR および Clopper-Pearson 法による両側 95% CI を算出した。治療と OR の関連については，無作為割り付け時の層別因子を考慮した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を行った。

DC は，BOR と判定された CR，PR，Non-CR/Non-PD または SD と定義した。病勢コントロール率（DCR）は FAS のうち DC が認められた患者の割合とした。DCR は頻度と百分率により要約した。

TTR は，OR が確認された患者を対象に，無作為割り付けから OR が最初に認められた日までの期間と定義した。TTR は記述統計量により投与群ごとに要約した。

DR は，OR が最初に認められた日から最初に PD が認められた日または原因を問わない死亡の日のいずれか早い方までの期間と定義した。DR の打切りは PFS の定義に準拠した。DR は Kaplan-Meier 法を用いて解析を行った。また，投与群ごとの Kaplan-Meier 推定量（積極限推定量）を，DR の中央値および Brookmeyer and Crowley 法による両側 95% CI とともに示した。

PFS2 は，無作為割り付けから，治験担当医師により判定された最初の PD の後の次治療の中止，次治療開始後に治験担当医師により判定された 2 回目の PD または原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。PFS2 は Kaplan-Meier 法を用いて投与群ごとに要約し，適宜図示した。また，中央値とその 95% CI を投与群ごとに示した。

PRO 解析

PRO 解析集団には無作為に割り付けたすべての患者（FAS）を含めた。

本試験では，FKSI-19 および EQ-5D-5L による評価をそれぞれの質問票とユーザーガイドを用いて実施した。投与群ごとに各時点で FKSI-19 および EQ-5D-5L を記入した患者数と割合を示し，未記入の場合はその理由も要約した。投与群ごとのスコアおよびベースラインからの変化量の平均，標準偏差（SD），中央値，範囲を評価した。

探索的解析

FAS を対象に，irRECIST に基づく評価項目を治験担当医師による判定に基づいて投与群ごとに解析した。RECIST v1.1 に基づく評価と同様の方法を用い，irBOR，irOR，irDR，irDC および irTTR を投与群ごとに要約した。

薬物動態

アベルマブの C_{trough} およびアキシチニブの C_{trough} および C_{max} の記述統計量［症例数，平均，SD，変動係数（CV），中央値，最小値，最大値，幾何平均，幾何 CV および 95% CI］をサイクル，投与日ごとに示した。

必要に応じて，用量で標準化したパラメータ（CDN-C_{max}，CDN-C_{trough} 等）を示した。定常状態への到達を評価するため，アベルマブおよびアキシチニブ（用量が変更された場合は用量別）のトラフ濃度をサイクルおよび投与日ごとに箱ひげ図で示した。

薬力学

B9991002 第 1b 相試験の検体の分析から, PD-L1 IHC に加えて, 末梢血および腫瘍組織バイオマーカーの予測因子および薬力学的特性についての探索的解析が得られている。B9991003 試験で予定されている評価は実施中であり，別途報告予定である。

免疫原性

免疫原性は，アベルマブに対する ADA の発現率を算出し，ADA 陽性患者の割合を示した。さらに ADA 陽性患者の ADA の力価，発現までの時間，ADA の持続期間を示し，PK，安全性および有効性に対する ADA の影響も評価した。

安全性

安全性解析対象集団に基づいて，有害事象やその他の安全性のパラメータの概要を投与群ごとに示した。

1.2. 試験結果

1.2.1. 患者の内訳および特性

本試験のスクリーニングを受けた計 1155 例のうち, 269 例 (23.3%) がスクリーニングで脱落し，残り 886 例のうち 442 例はアベルマブとアキシチニブの併用投与群（以降，併用投与群）に，444 例はスニチニブ単剤投与群（以降，スニチニブ群）に無作為に割り付けられた。PD-L1 陽性患者集団は 560 例（併用投与群 270 例，スニチニブ群 290 例），陰性患者は 252 例（併用投与群 132 例，スニチニブ群 120 例）であった。なお，PD-L1 発現が不明であった患者は 74 例（併用投与群 40 例，スニチニブ群 34 例）であった。

無作為化された 886 例のうち，873 例が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。データカットオフ時点では, 併用投与群 442 例のうち, 212 例 (48.0%) がアベルマブの投与を中止し, 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 例のうち，277 例（62.4%）がスニチニブの投与を中止していた。主な中止の理由は PD であり，PD により治験薬投与を中止した患者の割合は，アベルマブで 19.5%，アキシチニブで 20.8%に対し，スニチニブでは 35.4%であった（Table 1-3）。

治験薬の投与を中断し，追跡調査または直接長期追跡調査に移行した患者（患者の希望により治験薬投与終了時点で後治療を開始した患者）の割合は，併用投与群でそれぞれ 17.9%と 26.7%，スニチニブ群で 23.9%と 48.2%であった。追跡調査，長期追跡調査の主な中止理由は，両群ともその他（新たな治療の開始を含む）および死亡であった。

本試験には 20 ヵ国で計 886 例が無作為に割り付けられた。aRCC の最初の診断日から治験薬投与開始までの期間の中央値は，全患者集団の併用投与群で 8.36 ヵ月，スニチニブ群で 5.75 ヵ月であった。また，PD-L1 陽性患者では併用投与群 7.29 ヵ月，スニチニブ群 5.72 ヵ月であった。aRCC の再発または転移の診断日から治験薬投与開始までの期間の中央値は，全患者集団では両群とも 2.27 ヵ月，PD-L1 陽性患者では併用投与群およびスニチニブ群で，それぞれ 2.20 ヵ月と 2.27 ヵ月であった。

Table 1-3. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Subject Disposition for Study Drugs at End of Treatment - Full Analysis Set

	Avelumab + Axitinib (N=442)		Sunitinib (N=444)
	Avelumab n (%)	Axitinib n (%)	Sunitinib n (%)
Disposition phase: end of treatment			
Discontinued	212 (48.0)	196 (44.3)	277 (62.4)
Reason for discontinuation			
Death	12 (2.7)	13 (2.9)	14 (3.2)
Progressive disease	86 (19.5)	92 (20.8)	157 (35.4)
Adverse event	71 (16.1)	43 (9.7)	49 (11.0)
Non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)
Physician decision	5 (1.1)	3 (0.7)	9 (2.0)
Protocol deviation	1 (0.2)	1 (0.2)	0
No longer meets eligibility criteria	6 (1.4)	5 (1.1)	2 (0.5)
Global deterioration of health status	15 (3.4)	19 (4.3)	16 (3.6)
Withdrawal by subject	12 (2.7)	14 (3.2)	25 (5.6)
Lost to follow-up	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
Other	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)
Ongoing	230 (52.0)	246 (55.7)	167 (37.6)

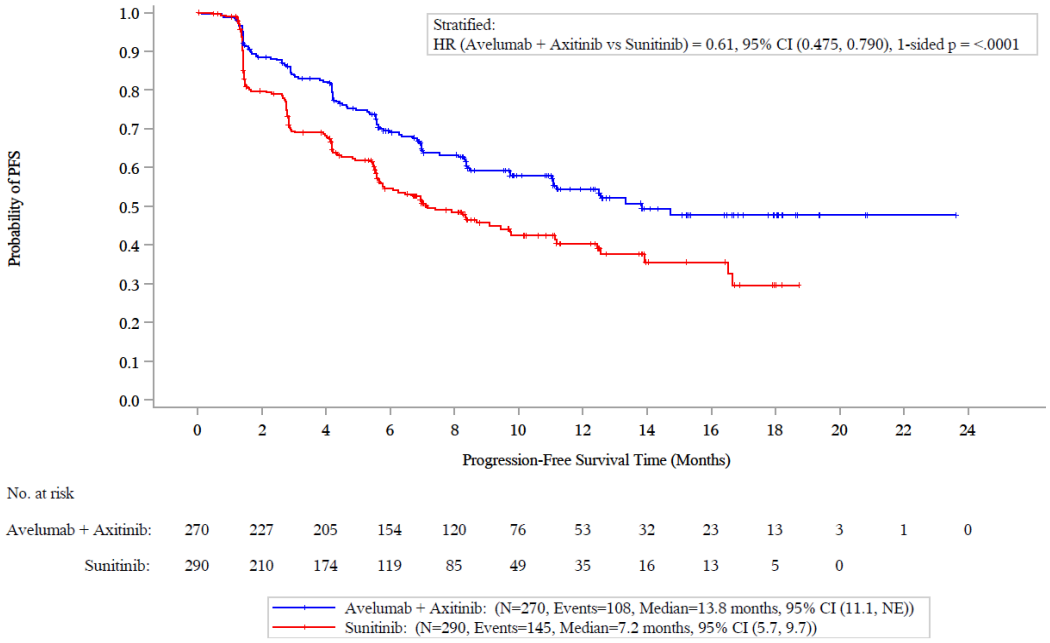
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02AUG2018 (09:23) Source Data: ADDS Output
File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adds_s002d Date of Generation: 22SEP2018 (19:15)
Table 14.1.1.2.2.1 is for Pfizer internal use.

1.2.2. 有効性の結果

主要評価項目：PD-L1 陽性患者集団における PFS（BICR 判定）および OS

本試験では主要評価項目として, PD-L1 陽性患者集団における BICR 判定による PFS を評価した。PD-L1 陽性患者集団において，併用投与群はスニチニブ群と比べて，統計学的に有意な PFS の改善を認め, 臨床的有効性を示した。追跡期間の中央値は併用投与群で 9.9 ヵ月（95% CI: 9.7, 11.1），スニチニブ群で 8.4 ヵ月（95% CI: 8.1, 9.7）であった。中間解析のデータカットオフ時点で PFS イベントの発生がなく，投与を継続していた患者の割合は，それぞれ 49.3%と 32.4%であった。PD-L1 陽性患者集団において，最初の腫瘍評価（無作為割り付けから約 6 週後）時点で，併用投与群でスニチニブ群と比べて PFS の改善が認められた（Figure 1-2）。

Figure 1-2. Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) – Patients with PD-L1+ Tumors in the Full Analysis Set



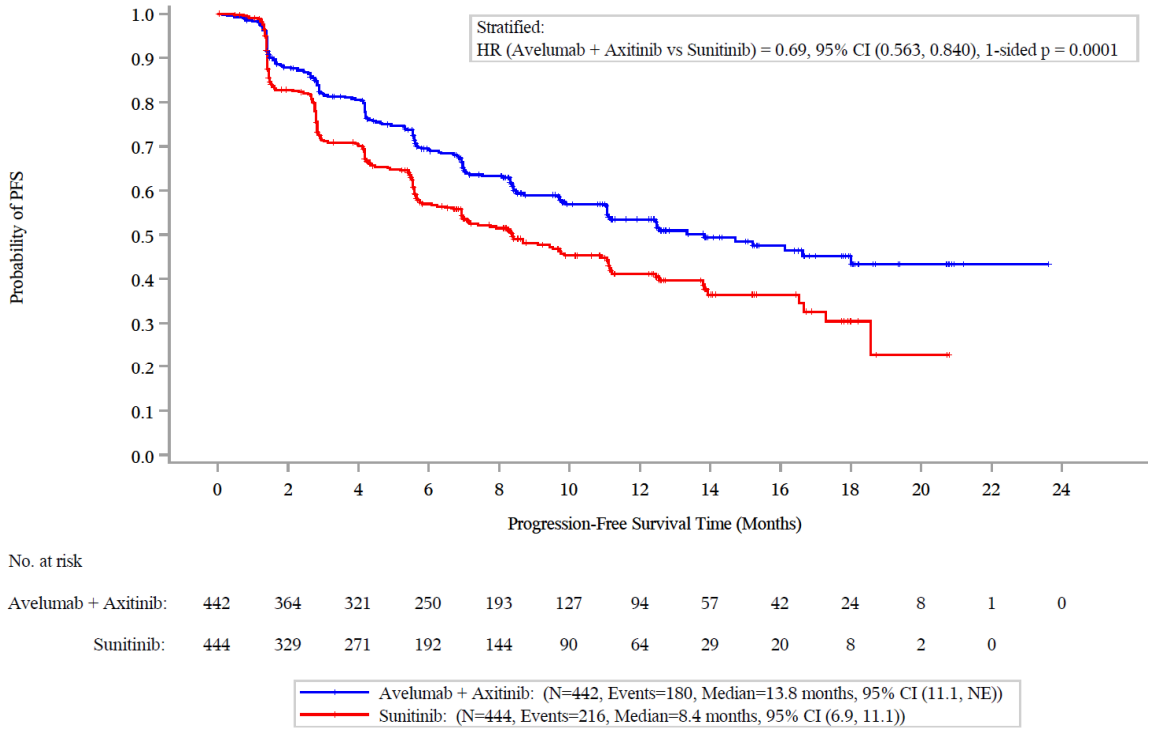
中間解析時点で，PD-L1 陽性患者集団における死亡例は 81 例であり，OS イベントの集積は十分ではなかった（事前に計画した OS 最終解析に必要な 368 件のイベントに対して 22%の情報時間）。本患者集団において観察された HR は 0.82（95% CI: 0.530, 1.276）であり併用投与群で良好な傾向が認められた。OS の中央値は両群とも未達であった。併用投与群とスニチニブ群で，追跡期間の中央値はそれぞれ 11.6 ヵ月（95% CI: 10.6, 12.4）および 10.7 ヵ月（95% CI: 9.9, 11.9）であった。中間解析のデータカットオフ時点で，各群の患者の 79.3%および 75.5%が生存しており治験継続中であった。

<u>重要な副次有効性評価項目：全患者集団における PFS（BICR 判定）および OS</u>

事前に規定したゲート・キーピング法を用いて全患者集団における治験薬の PFS への効果を評価した（Figure 1-3）。全患者集団において，併用投与群はスニチニブ群に比べて，統計学的に有意な PFS の改善を示した。追跡期間の中央値は，併用投与群で 10.8 ヵ月（95% CI: 9.7, 11.1），スニチニブ群で 8.6 ヵ月（95% CI: 8.3, 10.2）であった。中間解析のデータカットオフ時点で，各群の患者の 46.6%および 33.1%で PFS イベントの発生はなく，投与継続中であった。

全患者集団において，最初の腫瘍評価（無作為割り付けから約 6 週後）時点で，併用投与群でスニチニブ群と比べて BICR 判定による PFS の改善が認められた（Figure 1-3）。

Figure 1-3. Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival Based on BICR Assessment (RECIST v1.1) – Full Analysis Set



全患者集団において，BICR 判定による PFS で有意な改善が認められた場合に規定したゲート・キーピング法に基づいて OS への治験薬の効果を評価した（Figure 1-1）。中間解析時点では OS イベントの集積は十分ではなかった。層別 HR は0.78（95% CI: 0.554, 1.084）と併用投与群で良好な傾向が認められた。追跡期間の中央値は，併用投与群およびスニチニブ群で，それぞれ12.0ヵ月（95% CI: 11.1, 12.5）と11.5ヵ月（95% CI: 10.7, 12.2）であった。中間解析のデータカットオフ時点で，両群でそれぞれ79.2%および73.9%の患者が生存しており，治験継続中であった。

有効性の副次解析

治験担当医師判定による PFS および PFS に関する感度分析

主要評価項目である，PD-L1陽性患者集団の BICR 判定による PFS の結果は，副次評価項目の治験担当医師判定による PFS の結果からも裏付けられた。治験担当医師判定による PFS を併用投与群とスニチニブ群で比較したところ，PFS の中央値は両群でそれぞれ13.3ヵ月（95% CI: 9.8, NE）および8.2ヵ月（95% CI: 6.9, 8.5），層別 HR は0.51（95% CI: 0.396, 0.653）であり，臨床的に意義のある改善が認められた。

全患者集団における BICR 判定による PFS についても同様に，治験担当医師判定による PFS の結果によって裏付けられた。治験担当医師判定による PFS を併用投与群とスニチニブ群で比較したところ，PFS の中央値は両群でそれぞれ12.5ヵ月（95% CI: 11.1, 15.2）および8.4ヵ月（95% CI: 8.2, 9.7），層別 HR は0.64（95% CI: 0.525, 0.775）であり，臨床的に意義のある改善が認められた。

BICR 判定と治験担当医師判定間で PFS の評価にわずかな不一致が認められたが，スニチニブ群に対する併用投与群の PFS の効果を評価する上で影響を及ぼすものではなかった。

PD-L1陽性患者集団および全患者集団において，BICR判定によるPFSの主要解析結果の頑健性を検討するため，感度分析を実施した。いずれの集団においても感度分析の結果は，主要解析の方法に基づいた結果と類似していた。

OS の感度分析

PD-L1陽性患者集団および全患者集団における OS の主要解析の結果の頑健性を検討するため，感度分析を実施した。いずれの集団においても感度分析の結果は，主要解析の方法に基づいた結果と類似していた。

BICR および治験担当医師判定による OR

併用投与群の ORR はスニチニブ群の2倍以上高く，PD-L1陽性患者集団における BICR 判定に基づく ORR は両群でそれぞれ55.2%および25.5%であった。層別オッズ比は3.732（95% CI: 2.532, 5.371）であった。BOR で CR が確定した患者の割合は併用投与群においてスニチニブ群の2倍であった（4.4% vs 2.1%）。PD-L1陽性患者集団において，スニチニブ群と比べて併用投与群ではより多くの患者で BICR 判定による標的病変の腫瘍縮小効果が認められた。PD-L1陽性患者集団と同様に全患者集団でも ORR は併用投与群でスニチニブ群の2倍高く，両群でそれぞれ51.4%および25.7%であった。層別オッズ比は3.098（95% CI: 2.300, 4.148）であった。BICR 判定により BOR で CR が確定した患者は併用投与群で15例（3.4%），スニチニブ群で8例（1.8%）であった。

PD-L1陽性患者集団における治験担当医師判定に基づく評価結果は, BICR 判定に基づく評価結果を裏付けるものであった。治験担当医師判定の ORR は併用投与群で61.9%, スニチニブ群で29.7%, 層別オッズ比は3.977（95% CI: 2.721, 5.710）であった。全患者集団でも結果は類似しており，治験担当医師判定の ORR はそれぞれ55.9%および30.2%, 層別オッズ比は2.993（95% CI: 2.230, 3.970）であった。両集団とも BOR および OR における BICR と治験担当医師判定の一致率は両群で類似していた。ORR のオッズ比は，PD-L1の発現状況によらず，両集団の BICR および治験担当医師判定で類似していたことから，不一致率は併用投与群とスニチニブ群の治療効果を比較する際に影響を及ぼさないことが示唆された。

TTR および DR（BICR および治験担当医師判定）

PD-L1陽性患者集団では，併用投与群でスニチニブ群に比べて早期に奏効（BICR 判定）が認められた（TTR の中央値はそれぞれ1.6ヵ月および3.0ヵ月）。DR の中央値は両群とも未達であり，12ヵ月時点の奏効持続率はそれぞれ0.657（95% CI: 0.536, 0.753）および0.549（95% CI: 0.316, 0.733）であった。併用投与群ではスニチニブ群に比べて早期に奏効が認められ，併用投与群では，データカットオフ時点で奏効の持続がより多くの患者で認められた（72.5% vs 64.9%）。

全患者集団においても，併用投与群でスニチニブ群に比べて早期に奏効（BICR 判定）が認められた（TTR の中央値はそれぞれ2.6ヵ月および3.2ヵ月）。DR の中央値は両群とも未達であり，12ヵ

月時点の奏効持続率はそれぞれ0.642（95% CI: 0.548, 0.722）および0.608（95% CI: 0.417, 0.753）であった。

PD-L1陽性患者集団では，TTR（治験担当医師判定）は併用投与群とスニチニブ群で同様であった（TTR の中央値2.6ヵ月および 2.8ヵ月）。DR の中央値は併用投与群で未達，スニチニブ群で8.8ヵ月であった。12ヵ月時点の奏効持続率はそれぞれ0.586（95% CI: 0.476, 0.680）および0.420（95% CI: 0.259, 0.572）であった。併用投与群ではスニチニブ群に比べて，データカットオフ時点で奏効の持続がより多くの患者で認められた（67.1% vs 57.0%）。

全患者集団では，TTR（治験担当医師判定）は併用投与群とスニチニブ群で同様であった（TTR の中央値は両群とも2.8ヵ月）。DR の中央値は併用投与群で未達だが，スニチニブ群で12.6ヵ月であった。12ヵ月時点の奏効持続率はそれぞれ0.580（95% CI: 0.491, 0.658）および 0.521（95% CI: 0.397, 0.632）であった。

PFS2

PD-L1陽性患者集団では, 併用投与群およびスニチニブ群でそれぞれ50例（18.5%）, 82例（28.3%）に PFS2のイベントが認められた。PFS2の中央値は併用投与群およびスニチニブ群でそれぞれ未達（95% CI は推定不能）および17.0ヵ月（95% CI: 13.7, 推定不能）であった。また，各時点における PFS2率は，12ヵ月時点でそれぞれ0.811（95% CI: 0.747, 0.860）および0.647（95% CI: 0.571, 0.713），18ヵ月時点でそれぞれ0.672（95% CI: 0.566, 0.757）および0.495（95% CI: 0.386, 0.595）であった。

全患者集団では，それぞれ85例（19.2%），125例（28.2%）に PFS2のイベントが認められた。PFS2の中央値は併用投与群およびスニチニブ群でそれぞれ未達（95% CI: 19.9, 推定不能）および18.4ヵ月（95% CI: 15.7, 23.6）であった。また，各時点における PFS2率は，12ヵ月時点でそれぞれ0.800（95% CI: 0.751, 0.840）および0.667（95% CI: 0.610, 0.718），18ヵ月時点でそれぞれ0.680（95% CI: 0.602, 0.746）および0.529（95% CI: 0.444, 0.607）であった。

PRO

FKSI-19および EQ-5D-5L で，治験中の最初の来院で質問票に回答し適格であった患者の割合は，併用投与群で高かった。FKSI-19の混合効果モデルによる解析の結果，両群で同様の結果を示したが，数値的には併用投与群で優れた結果であった。FKSI-DRS，EQ-5D-5L，視覚的アナログ尺度（EQ-VAS）の混合効果モデルによる解析でも両群で同様の結果を示した。さらに，併用投与群では，FKSI-19の推定平均値はベースライン時からの悪化を認めなかった。

1.2.3. 薬物動態の結果

14 日ごとの血清中アベルマブ濃度を評価した結果，サイクル 2 で定常状態に達し，アベルマブのトラフ濃度に経時的な増加は認められなかった。アキシチニブのトラフ濃度は，サイクル 1 の Day 15 と Day 29 で同様であり，アキシチニブの C_{max} もサイクル 1 の Day 1，Day 15，Day 29 で同様であった。このように，アキシチニブの PK にアベルマブ併用の影響は認められなかった。

1.2.4. 薬力学またはその他の評価項目の結果

薬力学

両群における PD-L1 陽性患者の例数は同程度であった。免疫細胞および腫瘍細胞に PD-L1 を発現している患者はスニチニブ群で併用投与群と比較してわずかに多かった。

免疫原性

57 例に ADA が検出され, ADA 反応までの期間の中央値は 10.14 週であった（範囲：0.14, 50.00）。ADA 陽性患者は全般的に血清中のアベルマブの C_{trough} 値が低かった［陽性患者で C_{trough} が 7.6～43.8 μg/mL（幾何平均），陰性患者で 3.3～56.9 μg/mL］。しかし，CV は ADA 陽性患者で 24%～1620%，陰性患者で 51～1098%と変動が大きかった。ADA による臨床的に意義のある安全性プロファイルへの影響は認められなかった。ADA 陽性および陰性で，試験治療下で発現した有害事象が報告された患者の割合は 99.7%および 98.6%で同様であった。

1.2.5. 安全性の結果

1.2.5.1. 有害事象

併用投与群とスニチニブ群で有害事象の発現頻度は，いくつかの有害事象を除き同様であり，両群の差は 5%未満であった。有害事象の要約を Table 1-4 に示した。

Table 1-4. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Adverse Events During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with TEAEs	432 (99.5)	436 (99.3)
Subjects with grade ≥ 3 TEAEs	309 (71.2)	314 (71.5)
Subjects with treatment-related TEAEs	414 (95.4)	423 (96.4)
Subjects with grade ≥ 3 treatment-related TEAEs	246 (56.7)	243 (55.4)
Subjects with serious TEAEs	150 (34.6)	126 (28.7)
Subjects with serious treatment-related TEAEs	74 (17.1)	57 (13.0)
Subjects with TEAEs leading to dose reduction of Avelumab	1 (0.2)	0
Subjects with TEAEs leading to dose reduction of Axitinib	81 (18.7)	0
Subjects with TEAEs leading to dose reduction of Sunitinib	0	105 (23.9)
Subjects with TEAEs leading to dose interruption of Avelumab	217 (50.0)	0
Subjects with TEAEs leading to dose interruption of Axitinib	287 (66.1)	0
Subjects with TEAEs leading to dose interruption of Sunitinib	0	244 (55.6)
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of Avelumab	84 (19.4)	0
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of Axitinib	56 (12.9)	0
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of Sunitinib	0	59 (13.4)

Table 1-4. MSB0010718C, AG-013736, SU011248 Protocol B9991003 - (Cutoff Date: 20JUN2018, Snapshot Date: 01AUG2018) Summary of Adverse Events During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	Avelumab + Axitinib (N=434) n (%)	Sunitinib (N=439) n (%)
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of any study drug	99 (22.8)	59 (13.4)
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of all study drugs	33 (7.6)	59 (13.4)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of Avelumab	64 (14.7)	0
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of Axitinib	35 (8.1)	0
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of Sunitinib	0	35 (8.0)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of any study drug	80 (18.4)	35 (8.0)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of all study drugs	15 (3.5)	35 (8.0)
Subjects with TEAEs leading to death	17 (3.9)	17 (3.9)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to death	5 (1.2)	1 (0.2)
Subjects with immune-related adverse events (irAEs)	166 (38.2)	22 (5.0)
Subjects with infusion-related reactions (IRRs)	121 (27.9)	0

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
Treatment-related AEs include AEs related to at least one study drug in the combination.
Any study drug = at least one study drug in the combination. All study drugs = all study drugs in the combination.
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07SEP2018 (14:44) Source Data: ADAE Output
File: ./B9991003/B9991003_BDR1/adae_s020_ub Date of Generation: 25SEP2018 (11:43)
Table 14.3.1.2.1 is for Pfizer internal use.

スニチニブ群に比べて併用投与群で多く発現した治験薬と関連がある主な有害事象（発現頻度の差が 5%以上）は，グレード 3 以上の高血圧であった。併用投与群と比べてスニチニブ群で多く発現した有害事象（発現頻度の差が 5%以上）は，グレード 3 以上の貧血，血小板減少症，血小板数減少，好中球減少症および好中球数減少であった。

アベルマブの作用機序から予測されるとおり，免疫関連の有害事象（irAE）は併用投与群で多く（発現頻度の差が 5%以上）発現し，併用投与群では全グレードが 38.2%，グレード 3 以上が 9.0%であったのに対し，スニチニブ群では全グレードが 5.0%，グレード 3 以上が 0.2%であった。

IRR は併用投与群についてのみ評価した。27.9%の患者で IRR が発現し，主な有害事象［ICH 国際医薬用語集（MedDRA）基本語］は注入に伴う反応（12.0%）であった。多くの事象はグレード 1 または 2（各 13.1%）であり，1.6%の患者でグレード 3 の事象が発現した。アベルマブの投与中止に至った IRR は 1.8%の患者に発現し，その内訳は注入に伴う反応（1.6%）および悪寒（0.2%）であった。重篤な IRR は 1.2%の患者に発現し，その内訳は注入に伴う反応（0.9%）および発熱

（0.2%）であった。また, IRR の初回発現時期は, 1 回目の注入時（19.8%）, 2 回目の注入時（6.7%）の順に多く，3 回目以降の注入時に初めて IRR を発現した患者は 434 例中 6 例のみであった。

ベースライン時の ECOG PS はスニチニブ群の 1 例（ECOG PS = 2）を除き，すべての患者で 0 または 1 であった［ECOG PS が 0 の患者はそれぞれ 279 例（64.3%），273 例（62.2%），ECOG PS が 1 の患者はそれぞれ 155 例（35.7%），165 例（37.6%）］。治験薬投与中，ECOG PS が 2，3 または 4 に悪化した患者は，併用投与群でそれぞれ 48 例（11.0%），16 例（3.7%）および 4 例（0.9%），スニチニブ群でそれぞれ 63 例（14.3%），19 例（4.3%）および 2 例（0.5%）であった。両群で ECOG PS が 5 に悪化した患者は各 1 例（0.2%）であった。

1.2.5.2. 死亡[a]

データカットオフ時点で，併用投与群で 63 例（14.5%），スニチニブ群で 75 例（17.1%）が死亡した。そのうち治験薬投与終了後 30 日以内に死亡した患者は，併用投与群で 17 例（3.9%），スニチニブ群で 18 例（4.1%）であった。主な死因は PD［併用投与群 49 例（11.3%），スニチニブ群 54 例（12.3%）］であった。

死亡例の叙述は，総括報告書 14.3.3.1 項に示した。

1.2.5.3. 重篤な有害事象[b]

重篤な有害事象の発現頻度は，併用投与群でスニチニブ群より高かった（併用投与群 34.6%，スニチニブ群 28.7%，以降同順）。これは，主に器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される有害事象の発現割合の差によるものであった（6.2%，3.0%）。

治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現頻度には，両群間で大きな差は認められなかった（17.1%，13.0%）。

重篤な有害事象の叙述は，総括報告書 14.3.3.2 項に示した。

1.2.5.4. 有害事象による投与中止

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象は，併用投与群で 33 例（7.6%）に対して，スニチニブ群で 59 例（13.4%）に認められた。

併用投与群では，いずれかの治験薬投与中止に至った有害事象は 99 例（22.8%）で，このうち，投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象は 80 例（18.4%）に認められた。アベルマブの投与中止に至った有害事象は 84 例（19.4%）で，このうち投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象は 64 例（14.7%）に認められた。アキシチニブの投与中止に至った有害事象は 56 例（12.9%）で，このうち投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象は 35 例（8.1%）に認められた。スニチニブ群では，投与中止に至った有害事象は 59 例（13.4%）で，このうち，投与中止に至った治験薬と関連のある有害事象は 35 例（8.0%）に認められた。

---

[a] 総括報告書 12.3.3.1 項より補足

[b] 総括報告書 12.3.3.2.項より補足

1.2.5.5. 心電図および臨床検査

1.2.5.5.1. 心電図

心電図に関連するグレード 3 以上の有害事象が 2 例で報告された。併用投与群でグレード 3 の心電図 QT 間隔異常が 1 例認められたが，治験薬と関連なしと判定された。スニチニブ群でグレード 4 の心電図 QT 延長が 1 例認められ，治験薬と関連ありと判定された。

1.2.5.5.2. 臨床検査

臨床検査の結果は，スニチニブでこれまでに得られている安全性プロファイルと同様であった。併用投与群ではスニチニブ群と比較して，全グレードおよびグレード 3 以上の血液学的検査に関連する有害事象の発現頻度が低かった。ULN の 3 倍以上の ALT または AST が認められた患者の割合は，併用投与群では 19.6%，スニチニブ群では 13.2%で，このうちそれぞれ 1.2%および 0.2%の患者が Hy's Law の基準に該当する可能性があると判断された。

1.3. 結論

- PD-L1 陽性患者集団に対する 1 次治療としての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に比べて，BICR 判定による PFS を有意に改善した。

- 全患者集団において，併用投与群はスニチニブ群に比べて臨床的に意義のあるかつ統計学的に有意な BICR 判定による PFS の改善を示した。

- 1 回目の中間解析では，PD-L1 陽性患者および全患者集団とも OS イベントの集積は十分ではなかった。

- PFS と同様に，ORR 等の抗腫瘍効果に関連する有効性評価項目は，PD-L1 陽性患者および全患者集団のいずれにおいても，スニチニブ群に比べて併用投与群で良好であった。

- BICR 判定による ORR は併用投与群でスニチニブ群の 2 倍以上高かった。

    - BOR で確定した CR の割合は，併用投与群でスニチニブ群の約 2 倍高く，BOR が PD であった患者の割合はスニチニブ群の約半分であった。

    - 併用投与群の TTR は，概してスニチニブ群に比べ短かった。

- PFS2 はスニチニブ群に比べて，併用投与群でより長くなることが示唆された。

- PFS および ORR のベネフィットは，事前に規定した Memorial Sloan Kettering Cancer Center（MSKCC），Heng risk group，PD-L1 等の部分集団解析において一貫して認められた。

- 腫瘍に関連した有効性評価において，治験担当医師の判定による評価と BICR 判定による評価の解析結果は同様であった。

- aRCC 患者に対する一次療法としての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，アベルマブまたはアキシチニブの単剤投与の既知の安全性プロファイルと同様であり，全般的に忍容性は良好で管理可能であった。

- 併用投与群ではスニチニブ群と比べて，毒性による投与中止などのデメリットは認められなかった。
- アベルマブの血中濃度はサイクル 2 で定常状態に達し，時間の経過に伴い増加しないと考えられた。アキシチニブの曝露量にサイクル 1 の Day 1 および Day 15 のアベルマブの併用投与の影響は認められなかった。
- PD-L1 発現は，併用投与の有効性予測に必要なバイオマーカーにはならないと考えられた。
- 併用投与群の ADA 発現率は低く，アベルマブの PK および併用投与群の安全性に ADA の影響は認められなかった。
- PRO では，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の効果に意味のある差は認められなかった。
- irRECIST に基づく抗腫瘍効果に関連する項目の評価結果は，RECIST に基づいて実施した解析から導き出された結論を裏付けるものであった。

1.4. 有害事象の発現状況

治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況および治験薬と関連のある有害事象の発現状況をそれぞれ Table 1-5 および Table 1-6 に示した。

1.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Subjects with Events	432 (99.5)	309 (71.2)	436 (99.3)	314 (71.5)
胃腸障害	364 (83.9)	59 (13.6)	349 (79.5)	45 (10.3)
下痢	270 (62.2)	29 (6.7)	209 (47.6)	12 (2.7)
悪心	148 (34.1)	6 (1.4)	172 (39.2)	7 (1.6)
口内炎	102 (23.5)	8 (1.8)	103 (23.5)	4 (0.9)
嘔吐	80 (18.4)	4 (0.9)	87 (19.8)	7 (1.6)
便秘	77 (17.7)	0	64 (14.6)	0
腹痛	59 (13.6)	5 (1.2)	43 (9.8)	8 (1.8)
口内乾燥	35 (8.1)	0	22 (5.0)	0
消化不良	35 (8.1)	0	83 (18.9)	0
口腔内痛	31 (7.1)	1 (0.2)	21 (4.8)	2 (0.5)
上腹部痛	28 (6.5)	0	30 (6.8)	1 (0.2)
鼓腸	18 (4.1)	0	14 (3.2)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	15 (3.5)	0	34 (7.7)	0
痔核	14 (3.2)	0	24 (5.5)	0
歯痛	12 (2.8)	2 (0.5)	9 (2.1)	0
腹部不快感	9 (2.1)	0	8 (1.8)	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
腹部膨満	9 (2.1)	0	15 (3.4)	1 (0.2)
口腔知覚不全	8 (1.8)	1 (0.2)	4 (0.9)	0
大腸炎	7 (1.6)	5 (1.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
嚥下障害	7 (1.6)	0	6 (1.4)	0
舌痛	7 (1.6)	0	8 (1.8)	0
肛門の炎症	6 (1.4)	0	3 (0.7)	0
齲歯	6 (1.4)	2 (0.5)	0	0
歯肉出血	6 (1.4)	0	2 (0.5)	0
下腹部痛	5 (1.2)	0	4 (0.9)	1 (0.2)
口唇炎	5 (1.2)	0	3 (0.7)	0
肛門周囲痛	5 (1.2)	0	9 (2.1)	1 (0.2)
直腸出血	5 (1.2)	1 (0.2)	7 (1.6)	1 (0.2)
肛門そう痒症	3 (0.7)	0	0	0
変色便	3 (0.7)	0	0	0
軟便	3 (0.7)	0	0	0
歯肉痛	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
血便排泄	3 (0.7)	0	5 (1.1)	0
口腔内潰瘍形成	3 (0.7)	0	6 (1.4)	0
腹部ヘルニア	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
肛門びらん	2 (0.5)	0	0	0
裂肛	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
肛門出血	2 (0.5)	0	3 (0.7)	0
肛門直腸不快感	2 (0.5)	0	6 (1.4)	0
腹水	2 (0.5)	0	4 (0.9)	0
自己免疫性大腸炎	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
慢性胃炎	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
心窩部不快感	2 (0.5)	0	0	0
食中毒	2 (0.5)	0	0	0
胃炎	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
胃腸出血	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
消化器痛	2 (0.5)	0	7 (1.6)	1 (0.2)
舌炎	2 (0.5)	0	0	0
口の感覚鈍麻	2 (0.5)	0	4 (0.9)	0
腹腔内血腫	2 (0.5)	0	0	0
食道炎	2 (0.5)	0	3 (0.7)	0
口腔内不快感	2 (0.5)	0	0	0
口の錯感覚	2 (0.5)	0	4 (0.9)	0
腹部圧痛	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
腹壁腫瘤	1 (0.2)	0	0	0
肛門失禁	1 (0.2)	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.2)	0	4 (0.9)	0
自己免疫性膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
呼気臭	1 (0.2)	0	0	0
口唇のひび割れ	1 (0.2)	0	0	0
虚血性大腸炎	1 (0.2)	0	0	0
便意切迫	1 (0.2)	0	0	0
憩室	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
十二指腸潰瘍	1 (0.2)	0	0	0
細菌叢異常症	1 (0.2)	0	0	0
小腸炎	1 (0.2)	0	0	0
腸炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
おくび	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
胃潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
胃腸障害	1 (0.2)	0	0	0
消化管壊死	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
消化管浮腫	1 (0.2)	0	0	0
胃腸音異常	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
裂孔ヘルニア	1 (0.2)	0	0	0
イレウス	1 (0.2)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
鼠径ヘルニア	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
口唇水疱	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
口唇痛	1 (0.2)	0	3 (0.7)	0
口唇腫脹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
口唇潰瘍	1 (0.2)	0	0	0
下部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
嚥下痛	1 (0.2)	0	4 (0.9)	0
膵炎	1 (0.2)	0	3 (0.7)	1 (0.2)
壊死性膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肛門周囲紅斑	1 (0.2)	0	0	0
歯周病	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
直腸炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
歯の知覚過敏	1 (0.2)	0	0	0
舌腫脹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
舌苔	1 (0.2)	0	0	0
地図状舌	1 (0.2)	0	0	0
食道静脈瘤	1 (0.2)	0	0	0
水疱性出血性口峡炎	0	0	1 (0.2)	0
肛門直腸障害	0	0	1 (0.2)	0
歯嚢胞	0	0	1 (0.2)	0
糞塊	0	0	1 (0.2)	0
白色便	0	0	1 (0.2)	0
排便回数増加	0	0	1 (0.2)	0
歯肉不快感	0	0	2 (0.5)	0
歯肉腫脹	0	0	2 (0.5)	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
吐血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
痔出血	0	0	2 (0.5)	0
胃酸過多	0	0	1 (0.2)	0
腸閉塞	0	0	3 (0.7)	2 (0.5)
腸管穿孔	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
大腸穿孔	0	0	3 (0.7)	3 (0.7)
口唇乾燥	0	0	1 (0.2)	0
メレナ	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
食道痛	0	0	3 (0.7)	0
食道痙攣	0	0	1 (0.2)	0
口腔障害	0	0	3 (0.7)	0
急性膵炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
気腹	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
直腸しぶり	0	0	1 (0.2)	0
直腸潰瘍	0	0	1 (0.2)	0
レッチング	0	0	2 (0.5)	0
小腸出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
小腸閉塞	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)
舌水疱形成	0	0	1 (0.2)	0
舌不快感	0	0	3 (0.7)	0
舌障害	0	0	1 (0.2)	0
舌潰瘍	0	0	1 (0.2)	0
歯の障害	0	0	1 (0.2)	0
歯の脱落	0	0	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	320 (73.7)	48 (11.1)	327 (74.5)	43 (9.8)
疲労	180 (41.5)	15 (3.5)	176 (40.1)	16 (3.6)
悪寒	69 (15.9)	1 (0.2)	33 (7.5)	0
無力症	64 (14.7)	11 (2.5)	72 (16.4)	13 (3.0)
粘膜の炎症	61 (14.1)	5 (1.2)	61 (13.9)	5 (1.1)
発熱	56 (12.9)	0	62 (14.1)	1 (0.2)
末梢性浮腫	39 (9.0)	2 (0.5)	45 (10.3)	1 (0.2)
胸痛	25 (5.8)	3 (0.7)	13 (3.0)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	19 (4.4)	0	18 (4.1)	0
疼痛	14 (3.2)	0	21 (4.8)	0
倦怠感	10 (2.3)	0	21 (4.8)	2 (0.5)
非心臓性胸痛	8 (1.8)	1 (0.2)	11 (2.5)	1 (0.2)
疾患進行	7 (1.6)	7 (1.6)	4 (0.9)	4 (0.9)
末梢腫脹	6 (1.4)	0	7 (1.6)	0
胸部不快感	5 (1.2)	0	4 (0.9)	0
死亡	4 (0.9)	4 (0.9)	0	0
限局性浮腫	4 (0.9)	1 (0.2)	6 (1.4)	1 (0.2)
浮腫	4 (0.9)	0	8 (1.8)	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
顔面浮腫	3 (0.7)	0	15 (3.4)	0
カテーテル留置部位疼痛	2 (0.5)	0	0	0
活動状態低下	2 (0.5)	0	0	0
活動性低下	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
早期満腹	1 (0.2)	0	0	0
脂肪組織増加	1 (0.2)	0	0	0
歩行障害	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.9)	1 (0.2)
全身健康状態低下	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
全身性浮腫	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
ヘルニア	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
高熱	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
治癒不良	1 (0.2)	0	0	0
炎症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
注入部位血管外漏出	1 (0.2)	0	0	0
注射部位反応	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
腫瘤	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
粘膜乾燥	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
小結節	1 (0.2)	0	0	0
分泌物分泌	1 (0.2)	0	0	0
突然死	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腫脹	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
温度変化不耐症	1 (0.2)	0	4 (0.9)	0
口渇	1 (0.2)	0	0	0
潰瘍	1 (0.2)	0	0	0
乾燥症	1 (0.2)	0	0	0
異常感	0	0	1 (0.2)	0
熱感	0	0	2 (0.5)	0
低体温	0	0	1 (0.2)	0
気腫	0	0	1 (0.2)	0
予想外の治療反応	0	0	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	282 (65.0)	29 (6.7)	214 (48.7)	22 (5.0)
発声障害	133 (30.6)	2 (0.5)	14 (3.2)	0
咳嗽	100 (23.0)	1 (0.2)	83 (18.9)	0
呼吸困難	86 (19.8)	13 (3.0)	57 (13.0)	7 (1.6)
口腔咽頭痛	44 (10.1)	0	27 (6.2)	0
鼻出血	37 (8.5)	0	49 (11.2)	0
鼻漏	27 (6.2)	0	12 (2.7)	0
労作性呼吸困難	21 (4.8)	0	14 (3.2)	1 (0.2)
鼻閉	19 (4.4)	0	14 (3.2)	0
湿性咳嗽	19 (4.4)	0	9 (2.1)	0
肺塞栓症	9 (2.1)	7 (1.6)	6 (1.4)	4 (0.9)
上気道咳症候群	9 (2.1)	0	4 (0.9)	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
喀血	8 (1.8)	0	9 (2.1)	2 (0.5)
鼻乾燥	8 (1.8)	0	8 (1.8)	0
胸水	6 (1.4)	2 (0.5)	12 (2.7)	3 (0.7)
肺臓炎	5 (1.2)	0	1 (0.2)	0
アレルギー性鼻炎	5 (1.2)	0	4 (0.9)	0
鼻の炎症	4 (0.9)	0	3 (0.7)	0
副鼻腔うっ血	4 (0.9)	0	1 (0.2)	0
咽喉乾燥	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
間質性肺疾患	3 (0.7)	0	0	0
気胸	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
急性呼吸不全	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺気腫	2 (0.5)	0	0	0
低酸素症	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)
鼻部不快感	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
鼻部障害	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
咽頭の炎症	2 (0.5)	0	0	0
肺出血	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸障害	2 (0.5)	0	3 (0.7)	0
アレルギー性呼吸器症状	1 (0.2)	0	0	0
アレルギー性副鼻腔炎	1 (0.2)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
咽頭知覚不全	1 (0.2)	0	0	0
安静時呼吸困難	1 (0.2)	0	0	0
好酸球性気管支炎	1 (0.2)	0	0	0
しゃっくり	1 (0.2)	0	11 (2.5)	1 (0.2)
喉頭の炎症	1 (0.2)	0	0	0
呼吸時疼痛	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔不快感	1 (0.2)	0	0	0
胸膜痛	1 (0.2)	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺うっ血	1 (0.2)	0	0	0
肺毒性	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
逆流性喉頭炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
呼吸不全	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.9)	2 (0.5)
鼻痛	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔痛	1 (0.2)	0	0	0
くしゃみ	1 (0.2)	0	3 (0.7)	0
喀痰増加	1 (0.2)	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
喘鳴	1 (0.2)	0	3 (0.7)	0
喘息	0	0	2 (0.5)	0
気管支閉塞	0	0	1 (0.2)	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
慢性気管支炎	0	0	1 (0.2)	0
気管支痙攣	0	0	1 (0.2)	0
息詰まり	0	0	1 (0.2)	0
胸水症	0	0	1 (0.2)	0
喉頭出血	0	0	1 (0.2)	0
喉頭痛	0	0	1 (0.2)	0
肺障害	0	0	1 (0.2)	0
咽頭出血	0	0	1 (0.2)	0
胸膜炎	0	0	2 (0.5)	0
肺高血圧症	0	0	1 (0.2)	0
ラ音	0	0	1 (0.2)	0
呼吸器症状	0	0	1 (0.2)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	2 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	278 (64.1)	35 (8.1)	278 (63.3)	26 (5.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	145 (33.4)	25 (5.8)	148 (33.7)	19 (4.3)
発疹	62 (14.3)	2 (0.5)	49 (11.2)	2 (0.5)
そう痒症	61 (14.1)	0	22 (5.0)	0
皮膚乾燥	43 (9.9)	0	44 (10.0)	0
寝汗	18 (4.1)	0	8 (1.8)	0
そう痒性皮疹	18 (4.1)	0	11 (2.5)	0
脱毛症	16 (3.7)	0	13 (3.0)	0
斑状丘疹状皮疹	16 (3.7)	1 (0.2)	6 (1.4)	0
紅斑	14 (3.2)	0	14 (3.2)	0
全身性そう痒症	14 (3.2)	0	1 (0.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	13 (3.0)	0	5 (1.1)	0
過角化	12 (2.8)	0	8 (1.8)	0
水疱	10 (2.3)	1 (0.2)	3 (0.7)	0
斑状皮疹	9 (2.1)	0	8 (1.8)	0
皮膚剥脱	7 (1.6)	0	14 (3.2)	1 (0.2)
蕁麻疹	7 (1.6)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)
皮膚炎	6 (1.4)	0	4 (0.9)	1 (0.2)
紅斑性皮疹	6 (1.4)	0	3 (0.7)	0
全身性皮疹	6 (1.4)	2 (0.5)	4 (0.9)	0
皮膚病変	6 (1.4)	0	2 (0.5)	0
湿疹	5 (1.2)	0	5 (1.1)	0
丘疹性皮疹	5 (1.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	0
皮膚潰瘍	5 (1.2)	1 (0.2)	8 (1.8)	1 (0.2)
多汗症	4 (0.9)	0	4 (0.9)	0
爪の障害	4 (0.9)	0	2 (0.5)	0
皮膚疼痛	4 (0.9)	0	4 (0.9)	0
皮膚障害	4 (0.9)	0	5 (1.1)	1 (0.2)
乾皮症	4 (0.9)	0	3 (0.7)	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
間擦疹	3 (0.7)	0	0	0
爪変色	3 (0.7)	0	2 (0.5)	0
爪破損	3 (0.7)	0	0	0
痂皮	3 (0.7)	0	0	0
皮膚亀裂	3 (0.7)	0	2 (0.5)	0
皮膚色素過剰	3 (0.7)	0	6 (1.4)	0
皮膚刺激	3 (0.7)	0	3 (0.7)	0
ざ瘡	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
皮膚嚢腫	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
アレルギー性皮膚炎	2 (0.5)	0	0	0
水疱性皮膚炎	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
接触皮膚炎	2 (0.5)	0	0	0
毛髪変色	2 (0.5)	0	28 (6.4)	0
光線過敏性反応	2 (0.5)	0	5 (1.1)	0
瘢痕痛	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
皮膚変色	2 (0.5)	0	12 (2.7)	0
皮膚色素減少	2 (0.5)	0	5 (1.1)	0
皮膚腫瘤	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
線状出血	2 (0.5)	0	0	0
顔面腫脹	2 (0.5)	0	10 (2.3)	0
毛細血管拡張症	2 (0.5)	0	0	0
光線角化症	1 (0.2)	0	0	0
瘢痕性脱毛症	1 (0.2)	0	0	0
冷汗	1 (0.2)	0	0	0
薬疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
多形紅斑	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
毛髪成長異常	1 (0.2)	0	0	0
嵌入爪	1 (0.2)	0	3 (0.7)	0
斑	1 (0.2)	0	0	0
爪床出血	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
爪線状隆起	1 (0.2)	0	0	0
爪毒性	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
爪甲剥離症	1 (0.2)	0	0	0
丘疹	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
ポードレンジ	1 (0.2)	0	0	0
点状出血	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
色素沈着障害	1 (0.2)	0	0	0
足底紅斑	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
前癌性皮膚病変	1 (0.2)	0	0	0
痒疹	1 (0.2)	0	0	0
紫斑	1 (0.2)	0	3 (0.7)	0
脂腺過形成	1 (0.2)	0	0	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0
皮膚灼熱感	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
皮膚色素脱失	1 (0.2)	0	0	0
皮膚反応	1 (0.2)	0	0	0
皮膚毒性	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
尋常性白斑	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
黄色皮膚	1 (0.2)	0	27 (6.2)	0
血管浮腫	0	0	1 (0.2)	0
頭部粃糠疹	0	0	1 (0.2)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.2)	0
斑状出血	0	0	1 (0.2)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	2 (0.5)	0
皮下出血	0	0	1 (0.2)	0
毛髪障害	0	0	1 (0.2)	0
硬化性苔癬	0	0	1 (0.2)	0
爪床障害	0	0	1 (0.2)	0
皮膚粘膜眼症候群	0	0	1 (0.2)	0
手掌紅斑	0	0	2 (0.5)	0
皮膚びらん	0	0	1 (0.2)	0
皮膚肥厚	0	0	2 (0.5)	0
皮膚腫脹	0	0	2 (0.5)	0
黄色板腫	0	0	1 (0.2)	0
臨床検査	261 (60.1)	98 (22.6)	238 (54.2)	108 (24.6)
体重減少	85 (19.6)	12 (2.8)	30 (6.8)	4 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	74 (17.1)	26 (6.0)	50 (11.4)	11 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	63 (14.5)	17 (3.9)	52 (11.8)	9 (2.1)
血中クレアチニン増加	34 (7.8)	3 (0.7)	36 (8.2)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	30 (6.9)	0	16 (3.6)	1 (0.2)
駆出率減少	30 (6.9)	6 (1.4)	14 (3.2)	3 (0.7)
リパーゼ増加	28 (6.5)	18 (4.1)	27 (6.2)	18 (4.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	25 (5.8)	13 (3.0)	20 (4.6)	11 (2.5)
アミラーゼ増加	23 (5.3)	6 (1.4)	13 (3.0)	4 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	17 (3.9)	2 (0.5)	20 (4.6)	2 (0.5)
血中ビリルビン増加	17 (3.9)	3 (0.7)	15 (3.4)	1 (0.2)
体重増加	15 (3.5)	2 (0.5)	15 (3.4)	3 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14 (3.2)	3 (0.7)	8 (1.8)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	13 (3.0)	0	6 (1.4)	0
血圧上昇	13 (3.0)	8 (1.8)	16 (3.6)	4 (0.9)
血中コレステロール増加	12 (2.8)	0	7 (1.6)	1 (0.2)
血中コルチコトロピン増加	12 (2.8)	0	2 (0.5)	0
血小板数減少	8 (1.8)	0	63 (14.4)	22 (5.0)

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
血中トリグリセリド増加	7 (1.6)	1 (0.2)	4 (0.9)	0
ヘモグロビン増加	7 (1.6)	0	0	0
血中カルシウム増加	6 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
血中リン減少	6 (1.4)	2 (0.5)	5 (1.1)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	6 (1.4)	0	5 (1.1)	0
トロポニン増加	6 (1.4)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	5 (1.2)	1 (0.2)	5 (1.1)	2 (0.5)
血中マグネシウム減少	5 (1.2)	1 (0.2)	5 (1.1)	0
血中尿酸増加	5 (1.2)	0	2 (0.5)	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	5 (1.2)	3 (0.7)	8 (1.8)	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	5 (1.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	1 (0.2)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	4 (0.9)	0	5 (1.1)	0
国際標準比増加	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0
好中球数増加	4 (0.9)	0	0	0
血中カリウム増加	3 (0.7)	0	0	0
血中ナトリウム減少	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (0.7)	0	4 (0.9)	0
免疫学的検査異常	3 (0.7)	0	0	0
トロポニンＴ増加	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.9)	0
血中ナトリウム増加	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
呼吸音異常	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (0.5)	0	7 (1.6)	1 (0.2)
駆出率異常	2 (0.5)	0	0	0
心電図Ｔ波逆転	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
ヘマトクリット増加	2 (0.5)	0	0	0
リパーゼ異常	2 (0.5)	0	0	0
心筋壊死マーカー上昇	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
血小板数増加	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
プロトロンビン時間延長	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
トロポニンＩ増加	2 (0.5)	0	0	0
白血球数減少	2 (0.5)	0	37 (8.4)	10 (2.3)
白血球数増加	2 (0.5)	0	0	0
腹部ブルイ	1 (0.2)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ	1 (0.2)	0	0	0
抗リン脂質抗体	1 (0.2)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
血中アルカリホスファターゼ異常	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血中コルチコトロピン異常	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
血中コルチコトロピン減少	1 (0.2)	0	0	0
血中クレアチン増加	1 (0.2)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.2)	0	0	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血中ブドウ糖減少	1 (0.2)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	0	3 (0.7)	1 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2)	0	4 (0.9)	0
血中リン増加	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血圧異常	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
血圧低下	1 (0.2)	0	0	0
拡張期血圧上昇	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
収縮期血圧上昇	1 (0.2)	0	0	0
血中テストステロン減少	1 (0.2)	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.2)	0	4 (0.9)	0
体温上昇	1 (0.2)	0	5 (1.1)	0
心電図ＰＲ延長	1 (0.2)	0	0	0
心電図ＱＴ間隔異常	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心電図再分極異常	1 (0.2)	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.2)	0	0	0
グロブリン増加	1 (0.2)	0	0	0
糸球体濾過率増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	0	5 (1.1)	1 (0.2)
心拍数減少	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0	0	0
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	1 (0.2)	0	0	0
リパーゼ減少	1 (0.2)	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝触知	1 (0.2)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.2)	0	20 (4.6)	5 (1.1)
平均赤血球容積増加	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
単球数増加	1 (0.2)	0	0	0
好中球数減少	1 (0.2)	0	45 (10.3)	25 (5.7)
酸素飽和度低下	1 (0.2)	0	0	0
プロトロンビン時間比減少	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
赤血球数増加	1 (0.2)	0	0	0
血清フェリチン減少	1 (0.2)	0	0	0
トロンビン時間延長	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
サイロキシン増加	1 (0.2)	0	3 (0.7)	0
ビタミンD減少	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
抗体検査陽性	0	0	1 (0.2)	0
心房性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	1 (0.2)	0
血中アルブミン増加	0	0	2 (0.5)	0
血中カルシウム減少	0	0	1 (0.2)	0
血中クロール減少	0	0	1 (0.2)	0
血液培養陽性	0	0	1 (0.2)	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
血中ブドウ糖異常	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中カリウム減少	0	0	1 (0.2)	0
尿中血陽性	0	0	1 (0.2)	0
体温変動	0	0	1 (0.2)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図異常	0	0	2 (0.5)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ減少	0	0	1 (0.2)	0
糸球体濾過率減少	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)
ヘマトクリット減少	0	0	3 (0.7)	0
心拍数増加	0	0	1 (0.2)	0
心拍数不整	0	0	1 (0.2)	0
肝機能検査異常	0	0	1 (0.2)	0
平均赤血球ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.2)	0
平均赤血球ヘモグロビン増加	0	0	1 (0.2)	0
平均赤血球容積減少	0	0	2 (0.5)	0
単球数減少	0	0	1 (0.2)	0
総蛋白減少	0	0	1 (0.2)	0
総蛋白増加	0	0	1 (0.2)	0
尿中蛋白陽性	0	0	2 (0.5)	0
赤血球数減少	0	0	2 (0.5)	0
赤血球分布幅増加	0	0	2 (0.5)	0
遊離サイロキシン減少	0	0	1 (0.2)	0
遊離サイロキシン増加	0	0	1 (0.2)	0
尿検査異常	0	0	1 (0.2)	0
ビタミンＢ１２減少	0	0	1 (0.2)	0
血管障害	247 (56.9)	121 (27.9)	185 (42.1)	79 (18.0)
高血圧	215 (49.5)	111 (25.6)	158 (36.0)	75 (17.1)
低血圧	21 (4.8)	5 (1.2)	19 (4.3)	1 (0.2)
ほてり	8 (1.8)	0	8 (1.8)	0
塞栓症	7 (1.6)	4 (0.9)	3 (0.7)	2 (0.5)
潮紅	7 (1.6)	0	3 (0.7)	0
深部静脈血栓症	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0
起立性低血圧	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
表在性血栓性静脈炎	3 (0.7)	0	0	0
血腫	2 (0.5)	0	7 (1.6)	1 (0.2)
高血圧クリーゼ	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
末梢冷感	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
大動脈瘤	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
循環虚脱	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
リンパ浮腫	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
蒼白	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.2)	0	0	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2)	0	0	0
上大静脈症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血栓症	1 (0.2)	0	0	0
血管炎	1 (0.2)	0	0	0
大静脈血栓症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
動脈硬化症	0	0	1 (0.2)	0
四肢壊死	0	0	1 (0.2)	0
血液量減少性ショック	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
梗塞	0	0	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	229 (52.8)	77 (17.7)	224 (51.0)	61 (13.9)
食欲減退	114 (26.3)	9 (2.1)	126 (28.7)	4 (0.9)
高トリグリセリド血症	34 (7.8)	15 (3.5)	20 (4.6)	11 (2.5)
低リン酸血症	33 (7.6)	16 (3.7)	26 (5.9)	9 (2.1)
低マグネシウム血症	27 (6.2)	0	26 (5.9)	3 (0.7)
低ナトリウム血症	24 (5.5)	12 (2.8)	21 (4.8)	13 (3.0)
高血糖	20 (4.6)	4 (0.9)	13 (3.0)	3 (0.7)
高カリウム血症	17 (3.9)	6 (1.4)	18 (4.1)	8 (1.8)
高尿酸血症	16 (3.7)	2 (0.5)	7 (1.6)	2 (0.5)
脱水	15 (3.5)	4 (0.9)	8 (1.8)	2 (0.5)
低カリウム血症	15 (3.5)	4 (0.9)	18 (4.1)	5 (1.1)
脂質異常症	9 (2.1)	0	3 (0.7)	0
低カルシウム血症	9 (2.1)	3 (0.7)	8 (1.8)	1 (0.2)
高カルシウム血症	8 (1.8)	1 (0.2)	13 (3.0)	4 (0.9)
高コレステロール血症	8 (1.8)	0	4 (0.9)	0
低アルブミン血症	8 (1.8)	0	12 (2.7)	1 (0.2)
高脂血症	7 (1.6)	0	2 (0.5)	0
低血糖	7 (1.6)	1 (0.2)	6 (1.4)	1 (0.2)
痛風	5 (1.2)	0	5 (1.1)	0
高マグネシウム血症	4 (0.9)	1 (0.2)	5 (1.1)	4 (0.9)
高ナトリウム血症	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
食欲亢進	3 (0.7)	0	2 (0.5)	0
糖尿病	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鉄欠乏	2 (0.5)	0	0	0
１型糖尿病	2 (0.5)	0	0	0
ビタミンＤ欠乏	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
食欲障害	1 (0.2)	0	0	0
悪液質	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
細胞死	1 (0.2)	0	0	0
体液貯留	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
高アミラーゼ血症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
高リパーゼ血症	1 (0.2)	0	0	0
低コレステロール血症	1 (0.2)	0	0	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
代謝低下症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
過小食	1 (0.2)	0	0	0
低蛋白血症	1 (0.2)	0	0	0
肥満	1 (0.2)	0	0	0
テタニー	1 (0.2)	0	0	0
２型糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
電解質失調	0	0	1 (0.2)	0
高リン酸塩血症	0	0	1 (0.2)	0
栄養障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
代謝性アシドーシス	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腫瘍崩壊症候群	0	0	3 (0.7)	3 (0.7)
体重変動	0	0	1 (0.2)	0
神経系障害	225 (51.8)	19 (4.4)	244 (55.6)	21 (4.8)
頭痛	89 (20.5)	1 (0.2)	71 (16.2)	1 (0.2)
味覚異常	57 (13.1)	0	142 (32.3)	0
浮動性めまい	51 (11.8)	2 (0.5)	47 (10.7)	3 (0.7)
錯感覚	16 (3.7)	0	16 (3.6)	0
末梢性感覚ニューロパチー	14 (3.2)	0	10 (2.3)	0
振戦	12 (2.8)	1 (0.2)	3 (0.7)	0
知覚過敏	9 (2.1)	0	8 (1.8)	0
感覚鈍麻	9 (2.1)	0	7 (1.6)	0
嗜眠	9 (2.1)	1 (0.2)	10 (2.3)	0
末梢性ニューロパチー	9 (2.1)	0	5 (1.1)	0
傾眠	9 (2.1)	0	3 (0.7)	0
記憶障害	7 (1.6)	0	2 (0.5)	0
坐骨神経痛	5 (1.2)	0	1 (0.2)	0
体位性めまい	4 (0.9)	0	1 (0.2)	0
失声症	3 (0.7)	0	0	0
脳血管発作	3 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.7)	3 (0.7)
認知障害	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
異常感覚	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
脳症	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
痙攣発作	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
脊髄圧迫	3 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
失神	3 (0.7)	3 (0.7)	7 (1.6)	5 (1.1)
味覚消失	2 (0.5)	0	12 (2.7)	0
失語症	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
灼熱感	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
構語障害	2 (0.5)	0	0	0
神経根痛	2 (0.5)	0	0	0
意識変容状態	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
健忘	1 (0.2)	0	0	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
運動失調	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
脳浮腫	1 (0.2)	0	0	0
球麻痺	1 (0.2)	0	0	0
手根管症候群	1 (0.2)	0	0	0
大脳障害	1 (0.2)	0	0	0
認知症	1 (0.2)	0	0	0
注意力障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
顔面麻痺	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
頭部不快感	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
ホルネル症候群	1 (0.2)	0	0	0
過眠症	1 (0.2)	0	0	0
不規則睡眠覚醒リズム障害	1 (0.2)	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
ラクナ梗塞	1 (0.2)	0	0	0
意識消失	1 (0.2)	0	0	0
腰髄神経根障害	1 (0.2)	0	0	0
片頭痛	1 (0.2)	0	0	0
重症筋無力症	1 (0.2)	0	0	0
神経圧迫	1 (0.2)	0	0	0
神経痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
神経毒性	1 (0.2)	0	0	0
不全麻痺	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
嗅覚錯誤	1 (0.2)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	0
腓骨神経麻痺	1 (0.2)	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
感覚消失	1 (0.2)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.2)	0	0	0
会話障害	1 (0.2)	0	0	0
第６脳神経麻痺	1 (0.2)	0	0	0
アカシジア	0	0	1 (0.2)	0
平衡障害	0	0	1 (0.2)	0
脳低酸素症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
小脳出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
出血性卒中	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)
味覚減退	0	0	3 (0.7)	0
筋緊張低下	0	0	1 (0.2)	0
横隔神経麻痺	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
失神寸前の状態	0	0	3 (0.7)	0
下肢静止不能症候群	0	0	2 (0.5)	0
感覚障害	0	0	2 (0.5)	0
温度覚過敏	0	0	1 (0.2)	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	223 (51.4)	18 (4.1)	190 (43.3)	17 (3.9)
関節痛	85 (19.6)	4 (0.9)	50 (11.4)	2 (0.5)
背部痛	77 (17.7)	2 (0.5)	65 (14.8)	8 (1.8)
四肢痛	52 (12.0)	1 (0.2)	46 (10.5)	3 (0.7)
筋肉痛	43 (9.9)	2 (0.5)	26 (5.9)	0
筋骨格痛	41 (9.4)	3 (0.7)	18 (4.1)	1 (0.2)
筋痙縮	17 (3.9)	0	15 (3.4)	0
頚部痛	17 (3.9)	3 (0.7)	9 (2.1)	0
筋骨格系胸痛	16 (3.7)	3 (0.7)	17 (3.9)	0
骨痛	14 (3.2)	0	13 (3.0)	2 (0.5)
側腹部痛	13 (3.0)	1 (0.2)	13 (3.0)	1 (0.2)
筋力低下	13 (3.0)	2 (0.5)	10 (2.3)	1 (0.2)
関節硬直	6 (1.4)	0	0	0
関節腫脹	5 (1.2)	0	2 (0.5)	0
滑液包炎	4 (0.9)	0	0	0
筋骨格硬直	4 (0.9)	0	4 (0.9)	0
骨炎	3 (0.7)	0	0	0
顎痛	3 (0.7)	0	5 (1.1)	1 (0.2)
関節周囲炎	3 (0.7)	0	0	0
脊椎痛	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.9)	0
関節炎	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
肋軟骨炎	2 (0.5)	0	0	0
鼡径部痛	2 (0.5)	0	8 (1.8)	0
椎間板突出	2 (0.5)	0	0	0
変形性関節症	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
腱痛	2 (0.5)	0	0	0
腱付着部症	1 (0.2)	0	0	0
外骨腫	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
顎障害	1 (0.2)	0	0	0
四肢不快感	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
筋萎縮	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格不快感	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
頚部腫瘤	1 (0.2)	0	0	0
足底筋膜炎	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.2)	0	0	0
軟部組織腫脹	1 (0.2)	0	0	0
顎関節症候群	1 (0.2)	0	0	0
腱障害	1 (0.2)	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
関節障害	0	0	1 (0.2)	0
骨病変	0	0	2 (0.5)	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
骨腫脹	0	0	1 (0.2)	0
胸壁腫瘤	0	0	1 (0.2)	0
尾骨痛	0	0	3 (0.7)	0
脛骨内側過労性症候群	0	0	1 (0.2)	0
骨溶解	0	0	1 (0.2)	0
顎骨壊死	0	0	1 (0.2)	0
軟部組織壊死	0	0	1 (0.2)	0
脊椎障害	0	0	1 (0.2)	0
腱炎	0	0	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	177 (40.8)	32 (7.4)	138 (31.4)	28 (6.4)
上咽頭炎	31 (7.1)	0	27 (6.2)	0
上気道感染	26 (6.0)	1 (0.2)	14 (3.2)	1 (0.2)
尿路感染	24 (5.5)	5 (1.2)	14 (3.2)	5 (1.1)
副鼻腔炎	12 (2.8)	0	7 (1.6)	2 (0.5)
気管支炎	10 (2.3)	0	7 (1.6)	1 (0.2)
肺炎	9 (2.1)	4 (0.9)	7 (1.6)	3 (0.7)
インフルエンザ	7 (1.6)	0	6 (1.4)	0
歯感染	7 (1.6)	0	9 (2.1)	2 (0.5)
皮膚感染	6 (1.4)	0	4 (0.9)	0
毛包炎	5 (1.2)	0	4 (0.9)	0
歯肉炎	5 (1.2)	0	5 (1.1)	2 (0.5)
爪囲炎	5 (1.2)	0	2 (0.5)	0
鼻炎	5 (1.2)	0	3 (0.7)	0
敗血症	5 (1.2)	5 (1.2)	3 (0.7)	3 (0.7)
歯膿瘍	5 (1.2)	0	4 (0.9)	1 (0.2)
結膜炎	4 (0.9)	0	5 (1.1)	0
皮膚真菌感染	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
下気道感染	4 (0.9)	0	2 (0.5)	0
膀胱炎	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
医療機器関連感染	3 (0.7)	2 (0.5)	0	0
帯状疱疹	3 (0.7)	0	3 (0.7)	0
喉頭炎	3 (0.7)	0	0	0
限局性感染	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
口腔カンジダ症	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0
膿疱性皮疹	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
皮膚カンジダ	3 (0.7)	0	0	0
ウイルス感染	3 (0.7)	0	2 (0.5)	0
放線菌症	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
細気管支炎	2 (0.5)	0	0	0
カンジダ感染	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
耳感染	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
真菌感染	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
せつ	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
胃腸炎	2 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.9)	0
麦粒腫	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
口腔真菌感染	2 (0.5)	0	0	0
咽頭炎	2 (0.5)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
慢性腎盂腎炎	2 (0.5)	0	0	0
気道感染	2 (0.5)	0	4 (0.9)	0
ウイルス性上気道感染	2 (0.5)	0	0	0
創傷感染	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
急性副鼻腔炎	1 (0.2)	0	0	0
口角口唇炎	1 (0.2)	0	4 (0.9)	0
虫垂炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胆道性敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
蜂巣炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2)	0	0	0
細菌性結膜炎	1 (0.2)	0	0	0
精巣上体炎	1 (0.2)	0	0	0
丹毒	1 (0.2)	0	0	0
大腸菌感染	1 (0.2)	0	0	0
壊疽	1 (0.2)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	0	0	0
ウイルス性消化管感染	1 (0.2)	0	0	0
性器カンジダ症	1 (0.2)	0	0	0
歯肉膿瘍	1 (0.2)	0	0	0
手足口病	1 (0.2)	0	0	0
ウイルス性肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺感染	1 (0.2)	0	3 (0.7)	1 (0.2)
ヘルペス性髄膜脳炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
鼻前庭炎	1 (0.2)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
骨髄炎	1 (0.2)	0	0	0
外耳炎	1 (0.2)	0	0	0
中耳炎	1 (0.2)	0	0	0
インプラント周囲炎	1 (0.2)	0	0	0
軟骨膜炎	1 (0.2)	0	0	0
歯周炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
腹膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
処置後感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.2)	0	2 (0.5)	2 (0.5)
ウイルス性気道感染	1 (0.2)	0	0	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
後腹膜膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
唾液腺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
軟部組織感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
ブドウ球菌性膿瘍	1 (0.2)	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.2)	0	0	0
股部白癬	1 (0.2)	0	0	0
扁桃炎	1 (0.2)	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.2)	0	0	0
細菌性創感染	1 (0.2)	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	1 (0.2)	0
膿疱性ざ瘡	0	0	1 (0.2)	0
肛門直腸感染	0	0	1 (0.2)	0
細菌性敗血症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ウイルス性気管支炎	0	0	1 (0.2)	0
蟯虫症	0	0	1 (0.2)	0
紅色陰癬	0	0	1 (0.2)	0
眼感染	0	0	1 (0.2)	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	2 (0.5)	0
感染	0	0	1 (0.2)	0
感染性大腸炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口唇感染	0	0	1 (0.2)	0
粘膜感染	0	0	2 (0.5)	0
爪感染	0	0	1 (0.2)	0
鼻ヘルペス	0	0	1 (0.2)	0
院内感染	0	0	1 (0.2)	0
食道カンジダ症	0	0	1 (0.2)	0
爪真菌症	0	0	1 (0.2)	0
会陰膿瘍	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
扁桃周囲膿瘍	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.2)	0
陰嚢感染	0	0	1 (0.2)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
シュードモナス性尿路感染	0	0	1 (0.2)	0
腟感染	0	0	1 (0.2)	0
内分泌障害	132 (30.4)	10 (2.3)	69 (15.7)	2 (0.5)
甲状腺機能低下症	108 (24.9)	1 (0.2)	61 (13.9)	1 (0.2)
甲状腺機能亢進症	24 (5.5)	3 (0.7)	6 (1.4)	0
副腎機能不全	13 (3.0)	5 (1.2)	1 (0.2)	0
甲状腺炎	8 (1.8)	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	3 (0.7)	0	0	0
クッシング様症状	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
副甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	0	0	0
下垂体炎	1 (0.2)	0	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
リンパ球性下垂体炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
甲状腺障害	1 (0.2)	0	0	0
下垂体出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
原発性甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.2)	0
甲状腺腫瘤	0	0	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	108 (24.9)	13 (3.0)	54 (12.3)	11 (2.5)
注入に伴う反応	53 (12.2)	7 (1.6)	0	0
挫傷	12 (2.8)	0	9 (2.1)	0
転倒	8 (1.8)	0	11 (2.5)	2 (0.5)
皮膚擦過傷	5 (1.2)	0	3 (0.7)	0
四肢損傷	4 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.7)	0
創傷	3 (0.7)	0	3 (0.7)	0
裂傷	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
外傷後疼痛	2 (0.5)	0	0	0
処置に対する不安	2 (0.5)	0	0	0
放射線皮膚損傷	2 (0.5)	0	0	0
肋骨骨折	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
引っかき傷	2 (0.5)	0	0	0
サンバーン	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
動脈損傷	1 (0.2)	0	0	0
節足動物咬傷	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
胸部損傷	1 (0.2)	0	0	0
歯科修復不成功	1 (0.2)	0	0	0
上顆炎	1 (0.2)	0	0	0
焼痂	1 (0.2)	0	0	0
眼外傷	1 (0.2)	0	0	0
眼内異物	1 (0.2)	0	0	0
骨折	1 (0.2)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
上腕骨骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
切開部位発疹	1 (0.2)	0	0	0
瘢痕ヘルニア	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
注射に伴う反応	1 (0.2)	0	0	0
下肢骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
腰椎骨折	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
肉離れ	1 (0.2)	0	0	0
処置後炎症	1 (0.2)	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (0.2)	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.2)	0	3 (0.7)	0
瘢痕	1 (0.2)	0	0	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
皮膚創傷	1 (0.2)	0	0	0
ストレス骨折	1 (0.2)	0	0	0
皮下血腫	1 (0.2)	0	0	0
腱断裂	1 (0.2)	0	0	0
熱傷	1 (0.2)	0	0	0
血管確保合併症	1 (0.2)	0	0	0
創合併症	1 (0.2)	0	0	0
創離開	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
節足動物刺傷	0	0	1 (0.2)	0
口腔熱傷	0	0	1 (0.2)	0
鎖骨骨折	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼挫傷	0	0	1 (0.2)	0
眼瞼損傷	0	0	1 (0.2)	0
大腿骨頚部骨折	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
大腿骨骨折	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
手骨折	0	0	1 (0.2)	0
頭部損傷	0	0	2 (0.5)	0
切開部位炎症	0	0	1 (0.2)	0
顎の骨折	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
靭帯捻挫	0	0	1 (0.2)	0
つち指	0	0	1 (0.2)	0
処置後発熱	0	0	1 (0.2)	0
放射線性食道炎	0	0	1 (0.2)	0
交通事故	0	0	2 (0.5)	0
軟部組織損傷	0	0	1 (0.2)	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.2)	0
脛骨骨折	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血管偽動脈瘤	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腎および尿路障害	83 (19.1)	22 (5.1)	75 (17.1)	19 (4.3)
蛋白尿	26 (6.0)	7 (1.6)	14 (3.2)	4 (0.9)
血尿	15 (3.5)	3 (0.7)	23 (5.2)	4 (0.9)
急性腎障害	14 (3.2)	6 (1.4)	9 (2.1)	6 (1.4)
頻尿	10 (2.3)	0	6 (1.4)	0
排尿困難	9 (2.1)	0	8 (1.8)	0
慢性腎臓病	5 (1.2)	4 (0.9)	6 (1.4)	5 (1.1)
非感染性膀胱炎	3 (0.7)	0	0	0
腎不全	3 (0.7)	0	3 (0.7)	0
尿閉	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.9)	0
夜間頻尿	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
着色尿	1 (0.2)	0	8 (1.8)	0
ケトン尿	1 (0.2)	0	0	0
排尿異常	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
尿意切迫	1 (0.2)	0	3 (0.7)	0
多尿	1 (0.2)	0	0	0
腎機能障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腎損傷	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
排尿躊躇	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
尿失禁	1 (0.2)	0	0	0
尿臭異常	1 (0.2)	0	0	0
無尿	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
水腎症	0	0	2 (0.5)	0
神経因性膀胱	0	0	1 (0.2)	0
尿細管間質性腎炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿路痛	0	0	1 (0.2)	0
精神障害	73 (16.8)	2 (0.5)	61 (13.9)	1 (0.2)
不眠症	38 (8.8)	0	35 (8.0)	0
不安	28 (6.5)	0	18 (4.1)	0
うつ病	9 (2.1)	0	12 (2.7)	0
錯乱状態	7 (1.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	0
激越	4 (0.9)	0	1 (0.2)	0
睡眠障害	4 (0.9)	0	1 (0.2)	0
譫妄	3 (0.7)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
怒り	1 (0.2)	0	0	0
幻覚	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
幻視	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
易刺激性	1 (0.2)	0	0	0
リビドー消失	1 (0.2)	0	0	0
気分変化	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
気分動揺	1 (0.2)	0	0	0
自殺念慮	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
無オルガズム症	0	0	1 (0.2)	0
リビドー減退	0	0	1 (0.2)	0
心臓障害	60 (13.8)	16 (3.7)	39 (8.9)	6 (1.4)
徐脈	10 (2.3)	0	1 (0.2)	0
頻脈	10 (2.3)	1 (0.2)	6 (1.4)	0
心房細動	6 (1.4)	2 (0.5)	3 (0.7)	0
心不全	5 (1.2)	0	1 (0.2)	0
動悸	5 (1.2)	0	4 (0.9)	0
左室機能不全	4 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
急性心筋梗塞	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0
洞性徐脈	3 (0.7)	0	2 (0.5)	0
急性冠動脈症候群	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
狭心症	2 (0.5)	0	5 (1.1)	1 (0.2)
不整脈	2 (0.5)	0	0	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
期外収縮	2 (0.5)	0	0	0
心筋炎	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
洞性頻脈	2 (0.5)	0	3 (0.7)	0
不安定狭心症	1 (0.2)	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.2)	0	0	0
心停止	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
心機能障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心タンポナーデ	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心拡大	1 (0.2)	0	0	0
心血管不全	1 (0.2)	0	0	0
冠動脈閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心嚢液貯留	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	0
洞房ブロック	1 (0.2)	0	0	0
心室機能不全	1 (0.2)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.2)	0	0	0
心室壁運動低下	1 (0.2)	0	0	0
移動性ペースメーカー	1 (0.2)	0	0	0
大動脈弁疾患	0	0	1 (0.2)	0
上室性不整脈	0	0	1 (0.2)	0
冠動脈硬化症	0	0	1 (0.2)	0
房室ブロック	0	0	1 (0.2)	0
左脚ブロック	0	0	1 (0.2)	0
心肺停止	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心筋症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心肺不全	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
冠動脈疾患	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
拡張機能障害	0	0	1 (0.2)	0
心房拡張	0	0	1 (0.2)	0
僧帽弁疾患	0	0	1 (0.2)	0
心筋線維症	0	0	1 (0.2)	0
心筋虚血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心膜炎	0	0	1 (0.2)	0
右室拡張	0	0	1 (0.2)	0
心室性不整脈	0	0	1 (0.2)	0
血液およびリンパ系障害	57 (13.1)	11 (2.5)	194 (44.2)	88 (20.0)
貧血	26 (6.0)	7 (1.6)	101 (23.0)	36 (8.2)
血小板減少症	15 (3.5)	1 (0.2)	85 (19.4)	27 (6.2)
好中球減少症	6 (1.4)	1 (0.2)	83 (18.9)	35 (8.0)
赤血球増加症	4 (0.9)	0	0	0
内出血発生の増加傾向	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
好酸球増加症	1 (0.2)	0	0	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
発熱性好中球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
出血性素因	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
凝固亢進	1 (0.2)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	0	0	0
白血球増加症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
白血球減少症	1 (0.2)	0	26 (5.9)	4 (0.9)
リンパ球減少症	1 (0.2)	0	8 (1.8)	5 (1.1)
骨髄球増加症	1 (0.2)	0	0	0
好中球増加症	1 (0.2)	0	0	0
血球減少症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
赤血球減少症	0	0	2 (0.5)	0
低色素性貧血	0	0	1 (0.2)	0
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
リンパ節痛	0	0	1 (0.2)	0
リンパ節症	0	0	2 (0.5)	0
汎血球減少症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血小板増加症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼障害	45 (10.4)	2 (0.5)	59 (13.4)	1 (0.2)
眼乾燥	8 (1.8)	0	5 (1.1)	0
霧視	5 (1.2)	0	9 (2.1)	0
眼痛	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0
視力障害	3 (0.7)	0	7 (1.6)	0
白内障	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
複視	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
眼瞼下垂	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
眼充血	2 (0.5)	0	0	0
網膜裂孔	2 (0.5)	0	0	0
視力低下	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
眼のアレルギー	1 (0.2)	0	0	0
眼脂	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
眼の障害	1 (0.2)	0	0	0
眼血腫	1 (0.2)	0	0	0
眼そう痒症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
眼部腫脹	1 (0.2)	0	6 (1.4)	0
眼瞼浮腫	1 (0.2)	0	5 (1.1)	0
流涙増加	1 (0.2)	0	9 (2.1)	0
眼筋麻痺	1 (0.2)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.2)	0	14 (3.2)	0
羞明	1 (0.2)	0	0	0
網膜出血	1 (0.2)	0	0	0
硝子体剥離	1 (0.2)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	2 (0.5)	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
霰粒腫	0	0	1 (0.2)	0
眼瞼紅斑	0	0	1 (0.2)	0
眼出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼球浮腫	0	0	2 (0.5)	0
睫毛変色	0	0	1 (0.2)	0
涙道の炎症	0	0	1 (0.2)	0
黄斑線維症	0	0	1 (0.2)	0
縮瞳	0	0	1 (0.2)	0
眼窩浮腫	0	0	1 (0.2)	0
光視症	0	0	2 (0.5)	0
翼状片	0	0	1 (0.2)	0
ぶどう膜炎	0	0	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	31 (7.1)	14 (3.2)	25 (5.7)	6 (1.4)
肝機能異常	7 (1.6)	5 (1.2)	3 (0.7)	2 (0.5)
高ビリルビン血症	7 (1.6)	0	5 (1.1)	0
胆管閉塞	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
肝炎	2 (0.5)	0	0	0
肝毒性	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	0
胆道仙痛	1 (0.2)	0	0	0
胆管炎	1 (0.2)	0	0	0
急性胆管炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胆嚢炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
急性胆嚢炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
胆嚢障害	1 (0.2)	0	0	0
胆嚢穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝硬変	1 (0.2)	0	0	0
アルコール性肝炎	1 (0.2)	0	0	0
肝細胞損傷	1 (0.2)	0	0	0
免疫性肝炎	1 (0.2)	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.2)	0	0	0
肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
門脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
急性肝不全	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胆石症	0	0	1 (0.2)	0
中毒性肝炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
黄疸	0	0	9 (2.1)	0
黄疸眼	0	0	1 (0.2)	0
陶器様胆嚢	0	0	1 (0.2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	29 (6.7)	8 (1.8)	21 (4.8)	14 (3.2)
癌疼痛	4 (0.9)	2 (0.5)	6 (1.4)	2 (0.5)
悪性新生物進行	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
腫瘍疼痛	2 (0.5)	0	5 (1.1)	4 (0.9)
腫瘍性血栓症	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
基底細胞癌	1 (0.2)	0	0	0
乳癌	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
子宮頚部新生物	1 (0.2)	0	0	0
異形成母斑	1 (0.2)	0	0	0
感染性新生物	1 (0.2)	0	0	0
乳腺浸潤性小葉癌	1 (0.2)	0	0	0
脂肪腫	1 (0.2)	0	0	0
悪性胸水	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
中枢神経系転移	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
新生物	1 (0.2)	0	0	0
新生物進行	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	2 (0.5)
神経線維腫	1 (0.2)	0	0	0
眼部新生物	1 (0.2)	0	0	0
下垂体の良性腫瘍	1 (0.2)	0	0	0
前立腺癌	1 (0.2)	0	0	0
前立腺腺腫	1 (0.2)	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.2)	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.2)	0	0	0
扁平上皮癌	1 (0.2)	0	0	0
腫瘍熱	1 (0.2)	0	0	0
骨新生物	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
脳新生物	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
脳血管腫	0	0	1 (0.2)	0
真珠腫	0	0	1 (0.2)	0
悪性黒色腫	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腎癌	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
耳および迷路障害	27 (6.2)	1 (0.2)	14 (3.2)	2 (0.5)
耳不快感	6 (1.4)	0	2 (0.5)	0
回転性めまい	6 (1.4)	1 (0.2)	4 (0.9)	2 (0.5)
耳痛	4 (0.9)	0	2 (0.5)	0
耳鳴	4 (0.9)	0	3 (0.7)	0
聴力低下	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
聴覚障害	1 (0.2)	0	0	0
クプラ結石症	1 (0.2)	0	0	0
難聴	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
片耳難聴	1 (0.2)	0	0	0
聴覚不全	1 (0.2)	0	0	0
外耳の炎症	1 (0.2)	0	0	0
聴覚過敏	1 (0.2)	0	0	0
中耳の炎症	1 (0.2)	0	0	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
耳漏	1 (0.2)	0	0	0
頭位性回転性めまい	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
耳の障害	0	0	1 (0.2)	0
前庭障害	0	0	1 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	27 (6.2)	1 (0.2)	31 (7.1)	2 (0.5)
乳房痛	3 (0.7)	0	0	0
外陰腟そう痒症	3 (0.7)	0	2 (0.5)	0
勃起不全	2 (0.5)	0	0	0
性器発疹	2 (0.5)	0	3 (0.7)	0
女性化乳房	2 (0.5)	0	0	0
骨盤痛	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)
前立腺閉塞	2 (0.5)	0	0	0
外陰腟不快感	2 (0.5)	0	0	0
乳房圧痛	1 (0.2)	0	0	0
子宮内膜障害	1 (0.2)	0	0	0
乳汁漏出症	1 (0.2)	0	0	0
性器知覚過敏	1 (0.2)	0	0	0
血精液症	1 (0.2)	0	0	0
不正子宮出血	1 (0.2)	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.2)	0	0	0
会陰発疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
閉経後出血	1 (0.2)	0	0	0
陰部そう痒症	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
陰嚢痛	1 (0.2)	0	5 (1.1)	0
腟出血	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
外陰腟灼熱感	1 (0.2)	0	0	0
外陰腟の炎症	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.2)	0
子宮内膜増殖症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
性器水疱	0	0	1 (0.2)	0
性器不快感	0	0	1 (0.2)	0
性器感覚鈍麻	0	0	1 (0.2)	0
月経過多	0	0	1 (0.2)	0
月経遅延	0	0	1 (0.2)	0
不規則月経	0	0	1 (0.2)	0
陰茎痛	0	0	2 (0.5)	0
会陰痛	0	0	1 (0.2)	0
前立腺腫大	0	0	1 (0.2)	0
陰嚢紅斑	0	0	1 (0.2)	0
精巣痛	0	0	1 (0.2)	0
腟分泌物	0	0	1 (0.2)	0
外陰腟乾燥	0	0	1 (0.2)	0

Table 1-5. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (All Causalities) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
外陰腟痛	0	0	1 (0.2)	0
免疫系障害	20 (4.6)	1 (0.2)	5 (1.1)	0
過敏症	7 (1.6)	0	1 (0.2)	0
季節性アレルギー	4 (0.9)	0	2 (0.5)	0
薬物過敏症	3 (0.7)	0	0	0
造影剤アレルギー	2 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.5)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.2)	0	0	0
自己免疫障害	1 (0.2)	0	0	0
免疫反応	1 (0.2)	0	0	0
ヨウ素アレルギー	1 (0.2)	0	0	0
外科および内科処置	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.5)	0
副鼻腔手術	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
皮膚手術	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
抜歯	1 (0.2)	0	0	0
脊椎手術	0	0	1 (0.2)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
ジルベール症候群	1 (0.2)	0	0	0
形成不全	0	0	1 (0.2)	0
製品の問題	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
医療機器破損	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

% = (n/N) ×100
Source: 総括報告書 Table 14.3.1.2.2
Cutoff date: 20 JUN 2018, Snapshot Date: 01 AUG 2018
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of patients meeting prespecified criteria, N = number of patients; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment emergent adverse event
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied. MedDRA-J (v21.0) coding dictionary applied.

1.4.2. 治験薬と関連のある有害事象の発現状況

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Subjects with Events	414 (95.4)	246 (56.7)	423 (96.4)	243 (55.4)
胃腸障害	317 (73.0)	45 (10.4)	326 (74.3)	36 (8.2)
下痢	235 (54.1)	22 (5.1)	196 (44.6)	11 (2.5)
悪心	107 (24.7)	3 (0.7)	148 (33.7)	5 (1.1)
口内炎	96 (22.1)	8 (1.8)	100 (22.8)	4 (0.9)
嘔吐	42 (9.7)	1 (0.2)	68 (15.5)	7 (1.6)
腹痛	30 (6.9)	0	18 (4.1)	3 (0.7)
口腔内痛	29 (6.7)	1 (0.2)	20 (4.6)	2 (0.5)
口内乾燥	28 (6.5)	0	20 (4.6)	0
消化不良	24 (5.5)	0	74 (16.9)	0
便秘	21 (4.8)	0	37 (8.4)	0
上腹部痛	11 (2.5)	0	23 (5.2)	0
鼓腸	11 (2.5)	0	11 (2.5)	1 (0.2)
胃食道逆流性疾患	10 (2.3)	0	28 (6.4)	0
腹部不快感	9 (2.1)	0	6 (1.4)	0
舌痛	7 (1.6)	0	8 (1.8)	0
口腔知覚不全	6 (1.4)	1 (0.2)	4 (0.9)	0
大腸炎	6 (1.4)	4 (0.9)	0	0
肛門の炎症	6 (1.4)	0	2 (0.5)	0
歯肉出血	6 (1.4)	0	1 (0.2)	0
腹部膨満	5 (1.2)	0	9 (2.1)	0
痔核	4 (0.9)	0	12 (2.7)	0
嚥下障害	4 (0.9)	0	5 (1.1)	0
口唇炎	3 (0.7)	0	3 (0.7)	0
肛門周囲痛	3 (0.7)	0	5 (1.1)	1 (0.2)
直腸出血	3 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)
軟便	3 (0.7)	0	0	0
歯肉痛	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
自己免疫性大腸炎	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (0.5)	0	6 (1.4)	0
肛門びらん	2 (0.5)	0	0	0
消化器痛	2 (0.5)	0	5 (1.1)	1 (0.2)
舌炎	2 (0.5)	0	0	0
肛門出血	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
口腔内不快感	2 (0.5)	0	0	0
変色便	2 (0.5)	0	0	0
肛門直腸不快感	1 (0.2)	0	6 (1.4)	0
腹水	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
胃炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
胃腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
歯痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
下腹部痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
口の感覚鈍麻	1 (0.2)	0	4 (0.9)	0
肛門そう痒症	1 (0.2)	0	0	0
口の錯感覚	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
アフタ性潰瘍	1 (0.2)	0	4 (0.9)	0
自己免疫性膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口唇のひび割れ	1 (0.2)	0	0	0
虚血性大腸炎	1 (0.2)	0	0	0
おくび	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
胃潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胃腸障害	1 (0.2)	0	0	0
消化管壊死	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
消化管浮腫	1 (0.2)	0	0	0
胃腸音異常	1 (0.2)	0	0	0
口唇水疱	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
口唇潰瘍	1 (0.2)	0	0	0
下部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
嚥下痛	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
壊死性膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肛門周囲紅斑	1 (0.2)	0	0	0
直腸炎	1 (0.2)	0	0	0
地図状舌	1 (0.2)	0	0	0
齲歯	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口唇痛	0	0	2 (0.5)	0
食道炎	0	0	2 (0.5)	0
膵炎	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)
腹部圧痛	0	0	2 (0.5)	0
歯周病	0	0	1 (0.2)	0
舌腫脹	0	0	1 (0.2)	0
血便排泄	0	0	3 (0.7)	0
腸炎	0	0	1 (0.2)	0
水疱性出血性口峡炎	0	0	1 (0.2)	0
慢性胃炎	0	0	1 (0.2)	0
肛門直腸障害	0	0	1 (0.2)	0
白色便	0	0	1 (0.2)	0
排便回数増加	0	0	1 (0.2)	0
歯肉不快感	0	0	2 (0.5)	0
歯肉腫脹	0	0	2 (0.5)	0
痔出血	0	0	1 (0.2)	0
胃酸過多	0	0	1 (0.2)	0
裂肛	0	0	1 (0.2)	0
腸閉塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
腸管穿孔	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
大腸穿孔	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)
口唇乾燥	0	0	1 (0.2)	0
メレナ	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
食道痛	0	0	3 (0.7)	0
食道痙攣	0	0	1 (0.2)	0
口腔障害	0	0	3 (0.7)	0
気腹	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
レッチング	0	0	1 (0.2)	0
小腸出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
舌水疱形成	0	0	1 (0.2)	0
舌不快感	0	0	2 (0.5)	0
舌障害	0	0	1 (0.2)	0
舌潰瘍	0	0	1 (0.2)	0
歯の脱落	0	0	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	268 (61.8)	28 (6.5)	277 (63.1)	33 (7.5)
疲労	156 (35.9)	13 (3.0)	159 (36.2)	16 (3.6)
悪寒	62 (14.3)	1 (0.2)	16 (3.6)	0
粘膜の炎症	58 (13.4)	5 (1.2)	60 (13.7)	4 (0.9)
無力症	41 (9.4)	5 (1.2)	54 (12.3)	8 (1.8)
発熱	34 (7.8)	0	31 (7.1)	1 (0.2)
末梢性浮腫	18 (4.1)	0	26 (5.9)	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	11 (2.5)	0	8 (1.8)	0
胸痛	8 (1.8)	0	4 (0.9)	1 (0.2)
疼痛	7 (1.6)	0	7 (1.6)	0
倦怠感	7 (1.6)	0	21 (4.8)	2 (0.5)
胸部不快感	3 (0.7)	0	2 (0.5)	0
死亡	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0
末梢腫脹	2 (0.5)	0	3 (0.7)	0
限局性浮腫	1 (0.2)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
浮腫	1 (0.2)	0	6 (1.4)	0
非心臓性胸痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
活動状態低下	1 (0.2)	0	0	0
活動性低下	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
全身健康状態低下	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
高熱	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
治癒不良	1 (0.2)	0	0	0
注射部位反応	1 (0.2)	0	0	0
粘膜乾燥	1 (0.2)	0	0	0
小結節	1 (0.2)	0	0	0
突然死	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
温度変化不耐症	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
口渇	1 (0.2)	0	0	0
顔面浮腫	0	0	12 (2.7)	0
異常感	0	0	1 (0.2)	0
熱感	0	0	2 (0.5)	0
気腫	0	0	1 (0.2)	0
予想外の治療反応	0	0	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	191 (44.0)	13 (3.0)	114 (26.0)	4 (0.9)
発声障害	116 (26.7)	2 (0.5)	12 (2.7)	0
呼吸困難	53 (12.2)	6 (1.4)	24 (5.5)	1 (0.2)
咳嗽	33 (7.6)	1 (0.2)	22 (5.0)	0
鼻出血	28 (6.5)	0	41 (9.3)	0
口腔咽頭痛	22 (5.1)	0	15 (3.4)	0
労作性呼吸困難	10 (2.3)	0	4 (0.9)	0
鼻漏	9 (2.1)	0	5 (1.1)	0
鼻乾燥	4 (0.9)	0	7 (1.6)	0
肺臓炎	4 (0.9)	0	0	0
鼻の炎症	4 (0.9)	0	2 (0.5)	0
鼻閉	3 (0.7)	0	8 (1.8)	0
肺塞栓症	3 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)
上気道咳症候群	3 (0.7)	0	2 (0.5)	0
喀血	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
アレルギー性鼻炎	3 (0.7)	0	2 (0.5)	0
湿性咳嗽	2 (0.5)	0	0	0
間質性肺疾患	2 (0.5)	0	0	0
鼻部不快感	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
副鼻腔うっ血	2 (0.5)	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.2)	0	0	0
低酸素症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胸水	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
鼻部障害	1 (0.2)	0	0	0
咽頭の炎症	1 (0.2)	0	0	0
安静時呼吸困難	1 (0.2)	0	0	0
喉頭の炎症	1 (0.2)	0	0	0
肺毒性	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
副鼻腔痛	1 (0.2)	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.2)	0	0	0
しゃっくり	0	0	6 (1.4)	1 (0.2)
気胸	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
くしゃみ	0	0	1 (0.2)	0
喉頭出血	0	0	1 (0.2)	0
咽頭出血	0	0	1 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	254 (58.5)	32 (7.4)	263 (59.9)	26 (5.9)

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	144 (33.2)	25 (5.8)	148 (33.7)	19 (4.3)
発疹	54 (12.4)	2 (0.5)	42 (9.6)	2 (0.5)
そう痒症	53 (12.2)	0	19 (4.3)	0
皮膚乾燥	37 (8.5)	0	38 (8.7)	0
斑状丘疹状皮疹	15 (3.5)	1 (0.2)	5 (1.1)	0
そう痒性皮疹	13 (3.0)	0	9 (2.1)	0
脱毛症	12 (2.8)	0	11 (2.5)	0
ざ瘡様皮膚炎	11 (2.5)	0	4 (0.9)	0
全身性そう痒症	10 (2.3)	0	1 (0.2)	0
過角化	9 (2.1)	0	7 (1.6)	0
紅斑	8 (1.8)	0	12 (2.7)	0
水疱	7 (1.6)	1 (0.2)	3 (0.7)	0
斑状皮疹	7 (1.6)	0	7 (1.6)	0
蕁麻疹	7 (1.6)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)
皮膚剥脱	6 (1.4)	0	13 (3.0)	1 (0.2)
寝汗	5 (1.2)	0	4 (0.9)	0
紅斑性皮疹	5 (1.2)	0	2 (0.5)	0
全身性皮疹	5 (1.2)	2 (0.5)	4 (0.9)	0
皮膚病変	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
湿疹	4 (0.9)	0	4 (0.9)	0
丘疹性皮疹	3 (0.7)	0	2 (0.5)	0
皮膚炎	3 (0.7)	0	4 (0.9)	1 (0.2)
爪の障害	3 (0.7)	0	2 (0.5)	0
皮膚疼痛	3 (0.7)	0	3 (0.7)	0
皮膚障害	3 (0.7)	0	4 (0.9)	1 (0.2)
乾皮症	3 (0.7)	0	3 (0.7)	0
爪変色	3 (0.7)	0	2 (0.5)	0
間擦疹	2 (0.5)	0	0	0
爪破損	2 (0.5)	0	0	0
痂皮	2 (0.5)	0	0	0
毛髪変色	2 (0.5)	0	26 (5.9)	0
光線過敏性反応	2 (0.5)	0	3 (0.7)	0
皮膚色素過剰	2 (0.5)	0	6 (1.4)	0
皮膚刺激	2 (0.5)	0	3 (0.7)	0
皮膚潰瘍	2 (0.5)	0	5 (1.1)	1 (0.2)
皮膚変色	2 (0.5)	0	11 (2.5)	0
皮膚色素減少	2 (0.5)	0	5 (1.1)	0
線状出血	2 (0.5)	0	0	0
多汗症	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
ざ瘡	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
皮膚亀裂	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
水疱性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
毛細血管拡張症	1 (0.2)	0	0	0
冷汗	1 (0.2)	0	0	0
毛髪成長異常	1 (0.2)	0	0	0
爪床出血	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
爪線状隆起	1 (0.2)	0	0	0
爪毒性	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
爪甲剥離症	1 (0.2)	0	0	0
丘疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
足底紅斑	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
痒疹	1 (0.2)	0	0	0
脂腺過形成	1 (0.2)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0
皮膚灼熱感	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
皮膚色素脱失	1 (0.2)	0	0	0
皮膚毒性	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
黄色皮膚	0	0	26 (5.9)	0
顔面腫脹	0	0	8 (1.8)	0
紫斑	0	0	2 (0.5)	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.2)	0
尋常性白斑	0	0	1 (0.2)	0
斑状出血	0	0	1 (0.2)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.2)	0
皮下出血	0	0	1 (0.2)	0
爪床障害	0	0	1 (0.2)	0
皮膚粘膜眼症候群	0	0	1 (0.2)	0
手掌紅斑	0	0	2 (0.5)	0
皮膚びらん	0	0	1 (0.2)	0
皮膚肥厚	0	0	2 (0.5)	0
皮膚腫脹	0	0	2 (0.5)	0
黄色板腫	0	0	1 (0.2)	0
薬疹	0	0	1 (0.2)	0
瘢痕痛	0	0	1 (0.2)	0
多形紅斑	0	0	1 (0.2)	0
臨床検査	205 (47.2)	74 (17.1)	201 (45.8)	86 (19.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	57 (13.1)	21 (4.8)	43 (9.8)	9 (2.1)
体重減少	49 (11.3)	7 (1.6)	17 (3.9)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	49 (11.3)	12 (2.8)	48 (10.9)	6 (1.4)
駆出率減少	26 (6.0)	5 (1.2)	10 (2.3)	1 (0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	25 (5.8)	0	14 (3.2)	1 (0.2)
リパーゼ増加	19 (4.4)	13 (3.0)	18 (4.1)	13 (3.0)

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	18 (4.1)	11 (2.5)	14 (3.2)	7 (1.6)
血中クレアチニン増加	16 (3.7)	1 (0.2)	19 (4.3)	0
アミラーゼ増加	15 (3.5)	4 (0.9)	11 (2.5)	3 (0.7)
血中ビリルビン増加	11 (2.5)	2 (0.5)	13 (3.0)	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	11 (2.5)	0	5 (1.1)	0
血圧上昇	10 (2.3)	7 (1.6)	15 (3.4)	4 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (2.1)	2 (0.5)	13 (3.0)	1 (0.2)
血中コレステロール増加	8 (1.8)	0	4 (0.9)	1 (0.2)
血小板数減少	7 (1.6)	0	61 (13.9)	22 (5.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (1.6)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	6 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
血中コルチコトロピン増加	6 (1.4)	0	1 (0.2)	0
体重増加	5 (1.2)	0	6 (1.4)	1 (0.2)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	5 (1.2)	0	3 (0.7)	0
トランスアミナーゼ上昇	5 (1.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	1 (0.2)
血中リン減少	4 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.7)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
好中球数増加	4 (0.9)	0	0	0
血中尿酸増加	3 (0.7)	0	2 (0.5)	0
ヘモグロビン増加	3 (0.7)	0	0	0
トロポニン増加	2 (0.5)	0	0	0
血中マグネシウム減少	2 (0.5)	0	4 (0.9)	0
免疫学的検査異常	2 (0.5)	0	0	0
トロポニンＴ増加	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.7)	0
駆出率異常	2 (0.5)	0	0	0
心電図Ｔ波逆転	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
リパーゼ異常	2 (0.5)	0	0	0
心筋壊死マーカー上昇	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
白血球数減少	2 (0.5)	0	35 (8.0)	9 (2.1)
白血球数増加	2 (0.5)	0	0	0
トロポニンＩ増加	2 (0.5)	0	0	0
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.7)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
血中ナトリウム減少	1 (0.2)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ	1 (0.2)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.2)	0	4 (0.9)	0
血中コルチコトロピン異常	1 (0.2)	0	0	0
血中コルチコトロピン減少	1 (0.2)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.2)	0	0	0
血中フィブリノゲン増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
血圧異常	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
血小板数増加	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
血圧低下	1 (0.2)	0	0	0
血中テストステロン減少	1 (0.2)	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.2)	0	3 (0.7)	0
心電図再分極異常	1 (0.2)	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.2)	0	0	0
グロブリン増加	1 (0.2)	0	0	0
心拍数減少	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝触知	1 (0.2)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.2)	0	20 (4.6)	5 (1.1)
平均赤血球容積増加	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
単球数増加	1 (0.2)	0	0	0
好中球数減少	1 (0.2)	0	44 (10.0)	25 (5.7)
酸素飽和度低下	1 (0.2)	0	0	0
赤血球数増加	1 (0.2)	0	0	0
トロンビン時間延長	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
サイロキシン増加	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
血中カルシウム増加	1 (0.2)	0	0	0
ヘマトクリット増加	1 (0.2)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	4 (0.9)	1 (0.2)
血中アルブミン増加	0	0	2 (0.5)	0
拡張期血圧上昇	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.2)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	3 (0.7)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	3 (0.7)	0
血中カルシウム減少	0	0	1 (0.2)	0
体温変動	0	0	1 (0.2)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図異常	0	0	2 (0.5)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ減少	0	0	1 (0.2)	0
糸球体濾過率減少	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)
ヘマトクリット減少	0	0	3 (0.7)	0
心拍数増加	0	0	1 (0.2)	0
肝機能検査異常	0	0	1 (0.2)	0
平均赤血球ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.2)	0
平均赤血球ヘモグロビン増加	0	0	1 (0.2)	0
平均赤血球容積減少	0	0	2 (0.5)	0
単球数減少	0	0	1 (0.2)	0

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
総蛋白減少	0	0	1 (0.2)	0
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.2)	0
赤血球数減少	0	0	2 (0.5)	0
赤血球分布幅増加	0	0	1 (0.2)	0
遊離サイロキシン減少	0	0	1 (0.2)	0
遊離サイロキシン増加	0	0	1 (0.2)	0
血管障害	217 (50.0)	110 (25.3)	156 (35.5)	68 (15.5)
高血圧	208 (47.9)	106 (24.4)	142 (32.3)	67 (15.3)
低血圧	5 (1.2)	0	4 (0.9)	0
潮紅	5 (1.2)	0	2 (0.5)	0
塞栓症	4 (0.9)	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)
ほてり	2 (0.5)	0	6 (1.4)	0
表在性血栓性静脈炎	2 (0.5)	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.5)	0
起立性低血圧	1 (0.2)	0	0	0
循環虚脱	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
蒼白	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.2)	0	0	0
血栓症	1 (0.2)	0	0	0
血腫	0	0	3 (0.7)	0
末梢冷感	0	0	2 (0.5)	0
大静脈血栓症	0	0	1 (0.2)	0
動脈硬化症	0	0	1 (0.2)	0
梗塞	0	0	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	138 (31.8)	34 (7.8)	159 (36.2)	28 (6.4)
食欲減退	86 (19.8)	7 (1.6)	115 (26.2)	4 (0.9)
低リン酸血症	16 (3.7)	5 (1.2)	10 (2.3)	3 (0.7)
低マグネシウム血症	14 (3.2)	0	15 (3.4)	1 (0.2)
高トリグリセリド血症	13 (3.0)	8 (1.8)	10 (2.3)	5 (1.1)
脱水	9 (2.1)	3 (0.7)	6 (1.4)	2 (0.5)
低カリウム血症	8 (1.8)	3 (0.7)	7 (1.6)	4 (0.9)
低ナトリウム血症	7 (1.6)	3 (0.7)	13 (3.0)	7 (1.6)
高血糖	7 (1.6)	3 (0.7)	3 (0.7)	1 (0.2)
高尿酸血症	5 (1.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	1 (0.2)
高アミラーゼ血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
脂質異常症	4 (0.9)	0	1 (0.2)	0
高カリウム血症	4 (0.9)	0	4 (0.9)	1 (0.2)
低アルブミン血症	3 (0.7)	0	4 (0.9)	0
高マグネシウム血症	2 (0.5)	0	3 (0.7)	2 (0.5)
低カルシウム血症	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
高カルシウム血症	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
高コレステロール血症	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
高脂血症	2 (0.5)	0	0	0
１型糖尿病	2 (0.5)	0	0	0
低血糖	1 (0.2)	0	3 (0.7)	1 (0.2)
痛風	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
高リパーゼ血症	1 (0.2)	0	0	0
低コレステロール血症	1 (0.2)	0	0	0
過小食	1 (0.2)	0	0	0
低蛋白血症	1 (0.2)	0	0	0
食欲亢進	1 (0.2)	0	0	0
糖尿病	1 (0.2)	0	0	0
細胞死	1 (0.2)	0	0	0
ビタミンＤ欠乏	0	0	1 (0.2)	0
体液貯留	0	0	1 (0.2)	0
電解質失調	0	0	1 (0.2)	0
高リン酸塩血症	0	0	1 (0.2)	0
代謝性アシドーシス	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腫瘍崩壊症候群	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)
体重変動	0	0	1 (0.2)	0
神経系障害	140 (32.3)	5 (1.2)	217 (49.4)	7 (1.6)
味覚異常	56 (12.9)	0	141 (32.1)	0
頭痛	43 (9.9)	0	43 (9.8)	0
浮動性めまい	19 (4.4)	2 (0.5)	26 (5.9)	1 (0.2)
末梢性感覚ニューロパチー	10 (2.3)	0	8 (1.8)	0
嗜眠	8 (1.8)	1 (0.2)	9 (2.1)	0
末梢性ニューロパチー	8 (1.8)	0	5 (1.1)	0
振戦	6 (1.4)	0	0	0
知覚過敏	6 (1.4)	0	7 (1.6)	0
錯感覚	5 (1.2)	0	7 (1.6)	0
記憶障害	4 (0.9)	0	1 (0.2)	0
感覚鈍麻	3 (0.7)	0	2 (0.5)	0
異常感覚	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
脳血管発作	2 (0.5)	0	2 (0.5)	2 (0.5)
傾眠	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
味覚消失	2 (0.5)	0	11 (2.5)	0
灼熱感	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
体位性めまい	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
失声症	1 (0.2)	0	0	0
認知障害	1 (0.2)	0	0	0
痙攣発作	1 (0.2)	0	0	0
失神	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
健忘	1 (0.2)	0	0	0
注意力障害	1 (0.2)	0	0	0

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
顔面麻痺	1 (0.2)	0	0	0
頭部不快感	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
不規則睡眠覚醒リズム障害	1 (0.2)	0	0	0
ラクナ梗塞	1 (0.2)	0	0	0
重症筋無力症	1 (0.2)	0	0	0
神経毒性	1 (0.2)	0	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.2)	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
会話障害	1 (0.2)	0	0	0
意識変容状態	0	0	1 (0.2)	0
小脳出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
出血性卒中	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
味覚減退	0	0	3 (0.7)	0
感覚障害	0	0	2 (0.5)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	2 (0.5)	0
不全麻痺	0	0	1 (0.2)	0
温度覚過敏	0	0	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	107 (24.7)	5 (1.2)	78 (17.8)	4 (0.9)
関節痛	52 (12.0)	1 (0.2)	24 (5.5)	0
筋肉痛	31 (7.1)	2 (0.5)	20 (4.6)	0
背部痛	22 (5.1)	0	15 (3.4)	3 (0.7)
四肢痛	19 (4.4)	0	20 (4.6)	2 (0.5)
筋骨格痛	6 (1.4)	0	1 (0.2)	0
筋痙縮	6 (1.4)	0	9 (2.1)	0
筋力低下	5 (1.2)	0	4 (0.9)	0
関節硬直	4 (0.9)	0	0	0
関節腫脹	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
筋骨格硬直	2 (0.5)	0	0	0
骨痛	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.7)	0
関節炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
変形性関節症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
側腹部痛	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
骨炎	1 (0.2)	0	0	0
顎痛	1 (0.2)	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.2)	0	0	0
頚部痛	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
外骨腫	1 (0.2)	0	0	0
四肢不快感	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
筋骨格不快感	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
滑液包炎	1 (0.2)	0	0	0
足底筋膜炎	1 (0.2)	0	0	0

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
単径部痛	0	0	4 (0.9)	0
骨病変	0	0	1 (0.2)	0
尾骨痛	0	0	1 (0.2)	0
顎骨壊死	0	0	1 (0.2)	0
軟部組織壊死	0	0	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	34 (7.8)	5 (1.2)	45 (10.3)	9 (2.1)
上咽頭炎	3 (0.7)	0	4 (0.9)	0
毛包炎	3 (0.7)	0	4 (0.9)	0
膿疱性皮疹	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
皮膚感染	2 (0.5)	0	3 (0.7)	0
皮膚真菌感染	2 (0.5)	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
歯肉炎	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
爪囲炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
結膜炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
医療機器関連感染	1 (0.2)	0	0	0
喉頭炎	1 (0.2)	0	0	0
皮膚カンジダ	1 (0.2)	0	0	0
放線菌症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
細気管支炎	1 (0.2)	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.2)	0	0	0
麦粒腫	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
口腔真菌感染	1 (0.2)	0	0	0
咽頭炎	1 (0.2)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
口角口唇炎	1 (0.2)	0	3 (0.7)	0
手足口病	1 (0.2)	0	0	0
鼻前庭炎	1 (0.2)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
腹膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
処置後感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
唾液腺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
軟骨膜炎	1 (0.2)	0	0	0
上気道感染	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
副鼻腔炎	1 (0.2)	0	0	0
肺炎	1 (0.2)	0	0	0
歯感染	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
耳感染	0	0	1 (0.2)	0
せつ	0	0	2 (0.5)	0
胃腸炎	0	0	1 (0.2)	0
尿路感染	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)
鼻炎	0	0	2 (0.5)	0
敗血症	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
歯膿瘍	0	0	2 (0.5)	1 (0.2)
限局性感染	0	0	1 (0.2)	0
四肢膿瘍	0	0	1 (0.2)	0
創傷感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
膿疱性ざ瘡	0	0	1 (0.2)	0
細菌性敗血症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	0	0	2 (0.5)	0
感染性大腸炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口唇感染	0	0	1 (0.2)	0
粘膜感染	0	0	2 (0.5)	0
鼻ヘルペス	0	0	1 (0.2)	0
爪真菌症	0	0	1 (0.2)	0
陰嚢感染	0	0	1 (0.2)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
内分泌障害	127 (29.3)	8 (1.8)	65 (14.8)	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	105 (24.2)	1 (0.2)	59 (13.4)	1 (0.2)
甲状腺機能亢進症	23 (5.3)	3 (0.7)	6 (1.4)	0
副腎機能不全	9 (2.1)	4 (0.9)	1 (0.2)	0
甲状腺炎	8 (1.8)	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	3 (0.7)	0	0	0
下垂体炎	1 (0.2)	0	0	0
リンパ球性下垂体炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
甲状腺障害	1 (0.2)	0	0	0
原発性甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.2)	0
甲状腺腫瘤	0	0	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	60 (13.8)	7 (1.6)	16 (3.6)	0
注入に伴う反応	52 (12.0)	7 (1.6)	0	0
挫傷	2 (0.5)	0	8 (1.8)	0
皮膚擦過傷	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
四肢損傷	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
創傷	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
引っかき傷	1 (0.2)	0	0	0
注射に伴う反応	1 (0.2)	0	0	0
瘢痕	1 (0.2)	0	0	0
創離開	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
転倒	0	0	2 (0.5)	0
眼挫傷	0	0	1 (0.2)	0
軟部組織損傷	0	0	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	34 (7.8)	11 (2.5)	35 (8.0)	9 (2.1)
蛋白尿	24 (5.5)	7 (1.6)	13 (3.0)	4 (0.9)
急性腎障害	5 (1.2)	4 (0.9)	5 (1.1)	3 (0.7)
血尿	1 (0.2)	0	6 (1.4)	1 (0.2)

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
頻尿	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
排尿困難	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
腎不全	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
着色尿	1 (0.2)	0	7 (1.6)	0
尿意切迫	1 (0.2)	0	0	0
慢性腎臓病	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腎機能障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿細管間質性腎炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿路痛	0	0	1 (0.2)	0
精神障害	12 (2.8)	1 (0.2)	17 (3.9)	1 (0.2)
不眠症	5 (1.2)	0	11 (2.5)	0
不安	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
錯乱状態	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0
激越	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
怒り	1 (0.2)	0	0	0
易刺激性	1 (0.2)	0	0	0
譫妄	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
うつ病	0	0	3 (0.7)	0
気分変化	0	0	1 (0.2)	0
心臓障害	29 (6.7)	6 (1.4)	17 (3.9)	2 (0.5)
徐脈	6 (1.4)	0	0	0
動悸	4 (0.9)	0	2 (0.5)	0
左室機能不全	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
頻脈	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
期外収縮	2 (0.5)	0	0	0
心筋炎	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
洞性徐脈	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
心房細動	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
心不全	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
急性冠動脈症候群	1 (0.2)	0	0	0
狭心症	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
不整脈	1 (0.2)	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
心停止	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心機能障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心タンポナーデ	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
心血管不全	1 (0.2)	0	0	0
洞房ブロック	1 (0.2)	0	0	0
心室壁運動低下	1 (0.2)	0	0	0
移動性ペースメーカー	1 (0.2)	0	0	0
心嚢液貯留	0	0	1 (0.2)	0
心障害	0	0	1 (0.2)	0

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
上室性不整脈	0	0	1 (0.2)	0
房室ブロック	0	0	1 (0.2)	0
左脚ブロック	0	0	1 (0.2)	0
心筋症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
拡張機能障害	0	0	1 (0.2)	0
僧帽弁疾患	0	0	1 (0.2)	0
心室性不整脈	0	0	1 (0.2)	0
血液およびリンパ系障害	30 (6.9)	3 (0.7)	170 (38.7)	71 (16.2)
血小板減少症	12 (2.8)	1 (0.2)	78 (17.8)	24 (5.5)
貧血	9 (2.1)	1 (0.2)	73 (16.6)	22 (5.0)
好中球減少症	6 (1.4)	1 (0.2)	79 (18.0)	34 (7.7)
赤血球増加症	2 (0.5)	0	0	0
好酸球増加症	1 (0.2)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	0	0	0
白血球減少症	1 (0.2)	0	25 (5.7)	4 (0.9)
リンパ球減少症	1 (0.2)	0	6 (1.4)	3 (0.7)
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (0.2)	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.2)	0
出血性素因	0	0	2 (0.5)	0
血球減少症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
赤血球減少症	0	0	2 (0.5)	0
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
汎血球減少症	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼障害	14 (3.2)	0	38 (8.7)	1 (0.2)
眼乾燥	4 (0.9)	0	2 (0.5)	0
眼充血	2 (0.5)	0	0	0
視力低下	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
眼痛	1 (0.2)	0	0	0
視力障害	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
眼部腫脹	1 (0.2)	0	5 (1.1)	0
流涙増加	1 (0.2)	0	7 (1.6)	0
羞明	1 (0.2)	0	0	0
網膜出血	1 (0.2)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	4 (0.9)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	14 (3.2)	0
眼瞼下垂	0	0	1 (0.2)	0
眼そう痒症	0	0	1 (0.2)	0
霧視	0	0	4 (0.9)	0
眼瞼炎	0	0	1 (0.2)	0
眼瞼紅斑	0	0	1 (0.2)	0
眼出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼球浮腫	0	0	2 (0.5)	0

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
睫毛変色	0	0	1 (0.2)	0
涙道の炎症	0	0	1 (0.2)	0
縮瞳	0	0	1 (0.2)	0
眼窩浮腫	0	0	1 (0.2)	0
翼状片	0	0	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	18 (4.1)	9 (2.1)	14 (3.2)	1 (0.2)
肝機能異常	7 (1.6)	5 (1.2)	2 (0.5)	1 (0.2)
高ビリルビン血症	4 (0.9)	0	1 (0.2)	0
肝毒性	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.2)	0
肝炎	2 (0.5)	0	0	0
免疫性肝炎	1 (0.2)	0	0	0
肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
門脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
黄疸	0	0	9 (2.1)	0
黄疸眼	0	0	1 (0.2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (1.2)	1 (0.2)	0	0
感染性新生物	1 (0.2)	0	0	0
脂肪腫	1 (0.2)	0	0	0
悪性胸水	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
脂漏性角化症	1 (0.2)	0	0	0
扁平上皮癌	1 (0.2)	0	0	0
耳および迷路障害	6 (1.4)	0	7 (1.6)	1 (0.2)
回転性めまい	2 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
耳鳴	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
聴力低下	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
聴覚不全	1 (0.2)	0	0	0
聴覚過敏	1 (0.2)	0	0	0
難聴	0	0	1 (0.2)	0
耳痛	0	0	1 (0.2)	0
耳不快感	0	0	1 (0.2)	0
耳の障害	0	0	1 (0.2)	0
前庭障害	0	0	1 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	11 (2.5)	0	19 (4.3)	0
外陰腟そう痒症	2 (0.5)	0	1 (0.2)	0
性器発疹	2 (0.5)	0	3 (0.7)	0
勃起不全	1 (0.2)	0	0	0
骨盤痛	1 (0.2)	0	0	0
外陰腟不快感	1 (0.2)	0	0	0
乳汁漏出症	1 (0.2)	0	0	0
性器知覚過敏	1 (0.2)	0	0	0
不正子宮出血	1 (0.2)	0	0	0

Table 1-6. Summary of TEAEs by SOC and PT During the On-Treatment Period (Treatment Related) - Safety Analysis Set

SOC and PT	Avelumab + Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
会陰発疹	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
陰部そう痒症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
陰嚢痛	1 (0.2)	0	4 (0.9)	0
外陰腟の炎症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
性器水疱	0	0	1 (0.2)	0
性器不快感	0	0	1 (0.2)	0
性器感覚鈍麻	0	0	1 (0.2)	0
月経過多	0	0	1 (0.2)	0
月経遅延	0	0	1 (0.2)	0
不規則月経	0	0	1 (0.2)	0
会陰痛	0	0	1 (0.2)	0
陰嚢紅斑	0	0	1 (0.2)	0
精巣痛	0	0	1 (0.2)	0
外陰腟痛	0	0	1 (0.2)	0
免疫系障害	7 (1.6)	0	2 (0.5)	0
過敏症	5 (1.2)	0	1 (0.2)	0
造影剤アレルギー	1 (0.2)	0	0	0
自己免疫障害	1 (0.2)	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	1 (0.2)	0
外科および内科処置	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
皮膚手術	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.2)	0
形成不全	0	0	1 (0.2)	0

% = (n/N) ×100
Source: 総括報告書 Table 14.3.1.2.2
Cutoff date: 20 JUN 2018, Snapshot Date: 01 AUG 2018
Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of patients meeting prespecified criteria, N = number of patients; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; TEAE = treatment emergent adverse event
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied. MedDRA-J (v21.0) coding dictionary applied.

2. B9991002 試験（5.3.5.2.1，評価資料）

治験の標題：未治療の進行腎細胞癌患者を対象としてアベルマブ（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

2.1. 試験概要

治験実施施設[a]：3 ヵ国，14 施設［英国（4 施設），米国（7 施設），日本（3 施設）］

公表文献：Choueiri TK, Larkin J, Oya M, et al. Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma (JAVELIN Renal 100): an open-label, dose-finding and dose-expansion, phase 1b trial. Lancet Oncol 2018;19:451-60.

治験期間：2015 年 10 月 15 日～2018 年 4 月 3 日（主要評価終了日）

開発段階：第 1 相

2.1.1. 目的

主要目的：最大耐用量（MTD）の推定および第 2 相試験推奨用量（RP2D）の決定のため，未治療の aRCC 患者に対しアベルマブとアキシチニブとの併用投与時の安全性および忍容性を評価する。

副次目的：

- 未治療の aRCC 患者を対象にアベルマブとアキシチニブとの併用投与時の全体的な安全性プロファイルを評価する。
- 未治療の aRCC 患者を対象にアベルマブとアキシチニブとの併用投与時の抗腫瘍活性を予備的に評価する。
- 未治療の aRCC 患者を対象にアベルマブとアキシチニブとの併用投与時の OS を評価する。
- アベルマブとアキシチニブとの併用投与時の PK の特徴およびアキシチニブの PK に対するアベルマブの影響を評価する。
- アベルマブとアキシチニブとの併用投与時に最もベネフィットを受ける可能性の高い患者集団を特定するために，投与前の腫瘍組織を用いて予測バイオマーカーの候補を評価する。
- アベルマブとアキシチニブとの併用投与時の免疫原性を評価する。

[a] 総括報告書付録 16.1.4.1 より補足

探索的目的：

- アベルマブとアキシチニブとの併用投与時の作用機序または抵抗性に関連する可能性のある末梢血液および腫瘍組織バイオマーカーの予測および薬力学的な特性を探索的に検討する（抗腫瘍免疫応答や標的分子の制御に関連するバイオマーカーが含まれるがこれに限らない）。

- 未治療の aRCC 患者を対象にアベルマブとアキシチニブとの併用投与時の抗腫瘍活性を，irRECIST 判定に基づき探索的に検討する。

2.1.2. 治験デザイン

本試験は，未治療の成人 aRCC 患者を対象に，アベルマブとアキシチニブ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多施設共同，非盲検，反復投与第 1 相試験であり，用量設定パートと拡大パートからなる。

用量設定パートでは，組織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，当該疾患に対する全身療法の治療歴がない患者を対象に, 以下の 3 用量レベル（DL）（検討予定用量）から modified toxicity probability interval（mTPI）法を用いて MTD を推定し，RP2D を決定した。

- DL1：
  アベルマブ 10 mg/kg 静注 Q2W+ アキシチニブ 5 mg 経口 BID

- DL-1A：アベルマブ 5 mg/kg 静注 Q2W + アキシチニブ 5 mg 経口 BID

- DL-1B：アベルマブ 10 mg/kg 静注 Q2W + アキシチニブ 3 mg 経口 BID

アキシチニブの PK に対するアベルマブの影響を検討するため, 用量設定パートの Cycle 1 の投与開始前に 7 日間の導入期間を設け，全患者にアキシチニブを単剤投与した。アベルマブの半減期は 3～5 日であるため, アベルマブ単剤の導入期間を設定して PK を検討することは現実的ではないと判断された。このため，アベルマブの PK に対するアキシチニブの影響は，アキシチニブを併用投与したときのアベルマブの定常状態トラフ濃度とアベルマブ単剤投与時（既存の試験結果）との比較で評価した。

用量設定パートでは，用量拡大パートで未治療の aRCC 患者に投与するアベルマブおよびアキシチニブの用量（MTD または PR2D）を特定した。用量拡大パートの症例数は，最大約 40 例と設定した。

アキシチニブの PK に対するアベルマブの影響をさらに評価するため，用量設定パートで得られた PK データに基づき用量設定パート終了後に最大約 8 例追加できることとした。これらの患者は用量拡大パートの評価と並行して評価し, MTD の決定に用いた mTPI 法以外は用量設定パートと同じ評価方法および手順を用いた。

用量設定パートの症例数は，得られた安全性プロファイルと評価する用量レベルの数に依存することが考えられた。用量設定パートおよび用量拡大パートを合わせた本試験の症例数は最大約 55 例と推定された。

予定被験者数：約 55 例

2.1.3. 診断および組み入れ基準[a]

2.1.3.1. 選択基準

以下に示す選択基準をすべて満たす患者を本試験に登録可能とした。

1. 診断

   - 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。
   - 原発巣を切除している。
   - スクリーニング時の生検で de novo 腫瘍組織を採取し，FFPE 腫瘍組織ブロック（腫瘍生検は RECIST に基づく標的病変以外の病変で実施）を提供できる。もしくは，原発巣または転移巣の切除または生検で得られた保存用 FFPE 腫瘍組織ブロック（腫瘍採取から登録までの期間が 1 年以内で, その間に抗癌剤の全身療法を受けていないこと)を提供できる(スライドは不可）。規制のため FFPE 腫瘍組織ブロックが提供できない場合は，15 枚の未染色スライド（少なくとも 10 枚）の提供でもよい。
   - 初回診断に用いた検体から作成した保存用 FFPE 腫瘍組織ブロックを提供できる（提供可能，かつ上述の直近の保存用 FFPE 腫瘍組織ブロックの基準を満たしている検体を提供しない場合）。規制のため FFPE 腫瘍組織ブロックが提供できない場合は， 15 枚の未染色スライド（少なくとも 10 枚）の提供でもよい。

2. 患者本人（または各地域のガイドライン／方針により法的に認められた代理人）が本試験のすべての必要事項の説明を受けたことを示す，署名および日付を記入した同意文書が得られている。

3. 来院・治療・臨床検査スケジュールおよびその他の試験手順に従う意思および能力がある。

4. 18 歳以上（日本では 20 歳以上）である。

5. 少なくとも 3 ヵ月の生存が期待される。

6. ECOG PS が 0 または 1 である。

7. コントロール不能の高血圧がないことがベースライン時の 2 回の血圧測定（1 時間以上間隔をあけて実施）で記録されている。ベースライン時の収縮期血圧は 140 mm Hg 以下，拡張期血圧は 90 mm Hg 以下であること。血圧コントロールのための降圧薬の使用は可能とする。

8. 以下に示す骨髄機能を満たすこと。

[a] 総括報告書付録 16.1.1 より補足

- 絶対好中球数が 1500/mm^3 以上または 1.5 ×10^9/L 以上
- 血小板数が 100,000/mm^3 以上または 100 ×10^9/L 以上
- ヘモグロビン値が 9 g/dL 以上（輸血を受けていてもよい）

9. 以下に示す腎機能を満たすこと。
   - Cockcroft-Gault 式による推定クレアチニン・クリアランスが 30 mL/分以上
   - 尿試験紙法による尿蛋白が 2+未満。2+以上の場合は，24 時間尿蛋白が 2 g 未満
10. 以下に示す肝機能を満たすこと。
    - 総血清ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下
    - AST および ALT が ULN の 2.5 倍以下
11. 妊娠可能な女性の場合，スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性である。
12. 生殖機能を有する男性および妊娠可能な女性で妊娠の可能性がある場合は，治験期間中および治験薬投与終了後少なくとも 90 日間は効果的な避妊法を 2 種類以上使用することに同意する。

2.1.3.2. 除外基準

以下の基準を 1 つでも満たす患者は本試験の対象から除外した。

1. 以前に以下の抗癌治療を受けたことがある患者
   - aRCC に対する全身治療
   - RCC に対するアジュバント療法またはネオアジュバント療法（治療中または治療終了 12 ヵ月以内に進行または再発が認められた場合）
   - IL-2 療法，IFN-α療法，または抗 PD-1，抗 PD-L1，抗 PD-L2，抗 CD137，抗 CTLA-4 抗体（イピリムマブを含む）療法，またはその他の T 細胞共刺激または免疫チェックポイント経路を標的とした抗体または薬物療法
   - アキシチニブまたはその他の VEGF 経路阻害薬による治療
2. 本試験登録前 4 週間以内に他の治験に参加した患者
3. ステロイド投与が必要な症候性脳転移を有する患者。ただし，以前に脳転移と診断された患者のうち，脳転移に対する治療が完了し，放射線療法または外科手術による急性の影響から回復し，脳転移に対するコルチコステロイド療法を 4 週間以上中止しており神経学的に安定している場合は登録可能とする。

4. 登録前 4 週間以内に大きな外科手術または 2 週間以内に放射線療法を受けた患者。転移病変に対する緩和的放射線治療は，登録の 48 時間以上前に終了していれば許容とする。

5. NCI CTCAE v4.03 に基づくグレード 2 以上の前治療による毒性が継続している患者。グレード 2 以下の感覚ニューロパチーは許容とする。

6. 登録前 7 日間以内に免疫抑制薬を使用している患者。ただし以下の場合は除く。

    - 鼻腔内，吸入，外用ステロイドまたはステロイドの局所注射（関節内注射など）
    - コルチコステロイドの全身投与（プレドニゾン 10 mg/日以下またはこれと同等）
    - 過敏症反応に対する前投薬としてのステロイド（CT 検査前投薬）

7. モノクローナル抗体に対する重度の過敏症（グレード 3 以上）が確認されている，またはアナフィラキシーの既往がある患者

8. 治験薬の有効成分または添加物のいずれかに対する過敏症が確認されているか，その疑いがある患者

9. 登録前 5 年以内に他の悪性腫瘍が診断された患者。ただし，基底細胞癌，扁平上皮癌，乳房または子宮頚部の上皮内癌で十分に治療されている場合，または経過観察中の悪性度の低い前立腺癌（グリソンスコア 6 以下）で治療介入（外科手術，放射線療法，去勢術）の予定がない場合を除く。

10. 免疫賦活薬の投与により悪化する可能性のある活動性の自己免疫疾患を有する患者。ただし，免疫抑制薬の投与を必要としない 1 型糖尿病，尋常性白斑，乾癬，甲状腺機能低下症または亢進症を除く。

11. 以下に示す消化管異常を有する患者

    - 経口薬を服用できない。
    - 静脈栄養を必要とする。
    - 吸収に影響する外科手術（胃全摘出など）を受けたことがある。
    - 登録前 6 ヵ月以内に活動性消化性潰瘍の治療を受けている。
    - 登録前 3 ヵ月以内に癌に関連しない活動性消化管出血（臨床的に重要な吐血，血便，下血）が示され，内視鏡検査または大腸内視鏡検査による回復が確認されていない。
    - 吸収不良症候群

12. 全身療法を必要とする活動性感染症を有する患者

13. 免疫不全症の診断または免疫抑制療法を要する臓器移植を受けたことがある，または HIV または AIDS に関連する疾患が確認されている患者

14. HBV または HCV の検査により，急性または慢性感染症が認められている患者

15. アベルマブ投与開始前4週間以内および投与中のワクチンの使用が認められた患者。ただし，不活化ワクチン（不活化インフルエンザワクチンなど）は許容とする。

16. 経口ビタミン K 拮抗薬による抗凝固療法が必要な患者。ただし，中心静脈カテーテル等の医療用具の通過性の保持または深部静脈血栓症予防のための低用量の抗凝固薬は許容とする。また，治療目的の低分子ヘパリン投与も許容とする。

17. 創傷が治癒していない患者

18. 登録前 4 週間以内にグレード 3 以上の出血が認められた患者

19. 登録前 6 ヵ月以内に，心筋梗塞，重度または不安定狭心症，冠状または末梢動脈バイパス術，症候性うっ血性心不全，脳血管障害または一過性脳虚血発作，深部静脈血栓症，症候性肺塞栓症のいずれかが発現したまたは実施された患者

20. 強い CYP3A4/5 阻害作用が知られている薬物または食物を現在使用／摂取している（登録前 10 日以内を含む）または使用／摂取予定の患者［グレープフルーツジュースまたはグレープフルーツを含む柑橘系果実（セビリアオレンジ，ザボンなど），ケトコナゾール，ミコナゾール，イトラコナゾール，ボリコナゾール，ポサコナゾール，クラリスロマイシン，テリスロマイシン，インジナビル，サキナビル，リトナビル，ネルフィナビル，アンプレナビル，ホスアンプレナビル，nefazodone，ロピナビル，troleandomycin，mibefradil，conivaptan など］。ただし，上記の薬物の外用使用（ケトコナゾールクリーム 2%など）は許容とする。

21. 強い CYP3A4/5 誘導作用が知られている薬物を現在使用中（登録前 10 日以内を含む）または使用予定がある患者（フェノバルビタール，リファンピシン，フェニトイン，カルバマゼピン，リファブチン，rifapentin，clevidipine，セイヨウオトギリソウなど）

22. 本試験の実施に直接関わる治験実施施設のスタッフおよびその家族，治験担当医師の管理下にある治験実施施設のスタッフ，本試験の実施に直接関わるファイザー社の従業員

23. 妊娠中または授乳中の女性患者

24. その他の重度の急性または慢性疾患（大腸炎，炎症性腸疾患，コントロール不能な喘息，間質性肺炎など），精神疾患（登録前 1 年以内または現時点での自殺念慮，自殺行為など），臨床検査値異常（本試験参加または治験薬投与によりリスク上昇の可能性があるもの）があり，試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性や本試験への参加が適切でないと治験担当医師が判断する場合

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 2-1 に示した。

Table 2-1. Investigational Product Description

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Avelumab	PD1E002	15-002315	20.0 mg/mL	Solution for intravenous use
	PD1F004	15-006068		
	PD1F005	15-006069		
	PD1F006	15-006071		
Axitinib	H26396	13-110874	1 mg	Film-coated tablets for oral use
	H26397	13-110875	5 mg	Film-coated tablets for oral use

2.1.4.2. 用法および用量

1 サイクルを 14 日間とし，予定した手順および評価がすべて完了した後，予定された各サイクルの Day 1 の前後 3 日以内にアベルマブを投与した。アベルマブは Q2W で 1 時間かけて静脈内投与した。IRR を軽減するため，アベルマブ投与の約 30～60 分前に抗ヒスタミン薬およびパラセタモール（アセトアミノフェン）を投与することとしたが，各国の標準治療およびガイドラインに基づき変更してもよいこととした。アベルマブの用量は，各サイクル開始前 3 日以内に測定した各患者の体重（kg）に基づき算出した。毒性管理のためのアベルマブの減量は許容しなかったが，毒性が持続する場合は次サイクルでの投与のスキップは許容した。

アキシチニブは BID 経口投与とし，朝晩の同じ時間を目安に約 12 時間間隔で連続服用する（治験薬と関連がある毒性がない場合は休薬しない）こととした。服用を忘れた場合または服用後に嘔吐した場合は，それを補うために追加で服用しないこととし，次の服用予定日時から再開した。服用を忘れた場合，次回服用の 3 時間前までに服用するか，もしくはそのまま服用せず処方のとおり次の服用を行うこととした。服用忘れ，服用後の嘔吐，過剰な服用をした場合は，原資料および CRF に記録した。1 日のうちに誤って 3 回目を服用した場合は，次の服用時刻では服用しないこととした。

2.1.4.3. 投与期間

2.1.4.2 項参照。

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 有効性の評価項目

本試験の副次目的は，抗腫瘍活性の評価であった。副次有効性評価項目として RECIST v1.1 に基づく OR および DC，ならびにイベント発生までの期間（DR，PFS，TTR および OS）を評価した。

探索的有効性評価項目として，irRECIST に基づく irOR，irDR，irTTR，irDC および irPFS を評価した。

2.1.5.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

2.1.5.2.1. 薬物動態

アベルマブおよびアキシチニブの血漿中 PK パラメータを Table 2-2 に示した。各パラメータは，血漿中濃度時間データを基にノンコンパートメント解析法を用い，患者および薬剤ごとに算出した。アベルマブの PK 検体は本試験の全患者から採取した。アキシチニブの PK 検体は用量設定パートの全患者およびアキシチニブの PK に対するアベルマブの影響を評価するため組み入れる追加の最大約 8 例から採取することとした。

Table 2-2. Pharmacokinetic Parameters for Avelumab[a] and Axitinib

Parameter	Definition	Method of Determination
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time profile from time zero to the time of the last quantifiable concentration (C_{last})	Linear/Log trapezoidal method
$AUC_{0\text{-}12}$	Area under the plasma concentration-time profile after single dose from time zero to 12 hours	Linear/Log trapezoidal method
$AUC_{ss,tau}$	Area under the plasma concentration-time profile from time zero to time tau, the dosing interval (at steady state)	Linear/Log trapezoidal method
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time for C_{max}	Observed directly from data as time of first occurrence
$t_{½}$[b]	Terminal half-life	$Log_e(2)/k_{el}$, where k_{el} is the terminal phase rate constant calculated by a linear regression of the log linear concentration time-curve. Only those data points judged to describe the terminal log linear decline were used in the regression.
C_{trough}	Predose concentration during multiple dosing	Observed directly from data
CL/F[b]	Apparent clearance	Dose / AUC_{tau} for steady state
V_z/F[b]	Apparent volume of distribution	Dose / ($AUC_{tau} \cdot k_{el}$) for steady state
AUC_{last}(dn)	Dose normalized AUC_{last}	AUC_{last} / Dose
C_{max}(dn)	Dose normalized C_{max}	C_{max} / Dose

a. Only C_{max} and C_{trough}
b. If data permit.

2.1.5.2.2. 薬力学

副次評価項目として，腫瘍組織バイオマーカーである PD-L1 の発現，腫瘍浸潤 CD8 陽性 T リンパ球および CD68 の発現を評価した。評価には，保存腫瘍組織検体あるいは最近採取した腫瘍組織検体または de novo 腫瘍組織検体および投与終了時に採取した de novo 腫瘍組織検体を用いた。末梢血液検体は保管することとし，アベルマブとアキシチニブとの併用投与時の作用機序や抵抗性の発現との関連が確認または示唆されている細胞，DNA，RNA および蛋白質マーカーの特定または性質を明らかにするために使用できることとした。

2.1.5.2.3. 免疫原性

免疫原性評価項目としてアキシチニブと併用投与したときのアベルマブに対する ADA を評価した。全血検体を採取し，血清を分離してアベルマブの免疫原性を評価した。ADA 陽性を示した検体はすべて nAb も評価した。

2.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の主要評価項目として，用量設定パートでのアベルマブとアキシチニブとの併用投与開始後 4 週間（2 サイクル）までの用量制限毒性（DLT）の発現状況を評価した。

その他の安全性評価項目として，有害事象，重篤な有害事象，注目すべき有害事象，安全性に関する臨床検査値，妊娠検査，バイタルサイン，身体学的検査および 12 誘導心電図を評価した。

2.1.6. 統計解析方法

2.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

用量設定パート

本試験では正式な仮説検定は実施しなかった。用量設定パートの目的は MTD の推定および RP2D の決定であった。

各用量への割り付け手順が動的であること，またアベルマブとアキシチニブとの併用投与時の安全性プロファイルが確立されていないことから，mTPI 法を用いた場合の症例数の事前設定はできなかった。mTPI 法に基づくと，約 15 例の DLT 評価可能例が用量設定パートに必要と予想された。

アキシチニブの PK に対するアベルマブの影響をさらに評価するため，用量設定パートで得られた PK データに基づき最大約 8 例を mTPI 法による用量設定パート終了後に追加できることとした。

用量拡大パート

MTD と推定された用量レベルのコホートを拡大し，最大約 40 例を拡大パートに組み入れることとした。40 例は，真の発現率が 6%以上であるような有害事象を，90%以上の確率で少なくとも 1 件検出できる症例数である。

本試験のすべての目的を達成するために必要な症例数は，用量設定パートおよび用量拡大パートを合わせて最大約 55 例と推定された。

2.1.6.2. 解析対象集団

本試験の解析対象集団は以下のように定義した。

---

a 総括報告書 9.7.2 項より補足

- FAS：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての患者と定義した。本集団を有効性解析対象集団および安全性解析対象集団とした。

- PK 濃度解析対象集団 : FAS の部分集団であり，投与開始後に定量下限を超えるアベルマブまたはアキシチニブの PK 測定値が 1 回以上得られた患者と定義した。

- PK パラメータ解析対象集団 : FAS の部分集団であり，アベルマブまたはアキシチニブの注目すべき PK パラメータのうち 1 項目以上で測定値が得られた患者と定義した。

- バイオマーカー（スクリーニング）解析対象集団 : FAS の部分集団であり，スクリーニング時のバイオマーカー評価を 1 項目以上実施した患者と定義した。

- バイオマーカー（連続測定）解析対象集団 : FAS の部分集団であり，スクリーニング時のバイオ―マーカー評価を 1 項目以上実施し，同じ項目の評価を投与開始後に実施した患者と定義した。

- 免疫原性解析対象集団 : FAS の部分集団であり，アベルマブに対する ADA/nAb が 1 回以上検出された患者と定義した。

- DLT 評価可能集団 : 用量設定パートに組み入れられた患者のうち，アベルマブとアキシチニブの併用投与を 1 回以上受け，併用投与開始後 2 サイクルの DLT 観察期間（4 週間）の間に DLT が認められた患者，または DLT 観察期間を終了した患者と定義した。

2.1.6.3. 統計解析

有効性

治験担当医師による効果判定は RECIST v1.1 に基づき実施した。

最良総合効果（BOR）判定は，治験薬投与開始から PD が最初に確認されるまでに得られたすべての腫瘍縮小効果に基づき行った。BOR 判定の対象は新たな抗癌治療開始前（開始日を含む）の腫瘍縮小効果のみとした。

OR は，BOR として確定された CR または PR として定義した。ORR は，FAS において OR が確認された患者の割合とした。また，Clopper-Pearson 法により ORR の両側 95% CI をコホートごとに算出した。BOR 判定には以下の基準を用いた。

- CR：PD が最初に認められるまでに CR が 4 週間以上の間隔をおいて 2 回以上確認された場合

- PR：PD が最初に認められるまでに PR 以上が 4 週間以上の間隔をおいて 2 回以上（「PR から PR」または「PR から CR」）確認された場合（ただし，CR の基準を満たさない場合のみ）

- SD（ベースライン時に測定可能病変を有する場合のみ）：治験薬投与開始から PD が最初に認められるまでの期間が 6 週間以上あり，その間に SD（または SD 以上）が 1 回以上確認された場合（ただし，CR および PR の基準を満たさない場合のみ）

- non-CR/non-PD（ベースライン時に測定不能病変を有する場合のみ）：治験薬投与開始から PD が最初に認められるまでの期間が 6 週間以上あり，その間に non-CR/non-PD（または non-CR/non-PD 以上）が 1 回以上確認された場合（ただし，CR および PR の基準を満たさない場合のみ）

- PD：治験薬投与開始 12 週以内に PD が確認された場合（かつ CR, PR, SD および non-CR/non-PD の基準を満たさない場合のみ）

- NE：上記以外の場合

DC は，BOR と判定された CR，PR，non-CR/non-PD または SD として定義した。DCR は FAS において DC が確認された患者の割合とした。DCR は頻度数と百分率を示した。

DR は，OR が確認された患者における OR が最初に認められた日から PD が最初に認められた日または理由を問わない死亡の日のいずれか早い方までの期間として定義した。データの打切り基準は下記の PFS の定義に記載した。DR は Kaplan-Meier 法による解析を行った。また, Kaplan-Meier 推定量（積極限推定量）は，DR の中央値および Brookmeyer and Crowley 法による両側 95% CI を含む関連する統計量により，コホートごとに要約して示した。

TTR は，OR が確認された患者における治験薬投与開始から OR が最初に認められた日までの期間として定義した。TTR は基本的な記述統計量で示した。

PFS は，治験薬投与開始から PD が最初に認められた日または理由を問わない死亡の日のいずれか早い方までの期間として定義した。PFS イベント（PD または死亡）が認められなかった患者，PFS イベント発生前に新たな抗癌治療が開始された患者，または腫瘍評価が 2 回以上欠測した後に PFS イベントが認められた患者は，最終の腫瘍評価日で打切りとした。ベースライン時または投与開始後に腫瘍評価が行われなかった患者は，2 回目の腫瘍評価予定日またそれ以前（治験薬投与開始 12 週後以内）に死亡が認められた場合は死亡を PFS イベントとして評価したが，それ以外は治験薬投与開始日で打切りとした。Kaplan-Meier 推定量（積極限推定量）は，PFS の中央値と Brookmeyer and Crowley 法による両側 95% CI を含む関連する統計量により，コホートごとに要約を示した。

OS は，治験薬投与開始から理由を問わない死亡の日までの期間として定義した。Kaplan-Meier 推定量（積極限推定量）を，OS の中央値と Brookmeyer and Crowley 法による両側 95% CI を含む関連する統計量により，コホートごとに要約を示した。

irRECIST に基づく評価の解析は，治験担当医師による評価を基に FAS を対象にコホートごとに実施した。RECIST v1.1 に基づく評価を用い，irBOR，irOR，irDR，irDC および irTTR を示した。

<u>薬物動態</u>

アベルマブおよびアキシチニブの C_{trough} および C_{max} の記述統計量（症例数，平均，SD，CV，中央値，最小値，最大値，幾何平均，幾何 CV および 95% CI）を薬剤，サイクル，評価日ごとに示した。T_{max}，AUC_{last}，AUC_{tau}，T_{last}，$t_{½}$，CL/F および V_z/F を含むその他の標準的なパラメータを算出した。さらに，反復投与時の $T_{ss,max}$，$AUC_{ss,tau}$，$t_{½}$，$C_{ss,av}$，CL/F および V_z/F を算出した。

必要に応じて用量で標準化したパラメータ（C_{max}，C_{trough}など）を示した。定常状態の到達状況の評価のため，アベルマブおよびアキシチニブのトラフ濃度をサイクルおよび評価日ごとに箱ひげ図で示した。

導入期間のDay 7およびCycle 4 Day 1のアキシチニブのC_{max}およびAUC_{tau}（主要PKパラメータ）から，アキシチニブの定常状態のPKに対するアベルマブの反復投与の影響を評価した。アキシチニブのC_{max}およびAUC_{tau}の幾何平均値の比（アベルマブとの併用投与時／単剤投与時）およびその90% CIを算出した。

薬力学

治験薬投与開始前に採取した腫瘍組織を免疫組織化学染色により評価し，PD-L1の発現状況，腫瘍浸潤CD8陽性リンパ球および腫瘍関連CD68陽性マクロファージの定量結果と臨床転帰との関連を評価した。

各評価時点の要約統計量およびスクリーニング時に対する比（連続測定したバイオマーカーのみ）を，各用量漸増コホート，拡大コホートおよび拡大コホートと同用量の用量漸増コホートとを統合した集団でそれぞれ分けて示した。連続測定したバイオマーカーについて，特定の評価時点で評価症例数が5例以上の場合，その評価時点におけるスクリーニング時に対する比をWilcoxonの符号順位検定を用いて各コホート間での検定を実施した。

免疫原性

免疫原性は，アベルマブに対するADAの発現率を算出し，ADA陽性患者の割合をコホートごとに示した。さらにADA陽性患者のADAの力価，ADA発現までの時間，ADA反応期間を示し，PK，安全性および有効性に対するADAの影響も評価した。nAbの検体解析は評価方法決定後に実施し，解析結果は別途報告することとした。

安全性

用量設定パートのデータのみを用いてDLT評価可能集団に基づきDLTを要約した。また，DLTの一覧表も作成した。

有害事象を含む安全性パラメータを要約した。有害事象はMedDRAを用いて読み替え，重症度は可能な限りNCI CTCAE v4.03を用いて判定した。死亡または投与中止に至った有害事象，グレード3以上の有害事象，治験薬（アベルマブまたはアキシチニブのいずれか）と関連がある有害事象および重篤な有害事象を要約した。

2.2. 試験結果

2.2.1. 患者の内訳および特性

本試験のスクリーニングを受けた計80例のうち，25例がスクリーニングで脱落し，55例はスクリーニング終了後少なくとも1回の治験薬投与を受けた。2018年4月3日（主要評価終了日）のデータカットオフ時点では20例が治験薬投与を継続しており，そのうち17例（30.9%）がアベルマブとアキシチニブとの併用投与，1例（1.8%）がアベルマブ単剤投与，2例（3.6%）がアキ

シチニブ単剤投与を継続中であった（Table 2-3）。また，1 例（1.8%）が追跡調査中，13 例（23.6%）が OS 評価のための長期追跡調査中であった。

アベルマブおよびアキシチニブの主な投与中止理由はいずれも PD であった。追跡調査および長期追跡調査の主な中止理由は，それぞれ，その他（新たな治療の開始）および死亡であった。

本試験には 3 ヵ国計 55 例が組み入れられた［米国：31 例（56.4%），日本：5 例（9.1%），英国：19 例（34.5%）］。RCC の最初の診断日から治験薬投与開始までの期間の中央値は 8.77 ヵ月であった。RCC の再発または転移の診断日から治験薬投与開始までの期間の中央値は 2.79 ヵ月であった。

Table 2-3. End of Treatment Disposition for Subjects in Combination Group - Full Analysis Set - Protocol B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018)

		Axitinib		
	Avelumab	**Discontinued n (%)**	**Ongoing n (%)**	**All Subjects n (%)**
DL1 with Lead-in	Discontinued, n (%)	9 (56.3)	0	9 (56.3)
	Ongoing, n (%)	0	7 (43.8)	7 (43.8)
	Total, n (%)	9 (56.3)	7 (43.8)	16 (100.0)
DL1	Discontinued, n (%)	26 (66.7)	2 (5.1)	28 (71.8)
	Ongoing, n (%)	1 (2.6)	10 (25.6)	11 (28.2)
	Total, n (%)	27 (69.2)	12 (30.8)	39 (100.0)
Total	Discontinued, n (%)	35 (63.6)	2 (3.6)	37 (67.3)
	Ongoing, n (%)	1 (1.8)	17 (30.9)	18 (32.7)
	Total, n (%)	36 (65.5)	19 (34.5)	55 (100.0)

The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the full analysis set within each treatment group.
Status of discontinued or ongoing is based on End of Treatment Disposition CRF page.

2.2.2. 有効性の結果

アベルマブとアキシチニブとの併用投与による ORR は 60%（95% CI：45.9, 73.0）であり，腫瘍関連免疫細胞の PD-L1 発現にかかわらず臨床的有効性が示された。[a] 標的病変を有する患者のうち投与開始後に腫瘍評価を実施した 54 例中 45 例で，本試験期間中に標的病変の縮小が認められた。MSKCC リスク分類および Heng Prognostic Criteria で層別した部分集団の ORR は 57.1%～61.5%であり，リスク間での ORR は類似していた。

アベルマブとアキシチニブとの併用投与により奏効が認められた 33 例中 20 例で初回の腫瘍評価時に奏効が認められ，効果が早期に現れる傾向が認められた［TTR（中央値）：1.6 ヵ月］。また，18 ヵ月 DR 率は 0.644（95% CI：0.447, 0.787）であり，効果の持続性も認められた。DR は，

a 総括報告書 13.1 項より補足

データカットオフ時点で中央値に達しなかった。治験担当医師による評価では，PR が認められた 4 例で治験薬投与継続により CR が達成され, データカットオフ日時点でも CR は持続中であった。奏効が認められた 33 例中 21 例では，データカットオフ日時点でも奏効は持続中であった。

データカットオフ時点で PFS イベント（PD または死亡）は患者の 56.4%に認められた。PFS の中央値は 8.3 ヵ月（95% CI : 5.3, NE），18 ヵ月 PFS 率は 0.431（95% CI : 0.296, 0.559）であった。PFS 解析で用いたイベントまたは打切りの有無を示すフラグを逆にした Reverse Kaplan-Meier 法での PFS 追跡調査期間の中央値は 22.0 ヵ月（95% CI：19.5, 23.5）であった。

データカットオフ時点で死亡イベントは 13 例に認められた。18 ヵ月 OS 率は 0.826（95% CI：0.691, 0.906）であり，OS は中央値に達しなかった。OS 解析で用いたイベントまたは打切りの有無を示すフラグを逆にした Reverse Kaplan-Meier 法での OS 追跡調査期間の中央値は 22.3 ヵ月（95% CI : 19.8, 23.4）であった。

ORR および DCR の irRECIST および RECIST に基づく評価はいずれも同様であった。

2.2.3. 薬物動態の結果

アキシチニブ 5 mg BID を反復経口投与したときの平均血漿中濃度の推移は, アベルマブ 10 mg/kg Q2W の反復静脈内投与との併用時（Cycle 4 Day 1），およびアキシチニブ単剤投与時（導入期間 Day 7）で同様であった。患者数が少ないため，得られたデータのばらつきは大きかった（CV : 90%～149%）。アベルマブの血清中濃度は Cycle 2 で定常状態に達したと考えられ，血清中トラフ濃度の経時的な増加は認められなかった。用量で標準化したアキシチニブの AUC_{last}，AUC_{tau} および C_{max} は，アベルマブとの併用投与時とアキシチニブの単剤投与時で同様であった。

用量で標準化したアキシチニブの AUC_{last}，AUC_{tau},および C_{max} の幾何平均値の比（アベルマブとの併用投与時／単剤投与時）は 0.77～0.91 で，90% CI は 1 を含んでいた。よって，アベルマブ併用投与時のアキシチニブの曝露量はアキシチニブ単剤投与時と同様であることが示された。

2.2.4. 薬力学の結果

多くの患者（41/52 例）で PD-L1 陽性腫瘍が確認された（PD-L1 免疫染色で染色された腫瘍関連免疫細胞が染色強度にかかわらず腫瘍領域のカットオフ値 1%以上を占める場合に陽性と判定）。

PD-L1 陽性の腫瘍関連免疫細胞が確認された患者は，PD-L1 陰性患者に比べて OR を示す割合が高かった。また，OR の確定が認められた患者では，OR の確定が認められなかった患者に比べて腫瘍領域により多くの CD8 陽性細胞が認められた。OR の確定が認められた患者および認められなかった患者の間で，腫瘍領域の CD68 陽性細胞数に意味のある差は認められず，PD-L1 陽性および陰性患者の間でも DC を示した患者割合に意味のある差は認められなかった。

データカットオフ時点で，PD-L1 発現状況を評価した 52 例中 28 例に PFS イベント（PD または死亡）が認められた。PD-L1 陽性患者は, PD-L1 陰性患者に比べて PFS の中央値がより長く［PD-L1 陽性 : 15.44 ヵ月（95% CI : 6.9, NE），PD-L1 陰性 : 4.17 ヵ月（95% CI : 0.9, NE），以降同順］，18 ヵ月 PFS 率がより高かった［0.50（95% CI : 0.33, 0.64），0.30（95% CI : 0.07, 0.58）］。PD-L1 陰性患者に対する PD-L1 陽性患者の HR は 0.50（95% CI : 0.21, 1.18）であり，PD-L1 陽性患者に良好な結果が示された。

PD-L1 陽性患者は，PD-L1 陰性患者に比べて 18 ヵ月 OS 率が高かった［0.87（95% CI : 0.71, 0.94）および 0.72（95% CI : 0.35, 0.90）］。PD-L1 陰性患者に対する PD-L1 陽性患者の HR は 0.37（95% CI：0.12, 1.16）であり，PD-L1 陽性患者に良好な結果が示された。

PD-L1 の発現状況を評価した 51 例中 43 例で標的病変の縮小が認められ，このうち 33 例で標的病変の最大縮小率が 30%以上であった。これらの 33 例中染色強度にかかわらず PD-L1 免疫染色で染色された腫瘍関連免疫細胞は，29 例で腫瘍領域の 1%以上，21 例で 5%以上に認められた。

2.2.5. 免疫原性の結果

治験薬投与による ADA 陽性例（以下，ADA 陽性例）は 9 例で検出され，ADA 発現までの時間（中央値）は 4.14 週間であった（範囲：2.14～14.29）。ADA 陽性例では，ADA 陰性またはベースライン時陽性例に比べてアベルマブの血清中 C_{trough} が低い傾向が認められた［それぞれ，8.5～63.9 μg /mL（幾何平均），1.0～67.5 μg /mL（幾何平均）］。このような差がある傾向が示されたものの，ばらつきが大きく，幾何 CV は ADA 陽性例で 27%～645%，ADA 陰性例またはベースライン時陽性例で 52%～181%であった。全体として，安全性プロファイルに対する臨床的に重要な ADA の影響は特定されなかった。有害事象の発現率は，ADA 陽性例と陰性例またはベースライン時陽性例でいずれも 100%であり，検出時期を問わない ADA 陽性例と陰性例に分けた場合でも同様にいずれも 100%であった。免疫原性解析対象集団の検出時期を問わない ADA 陽性例のうち標的病変を有し投与開始後に腫瘍評価を受けた 10 例中 8 例において，標的病変の長径和がベースラインに比べて減少した。

2.2.6. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 2-4 に示した。

少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた 55 例すべて（100%）に有害事象が発現した。

Table 2-4. MSB0010718C, AG-013736, Protocol B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Adverse Events During the On-Treatment Period – Safety Analysis Set

Number (%) of Subjects	DL1 with Lead-in n (%)	DL1 n (%)	Total n (%)
Subjects with TEAEs	16 (100.0)	39 (100.0)	55 (100.0)
Subjects with grade ≥ 3 TEAEs	13 (81.3)	28 (71.8)	41 (74.5)
Subjects with treatment-related TEAEs	15 (93.8)	38 (97.4)	53 (96.4)
Subjects with grade ≥ 3 treatment-related TEAEs	11 (68.8)	22 (56.4)	33 (60.0)
Subjects with serious TEAEs	5 (31.3)	18 (46.2)	23 (41.8)
Subjects with serious treatment-related TEAEs	3 (18.8)	10 (25.6)	13 (23.6)
Subjects with TEAEs leading to dose reduction of Avelumab	0	0	0
Subjects with TEAEs leading to dose reduction of Axitinib	6 (37.5)	14 (35.9)	20 (36.4)
Subjects with TEAEs leading to interruption of Avelumab	9 (56.3)	20 (51.3)	29 (52.7)
Subjects with TEAEs leading to interruption of Axitinib	14 (87.5)	27 (69.2)	41 (74.5)
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of Avelumab	2 (12.5)	8 (20.5)	10 (18.2)

Table 2-4. MSB0010718C, AG-013736, Protocol B9991002 - (Cutoff date: 03Apr2018, Snapshot Date: 17May2018) Summary of Adverse Events During the On-Treatment Period – Safety Analysis Set

	DL1 with Lead-in	DL1	Total
Number (%) of Subjects	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of Axitinib	3 (18.8)	3 (7.7)	6 (10.9)
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of any study drug	4 (25.0)	9 (23.1)	13 (23.6)
Subjects with TEAEs leading to discontinuation of all study drugs	1 (6.3)	1 (2.6)	2 (3.6)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of Avelumab	2 (12.5)	7 (17.9)	9 (16.4)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of Axitinib	2 (12.5)	2 (5.1)	4 (7.3)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of any study drug	3 (18.8)	8 (20.5)	11 (20.0)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to discontinuation of all study drugs	1 (6.3)	0	1 (1.8)
Subjects with TEAEs leading to death	1 (6.3)	2 (5.1)	3 (5.5)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to death	1 (6.3)	0	1 (1.8)
Subjects with immune-related adverse events (irAEs)	8 (50.0)	16 (41.0)	24 (43.6)
Subjects with infusion-related reactions (IRRs)	4 (25.0)	14 (35.9)	18 (32.7)

Source: 総括報告書 Table 32
The denominator to calculate percentages is N, the number of subjects in the safety analysis set within each treatment group.
Treatment-related AEs include AEs related to at least one study drug in the combination.
Any study drug = at least one study drug in the combination. All study drugs = all study drugs in the combination
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 18MAY2018 (00:16) Source Data: ADAE Output
File: ./B9991002_CSR/B9991002_BDR/adae_s020 Date of Generation: 07SEP2018 (13:46)
Table 14.3.1.2.1 is for Pfizer internal use.

2.2.6.1. 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の発現状況をそれぞれ 2.4.1 項および 2.4.2 項に示した。

DLT 観察期間中に DL1 の用量レベルで DLT が 1 件（蛋白尿）発現した。アベルマブとアキシチニブとの併用投与時の MTD は，アベルマブ 10 mg/kg IV Q2W +アキシチニブ 5 mg 経口 BID 以上と推定され，RP2D は，アベルマブ 10 mg/kg IV Q2W +アキシチニブ 5 mg 経口 BID に決定した。

irAE の定義を満たし，その後の医学的評価で確認された irAE は 24 例（43.6%）に認められた。グレード 3 以上の irAE は 5 例（9.1%）に認められ，このうちグレード 3 は 4 例（7.3%），グレード 5 は 1 例（1.8%）であった。重篤な irAE は 6 例（10.9%）に認められた。

IRR は 18 例（32.7%）に認められた。1 例（1.8%）にグレード 3 の IRR が認められ，この事象はアベルマブの 2 回目の投与時に発現し，重篤な有害事象として報告された。その他に重篤な有害

事象として報告されたIRRはグレード2の1例であった。また，IRR発現時期は大部分の患者（17/18例）で初回投与時であった。

ベースライン時のECOG PSはすべての患者で0または1であった［それぞれ，36例（65.5%），19例(34.5%)］。治験薬投与期間中,ECOG PSが2または3に悪化した患者はそれぞれ4例(7.3%)および3例（5.5%）であった。

2.2.6.2. 死亡[a]

死亡は13例（23.6%）に認められ，このうち治験薬投与終了後30日以内の死亡は3例（5.5%）であった。主な死因はPD［12例（21.8%）］であり，残る1例（1.8%）の死因は心筋炎であった。心筋炎は治験薬と関連ありと判断され，剖検により免疫介在性の事象であったことが確認された。死亡に至った有害事象は3例（疾患進行：2例，心筋炎：1例）に認められた。

死亡例の叙述は，総括報告書14.3.3.1項に示した。

2.2.6.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は55例中23例（41.8%）に発現し，このうち13例（23.6%）は治験薬との関連ありと判断された。主な重篤な有害事象は疾患進行，失神寸前の状態，脊髄圧迫，低酸素症，血腫，注入に伴う反応およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった［各2例（3.6%）］。治験薬と関連がある主な重篤な有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加および注入に伴う反応であった［各2例（3.6%）］。[b]

重篤な有害事象の叙述は，総括報告書14.3.3.2項に示した。

2.2.6.4. 有害事象による投与中止

治験薬のいずれかまたは両方の投与中止に至った有害事象は13例（23.6%）に認められ，このうち11例（20%）が治験薬と関連ありと判断された。アベルマブの投与中止に至った有害事象は10例（18.2%）に認められ，このうち9例（16.4%）が治験薬と関連ありと判断された。アキシチニブの投与中止に至った有害事象は6例（10.9%）に認められ，このうち4例（7.3%）が治験薬と関連ありと判断された。両方の治験薬の投与中止に至った有害事象は2例（3.6%）に認められた。[c]

2.2.6.5. 心電図，臨床検査およびその他の検査

2.2.6.5.1. 心電図

臨床的に重要な心電図異常は3例に認められ，このうち2例は有害事象として報告された。

---

a 総括報告書12.3.1.1項より補足

b 総括報告書12.3.1.2項より補足

c 総括報告書12.2.4.1項より補足

2.2.6.5.2. 臨床検査

臨床検査値は，概してアベルマブおよびアキシチニブでこれまでに得られている安全性プロファイルと同様であった。Hy's Law に該当する患者は認められなかった。

2.2.6.5.3. 身体学的検査

身体学的検査では，本試験期間中，スクリーニング時から臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.3. 結論

- アベルマブとアキシチニブとの併用投与時の MTD は，アベルマブ 10 mg/kg IV Q2W +アキシチニブ 5 mg 経口 BID 以上と推定され，RP2D は，アベルマブ 10 mg/kg IV Q2W +アキシチニブ 5 mg 経口 BID に決定した。

- 未治療の aRCC 患者に対しアベルマブとアキシチニブとの併用投与時の安全性プロファイルは，概して管理可能および忍容可能であり，アベルマブおよびアキシチニブの単剤投与でのこれまでに得られている安全性プロファイルと同様であった。

- アベルマブとアキシチニブとの併用投与により，臨床的に明らかな抗腫瘍活性が認められた。また，腫瘍関連免疫細胞の PD-L1 発現にかかわらず，未治療の aRCC 患者では高い ORR が認められた。効果は早期に現れ，持続的で，CR および PR の両方が認められた。

- OS はイベント数が十分ではなく，現時点では結論できない。

- アベルマブの反復静注投与は，アキシチニブ反復経口投与時のアキシチニブの PK に臨床上意味のある影響を与えなかった。

- PD-L1 陽性患者は，PD-L1 陰性患者に比べて抗腫瘍効果が高い可能性が示され，同様の傾向は投与前の腫瘍検体で CD8 陽性細胞の割合が高い患者にも認められた。PD-L1 発現のカットオフ値は第 3 相無作為化試験でさらに探索的に検討する予定である。

- アベルマブの PK または安全性に，臨床的に意味のある ADA の影響は認められなかった。

- RECIST v1.1 に基づく結論は irRECIST に基づく評価により支持された。

- 本試験の結果により，アベルマブとアキシチニブの併用投与について第 3 相無作為化試験でさらに検討することの妥当性が示された。

2.4. 有害事象の発現状況

2.4.1. 治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現状況

Table 2-5. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by SOC and PT During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

System Organ Class and Preferred Term	DL1 with Lead-in (N=16)		DL1 (N=39)		All Subjects (N=55)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (93.8)	2 (12.5)	32 (82.1)	5 (12.8)	47 (85.5)	7 (12.7)
疲労	10 (62.5)	0	20 (51.3)	2 (5.1)	30 (54.5)	2 (3.6)
粘膜の炎症	2 (12.5)	1 (6.3)	11 (28.2)	0	13 (23.6)	1 (1.8)
悪寒	2 (12.5)	0	7 (17.9)	0	9 (16.4)	0
末梢性浮腫	2 (12.5)	0	5 (12.8)	0	7 (12.7)	0
疼痛	1 (6.3)	1 (6.3)	4 (10.3)	0	5 (9.1)	1 (1.8)
発熱	1 (6.3)	0	4 (10.3)	0	5 (9.1)	0
胸部不快感	2 (12.5)	0	1 (2.6)	0	3 (5.5)	0
腋窩痛	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
胸痛	2 (12.5)	0	0	0	2 (3.6)	0
疾患進行	0	0	2 (5.1)	2 (5.1)	2 (3.6)	2 (3.6)
冷感	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
歩行障害	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
倦怠感	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
浮腫	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
末梢腫脹	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
医薬品副作用	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
無力症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
カテーテル留置部位紅斑	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
カテーテル留置部位小水疱	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
異常感	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
炎症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
腫脹	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
胃腸障害	14 (87.5)	1 (6.3)	29 (74.4)	4 (10.3)	43 (78.2)	5 (9.1)
下痢	12 (75.0)	0	25 (64.1)	2 (5.1)	37 (67.3)	2 (3.6)
便秘	8 (50.0)	0	10 (25.6)	0	18 (32.7)	0
悪心	8 (50.0)	1 (6.3)	8 (20.5)	1 (2.6)	16 (29.1)	2 (3.6)
嘔吐	3 (18.8)	1 (6.3)	10 (25.6)	0	13 (23.6)	1 (1.8)
口内乾燥	3 (18.8)	0	5 (12.8)	0	8 (14.5)	0
口内炎	4 (25.0)	0	4 (10.3)	0	8 (14.5)	0
腹痛	1 (6.3)	0	6 (15.4)	0	7 (12.7)	0
胃食道逆流性疾患	1 (6.3)	0	5 (12.8)	0	6 (10.9)	0
鼓腸	2 (12.5)	0	2 (5.1)	0	4 (7.3)	0
歯痛	1 (6.3)	0	3 (7.7)	0	4 (7.3)	0
上腹部痛	1 (6.3)	0	2 (5.1)	0	3 (5.5)	0

Table 2-5. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by SOC and PT During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

System Organ Class and Preferred Term	DL1 with Lead-in (N=16)		DL1 (N=39)		All Subjects (N=55)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
消化不良	1 (6.3)	0	2 (5.1)	0	3 (5.5)	0
口腔内痛	0	0	3 (7.7)	0	3 (5.5)	0
齲歯	0	0	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (3.6)	1 (1.8)
憩室	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
直腸出血	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
腹部不快感	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
腹性片頭痛	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
肛門出血	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
大腸炎	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
嚥下障害	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
白色便	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
軟便	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
歯肉肥厚	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
歯肉痛	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
舌痛	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
痔核	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
腹腔内血腫	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
口唇痛	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
歯の知覚過敏	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
舌不快感	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
臨床検査	14 (87.5)	8 (50.0)	28 (71.8)	8 (20.5)	42 (76.4)	16 (29.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (37.5)	2 (12.5)	11 (28.2)	2 (5.1)	17 (30.9)	4 (7.3)
アミラーゼ増加	9 (56.3)	4 (25.0)	8 (20.5)	2 (5.1)	17 (30.9)	6 (10.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (25.0)	0	13 (33.3)	1 (2.6)	17 (30.9)	1 (1.8)
リパーゼ増加	6 (37.5)	3 (18.8)	6 (15.4)	2 (5.1)	12 (21.8)	5 (9.1)
体重減少	2 (12.5)	0	9 (23.1)	1 (2.6)	11 (20.0)	1 (1.8)
血中クレアチニン増加	4 (25.0)	0	4 (10.3)	0	8 (14.5)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (18.8)	0	4 (10.3)	1 (2.6)	7 (12.7)	1 (1.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (6.3)	0	5 (12.8)	0	6 (10.9)	0
血中コレステロール増加	2 (12.5)	0	3 (7.7)	0	5 (9.1)	0
血小板数減少	2 (12.5)	0	3 (7.7)	0	5 (9.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (12.5)	1 (6.3)	2 (5.1)	0	4 (7.3)	1 (1.8)
体重増加	1 (6.3)	0	3 (7.7)	0	4 (7.3)	0
血中リン減少	3 (18.8)	0	0	0	3 (5.5)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (12.5)	0	1 (2.6)	0	3 (5.5)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	3 (7.7)	1 (2.6)	3 (5.5)	1 (1.8)

Table 2-5. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by SOC and PT During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

System Organ Class and Preferred Term	DL1 with Lead-in (N=16) All Grades n (%)	DL1 with Lead-in (N=16) Grade ≥ 3 n (%)	DL1 (N=39) All Grades n (%)	DL1 (N=39) Grade ≥ 3 n (%)	All Subjects (N=55) All Grades n (%)	All Subjects (N=55) Grade ≥ 3 n (%)
駆出率減少	1 (6.3)	0	2 (5.1)	0	3 (5.5)	0
リンパ球数減少	1 (6.3)	0	2 (5.1)	0	3 (5.5)	0
血中ビリルビン増加	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
血中マグネシウム減少	2 (12.5)	0	0	0	2 (3.6)	0
血中ナトリウム減少	2 (12.5)	0	0	0	2 (3.6)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
血中尿酸増加	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (2.6)	0	2 (3.6)	1 (1.8)
血中コルチコトロピン減少	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
血中コルチコトロピン増加	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
血中クレアチン増加	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
心雑音	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
心電図変化	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
ヘモグロビン増加	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
好中球数減少	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (75.0)	1 (6.3)	30 (76.9)	4 (10.3)	42 (76.4)	5 (9.1)
発声障害	7 (43.8)	0	20 (51.3)	0	27 (49.1)	0
咳嗽	7 (43.8)	0	9 (23.1)	0	16 (29.1)	0
呼吸困難	5 (31.3)	0	11 (28.2)	0	16 (29.1)	0
口腔咽頭痛	2 (12.5)	0	5 (12.8)	0	7 (12.7)	0
鼻閉	0	0	4 (10.3)	0	4 (7.3)	0
湿性咳嗽	1 (6.3)	0	3 (7.7)	0	4 (7.3)	0
低酸素症	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (5.1)	0	3 (5.5)	1 (1.8)
肺塞栓症	0	0	3 (7.7)	3 (7.7)	3 (5.5)	3 (5.5)
喘鳴	3 (18.8)	0	0	0	3 (5.5)	0
鼻出血	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
アレルギー性鼻炎	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
副鼻腔うっ血	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
上気道咳症候群	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
無気肺	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
咽喉乾燥	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
鼻部障害	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
胸水	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
鼻漏	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
皮膚および皮下組織障害	10 (62.5)	3 (18.8)	30 (76.9)	4 (10.3)	40 (72.7)	7 (12.7)
発疹	6 (37.5)	0	14 (35.9)	1 (2.6)	20 (36.4)	1 (1.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	7 (43.8)	3 (18.8)	11 (28.2)	2 (5.1)	18 (32.7)	5 (9.1)
そう痒症	2 (12.5)	0	7 (17.9)	0	9 (16.4)	0
皮膚乾燥	2 (12.5)	0	4 (10.3)	0	6 (10.9)	0
皮膚潰瘍	0	0	6 (15.4)	0	6 (10.9)	0

Table 2-5. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by SOC and PT During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

System Organ Class and Preferred Term	DL1 with Lead-in (N=16)		DL1 (N=39)		All Subjects (N=55)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
丘疹性皮疹	2 (12.5)	0	1 (2.6)	0	3 (5.5)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
寝汗	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
皮膚疼痛	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
全身性そう痒症	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
斑状皮疹	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
蕁麻疹	0	0	2 (5.1)	1 (2.6)	2 (3.6)	1 (1.8)
薬疹	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
湿疹	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
紅斑	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
多汗症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
過角化	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
嵌入爪	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
爪の障害	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
須毛偽毛包炎	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
乾癬	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
紫斑	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
紅斑性皮疹	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
そう痒性皮疹	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
皮膚変色	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
皮膚剥脱	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
皮膚色素過剰	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
皮膚病変	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
皮膚腫瘤	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
代謝および栄養障害	9 (56.3)	2 (12.5)	28 (71.8)	8 (20.5)	37 (67.3)	10 (18.2)
食欲減退	3 (18.8)	0	10 (25.6)	1 (2.6)	13 (23.6)	1 (1.8)
低ナトリウム血症	3 (18.8)	1 (6.3)	5 (12.8)	1 (2.6)	8 (14.5)	2 (3.6)
高尿酸血症	1 (6.3)	0	6 (15.4)	0	7 (12.7)	0
低リン酸血症	1 (6.3)	0	6 (15.4)	5 (12.8)	7 (12.7)	5 (9.1)
高トリグリセリド血症	3 (18.8)	0	3 (7.7)	0	6 (10.9)	0
脱水	1 (6.3)	0	4 (10.3)	1 (2.6)	5 (9.1)	1 (1.8)
低アルブミン血症	2 (12.5)	0	3 (7.7)	0	5 (9.1)	0
低カリウム血症	0	0	5 (12.8)	2 (5.1)	5 (9.1)	2 (3.6)
高カリウム血症	2 (12.5)	0	2 (5.1)	0	4 (7.3)	0
高血糖	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (2.6)	0	3 (5.5)	1 (1.8)
痛風	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
高カルシウム血症	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
高ナトリウム血症	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
低マグネシウム血症	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
脂質異常症	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
高コレステロール血症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0

Table 2-5. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by SOC and PT During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

System Organ Class and Preferred Term	DL1 with Lead-in (N=16) All Grades n (%)	DL1 with Lead-in (N=16) Grade ≥ 3 n (%)	DL1 (N=39) All Grades n (%)	DL1 (N=39) Grade ≥ 3 n (%)	All Subjects (N=55) All Grades n (%)	All Subjects (N=55) Grade ≥ 3 n (%)
高脂血症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
代謝性アシドーシス	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	13 (81.3)	1 (6.3)	20 (51.3)	3 (7.7)	33 (60.0)	4 (7.3)
関節痛	6 (37.5)	0	11 (28.2)	1 (2.6)	17 (30.9)	1 (1.8)
背部痛	4 (25.0)	0	6 (15.4)	0	10 (18.2)	0
筋肉痛	3 (18.8)	0	7 (17.9)	2 (5.1)	10 (18.2)	2 (3.6)
筋痙縮	3 (18.8)	0	5 (12.8)	0	8 (14.5)	0
四肢痛	3 (18.8)	1 (6.3)	3 (7.7)	0	6 (10.9)	1 (1.8)
側腹部痛	2 (12.5)	0	1 (2.6)	0	3 (5.5)	0
筋力低下	1 (6.3)	0	2 (5.1)	1 (2.6)	3 (5.5)	1 (1.8)
筋骨格痛	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (2.6)	0	3 (5.5)	1 (1.8)
筋骨格硬直	1 (6.3)	0	2 (5.1)	0	3 (5.5)	0
関節腫脹	2 (12.5)	0	0	0	2 (3.6)	0
頚部痛	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
骨痛	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
骨腫脹	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
肢径部痛	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
関節硬直	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
筋肉内出血	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
筋緊張	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
変形性関節症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
血清反応陰性関節炎	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
脊柱管狭窄症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
椎間孔狭窄	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
神経系障害	12 (75.0)	0	21 (53.8)	3 (7.7)	33 (60.0)	3 (5.5)
頭痛	7 (43.8)	0	8 (20.5)	0	15 (27.3)	0
浮動性めまい	5 (31.3)	0	4 (10.3)	0	9 (16.4)	0
味覚異常	2 (12.5)	0	6 (15.4)	0	8 (14.5)	0
嗜眠	3 (18.8)	0	1 (2.6)	0	4 (7.3)	0
錯感覚	2 (12.5)	0	2 (5.1)	0	4 (7.3)	0
振戦	2 (12.5)	0	1 (2.6)	0	3 (5.5)	0
知覚過敏	2 (12.5)	0	0	0	2 (3.6)	0
感覚鈍麻	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
失神寸前の状態	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
脊髄圧迫	0	0	2 (5.1)	2 (5.1)	2 (3.6)	2 (3.6)
運動失調	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
頚髄神経根障害	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
意識消失	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
神経圧迫	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
腓骨神経麻痺	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0

Table 2-5. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by SOC and PT During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

System Organ Class and Preferred Term	DL1 with Lead-in (N=16)		DL1 (N=39)		All Subjects (N=55)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
傾眠	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
失神	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
血管障害	10 (62.5)	4 (25.0)	21 (53.8)	15 (38.5)	31 (56.4)	19 (34.5)
高血圧	8 (50.0)	4 (25.0)	18 (46.2)	12 (30.8)	26 (47.3)	16 (29.1)
低血圧	1 (6.3)	0	5 (12.8)	1 (2.6)	6 (10.9)	1 (1.8)
血腫	1 (6.3)	0	2 (5.1)	1 (2.6)	3 (5.5)	1 (1.8)
深部静脈血栓症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
塞栓症	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
出血	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
末梢血管塞栓症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
静脈血栓症	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
感染症および寄生虫症	8 (50.0)	0	21 (53.8)	3 (7.7)	29 (52.7)	3 (5.5)
上咽頭炎	4 (25.0)	0	4 (10.3)	0	8 (14.5)	0
上気道感染	2 (12.5)	0	5 (12.8)	0	7 (12.7)	0
尿路感染	2 (12.5)	0	5 (12.8)	0	7 (12.7)	0
鼻炎	0	0	3 (7.7)	0	3 (5.5)	0
副鼻腔炎	1 (6.3)	0	2 (5.1)	0	3 (5.5)	0
下気道感染	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
歯膿瘍	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
歯感染	2 (12.5)	0	0	0	2 (3.6)	0
細菌性外陰腟炎	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
気管支炎	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
蜂巣炎	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
結膜炎	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
真菌感染	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
陰部ヘルペス	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
帯状疱疹	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
麦粒腫	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
注射部位感染	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
関節膿瘍	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
粘膜感染	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
口腔感染	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
会陰膿瘍	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
膿疱性皮疹	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
気道感染	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
敗血症	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
須毛瘡	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
ウイルス感染	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
ウイルス性上気道感染	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0

Table 2-5. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by SOC and PT During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

System Organ Class and Preferred Term	DL1 with Lead-in (N=16) All Grades n (%)	DL1 with Lead-in (N=16) Grade ≥ 3 n (%)	DL1 (N=39) All Grades n (%)	DL1 (N=39) Grade ≥ 3 n (%)	All Subjects (N=55) All Grades n (%)	All Subjects (N=55) Grade ≥ 3 n (%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (31.3)	0	14 (35.9)	3 (7.7)	19 (34.5)	3 (5.5)
注入に伴う反応	1 (6.3)	0	10 (25.6)	1 (2.6)	11 (20.0)	1 (1.8)
転倒	1 (6.3)	0	2 (5.1)	0	3 (5.5)	0
挫傷	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
節足動物咬傷	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
上顆炎	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
裂傷	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
下肢骨折	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
処置による疼痛	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
肋骨骨折	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
皮膚擦過傷	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
脊椎骨折	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
創傷	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
内分泌障害	4 (25.0)	0	14 (35.9)	0	18 (32.7)	0
甲状腺機能低下症	4 (25.0)	0	11 (28.2)	0	15 (27.3)	0
甲状腺機能亢進症	2 (12.5)	0	2 (5.1)	0	4 (7.3)	0
副腎機能不全	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
バセドウ病	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
甲状腺腫	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
精神障害	5 (31.3)	0	9 (23.1)	0	14 (25.5)	0
不眠症	2 (12.5)	0	6 (15.4)	0	8 (14.5)	0
錯乱状態	1 (6.3)	0	2 (5.1)	0	3 (5.5)	0
不安	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
譫妄	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
うつ病	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
不快気分	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
気分変化	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
パニック発作	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
心臓障害	3 (18.8)	1 (6.3)	8 (20.5)	1 (2.6)	11 (20.0)	2 (3.6)
動悸	0	0	3 (7.7)	0	3 (5.5)	0
洞性徐脈	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
洞性頻脈	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
頻脈	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
心房細動	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
徐脈	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
伝導障害	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
心筋炎	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
心嚢液貯留	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
心室性不整脈	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
腎および尿路障害	3 (18.8)	1 (6.3)	8 (20.5)	3 (7.7)	11 (20.0)	4 (7.3)
蛋白尿	3 (18.8)	1 (6.3)	5 (12.8)	3 (7.7)	8 (14.5)	4 (7.3)
尿失禁	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0

Table 2-5. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by SOC and PT During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

System Organ Class and Preferred Term	DL1 with Lead-in (N=16) All Grades n (%)	DL1 with Lead-in (N=16) Grade ≥ 3 n (%)	DL1 (N=39) All Grades n (%)	DL1 (N=39) Grade ≥ 3 n (%)	All Subjects (N=55) All Grades n (%)	All Subjects (N=55) Grade ≥ 3 n (%)
排尿困難	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
血尿	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
頻尿	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
腹圧性尿失禁	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
血液およびリンパ系障害	3 (18.8)	1 (6.3)	7 (17.9)	2 (5.1)	10 (18.2)	3 (5.5)
貧血	2 (12.5)	0	5 (12.8)	2 (5.1)	7 (12.7)	2 (3.6)
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
白血球増加症	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
白血球減少症	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
リンパ球減少症	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
好中球減少症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
血小板減少症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
眼障害	4 (25.0)	0	6 (15.4)	0	10 (18.2)	0
眼乾燥	1 (6.3)	0	4 (10.3)	0	5 (9.1)	0
霧視	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
眼出血	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
眼瞼刺激	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
流涙増加	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
耳および迷路障害	2 (12.5)	0	5 (12.8)	0	7 (12.7)	0
耳不快感	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
聴力低下	2 (12.5)	0	0	0	2 (3.6)	0
難聴	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
耳痛	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
耳鳴	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
生殖系および乳房障害	5 (31.3)	0	2 (5.1)	0	7 (12.7)	0
亀頭包皮炎	2 (12.5)	0	0	0	2 (3.6)	0
乳房腫瘤	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
勃起不全	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
骨盤痛	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
会陰痛	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
精巣腫脹	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.3)	0	2 (5.1)	0	3 (5.5)	0
ボーエン病	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
肺転移	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
皮膚癌	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
免疫系障害	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
造影剤反応	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
過敏症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
外科および内科処置	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
歯修復	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0

Table 2-5. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by SOC and PT During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

System Organ Class and Preferred Term	DL1 with Lead-in (N=16) All Grades n (%)	DL1 with Lead-in (N=16) Grade ≥ 3 n (%)	DL1 (N=39) All Grades n (%)	DL1 (N=39) Grade ≥ 3 n (%)	All Subjects (N=55) All Grades n (%)	All Subjects (N=55) Grade ≥ 3 n (%)
%=(n/N) ×100						
Source: 総括報告書 Table 14.3.1.2.2						
Cutoff date: 03 Apr 2018, Snapshot Date: 17 May 2018						
Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients meeting prespecified criteria, N=number of patients; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class.						
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied. MedDRA-J (v21.0) coding dictionary applied.						

2.4.2. 治験薬と関連のある有害事象の発現状況

Table 2-6. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events, Related, by SOC and PT During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

System Organ Class and Preferred Term	DL1 with Lead-in (N=16) All Grades n (%)	DL1 with Lead-in (N=16) Grade ≥ 3 n (%)	DL1 (N=39) All Grades n (%)	DL1 (N=39) Grade ≥ 3 n (%)	All Subjects (N=55) All Grades n (%)	All Subjects (N=55) Grade ≥ 3 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (81.3)	2 (12.5)	29 (74.4)	3 (7.7)	42 (76.4)	5 (9.1)
疲労	10 (62.5)	0	18 (46.2)	2 (5.1)	28 (50.9)	2 (3.6)
粘膜の炎症	2 (12.5)	1 (6.3)	11 (28.2)	0	13 (23.6)	1 (1.8)
悪寒	2 (12.5)	0	4 (10.3)	0	6 (10.9)	0
疼痛	1 (6.3)	1 (6.3)	1 (2.6)	0	2 (3.6)	1 (1.8)
発熱	1 (6.3)	0	2 (5.1)	0	3 (5.5)	0
冷感	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
浮腫	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
胸部不快感	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
倦怠感	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
医薬品副作用	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
無力症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
胃腸障害	13 (81.3)	0	26 (66.7)	3 (7.7)	39 (70.9)	3 (5.5)
下痢	11 (68.8)	0	23 (59.0)	2 (5.1)	34 (61.8)	2 (3.6)
悪心	6 (37.5)	0	6 (15.4)	1 (2.6)	12 (21.8)	1 (1.8)
口内炎	4 (25.0)	0	4 (10.3)	0	8 (14.5)	0
嘔吐	2 (12.5)	0	5 (12.8)	0	7 (12.7)	0
便秘	2 (12.5)	0	2 (5.1)	0	4 (7.3)	0
口内乾燥	2 (12.5)	0	1 (2.6)	0	3 (5.5)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	3 (7.7)	0	3 (5.5)	0
鼓腸	1 (6.3)	0	2 (5.1)	0	3 (5.5)	0
消化不良	1 (6.3)	0	2 (5.1)	0	3 (5.5)	0

Table 2-6. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events, Related, by SOC and PT During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

System Organ Class and Preferred Term	DL1 with Lead-in (N=16)		DL1 (N=39)		All Subjects (N=55)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
腹痛	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
口腔内痛	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
上腹部痛	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
腹部不快感	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
軟便	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
歯肉肥厚	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
歯肉痛	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
舌痛	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
口唇痛	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
舌不快感	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
臨床検査	12 (75.0)	6 (37.5)	24 (61.5)	5 (12.8)	36 (65.5)	11 (20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (37.5)	2 (12.5)	9 (23.1)	2 (5.1)	15 (27.3)	4 (7.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (25.0)	0	10 (25.6)	1 (2.6)	14 (25.5)	1 (1.8)
アミラーゼ増加	8 (50.0)	3 (18.8)	5 (12.8)	1 (2.6)	13 (23.6)	4 (7.3)
リパーゼ増加	6 (37.5)	3 (18.8)	5 (12.8)	1 (2.6)	11 (20.0)	4 (7.3)
体重減少	2 (12.5)	0	7 (17.9)	1 (2.6)	9 (16.4)	1 (1.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (12.5)	0	2 (5.1)	0	4 (7.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	3 (7.7)	0	3 (5.5)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (12.5)	0	1 (2.6)	0	3 (5.5)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	3 (7.7)	1 (2.6)	3 (5.5)	1 (1.8)
駆出率減少	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
血中ビリルビン増加	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
リンパ球数減少	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
血中ナトリウム減少	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
血中コルチコトロピン増加	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
ヘモグロビン増加	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
好中球数減少	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
血中コレステロール増加	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
血小板数減少	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (50.0)	0	26 (66.7)	1 (2.6)	34 (61.8)	1 (1.8)
発声障害	7 (43.8)	0	20 (51.3)	0	27 (49.1)	0
呼吸困難	2 (12.5)	0	4 (10.3)	0	6 (10.9)	0

Table 2-6. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events, Related, by SOC and PT During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

System Organ Class and Preferred Term	DL1 with Lead-in (N=16) All Grades n (%)	DL1 with Lead-in (N=16) Grade ≥ 3 n (%)	DL1 (N=39) All Grades n (%)	DL1 (N=39) Grade ≥ 3 n (%)	All Subjects (N=55) All Grades n (%)	All Subjects (N=55) Grade ≥ 3 n (%)
咳嗽	2 (12.5)	0	3 (7.7)	0	5 (9.1)	0
口腔咽頭痛	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
鼻出血	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
肺塞栓症	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
咽喉乾燥	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
鼻部障害	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
皮膚および皮下組織障害	9 (56.3)	3 (18.8)	24 (61.5)	4 (10.3)	33 (60.0)	7 (12.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	7 (43.8)	3 (18.8)	11 (28.2)	2 (5.1)	18 (32.7)	5 (9.1)
発疹	6 (37.5)	0	11 (28.2)	1 (2.6)	17 (30.9)	1 (1.8)
そう痒症	2 (12.5)	0	6 (15.4)	0	8 (14.5)	0
皮膚乾燥	1 (6.3)	0	3 (7.7)	0	4 (7.3)	0
皮膚潰瘍	0	0	4 (10.3)	0	4 (7.3)	0
丘疹性皮疹	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
寝汗	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
皮膚疼痛	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
全身性そう痒症	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
斑状皮疹	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
蕁麻疹	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
薬疹	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
紅斑	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
過角化	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
爪の障害	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
乾癬	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
紅斑性皮疹	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
そう痒性皮疹	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
皮膚剥脱	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
皮膚病変	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
代謝および栄養障害	6 (37.5)	0	18 (46.2)	5 (12.8)	24 (43.6)	5 (9.1)
食欲減退	3 (18.8)	0	10 (25.6)	1 (2.6)	13 (23.6)	1 (1.8)
低リン酸血症	1 (6.3)	0	4 (10.3)	2 (5.1)	5 (9.1)	2 (3.6)
高尿酸血症	1 (6.3)	0	2 (5.1)	0	3 (5.5)	0
脱水	1 (6.3)	0	2 (5.1)	1 (2.6)	3 (5.5)	1 (1.8)
低ナトリウム血症	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
高カリウム血症	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
高血糖	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
痛風	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
低マグネシウム血症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
脂質異常症	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	5 (31.3)	1 (6.3)	10 (25.6)	1 (2.6)	15 (27.3)	2 (3.6)

Table 2-6. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events, Related, by SOC and PT During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

System Organ Class and Preferred Term	DL1 with Lead-in (N=16)		DL1 (N=39)		All Subjects (N=55)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
関節痛	3 (18.8)	0	6 (15.4)	1 (2.6)	9 (16.4)	1 (1.8)
筋肉痛	2 (12.5)	0	4 (10.3)	1 (2.6)	6 (10.9)	1 (1.8)
筋痙縮	1 (6.3)	0	3 (7.7)	0	4 (7.3)	0
四肢痛	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (2.6)	0	3 (5.5)	1 (1.8)
側腹部痛	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
筋骨格痛	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
筋骨格硬直	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
神経系障害	9 (56.3)	0	8 (20.5)	0	17 (30.9)	0
味覚異常	2 (12.5)	0	5 (12.8)	0	7 (12.7)	0
頭痛	4 (25.0)	0	1 (2.6)	0	5 (9.1)	0
嗜眠	2 (12.5)	0	1 (2.6)	0	3 (5.5)	0
錯感覚	2 (12.5)	0	1 (2.6)	0	3 (5.5)	0
浮動性めまい	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
振戦	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
知覚過敏	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
血管障害	8 (50.0)	3 (18.8)	19 (48.7)	14 (35.9)	27 (49.1)	17 (30.9)
高血圧	7 (43.8)	3 (18.8)	18 (46.2)	12 (30.8)	25 (45.5)	15 (27.3)
血腫	1 (6.3)	0	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (3.6)	1 (1.8)
深部静脈血栓症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
静脈血栓症	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)
感染症および寄生虫症	0	0	3 (7.7)	0	3 (5.5)	0
尿路感染	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
口腔感染	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
膿疱性皮疹	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.3)	0	10 (25.6)	1 (2.6)	11 (20.0)	1 (1.8)
注入に伴う反応	1 (6.3)	0	10 (25.6)	1 (2.6)	11 (20.0)	1 (1.8)
内分泌障害	4 (25.0)	0	13 (33.3)	0	17 (30.9)	0
甲状腺機能低下症	4 (25.0)	0	11 (28.2)	0	15 (27.3)	0
甲状腺機能亢進症	2 (12.5)	0	2 (5.1)	0	4 (7.3)	0
副腎機能不全	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
バセドウ病	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
精神障害	3 (18.8)	0	0	0	3 (5.5)	0
不眠症	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
不快気分	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
気分変化	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
心臓障害	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (5.1)	0	3 (5.5)	1 (1.8)
心筋炎	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
動悸	0	0	2 (5.1)	0	2 (3.6)	0
腎および尿路障害	3 (18.8)	1 (6.3)	5 (12.8)	3 (7.7)	8 (14.5)	4 (7.3)
蛋白尿	3 (18.8)	1 (6.3)	5 (12.8)	3 (7.7)	8 (14.5)	4 (7.3)

Table 2-6. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events, Related, by SOC and PT During the On-Treatment Period - Safety Analysis Set

System Organ Class and Preferred Term	DL1 with Lead-in (N=16)		DL1 (N=39)		All Subjects (N=55)	
	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All Grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
血液およびリンパ系障害	2 (12.5)	0	3 (7.7)	0	5 (9.1)	0
貧血	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
白血球減少症	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
リンパ球減少症	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
好中球減少症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
血小板減少症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
眼障害	2 (12.5)	0	2 (5.1)	0	4 (7.3)	0
眼乾燥	1 (6.3)	0	2 (5.1)	0	3 (5.5)	0
霧視	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
耳および迷路障害	1 (6.3)	0	1 (2.6)	0	2 (3.6)	0
耳不快感	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
聴力低下	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
生殖系および乳房障害	2 (12.5)	0	0	0	2 (3.6)	0
亀頭包皮炎	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
勃起不全	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
免疫系障害	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0
過敏症	0	0	1 (2.6)	0	1 (1.8)	0

%=(n/N) ×100
Source: 総括報告書 Table 14.3.1.2.2
Cutoff date: 03 Apr 2018, Snapshot Date: 17 May 2018
Abbreviations: CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of patients meeting prespecified criteria, N=number of patients; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class.
MedDRA v21.0 coding dictionary and CTCAE version 4.03 applied. MedDRA-J (v21.0) coding dictionary applied.

3. EMR100070_001 試験 腎細胞癌コホート（5.3.5.2.2，参考資料）

治験の標題：転移または局所進行の固形癌患者を対象にアベルマブ（MSB0010718C）の安全性，忍容性，薬物動態，生物学的活性および抗腫瘍活性を検討する非盲検，反復投与第 1 相試験

本項では本試験の拡大パートのうち， RCC コホートを対象とした試験の概要，有効性，安全性，PK，薬力学および免疫原性の評価を記載する。

3.1. 試験概要

治験実施施設：7 ヵ国，40 施設［米国（25 施設），フランス（6 施設），ベルギー（3 施設），ドイツ（2 施設），韓国（2 施設），チェコ（1 施設），英国（1 施設）］

公表文献：U. Vaishampayan, P. Schoffski, A. Ravaud, C. Borel, T. Song, S. Guenther, M. Bajars, J. L. Gulley. First-line or second-line avelumab monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma enrolled in the phase 1b JAVELIN Solid Tumor trial. Poster No. 877P. ESMO 2018 Congress; 19 to 23 October 2018, Munich, Germany.

治験期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データカットオフ日）

開発段階：第 1 相

3.1.1. 目的

主要目的：アベルマブの安全性および忍容性を評価する。

副次目的：

- アベルマブの PK プロファイルを評価する。
- RECIST v1.1 に従った BOR[a]を評価する。
- アベルマブの免疫原性を評価し，アベルマブの曝露量および生物学的応答との相関性を検討する（本 2.7.6 項では結果の記載なし）。
- RECIST v1.1 に従った PFS を評価する。
- RECIST v1.1 を基にした modified immune-related Response Criteria（irRC）に従った irBOR および irPFS を評価する。
- RECIST v1.1 に従った治験責任医師判定による DR を評価する [a]。
- OS を評価する。
- アベルマブに対する血中／血清中の生物学的応答を評価する。

a 総括報告書 8 項より補足

- 腫瘍の PD-L1 発現状況と BOR の関連を評価する。
- 可溶性因子（サイトカインプロファイル，可溶性 PD-1，可溶性 PD-L1 など）および免疫細胞プロファイリング（ナチュラルキラー細胞，好中球，リンパ球など）の変化を評価する。

探索的目的：

- サイトカインプロファイルの変化を検討する。
- 遺伝子発現プロファイリングにより遺伝子発現の変化を探索的に検討する。

3.1.2. 治験デザイン

本試験は，転移または局所進行の固形癌患者を対象に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抗腫瘍活性を検討する非盲検，反復投与第 1 相試験であり，用量漸増パートと癌種（RCC を含む）を特定した拡大パートからなる。

拡大パートの RCC コホートでは，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転移腎細胞癌（mRCC）と診断された患者に，用量漸増パートで決定した投与量である 10 mg/kg を Q2W 静脈内投与した。

予定患者数：二次治療の RCC 患者 20 例，一次治療の RCC 患者 60 例[a]

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

3.1.3.1. 選択基準

以下に示す選択基準をすべて満たす患者を，本試験の RCC コホートに登録可能とした。

1. 文書による同意が得られている患者。
2. 18 歳以上の男性または女性患者。
3. 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 mRCC と診断され，腫瘍検体（腫瘍組織ブロック 1 個または未染色スライド 7 枚以上）を提供可能な，測定可能病変を少なくとも 1 つ有する一次治療が無効であった患者（本試験の RCC 一次治療コホートに組み入れられた患者を除く）。
4. 登録時に ECOG PS が 0 または 1 であり，少なくとも 3 ヵ月の生存が期待される患者。
5. RECIST v1.1 による測定可能病変を少なくとも 1 つ有する患者。
6. 十分な骨髄機能［白血球数：3×10^9/L 以上，絶対好中球数：1.5×10^9/L 以上，リンパ球数：0.5×10^9/L 以上，血小板数：100×10^9/L 以上，ヘモグロビン値：9 g/dL 以上（輸血を受けていてもよい）］を有する患者。

a 総括報告書 9.7.2 項より補足

7. 十分な肝機能および腎機能を有する患者。

3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

- 治験薬：アベルマブ
- 含有量：10 mg/mL（A 工程），20 mg/mL（B 工程）
- 剤形：保存料不使用酢酸塩緩衝液
- 製造業者：Merck Biodevelopment, Martillac, France（原薬，A 工程），Merck Serono Vevey, Switzerland（原薬，B 工程），Merck Serono Aubonne, Switzerland（製剤，A および B 工程）
- ロット番号:CT3100/15, CT3100/16, CT3100/24, CT3100/26, CT3100/27, CT3100/29, CT3100/31, CT3100/33，CT3100/34，CT3100/37，CT3100/38，CT3100/39 の計 12 ロット

3.1.4.2. 用法および用量

本試験の拡大パートでは，アベルマブ 10 mg/kg を Q2W，1 時間（-10 分～+20 分を含む 50～80 分）かけて静脈内投与した。前投薬として抗ヒスタミン薬およびパラセタモール（アセトアミノフェン）［ジフェンヒドラミン 25～50 mg およびパラセタモール（アセトアミノフェン）500～650 mg の静脈内または経口投与など］をアベルマブ投与の約 30～60 分前に投与することとした。ただし，必要であれば各国の標準治療およびガイドラインに基づき前投薬の用法を変更してもよいこととした。

3.1.4.3. 投与期間

アベルマブの投与は，疾患の進行や許容できない毒性が認められるまで，あるいは試験または投与の中止基準に該当するまで継続した。CR が認められた場合は，治験責任医師の判断により CR 確定から最大 24 ヵ月まで投与を継続できることとした。24 ヵ月を超えて治療を継続することが患者の利益になると治験責任医師が判断した場合は，治験依頼者と協議のうえで継続可能とした。

アベルマブ投与中に CR が認められ投与を終了した場合でも，試験終了前に PD が認められた場合は，治験責任医師の判断により治験依頼者の医学専門家の同意を得たうえで，同じ用量およびスケジュールで 1 度に限り投与を再開できることとした。ただし，初回のアベルマブ投与で毒性により治験薬の投与中止に至った場合は再開不可とした。投与再開後は，治験実施計画書の治験実施スケジュールに従って PD が認められるまで投与および観察を継続することとした。

3.1.5. 評価項目

3.1.5.1. 有効性の評価項目

本試験の拡大パート（RCC コホートを含む）では，放射線画像および身体所見（身体的検査）により，各施設で RECIST v1.1 に基づく進行の判定（治験責任医師による評価）を実施した。評価項目は以下のとおりとした。

- irRC に従った irBOR および RECIST v1.1 に従った BOR

- irRC に従った irPFS および RECIST v1.1 に従った PFS
- DR
- OS

3.1.5.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態

血清中アベルマブ濃度測定用検体は，スパースサンプリング法により試験期間を通して全患者から採取した。RCC コホートでは，アベルマブ投与直前の血清中アベルマブ濃度（C_{trough}）および静脈内投与終了時の濃度（C_{EOI}）を評価した。

薬力学

探索的評価項目として，スクリーニング時の腫瘍生検で得られた検体を用いて腫瘍関連免疫細胞の PD-L1 蛋白発現状況が効果予測バイオマーカーになり得るか VENTANA PD-L1 (SP263) Assay を用いて評価した。IHC 染色を用い染色された腫瘍関連免疫細胞が染色強度にかかわらず腫瘍領域の 1%以上を占める場合に PD-L1 陽性と判定した。さらに，その他の PD-L1 IHC 染色法，陽性判定の方法および基準を探索的に評価した。

免疫原性

アベルマブに対する ADA を評価した。ADA 測定用検体は，試験期間を通して全患者から各投与前に採取した。

3.1.5.3. 安全性の評価項目

- NCI CTCAE v4.03 に基づく試験治療下で発現した有害事象の発現状況，重症度および発現期間
- NCI CTCAE v4.03 に基づく治験薬と関連のある有害事象の発現状況，重症度および発現期間
- NCI CTCAE v4.03 に基づく IRR および irAE の発現状況，重症度および発現期間
- 臨床検査値，心電図所見，バイタルサインおよびその他の身体所見

3.1.6. 統計解析方法

3.1.6.1. 症例数の設定根拠[a]

RCC コホートでは，二次治療の RCC 患者集団（以下，2L 群）の 20 例，一次治療の RCC 患者集団（以下，1L 群）の 60 例を別の集団として解析した。2L 群の 20 例の症例数は，真の ORR を期待される治療効果とする 18%以上と仮定した場合，89.8%以上の確率で少なくとも 2 例の奏効例

a 総括報告書 9.7.2 項より補足

が得られる症例数である。一方，1L 群の 60 例の症例数は，ORR の推定値および Clopper-Pearson 法による 95% CI が，奏効例が 12 例得られた場合には 20%（10.8%, 32.3%），15 例得られた場合には 25%（14.7%, 37.9%）となる症例数である。

3.1.6.2. 解析対象集団[a]

本試験の解析対象集団は以下のように定義した。

- FAS：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての患者と定義した。
- 安全性解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての患者と定義した。
- 有効性解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての患者のうち，ベースライン時に治験責任医師により測定可能病変が認められている患者と定義した。
- 薬物動態解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての患者のうち，投与開始後に定量下限を超えるアベルマブの PK 測定値が 1 回以上得られた患者と定義した。

3.1.6.3. 統計解析

安全性解析は，安全性解析対象集団を対象に，有害事象（注目すべき有害事象，irAE および IRR を含む）の発現率，バイタルサイン，心電図所見，体重および臨床検査値（血液学的検査および血液生化学的検査）の変動を評価した。

有効性解析は，FAS を対象に，主要評価項目として RECIST v1.1 に基づき治験責任医師が確定した BOR を評価した。BOR は，治験薬投与開始から進行が確認されるまでに得られたすべての腫瘍評価のうち，確定基準を満たす最良の腫瘍縮小効果［CR または PR であれば，最初の確認から 4 週間以上の間隔（6 週間以上の間隔の定期的評価が望ましい）をおいて 2 回以上確認された場合］と定義した。また， ORR を BOR として PR または CR が確定した患者の割合とし，Clopper-Pearson 法による両側 95% CI とともに算出した。

イベント発生までの期間を評価する副次有効性評価項目（DR，PFS，OS など）について，中央値およびその CI を Kaplan-Meier 推定値（積極限推定値）に基づき示した。

全体として，統計解析計画書に特に規定がない限り，すべてのデータは実測値のまま評価し，欠測値の補完は行わなかった。統計的検定を用いた場合も，解析結果はすべて探索的な評価として扱った。

試験結果を記述統計により要約した。連続変数については平均値，中央値，範囲，ばらつきの指標などを算出し，カテゴリ変数については例数と割合を算出した。推定値の不確実性は CI により評価した。特に規定がない限り，割合の分母には当該解析対象集団全体の例数を用いた。また，統計解析計画書に特に規定がない限り，欠測のある症例の割合を別カテゴリとして算出した。

---

a 総括報告書 9.7.1.1 項より補足

3.2. 試験結果

3.2.1. 患者の内訳および特性

1L群の62例および2L群の20例が少なくとも1回の治験薬投与を受けた(安全性解析対象集団)。スクリーニング脱落の主な理由は，両群ともに適格基準に合致しなかったための脱落であった。2L 群の 1 例は，治験薬投与前のスクリーニング期間中に死亡した。

データカットオフ時点で，1L 群の 50 例（80.6%）および 2L 群の 18 例（90.0%）が治験薬投与を中止した。両群ともに，治験薬投与中止の主な理由は進行で，試験中止の主な理由は死亡であった。データカットオフ時点で，治験薬投与継続中の患者は，1L 群で 12 例（19.4%）および 2L 群で 2 例（10%）であった。

患者の年齢の中央値は，1L 群で 62.0 歳（範囲：36～85 歳），2L 群で 69.0 歳（範囲：30～80 歳）であった。両群ともに，大部分が白人（1L 群：56.5%，2L 群：95.0%）で，男性（1L 群：69.4%，2L 群：75.0%）であった。ECOG PS が 1 の患者は 1L 群より 2L 群で多かった（1L 群：40.3%，2L 群：55.0%）（Table 3-1）。

本試験登録時に，1L 群の 2 例（データ欠測の 1 例および測定不能な転移病変を有する 1 例）を除くすべての患者で遠隔転移病変（M1）が認められた。転移病変の診断から登録までの期間の中央値は，1L 群で 2.55 ヵ月，2L 群で 14.95 ヵ月であった。また，最後に進行が認められてから登録までの期間の中央値は，1L 群で 1.27 ヵ月，2L 群で 1.38 ヵ月であった。

Table 3-1. Selected Key Demographic and Baseline Characteristics – Safety Analysis Set

Characteristic	Renal Cell Carcinoma Secondary Expansion Cohort First-line Subset (N=62)	 Second-line Subset (N=20)
Age (years),[a] n (%)	62 (100.0)	20 (100.0)
Median	62.0	69.0
Minimum; maximum	36; 85	30; 80
Age category, n (%)	62 (100.0)	20 (100.0)
< 65 years	37 (59.7)	7 (35.0)
≥ 65 years	25 (40.3)	13 (65.0)
Sex, n (%)	62 (100.0)	20 (100.0)
Male	43 (69.4)	15 (75.0)
Female	19 (30.6)	5 (25.0)
Race, n (%)	62 (100.0)	20 (100.0)
White	35 (56.5)	19 (95.0)
Black or African American	1 (1.6)	1 (5.0)
Asian	6 (9.7)	0
Other	20 (32.3)	0
Body mass index (kg/m^2),[b] n (%)	61 (99.0)	20 (100.0)
Mean (± standard deviation)	28.44 (5.476)	27.80 (3.560)
Median	27.80	27.75
ECOG PS, n (%)	62 (100.0)	20 (100.0)
0	37 (59.7)	9 (45.0)
1	25 (40.3)	11 (55.0)
Nicotine use, n (%)	62 (100.0)	20 (100.0)
Never used	24 (38.7)	8 (40.0)
Regular user	6 (9.7)	2 (10.0)
Occasional user	0	0
Former user	32 (51.6)	10 (50.0)

Table 3-1. Selected Key Demographic and Baseline Characteristics – Safety Analysis Set

Characteristic	Renal Cell Carcinoma Secondary Expansion Cohort First-line Subset (N=62)	Second-line Subset (N=20)

Source：総括報告書 Table 4
ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, N = total number of subjects, n = number of subjects with event.
Note: The number of subjects in the safety analysis set was used as the denominator for the calculation of percentage.
a. Age (years) = (Date of Informed Consent - Date of Birth + 1)/365.25
b. Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg)/[height (m)]^2

3.2.2. 有効性の結果

RCC コホートの 1L 群および 2L 群のいずれにおいても，mRCC 患者におけるアベルマブの抗腫瘍活性が認められた。有効性評価項目の結果を以下に示した。

1L 群：

- 治験責任医師の評価による RECIST v1.1 に従った ORR：16.1%（95% CI：8.0, 27.7）
  - CR が確定した患者数：1/62 例（1.6%）
  - PR が確定した患者数：9/62 例（14.5%）
- 持続的な腫瘍縮小効果
  - DR の中央値は 9.94 ヵ月（95% CI：2.79, NE），Kaplan-Meier 推定量による 6 ヵ月および 12 ヵ月時点の奏効持続率はそれぞれ 0.600（95% CI：0.253, 0.827）および 0.300（95% CI：0.071, 0.578）であった。
- 治験責任医師の評価による奏効確定までの期間
  - TTR の中央値は 23.86 週（範囲：12.0～54.7 週）であり，アベルマブ投与開始から 5 ヵ月以内に CR または PR が確定する傾向を認めた。
- 治験責任医師の評価による PFS
  - Kaplan-Meier 推定量による RECIST v1.1 に従った PFS 中央値は 8.28 ヵ月（95% CI：5.52, 9.53）であった。
- OS
  - Kaplan-Meier 推定量による OS 中央値は推定不可能であった。Kaplan-Meier 推定量による 6 ヵ月，12 ヵ月および 24 ヵ月生存割合は，それぞれ 0.886（95% CI：0.776, 0.944），0.837（95% CI：0.718, 0.909）および 0.689（95% CI：0.543, 0.797）であった。

2L 群：

- 治験責任医師の評価による RECIST v1.1 に従った ORR：10.0%（95% CI：1.2, 31.7）

- PR が確定した患者数：2/20 例（10.0%）
    - 上記 2 例の TTR の中央値は 11.71 週：1 例は最初の腫瘍評価時，もう 1 例は 18.14 週までに確認された。
    - 上記 2 例のうち 1 例は，本解析時点（投与開始から 25 ヵ月以上経過）で PR の持続が確認され，もう 1 例は PD が認められるまで PR が 6.93 ヵ月持続した。

- 治験責任医師の評価による PFS
    - Kaplan-Meier 推定量による RECIST v1.1 に従った PFS 中央値は 5.55 ヵ月（95% CI：2.33, 9.63）であった。

- OS
    - Kaplan-Meier 推定量による OS 中央値は，16.85 ヵ月（95% CI：8.34, NE）であり，14 例（70.0%）に死亡が認められた。Kaplan-Meier 推定量による 6 ヵ月，12 ヵ月および 24 ヵ月生存割合は，それぞれ 0.900（95% CI：0.656, 0.974），0.650（95% CI：0.403, 0.815）および 0.350（95% CI：0.157, 0.552）であった。

RCC コホートの 1L 群および 2L 群では，irRC に従った ORR，DR，TTR および PFS の評価項目は，RECIST v1.1 に従った評価結果と同様であった。全患者における腫瘍縮小効果，PFS および OS の要約を Table 3-2 に示した。

Table 3-2. Summary of Efficacy Results – Full Analysis Set

	Renal Cell Carcinoma Secondary Expansion Cohort			
	First-line Subset (N = 62) n (%)		Second-line Subset (N =20) n (%)	
Efficacy Parameter	**RECIST 1.1[a]**	**Modified irRC[b]**	**RECIST 1.1[a]**	**Modified irRC[b]**
Best Overall Response (%)				
CR/irCR	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
PR/irPR	9 (14.5)	10 (16.1)	2 (10.0)	2 (10.0)
SD/irSD	38 (61.3)	40 (64.5)	13 (65.0)	15 (75.0)
PD/irPD	11 (17.7)	6 (9.7)	4 (20.0)	1 (5.0)
Non-evaluable[c]	3 (4.8)	5 (8.1)	1 (5.0)	2 (10.0)
Objective Response Rate				
CR + PR/irCR + irPR (response rate, %)	10 (16.1)	11 (17.7)	2 (10.0)	2 (10.0)
80% CI	(10.3, 23.8)	(11.6, 25.5)	(2.7, 24.5)	(2.7, 24.5)
95% CI	(8.0, 27.7)	(9.2, 29.5)	(1.2, 31.7)	(1.2, 31.7)
Time to Response, n (subjects with response)[a]	10	11	2	2
Median, weeks	23.86	23.71	11.71	11.71
Interquartile range (Q1; Q3)	18.00; 30.14	12.14; 30.14	5.29; 18.14	5.29; 18.14
Minimum; maximum	12.0; 54.7	12.0; 54.7	5.3; 18.1	5.3; 18.1

Table 3-2. Summary of Efficacy Results – Full Analysis Set

	Renal Cell Carcinoma Secondary Expansion Cohort			
	First-line Subset (N = 62) n (%)		Second-line Subset (N =20) n (%)	
Efficacy Parameter	**RECIST 1.1[a]**	**Modified irRC[b]**	**RECIST 1.1[a]**	**Modified irRC[b]**
Duration of Response, n (subjects with and event)	7 (70.0)	6 (54.5)	1 (50.0)	1 (50.0)
Median by KM estimate, months	9.94	10.61	ne	ne
(95% CI)	(2.79, ne)	(2.79, ne)	(6.93, ne)	(6.93, ne)
≥ 6 months by KM estimate	0.600	0.636	1.000	1.000
(95% CI)	(0.253, 0.827)	(0.297, 0.845)	(ne, ne)	(ne, ne)
≥ 12 months by KM estimate	0.300	0.436	0.500	0.500
(95% CI)	(0.071, 0.578)	(0.147, 0.699)	(0.006, 0.910)	(0.006, 0.910)
Progression-free Survival, n (subjects with and event)	52 (83.9)	41 (66.1)	17 (85.0)	11 (55.0)
Median by KM estimate, months	8.28	8.34	5.55	6.90
(95% CI)	(5.52, 9.53)	(5.98, 13.04)	(2.33, 9.63)	(2.69, 11.24)
≥ 3 months by KM estimate	0.738	0.815	0.632	0.756
(95% CI)	(0.608, 0.830)	(0.691, 0.893)	(0.379, 0.804)	(0.471, 0.901)
≥ 6 months by KM estimate	0.567	0.636	0.474	0.611
(95% CI)	(0.432, 0.681)	(0.498, 0.746)	(0.244, 0.673)	(0.325, 0.805)
≥ 12 months by KM estimate	0.309	0.386	0.158	0.191
(95% CI)	(0.197, 0.428)	(0.257, 0.513)	(0.039, 0.349)	(0.034, 0.446)
Overall Survival, n (subjects without event)	45 (72.6)		6 (30.0)	
Median by KM estimate, months (95% CI)	ne		16.85 (8.34, ne)	
≥ 6 months by KM estimate (95% CI)	0.886 (0.776, 0.944)		0.900 (0.656, 0.974)	
≥ 12 months by KM estimate (95% CI)	0.837 (0.718, 0.909)		0.650 (0.403, 0.815)	
≥ 24 months by KM estimate (95% CI)	0.689 (0.543, 0.797)		0.350 (0.157, 0.552)	

CI = confidence interval, CR = complete response, irCR = immune-related complete response, irPD = immune-related progressive disease, irPR = immune-related partial response, irRC = immune-related response criteria, irSD = immune-related stable disease, KM = Kaplan-Meier, N = total number of subjects, n = number of subjects with event, ne = not estimable, PD = progressive disease, PR = partial response, Q1 = quartile 1, Q3 = quartile 3, RECIST 1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, SD = stable disease.

a. Confirmed response according to Investigator assessments per RECIST 1.1.

b. Response according to Investigator assessments per modified irRC.

c. Non-evaluable included "missing" and "not assessable". For the first-line subset reasons included: No postbaseline assessments (n = 2) and SD of insufficient duration (< 37 days after start date without further evaluable tumor assessment) (n = 1) (Table 15.2.1.18R). For the second-line subset reasons included: All postbaseline assessments have overall response not evaluable (n = 1).

3.2.3. 薬物動態の結果

25 週までの C_{trough} は, 平均値の範囲が 1L 群で 26.9～47.1 μg/mL, 2L 群で 24.7～40.5 μg/mL であり, 両群間で同様であった。

3.2.4. 薬力学またはその他の評価項目の結果

薬力学

VENTANA PD-L1 (SP263) Assay を用いて 1L 群および 2L 群の PD-L1 発現状況を評価し，IHC 染色法を用いて腫瘍細胞および腫瘍関連免疫細胞における PD-L1 の発現を評価した。1L 群および 2L 群ともにすべての患者(PD-L1 発現状況が評価不可能な患者を含む)の約 3 分 1 の患者で PD-L1 陽性腫瘍が確認された（1L 群：30.6%，2L 群：35.0%）。なお，IHC での染色強度にかかわらず，染色された腫瘍関連免疫細胞が腫瘍領域の 1%以上を占める場合を陽性と判定した。

免疫原性

アベルマブの ADA 測定用検体は，1L 群の 62 例中 61 例，2L 群の 20 例すべてで得られた。

治験薬投与開始後に認められた ADA および nAb の発現率は，1L 群でそれぞれ 6.8%（4/59 例）および 3.4%（2/59 例），2L 群でそれぞれ 15.0%（3/20 例）および 15.0%（3/20 例）であり，ヒトモノクローナル抗体で予測される結果と一致していた。1L 群の ADA 陽性患者（ベースライン時または治験薬投与開始後）のうち 3 例（60.0%）に irAE，2 例（40.0%）に重篤な有害事象，2 例（40.0%）に IRR が認められた。2L 群の ADA 陽性患者（ベースライン時または治験薬投与開始後）のうち，2 例（66.7%）に IRR，1 例（33.3%）に重篤な有害事象が認められたが，irAE は認められなかった。

ADA 陽性患者を ADA 陰性患者と比較した場合の新たな安全性シグナルは検出されなかった。患者数が少ないため，意味のある結論を得ることは困難であった。

3.2.5. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 3-3 に示した。

Table 3-3. Summary Treatment-emergent Adverse Events – Safety Analysis Set

	Renal Cell Carcinoma Secondary Expansion Cohort	
	First-line Subset (N = 62)	Second-line Subset (N = 20)
TEAE Category	n (%)	n (%)
Any TEAE[a]	62 (100.0)	19 (95.0)
TEAE, Grade ≥ 3	30 (48.4)	13 (65.0)
Related TEAE[b]	51 (82.3)	14 (70.0)
Related TEAE, Grade ≥ 3	8 (12.9)	1 (5.0)
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (4.8)	4 (20.0)
Related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (4.8)	2 (10.0)
Serious TEAE	14 (22.6)	7 (35.0)
Related serious TEAE	2 (3.2)	0
TEAE leading to death	4 (6.5)	2 (10.0)
Related TEAE leading to death	0	0
Treatment-emergent irAE (updated definition)	18 (29.0)	3 (15.0)
Treatment-emergent IRR	22 (35.5)	6 (30.0)
Related treatment-emergent IRR	20 (32.3)	6 (30.0)

Table 3-3. Summary Treatment-emergent Adverse Events – Safety Analysis Set

	Renal Cell Carcinoma Secondary Expansion Cohort	
	First-line Subset (N = 62)	Second-line Subset (N = 20)
TEAE Category	n (%)	n (%)

Source: Tables 15.3.1.1R and 15.3.1.1L.
CTCAE v4.03 = Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03, irAE = Immune-related adverse event, IRR = Infusion-related reaction, N = total number of subjects, n = number of subjects with event, TEAE = Treatment-emergent adverse event.
The number of subjects in the Safety analysis set was used as the denominator for the calculation of percentage.
irAE: updated definition: based on pre-specified search list of Medical Dictionary for Regulatory Activities preferred terms, documented in a version-controlled repository maintained by the Sponsor and finalized for analysis of the current study data prior to database lock.and on case definition classified by medical review.
IRR: updated definition: based on pre-specified search list of Medical Dictionary for Regulatory Activities preferred terms, documented in a version-controlled repository maintained by the Sponsor and finalized for analysis of the current study data prior to database lock. Those in the 'Symptom' special adverse event category must occur post-infusion on the same day and resolve within 2 days after onset; those in the 'Reaction' special adverse event category must occur post-infusion on the same day or the next day, irrespective of resolution date.
The number of subjects in the Safety analysis set was used as the denominator for the calculation of percentage.
a. TEAEs are those events with onset dates occurring during the on-treatment period for the first time, or if the worsening of an event is during the on-treatment period. The on-treatment period was defined as the time from the first dose of study treatment to the last dose date + 30 days, or the earliest date of subsequent anticancer drug therapy - 1 day, whichever occurred first, unless otherwise stated. TEAEs were coded graded according to CTCAE, v4.03.
b. Relationship with study treatment was based on Investigator's assessment.

3.2.5.1. 有害事象

- 治験薬と関連のある有害事象は全体的に軽度から中等度であった。グレード 3 以上の治験薬と関連のある有害事象は 1L 群で 8 例（12.9%），2L 群で 1 例（5.0%）に認められた。
- 1L 群の 3 例（4.8%）および 2L 群の 2 例（10.0%）が治験薬と関連のある有害事象により治験薬投与を中止した。
- 死亡に至った治験薬と関連のある有害事象は，いずれの群も認められなかった。
- irAE の発現率は 1L 群で 29.0%（主な事象は甲状腺障害），2L 群で 15.0%であり，重症度は全体的に軽度から中等度であった。
- IRR は全患者の約 3 分の 1 に認められたが，重症度は軽度から中等度であり，多くの場合，初回投与で発現した。2L 群の 1 例（5.0%）は 5 回目の投与後にグレード 2 の IRR を発現し，治験薬投与を中止した。

3.2.5.2. 死亡[a]

死亡は 1L 群の 4 例（6.5%）および 2L 群の 2 例（10.0%）に認められた。このうち 1L 群の 3 例および 2L 群の 1 例の死因は有害事象であったが，いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

3.2.5.3. 重篤な有害事象[b]

治験薬と関連のある重篤な有害事象は 1L 群の 2 例（3.2%）に認められた。これらの事象のうち 2 例以上で報告された事象はなかった。

3.2.5.4. 有害事象による投与中止[c]

1L 群の 3 例（4.8%）および 2L 群の 2 例（10.0%）が治験薬と関連のある有害事象により治験薬投与を中止した。

3.2.5.5. 臨床検査値，バイタルサインおよび心電図

臨床検査値，バイタルサインおよび心電図所見の評価から，新規または未知の安全性所見は認められなかった。

3.3. 結論

RCC コホートにおける一次治療および二次治療の mRCC 患者集団において，良好な ORR および DR が認められ，アベルマブ単剤投与の抗腫瘍活性が確認された。奏効は腫瘍の PD-L1 発現の状況にかかわらず認められた。mRCC に対しアベルマブの投与は良好な忍容性を示し，安全性プロファイルはアベルマブが有する他の適応症で認められているものと一致しており，安全性の新たな懸念は認められなかった。

---

a 総括報告書 12.3.3 項より補足

b 総括報告書 12.3.1.2 項より補足

c 総括報告書 12.3.1.3.1 項より補足

4. A4061051 試験[a]（5.3.5.4.1，参考資料）

治験の標題：転移腎細胞癌患者を対象としたアキシチニブ投与試験

4.1. 試験概要

治験実施施設：14 ヵ国，82 施設［ボスニア・ヘルツェゴビナ（3 施設），ブルガリア（2 施設），チリ（3 施設），中国（20 施設），インド（9 施設），マレーシア（1 施設），メキシコ（5 施設），フィリピン（5 施設），ルーマニア（3 施設），ロシア（5 施設），南アフリカ（1 施設），台湾（2 施設），ウクライナ（5 施設），米国（18 施設）］

公表文献：要求に応じて提供

治験期間：2010 年 6 月 15 日～2012 年 7 月 27 日（総括報告書），2014 年 12 月 18 日（総括報告書補遺）

- 総括報告書は 2012 年 7 月 27 日をデータカットオフ日とし，主要評価項目である PFS の結果を含む報告書である。
- 総括報告書補遺は，2014 年 12 月 18 日をデータカットオフ日とし，総括報告書の更新情報として，OS，有害事象および一次治療後の次治療を要約した報告書である。

開発段階：第 3 相

4.1.1. 目的

主要目的：未治療の mRCC 患者に対してアキシチニブを投与した場合とソラフェニブを投与した場合の PFS を比較する。

副次目的：

- 各投与群の OS を比較する。
- 各投与群の ORR を比較する。
- アキシチニブの安全性および忍容性を検討する。
- 各投与群の DR を推定する。
- FKSI および EQ-5D を用いて各投与群の腎特異的症状および健康状態を比較する。

4.1.2. 治験デザイン

本試験の一次治療に関する検討は，未治療の mRCC 患者を対象としてアキシチニブとソラフェニブを比較する 2 群，無作為化，非盲検，多施設共同試験として実施した。合計約 247 例の患者を

[a] 一次治療の転移腎細胞癌患者に関する総括報告書

アキシチニブ群とソラフェニブ群に 2：1 で無作為に割り付け，ECOG PS（0 または 1）により層別した。PFS を評価するために，試験期間中の腫瘍評価は，6 週間ごとに 2 回実施し，その後は 8 週間ごとに実施した。

本試験の一次治療に関する部分では，前治療を受けていない mRCC 患者（未治療患者）を対象として，アキシチニブの有効性および安全性をソラフェニブと比較検討した。本試験の二次治療に関する部分では，mRCC に対する一次治療（スニチニブ，サイトカインまたは両剤を含む全身療法）において腫瘍の進行が認められたアジア人の mRCC 患者を対象として，アキシチニブの有効性および安全性をソラフェニブと比較検討した。なお，本試験の二次治療に関する部分から得られた結果は別の報告書にまとめた。

予定被験者数：約 247 例

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本試験には，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 mRCC と診断され，ECOG PS が 0 または 1 である 18 歳以上の男女を組み入れた。本治験薬投与開始前 4 週間未満に大手術または 2 週間未満に放射線療法，全身療法によるネオアジュバント療法またはスクリーニング前 6 ヵ月未満にアジュバント療法（全身療法）を行った患者は除外した。

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬の詳細を Table 4-1 に示した。

Table 4-1. Study Drug Information

Study Drug	Lot Number	Dosage Material Number	Potency	Formulation
AG-013736 5 mg immediate release film coated tablet	08-064397 08-068612 08-068613	D0703783	1 mg	tablet
AG-013736 5 mg immediate release film coated tablet	08-064390 08-068664 08-068665 08-068666 09-074737 10-084305	D0703784	5 mg	tablet

AG-013736=axitinib

4.1.4.2. 用法および用量

本試験では，患者はアキシチニブ群とソラフェニブ群に 2：1 で無作為に割り付けられた。無作為割り付け後 7 日以内に治験薬の投与を開始した。アキシチニブの開始用量は，5 mg BID とし，食後に経口投与した。投与量の調節（増量または減量を含む）は，個々の患者の忍容性に基づき実施した。ソラフェニブの開始用量は，400 mg（2×200 mg 錠）BID とし，空腹時（食事の 1 時間以上前または食後 2 時間以降）に経口投与した。アキシチニブおよびソラフェニブともに，約 12 時間間隔で毎日ほぼ同じ時刻に継続投与した。なお，1 サイクルは 4 週間とした。

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 有効性の評価項目

ベースライン時の腫瘍評価では，脳，胸部，腹部，骨盤の CT または磁気共鳴画像（MRI）（胸部 X 線は不要），骨スキャンを実施した。その後の脳 CT または MRI は，治験担当医師が臨床的に必要と判断した場合に実施した。ベースライン時に腫瘍病変を標的病変と非標的病変に分類し，すべての患者を対象に RECIST v1.0 に従って抗腫瘍効果を評価した。

すべての患者に対して，脳以外のベースライン時と同じ部位を対象として CT または MRI を 6 週間ごとに 2 回実施し，その後は 8 週間ごとに実施した。ベースライン時の骨スキャンで転移性病変が認められた場合は，X 線，CT，MRI および（または）骨スキャンを併用して，病変の確定を行った。骨の画像評価は，CT/MRI の評価と同時点で実施した。その後の骨スキャンは治験担当医師が臨床的に必要と判断した場合のみ実施した。すべての画像は中央画像判定施設に送付した。

奏効（CR および PR）は，最初に認められてから 4 週間以上経過後，CT または MRI および骨スキャンで確定することとした（骨スキャンはベースライン時に骨病変が認められた場合のみ）。本試験の主要評価項目は独立効果判定委員会（IRC）判定による PFS 評価であるため，これらの腫瘍評価は，治験薬の投与の有無にかかわらず，腫瘍の進行または死亡まで，スケジュール通りに実施した。患者が次治療を開始する場合には，次治療開始までこれらの腫瘍評価を繰り返し実施した。腫瘍評価を行ったすべての X 線画像および骨スキャンは独立した放射線専門医による評価を行った。

認められた各病変の評価には，試験期間中，同一の評価方法および手法を用いた。画像に基づく評価と臨床的な評価の両方を実施した場合には，治療の抗腫瘍効果の評価は，画像に基づく評価を採用した。表在性病変の測定に臨床的な評価は用いなかった。陽電子放出断層撮影法（PET）または超音波による腫瘍評価は CT または MRI の代替としては認めなかった。

患者に胸腔穿刺または腹腔穿刺を要する十分な胸水または腹水の発現や悪化が認められた場合は，体液試料採取が臨床的に禁忌な場合を除き，貯溜体液が悪性かどうかを確認するために細胞学的検査用の体液試料を採取した。細胞学的所見で悪性細胞が陰性の場合（悪性細胞の存在が，“陰性”，“非定型”または“不確定”など，陽性ではない場合と定義）は，その後の新規または増大している貯溜体液の採取のみを腫瘍の PD の判定根拠には用いないこととした。細胞学的所見が陽性（“陽性”または“悪性”を含む）の場合を PD とした。

PRO の評価：

mRCC 患者の症状および健康に関連する生活の質（QOL）の測定には FKSI および EQ-5D を用いた。FKSI は 15 項目で構成され，aRCC に関連した症状を特異的に評価する下位尺度である FKSI-Disease Related Symptoms（FKSI-DRS）の 9 項目（活力喪失，疼痛，体重減少，骨痛，疲労，息切れ，咳嗽，発熱による消耗，血尿）が含まれる。EQ-5D の第 1 部は，5 項目（運動性，セルフケア，日常活動，疼痛または不快感，不安またはうつ状態）について患者の現在の健康状態を評価するものである。EQ-5D の第 2 部は，“想像できる範囲で最も良い健康状態”および“想像できる範囲で最も悪い健康状態”を評価項目とした EQ-VAS による患者の現在の健康状態の自己評価である。

4.1.5.2. 安全性の評価項目

有害事象，臨床検査値，心電図およびバイタルサインを安全性の評価項目とした。

4.1.6. 統計解析方法

4.1.6.1. 症例数の設定根拠

本試験の一次治療に関する検討部分は，未治療の mRCC 患者でアキシチニブがソラフェニブよりも優れていることを評価するためにデザインした。

ソラフェニブ群の PFS の中央値を約 5.5 ヵ月と見積もった。全体の有意水準 0.025（片側）でログランク検定を行う場合，0.90 の検出力を確保するためには，合計 148 件の PFS イベント（腫瘍の進行または死亡）が必要となる。これはアキシチニブ群に無作為割り付けされた未治療の mRCC 患者の PFS の中央値が 5.5 ヵ月から 9.8 ヵ月に延長（78%の改善）するという仮定に基づいて求めた。割付比を 2：1，登録期間を 16 ヵ月（最初の 6 ヵ月を 8 例/月，続く 12 ヵ月を 20 例/月，その後は 25 例/月），追跡調査期間を約 6 ヵ月，各投与群ともに 24 ヵ月時点での脱落率を 20%とすると，追跡調査期間終了までに 148 件の PFS イベントを観察するためには約 247 例の登録が必要であると見積もられた。中間および最終の有効性解析の名目有意水準は，O’Brien-Fleming の中止基準による Lan-DeMets 法を用いて決定した。最終解析は 148 例に PFS イベントが認められたのちに実施することとした。全体の第 1 種の過誤確率は名目上 2.5%で保持された。

上記の症例数で，副次評価項目である OS での差の評価を高い検出力をもって行うことも可能となった。未治療の mRCC 患者でのソラフェニブ群の OS の中央値を 17.3 ヵ月と見積もった。全体の有意水準 0.025（片側）でログランク検定を行う場合，0.80 の検出力を確保するためには，合計 178 件の死亡イベントが必要となる。これは，未治療の mRCC 患者でのアキシチニブ群の OS の中央値が 17 ヵ月から 27 ヵ月に延長（59%改善），追跡調査期間が約 37 ヵ月，脱落率が 0%という仮定に基づいている。PFS を評価するのに必要な症例数 247 例は，OS の中央値の比較で必要な 178 件の死亡イベントを観察するために十分な症例数であった。

4.1.6.2. 解析対象集団

本試験の解析対象集団は以下のように定義した。

- FAS：無作為割り付けされたすべての患者とし，実際に投与された治験薬にかかわらず，無作為割り付けで割り当てられた投与群に従った。この解析対象集団を有効性のすべての評価項目および患者背景の主要評価対象集団とした。

- 安全性解析集団：少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けたすべての患者とし，実際に投与された治験薬の投与群に従った。この解析対象集団を治験薬投与状況，服薬状況および安全性の主要評価対象集団とした。

4.1.6.3. 統計解析

<u>有効性</u>

主要評価項目である PFS および腫瘍の評価に関連するその他の解析（ORR および DR）は，IRC 判定による腫瘍縮小効果および腫瘍の進行の評価の結果に基づき行った。治験担当医師によるこれらの評価は，補助的な解析として実施した。

PFS は，無作為割り付けから客観的な腫瘍の進行または死亡（原因を問わない）のいずれかが最初に認められるまでの期間と定義した。主要解析では，FAS での各投与群の PFS を Kaplan-Meier 法を用いて評価し，層別ログランク検定（片側）で群間比較を行った。各投与群の PFS 中央値およびその CI を求めた。CI は両側 95%とし，正規近似法を用いて算出した。また，副次解析として，非層別ログランク検定を行い，Cox 比例ハザードモデルを用いてベースライン時の層別因子の PFS への潜在的影響を探索的に検討した。さらに，患者のベースライン時の特性（年齢，性別など）の潜在的影響を検討した。

OS は，無作為割り付け日から死亡日（原因を問わない）までの期間と定義した。OS は，FAS での各投与群の OS を Kaplan-Meier 法を用いて評価し，層別ログランク検定（片側）で群間比較を行った。各投与群の OS 中央値およびその CI を求めた。CI は両側 95%とし，正規近似法を用いて算出した。また，副次解析として，非層別ログランク検定を行い，Cox 比例ハザードモデルを用いてベースライン時の層別因子の OS への潜在的影響を探索的に検討した。HR の推定値および両側 95% CI を算出した。さらに，両投与群での層別因子またはベースライン特性に対して，OS 中央値およびその両側 95% CI を求めた。

ORR は，すべての無作為割り付けした患者のうち，RECIST v1.0 に基づいて確定 CR または確定 PR がみられた患者の割合と定義した。ORR は，非層別解析では片側 Pearson カイ二乗検定，層別解析では CMH 検定により，両投与群の ORR を比較した。非層別解析では，各投与群の割合および両投与群の割合の差の点推定値を，両側 95% CI とともに算出した。層別解析では，相対リスク比の推定量を用いて評価項目に対する治療効果を対比させた。点推定値および両側 95% CI は正規近似法を用いて算出した。

DR は，客観的腫瘍効果（CR または PR）が最初に認められてから，客観的な腫瘍の進行または死亡（原因を問わない）のいずれかが最初に認められるまでの期間として定義した。Kaplan-Meier 法により DR 曲線の推定値を提示した。この方法により，各投与群のイベント発現までの期間の中央値およびその CI を求めた。CI は両側 95%とし，正規近似法を用いて算出した。

主要および副次評価項目に対するベースライン特性（例えば，年齢，性別）の潜在的影響を評価した。MSKCC リスク分類は，4 つのリスク因子［乳酸脱水素酵素高値（ULN の 1.5 倍超），血清ヘモグロビン低値（LLN 未満），補正血清カルシウム高値（10 mg/dL 超），腎摘除歴なし］を用いて分類した。なお，本試験の組み入れ基準として，ECOG PS のスコアを 0 または 1 と規定しており，これは Karnofsky スコアの 80%以上に相当するため，Karnofsky パフォーマンス・ステータス（80%未満）はリスク因子に含めなかった。リスク群は，Favorable リスク群（基準を満たすリスク因子数：0），Intermediate リスク群（リスク因子数：1 または 2），Poor リスク群（リスク因子数：3 以上）に分類した。解析においてリスク群を併合する必要がある場合は，Intermediate と Poor リスク群を併合した。

主要および副次評価項目に対する ECOG PS（0 対 1）の潜在的影響を評価した。

FKSI は，項目の 50%超が回答されている場合に，比例配分した下位尺度のスコアを算出した（比例配分した下位尺度のスコア＝各項目のスコアの合計×下位尺度の項目数÷回答された項目数）。EQ-5D スコアは，5 項目のいずれかに対して未回答の場合は，補完は行わず欠測と扱い解析に使用しなかった。FKSI および EQ-5D で 1 項目に 2 つ回答されている場合は，より重度の回答を解析に用いた。各評価時点での FKSI，FKSI-DRS およびこれらのベースラインからの変化量の要約統計量を両投与群で算出した。FKSI の 15 項目の合計スコア（FKSI-15）および FKSI-DRS は，スコアとベースラインからの変化量の平均値および 95% CI，中央値を算出した。投与群間の比較は反復測定混合効果モデルを用いて行った。モデルに組み入れる変数は，ベースライン共変量とともに，投与群，時間，投与群×時間とした。臨床的に意味のある改善を示していると考えられるうちで最も小さな差（MID）を，FKSI-15 では 3～5 ポイント，FKSI-DRS では 2～3 ポイントと仮定した。EQ-5D は, EQ-5D Index（5 項目のそれぞれの回答を組み合わせて 1 つ水準を割り当て，単一の要約インデックスまたは健康効用値に変換することによって得られる）および EQ-VAS［0（想像できる範囲で最も悪い健康状態）～100（想像できる範囲で最も良い健康状態）の範囲］により評価した。EQ-5D Index のスコアの取りうる範囲は-0.594～1 であった。各評価時点で, ベースラインからの平均変化量とともに EQ-5D Index および EQ-VAS のスコアの要約統計量（症例数，SD，95% CI）を示した。EQ-5D および EQ-VAS の解析は，FKSI-DRS と同様の方法（反復測定混合効果モデルに基づく投与群間の比較）で実施した。

安全性

有害事象は MedDRA v15.0 を用いて器官別大分類および基本語ごとに示した。有害事象の重症度は NCI CTCAE v3.0 に従い治験担当医師が評価した。血液学的検査，生化学的検査，尿検査は，各来院時の検査値およびベースラインからの変化量を記述統計量として示した。

4.2. 試験結果

4.2.1. 被験者の内訳および特性

合計 288 例の未治療の mRCC 患者が 2 : 1 の比でアキシチニブ群（192 例）とソラフェニブ群（96 例）に無作為割り付けされた。

アキシチニブ群の 192 例全例が FAS に含まれ，安全性解析対象集団には 189 例（98.4%）が含まれた。投与中止例は 125 例（65.1%）であり，投与中止の主な理由は，腫瘍の進行または再発が 73 例（38.0%），死亡が 19 例（9.9%）であった。治験中止例は 86 例（44.8%）であり，治験中止の主な理由は，死亡が 77 例（40.1%），有害事象以外の理由による患者の投与継続拒否が 7 例（3.6%）であった。

ソラフェニブ群の 96 例全例が FAS および安全性解析対象集団に含まれた。投与中止例は 69 例（71.9%）であり，投与中止の主な理由は，腫瘍の進行または再発が 47 例（49.0%），死亡が 7 例（7.3%）であった。治験中止例は 40 例（41.7%）であり，治験中止の主な理由は，死亡が 36 例（37.5%），追跡不能および有害事象以外の理由による患者の投与継続拒否が各 2 例（2.1%）であった。

人口統計学的特性および他のベースライン特性を Table 4-2 に示した。人口統計学的特性およびベースライン特性は投与群間で同様であり，ベースライン特性に大きな不均衡はなかった。

Table 4-2. Demographic and Other Baseline Characteristics (Full Analysis Set)

		Axitinib N=192	Sorafenib N=96
Sex; n (%)	Male	134 (69.8)	74 (77.1)
	Female	58 (30.2)	22 (22.9)
Age (years)	Mean (St Dev)	58.0 (10.2)	56.0 (10.9)
	Median	58	58
	Minimum, maximum	23, 83	20, 77
Age (years); n (%)	<65	142 (74.0)	77 (80.2)
	≥65	50 (26.0)	19 (19.8)
Race; n (%)	White	136 (70.8)	66 (68.8)
	Black	1 (0.5)	0
	Asian	48 (25.0)	24 (25.0)
	Indian subcontinent Asian	21 (10.9)	13 (13.5)
	Southeast Asian	9 (4.7)	2 (2.1)
	Chinese	18 (9.4)	9 (9.4)
	Other	7 (3.6)	6 (6.3)
	Hispanic	5 (2.6)	4 (4.2)
	Latin	0	1 (1.0)
	Mexican	2 (1.0)	1 (1.0)
Weight (kg)	Mean (St Dev)	77.2 (16.5)	74.3 (16.4)
	Median	76.4	71.6
	Minimum, maximum	42.6, 132.2	40.0, 125.0
Height (cm)	Mean (St Dev)	168.6 (9.6)	168.8 (10.4)
	Median	169.0	171.0
	Minimum, maximum	139.0, 192.0	145.0, 187.0
ECOG PS [a], n (%)	0	114 (59.4)	53 (55.2)
	1	78 (40.6)	43 (44.8)
	>1	0	0
Surgery procedure for nephrectomy	None	28 (14.6)	10 (10.4)
	Unresected	1 (0.5)	0
	Resected	154 (80.2)	82 (85.4)
	Partially resected	9 (4.7)	4 (4.2)
	Not found	0	1 (1.0)
Geographic region; n (%)	North America	27 (14.1)	12 (12.5)
	Europe	94 (49.0)	52 (54.2)
	Asia	48 (25.0)	24 (25.0)
	Other[b]	23 (12.0)	8 (8.3)
MSKCC risk group[c]; n (%)	Favorable	94 (49.0)	53 (55.2)
	Intermediate	84 (43.8)	40 (41.7)
	Poor	7 (3.6)	2 (2.1)
	NA	7 (3.6)	1 (1.0)

%=(n/N) ×100.
Data cutoff date: 27 July 2012.
Abbreviations: ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; N=number of patients; MSKCC=Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; N=number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria; St Dev=standard deviation
a ECOG PS was taken from case report forms and was the last measure obtained on or before the randomization date.
b Other included Chile (N=30) and South Africa (N=1).
c MSKCC risk groups were classified using the following 4 risk factors: high lactate dehydrogenase (>1.5 x upper limit of normal, low serum hemoglobin (less than lower limit of normal), high corrected serum calcium (>10 mg/dL), and absence of prior nephrectomy.

4.2.2. 有効性の結果

主要評価項目： PFS（IRC 判定）

PFS（IRC 判定）の要約を Table 4-3 に，PFS（IRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線を Figure 4-1 に示した。

アキシチニブ群では，PFS イベントは 111 例（57.8%）に認められ，PFS 中央値は 10.1 ヵ月（95% CI：7.2～12.1 ヵ月）であった。ソラフェニブ群では，PFS イベントは 60 例（62.5%）に認められ，PFS 中央値は 6.5 ヵ月（95% CI：4.7～8.3 ヵ月）であった。層別 HR は 0.767（95% CI：0.559～1.053）であり，p 値（片側）は 0.0377 であった。

アキシチニブ群の ECOG PS＝0 の患者では，PFS イベントは 58 例（52.7%）に認められ，PFS 中央値は 13.7 ヵ月（95% CI：10.1～19.4 ヵ月）であった。ソラフェニブ群の ECOG PS＝0 の患者では，PFS イベントは 33 例（60.0%）に認められ，PFS 中央値は 6.6 ヵ月（95% CI：4.7～9.9 ヵ月）であった。ECOG PS＝0 の患者集団では，非層別 HR は 0.644（95% CI：0.419～0.991）であり，p 値（片側）は 0.0220 であった。

アキシチニブ群の ECOG PS＝1 の患者では，PFS イベントは 53 例（64.6%）に認められ，PFS 中央値は 6.5 ヵ月（95% CI：3.7～8.4 ヵ月）であった。ソラフェニブ群の ECOG PS＝1 の患者では，PFS イベントは 27 例（65.9%）に認められ，PFS 中央値は 6.4 ヵ月（95% CI：4.4～11.1 ヵ月）であった。ECOG PS＝1 の患者集団では，非層別 HR は 0.931（95% CI：0.585～1.482）であり，p 値（片側）は 0.3801 であった。

Table 4-3. Summary of Progression-Free Survival by Treatment and Stratification Factor; IRC Assessment; Stratified Analysis (Full Analysis Set)

Page 1 of 3

Progression-Free Survival Parameter	**Axitinib N=192**	**Sorafenib N=96**
Overall stratified analysis (n)	192	96
Patient observed to have progressed or died due to any cause while on study[a]; n (%)	111 (57.8)	60 (62.5)
Type of event; n (%)		
Objective progression	98 (88.3)	54 (90.0)
Increase in existing lesions (target or non target)	44 (44.9)	30 (55.6)
New lesion	26 (26.5)	11 (20.4)
Increase and a new lesion	16 (16.3)	10 (18.5)
Other	12 (12.2)	3 (5.6)
Death without objective progression	13 (11.7)	6 (10.0)
Patient did not progress or die due to any cause while on study[a]; n (%)	81 (42.2)	36 (37.5)
Reason for censorship; n (%)		
No baseline or on-study assessments	9 (11.1)	4 (11.1)
Alive, on-study, and progression free at the time of the analysis	56 (69.1)	25 (69.4)
At least 1 on-study disease assessment and discontinued treatment prior to documented PD on study	16 (19.8)	3 (8.3)
PD or death occurred `after ≥2 consecutive, missed assessments	0	3 (8.3)
PD occurred after given new anti-tumor treatment	0	1 (2.8)
Withdrew consent for follow-up	0	0
Lost to follow-up	0	0
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)		
Quartiles (95% CI)[b]		
25%	4.5 (2.8, 5.3)	3.0 (1.6, 4.6)
50%	10.1 (7.2, 12.1)	6.5 (4.7, 8.3)
75%	21.4 (17.6, NE)	15.8 (9.9, NE)
Axitinib vs sorafenib		
Hazard ratio[c]	0.767	
95% CI of hazard ratio	0.559, 1.053	
p-value[d]	0.0377	

%=(n/N) × 100.
Data cutoff date: 27 July 2012.
Abbreviations: CI=confidence interval; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IRC=Independent Review Committee; N=number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria; NE=not estimable; PD=progressive disease; vs=versus

a On study included treatment plus 28-day follow-up period.

b Based on the Brookmeyer and Crowley method.

c Assuming proportional hazards, a hazard ratio <1 indicated a reduction in hazard rate in favor of axitinib; a hazard ratio >1 indicated a reduction in favor of sorafenib. Hazard ratio was adjusted for same stratification factors as log-rank test.

d For the overall stratified analysis, the p-value was from a 1-sided log-rank test of treatment stratified by ECOG PS.

Table 4-3. Summary of Progression-Free Survival by Treatment and Stratification Factor; IRC Assessment; Stratified Analysis (Full Analysis Set)

Page 2 of 3

Progression-Free Survival Parameter	**Axitinib N=192**	**Sorafenib N=96**
Stratification category: ECOG=0 (n)	110	55
Patient observed to have progressed or died due to any cause while on study[a]; n (%)	58 (52.7)	33 (60.0)
Type of event; n (%)		
Objective progression	54 (93.1)	30 (90.9)
Increase in existing lesions (target or non target)	25 (46.3)	16 (53.3)
New lesion	12 (22.2)	8 (26.7)
Increase and a new lesion	9 (16.7)	4 (13.3)
Other	8 (14.8)	2 (6.7)
Death without objective progression	4 (6.9)	3 (9.1)
Patient did not progress or die due to any cause while on study[a]; n (%)	52 (47.3)	22 (40.0)
Reason for censorship; n (%)		
No baseline or on-study assessments	3 (5.8)	2 (9.1)
Alive, on study, and progression free at the time of the analysis	41 (78.8)	15 (68.2)
At least 1 on-study disease assessment and discontinued treatment prior to documented PD on study	8 (15.4)	1 (4.5)
PD or death occurred after ≥2 consecutive, missed assessments	0	3 (13.6)
PD occurred after given new anti-tumor treatment	0	1 (4.5)
Withdrew consent for follow-up	0	0
Lost to follow-up	0	0
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)		
Quartiles (95% CI)[b]		
25%	6.3 (4.7, 8.3)	3.6 (2.8, 4.7)
50%	13.7 (10.1, 19.4)	6.6 (4.7, 9.9)
75%	21.4 (19.4, NE)	NE (9.7, NE)
Axitinib vs sorafenib		
Hazard ratio[c]	0.644	
95% CI of hazard ratio	0.419, 0.991	
p-value[d]	0.0220	

%=(n/N) × 100.
Data cutoff date: 27 July 2012.
Abbreviations: CI=confidence interval; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; IRC=Independent Review Committee; N=number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria; NE=not estimable; PD=progressive disease; vs=versus

a On study included treatment plus 28-day follow-up period.
b Based on the Brookmeyer and Crowley method.
c Assuming proportional hazards, a hazard ratio <1 indicated a reduction in hazard rate in favor of axitinib; a hazard ratio >1 indicated a reduction in favor of sorafenib.
d P-value was from a 1-sided unstratified log-rank test.

Table 4-3. Summary of Progression-Free Survival by Treatment and Stratification Factor; IRC Assessment; Stratified Analysis (Full Analysis Set)

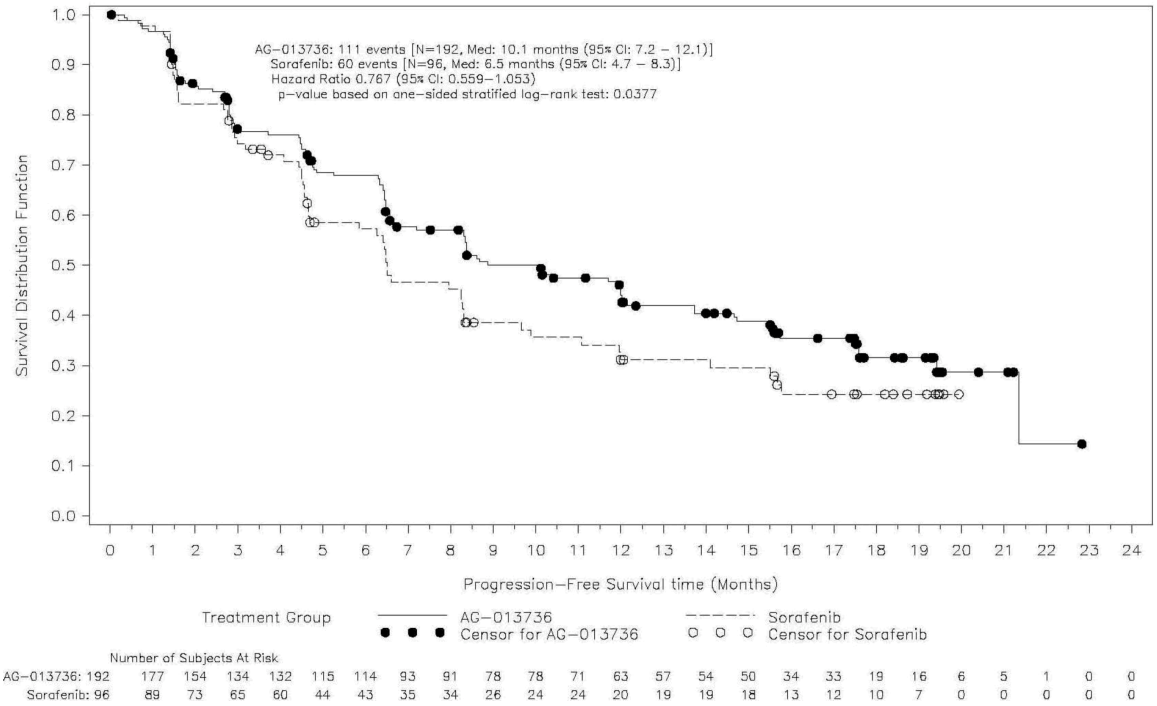
Page 3 of 3

Progression-Free Survival Parameter	**Axitinib N=192**	**Sorafenib N=96**
Stratification category: ECOG=1 (n)	82	41
Patient observed to have progressed or died due to any cause while on study[a]; n (%)	53 (64.6)	27 (65.9)
Type of event; n (%)		
Objective progression	44 (83.0)	24 (88.9)
Increase in existing lesions (target or non target)	19 (43.2)	14 (58.3)
New lesion	14 (31.8)	3 (12.5)
Increase and a new lesion	7 (15.9)	6 (25.0)
Other	4 (9.1)	1 (4.2)
Death without objective progression	9 (17.0)	3 (11.1)
Patient did not progress or die due to any cause while on study[a]; n (%)	29 (35.4)	14 (34.1)
Reason for censorship; n (%)		
No baseline or on-study assessments	6 (20.7)	2 (14.3)
Alive, on study, and progression free at the time of the analysis	15 (51.7)	10 (71.4)
At least 1 on-study disease assessment and discontinued treatment prior to documented PD on study	8 (27.6)	2 (14.3)
PD or death occurred after ≥2 consecutive, missed assessments	0	0
PD occurred after given new anti-tumor treatment	0	0
Withdrew consent for follow-up	0	0
Lost to follow-up	0	0
Kaplan-Meier estimates of time to event (months)		
Quartiles (95% CI)[b]		
25%	2.1 (1.5, 2.9)	1.6 (1.4, 4.7)
50%	6.5 (3.7, 8.4)	6.4 (4.4, 11.1)
75%	15.6 (8.9, NE)	14.1 (8.0, NE)
Axitinib vs sorafenib		
Hazard ratio[c]	0.931	
95% CI of hazard ratio	0.585, 1.482	
p-value[d]	0.3801	

%=(n/N) × 100.
Data cutoff date: 27 July 2012.
Abbreviations: CI=confidence interval; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; IRC=Independent Review Committee; N=number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria; NE=not estimable; PD=progressive disease; vs=versus

a On study included treatment plus 28-day follow-up period.
b Based on the Brookmeyer and Crowley method.
c Assuming proportional hazards, a hazard ratio <1 indicated a reduction in hazard rate in favor of axitinib; a hazard ratio >1 indicated a reduction in favor of sorafenib.
d P-value was from a 1-sided unstratified log-rank test.

Figure 4-1. Kaplan-Meier Curves of Progression-Free Survival by Treatment; IRC Assessment (Full Analysis Set)



Hazard ratio was from the overall stratified analysis stratified by ECOG PS. Assuming proportional hazards, a hazard ratio <1 indicated a reduction in hazard rate in favor of axitinib; a hazard ratio >1 indicated a reduction in favor of sorafenib. P-value for the overall stratified analysis was from a 1-sided log-rank test. Log-rank test and hazard ratio were stratified by ECOG PS.
Data cutoff date: 27 July 2012.
Abbreviations: AG-013736= axitinib; CI=confidence interval; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IRC=Independent Review Committee; Med=median; N=number of patients.

副次評価項目

OS：データカットオフ（2012 年 7 月 27 日）時点では，OS イベントが認められた患者は約 40%のみであり十分なデータ量ではなかった。データカットオフ時点で推定された 12 ヵ月生存率は，アキシチニブ群で 72.0%（95% CI：65.0%～77.9%），ソラフェニブ群で 73.5%（95% CI：63.4%～81.2%）であった。層別 HR は 1.136（95% CI：0.765～1.687），p 値（片側）は 0.7370 であり，ソラフェニブを支持する結果となった。

ORR：全集団の層別解析に基づく IRC 判定による確定奏効（CR＋PR）は，アキシチニブ群の 62 例（32.3%）（95% CI：25.7%～39.4%），ソラフェニブ群の 14 例（14.6%）（95% CI：8.2%～23.3%）に認められた。層別リスク比（アキシチニブ対ソラフェニブ）は 2.214（95% CI：1.306～3.753）であり，p 値（片側）は 0.0006 であった。治験担当医師判定による ORR の結果は IRC 判定による結果と類似していた。

DR : 全集団の IRC 判定による DR の中央値は，アキシチニブ群で 14.7 ヵ月（95% CI : 11.0 ヵ月～推定不能），ソラフェニブ群で 14.3 ヵ月（95% CI : 11.3 ヵ月～推定不能）であった。ただし，大多数の患者はまだ治療に対して効果を示していたため，これらの CI は推定不能となった。

PRO の結果

- FKSI-15 : アキシチニブ群の 183 例中 176 例（96.2%），ソラフェニブ群の 95 例中 93 例（97.9%）がベースライン時の FKSI-15 の全項目に回答した。その後のすべてのサイクルで，FKSI-15 の全項目への回答があったのは両投与群で 95%以上であった。両投与群での評価対象例は経時的に減少し，アキシチニブ群と比べてソラフェニブ群ではより多く減少した。ベースライン時の FKSI-15 スコアの平均値は両投与群で同様であり（アキシチニブ群 43.869，ソラフェニブ群 43.865），試験期間を通して維持された。投与終了時点（多くの患者は腫瘍の進行により投与を終了）および追跡調査 28 日目では，両投与群ともに FKSI-15 スコアの平均値の悪化が認められた。すべてのサイクルで，両投与群での FKSI-15 の差は，いずれの評価時点でも 5 ポイント（MID）以下であった。

- FKSI-DRS : アキシチニブ群の 183 例中 182 例（99.5%），ソラフェニブ群の 95 例全例（100%）がベースライン時の FKSI-DRS の全項目に回答した。すべての結果は FKSI-15 の結果と同様であった。ベースライン時の FKSI-DRS の平均値は両投与群で同程度であり，試験期間を通して維持されたが，評価対象例はアキシチニブ群に比べソラフェニブ群の方が少なかった。投与終了時点（多くの患者は腫瘍の進行により投与を終了）および追跡調査 28 日目では，両投与群ともに FKSI-DRS スコアの悪化が認められた。FKSI-DRS の評価において両投与群の結果に変化はなく，患者に腫瘍の進行がみられるまで FKSI-DRS スコアの悪化は認められなかった。両投与群での FKSI-DRS の差は，いずれの評価時点でも 3 ポイント（MID）以下であった。

- FKSI-15 と FKSI-DRS の複合評価項目である悪化までの期間に統計的有意差は認められなかった。

- EQ-5D : アキシチニブ群の 183 例全例（100%），ソラフェニブ群の 95 例中 94 例（98.9%）がベースライン時の EQ-5D の全項目に回答した。反復測定混合効果モデルを用いたアキシチニブ群とソラフェニブ群の全体的な比較では統計的有意差は認められなかった。第 1 部の項目（運動性，セルフケア，日常活動，疼痛または不快感，不安またはうつ状態）に問題がなかった患者の割合は，両投与群で同程度であった。

- EQ-5D VAS : アキシチニブ群の 183 例中 182 例（99.5%）およびソラフェニブ群の 95 例中 94 例（98.9%）がベースライン時の EQ-5D VAS に回答した。反復測定混合効果モデルを用いたアキシチニブ群とソラフェニブ群の全体的な比較では統計学的有意差は認められなかった。

4.2.3. 安全性の結果

有害事象の要約を Table 4-4 に示した。有害事象は，アキシチニブ群の 184 例（97.4%），ソラフェニブ群の 95 例（99.0%）に発現し，両投与群で同程度であった。治験薬と関連がある有害事象は，アキシチニブ群で 168 例（88.9%），ソラフェニブ群で 91 例（94.8%）に発現した。

因果関係を問わないグレード 3 または 4 の有害事象は，アキシチニブ群の 126 例（66.7%），ソラフェニブ群の 59 例（61.5%）に発現し，両投与群で同程度であった。治験薬と関連があるグレード 3 または 4 の有害事象は，アキシチニブ群の 99 例（52.4%），ソラフェニブ群の 42 例（43.8%）に発現し，ソラフェニブ群に比べてアキシチニブ群でわずかに高かった。

因果関係を問わないグレード 5 の有害事象は，アキシチニブ群の 35 例（18.5%），ソラフェニブ群の 9 例（9.4%）に発現した。このうち，治験薬と関連があるグレード 5 の有害事象は，アキシチニブ群の 1 例（0.5%）に認められ，ソラフェニブ群では認められなかった。

Table 4-4. Overall Summary of Adverse Events by Treatment (All Causality and Treatment Related); Safety Analysis Set

Adverse Event Parameter	Axitinib n (%)	Sorafenib n (%)
All Causality		
Patients evaluable for AEs	189	96
No. of AEs	1897	797
Patients with AEs	184 (97.4)	95 (99.0)
Patients with serious AEs	64 (33.9)	24 (25.0)
Patients with Grade 3 or 4 AEs	126 (66.7)	59 (61.5)
Patients with Grade 5 AEs	35 (18.5)	9 (9.4)
Patients discontinued treatment due to AEs	28 (14.8)	13 (13.5)
Patients with dose reduced due to AEs	71 (37.6)	15 (15.6)
Patients temporarily discontinued due to AEs	92 (48.7)	45 (46.9)
Treatment Related		
Patients evaluable for AEs	189	96
No. of AEs	1199	526
Patients with AEs	168 (88.9)	91 (94.8)
Patients with serious AEs	10 (5.3)	7 (7.3)
Patients with Grade 3 or 4 AEs	99 (52.4)	42 (43.8)
Patients with Grade 5 AEs	1 (0.5)	0
Patients discontinued treatment due to AEs	5 (2.6)	2 (2.1)
Patients with dose reduced due to AEs	70 (37.0)	14 (14.6)
Patients temporarily discontinued due to AEs	81 (42.9)	37 (38.5)

%=(n/N) × 100.
CTCAE Grade version 3.0.
Includes data up to 28 days after the last dose of study drug.
Except for the number of AEs, patients were counted only once per treatment in each row.
Data cutoff date: 27 July 2012.
Abbreviations: AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; n=number of patients meeting prespecified criteria; No.=number.

4.2.3.1. 有害事象

5%以上に発現した治験薬との因果関係を問わない有害事象の要約を Table 4-5 に示した。

アキシチニブ群で発現頻度の高かった有害事象は，下痢［94 例（49.7%）］および高血圧［92 例（48.7%）］であり，ソラフェニブ群では，それぞれ 38 例（39.6%）および 28 例（29.2%）に発現した。

ソラフェニブ群に比べアキシチニブ群で多く発現した有害事象（発現頻度の差が 10%以上）は，下痢，高血圧，体重減少，発声障害，甲状腺機能低下症および上腹部痛であった。アキシチニブ群に比べソラフェニブ群で多く発現した有害事象（発現頻度の差が 10%以上）は，手掌・足底発赤知覚不全症候群，発疹，脱毛症および紅斑であった。

Table 4-5. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Experienced by ≥5% of Patients by Preferred Term (All Causality); Safety Analysis Set

Preferred Term	Axitinib N=189	Sorafenib N=96
	n (%)	n (%)
下痢	94 (49.7)	38 (39.6)
高血圧	92 (48.7)	28 (29.2)
体重減少	69 (36.5)	23 (24.0)
疲労	62 (32.8)	25 (26.0)
食欲減退	54 (28.6)	18 (18.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	50 (26.5)	37 (38.5)
発声障害	44 (23.3)	10 (10.4)
無力症	39 (20.6)	15 (15.6)
甲状腺機能低下症	39 (20.6)	7 (7.3)
悪心	37 (19.6)	14 (14.6)
嘔吐	35 (18.5)	10 (10.4)
上腹部痛	31 (16.4)	6 (6.3)
咳嗽	31 (16.4)	16 (16.7)
口内炎	30 (15.9)	6 (6.3)
背部痛	28 (14.8)	12 (12.5)
頭痛	25 (13.2)	6 (6.3)
呼吸困難	22 (11.6)	8 (8.3)
蛋白尿	22 (11.6)	12 (12.5)
疾患進行	21 (11.1)	7 (7.3)
粘膜の炎症	21 (11.1)	8 (8.3)
四肢痛	21 (11.1)	6 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (10.6)	7 (7.3)
便秘	20 (10.6)	13 (13.5)
関節痛	19 (10.1)	9 (9.4)
発疹	18 (9.5)	19 (19.8)
上気道感染	17 (9.0)	1 (1.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	16 (8.5)	2 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (7.9)	7 (7.3)
腹痛	14 (7.4)	11 (11.5)
口腔咽頭痛	14 (7.4)	5 (5.2)
浮動性めまい	13 (6.9)	2 (2.1)
血中クレアチニン増加	12 (6.3)	5 (5.2)
消化不良	12 (6.3)	2 (2.1)
低血圧	12 (6.3)	3 (3.1)
口内乾燥	11 (5.8)	1 (1.0)
筋骨格痛	11 (5.8)	3 (3.1)
尿路感染	11 (5.8)	2 (2.1)
腹部膨満	10 (5.3)	2 (2.1)

Table 4-5. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Experienced by ≥5% of Patients by Preferred Term (All Causality); Safety Analysis Set

Preferred Term	Axitinib N=189	Sorafenib N=96
	n (%)	n (%)
アミラーゼ増加	10 (5.3)	1 (1.0)
不安	10 (5.3)	0
不眠症	9 (4.8)	5 (5.2)
胸痛	9 (4.8)	6 (6.3)
末梢性浮腫	9 (4.8)	6 (6.3)
貧血	9 (4.8)	7 (7.3)
脱毛症	8 (4.2)	18 (18.8)
発熱	8 (4.2)	5 (5.2)
そう痒症	7 (3.7)	8 (8.3)
胸水	6 (3.2)	9 (9.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (2.6)	6 (6.3)
紅斑	5 (2.6)	18 (18.8)
鼻出血	5 (2.6)	5 (5.2)
高血糖	4 (2.1)	5 (5.2)
皮膚剥脱	3 (1.6)	6 (6.3)

%=(n/N) × 100.
MedDRA (v15.0) coding dictionary applied. MedDRA-J (v21.0) coding dictionary applied.
Data cutoff date: 27 July 2012.
Abbreviations: MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; v=version; N=number of patients; n=number of patients meeting prespecified criteria.

ソラフェニブ群に比べアキシチニブ群で多く発現した治験薬と関連がある有害事象（発現頻度の差が 10%以上）は，高血圧，下痢，発声障害，甲状腺機能低下症および嘔吐であった。アキシチニブ群に比べソラフェニブ群で多く発現した有害事象（発現頻度の差が 10%以上）は，手掌・足底発赤知覚不全症候群，発疹，脱毛症および紅斑であった。

4.2.3.2. 死亡[a]

死亡は，アキシチニブ群の 78 例（41.3%），ソラフェニブ群の 36 例（37.5%）に認められた。このうち，治験薬最終投与後 28 日までの死亡は，アキシチニブ群の 34 例（18.0%），ソラフェニブ群の 9 例（9.4%）であった。治験薬最終投与後 28 日までの治験薬と関連がある死亡は，アキシチニブ群の 1 例（心停止）のみであった。

4.2.3.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は，アキシチニブ群の 64 例（33.9%），ソラフェニブ群の 24 例（25.0%）に発現した。このうち，治験薬と関連がある重篤な有害事象は，アキシチニブ群の 10 例（5.3%），ソラフェニブ群の 7 例（7.3%）に発現した。

[a] 総括報告書本文 12.3.1.1 項より補足

4.2.3.4. 有害事象による投与中止

有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は，アキシチニブ群で 28 例（14.8%），ソラフェニブ群で 13 例（13.5%）と両投与群で同程度であった。治験薬と関連がある有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は，アキシチニブ群で 5 例（2.6%），ソラフェニブ群で 2 例（2.1%）と両投与群で同程度であった。

4.2.3.5. 臨床検査値

グレード 3 または 4 の血液学的検査値異常の発現頻度は，アキシチニブ群とソラフェニブ群で同程度であった。

グレード 3 または 4 の生化学的検査値異常の発現頻度は，ソラフェニブ群に比べアキシチニブ群で高かった。グレード 4 の生化学的検査値異常のうち，リパーゼ増加［アキシチニブ群 2 例（1.1%），ソラフェニブ群 4 例（4.4%），以降同順］の発現頻度は，ソラフェニブ群に比べアキシチニブ群で低かった。グレード 3 の生化学的検査値異常のうち，高血糖［6 例（3.3%），6 例（6.7%）］，低リン酸血症［6 例（3.3%），28 例（31.5%）］およびリパーゼ増加［12 例（6.6%），11 例（12.2%）］の発現頻度は，ソラフェニブ群に比べアキシチニブ群で低かった。

投与前に甲状腺刺激ホルモンが 5 UIU/mL 未満であった患者のうち，アキシチニブ群の 146 例中 70 例（44.3%），ソラフェニブ群の 77 例中 6 例（7.1%）で甲状腺刺激ホルモンが 10 UIU/mL 以上に増加した。

4.3. 結論

<u>有効性</u>

主要評価項目：PFS（IRC 判定）

未治療の mRCC 患者を対象とした一次治療の評価での腫瘍の進行または死亡のリスクは，ソラフェニブ群に比べてアキシチニブ群で 23.3%減少したが［HR=0.767，95% CI：0.559～1.053，p=0.0377（片側）］，主要目的は達成されなかった。

ECOG PS=0 の患者集団での腫瘍の進行または死亡のリスクは，ソラフェニブ群に比べてアキシチニブ群で 35.6%減少した（HR=0.644，95% CI：0.419～0.991，p=0.0220）。

ECOG PS=1 の患者集団での腫瘍の進行または死亡のリスクは，ソラフェニブ群に比べてアキシチニブ群で 6.9%減少した（HR=0.931，95% CI：0.585～1.482，p=0.3801）。

副次評価項目：

PFS のデータカットオフ時点で死亡イベントが認められた患者は約 40%のみであり，OS の評価には十分なデータ量ではなかった。データカットオフ時点で推定された 12 ヵ月生存率は，アキシチニブ群で 72.0%（95% CI：65.0%～77.9%），ソラフェニブ群で 73.5%（95% CI：63.4%～81.2%）であった。HR は 1.136（95% CI：0.765～1.687）であり，p 値（片側）は 0.7370 であった。

ORR は，アキシチニブ群で 32.3%，ソラフェニブ群で 14.6%，リスク比（アキシチニブ対ソラフェニブ）は 2.214（95% CI : 1.306～3.753），p 値（片側）は 0.0006 であり，アキシチニブがソラフェニブよりも優れていることが示された。

DR の中央値は，アキシチニブ群で 14.7 ヵ月，ソラフェニブ群で 14.3 ヵ月であり，両投与群で同程度であった。

安全性

本試験でのアキシチニブの安全性プロファイルは，治療歴のある進行 RCC 患者を対象とした第 3 相試験（A4061032 試験）の結果と同様であった。全般的に，有害事象は用量調節，一時的な投与中断または対症療法により回復可能なものであり，臨床的にコントロール可能であった。治験薬と関連がある有害事象および重篤な有害事象を発現した患者の割合は，アキシチニブ群とソラフェニブ群で同程度であった。治験薬と関連があるグレード 3 または 4 の有害事象を発現した患者の割合は，ソラフェニブ群に比べてアキシチニブ群でわずかに高かった（アキシチニブ群 52.4%，ソラフェニブ群 43.8%）。治験薬と関連がある有害事象により投与中止に至った患者の割合は，投与群間で同程度であった（アキシチニブ群 2.6%，ソラフェニブ群 2.1%）。

ソラフェニブ群に比べアキシチニブ群で多く発現した治験薬と関連がある有害事象（発現頻度の差が 10%以上）は，高血圧，下痢，発声障害，甲状腺機能低下症および嘔吐であった。アキシチニブ群に比べソラフェニブ群で多く発現した有害事象（発現頻度の差が 10%以上）は，手掌・足底発赤知覚不全症候群，発疹，脱毛症および紅斑であった。

グレード 3 または 4 の血液学的検査値異常を発現した患者の割合は，アキシチニブ群とソラフェニブ群で同程度であった。

投与前の甲状腺刺激ホルモンが 5 UIU/mL 未満であった患者のうち，アキシチニブ群の 146 例中 70 例（44.3%），ソラフェニブ群の 77 例中 6 例（7.1%）で甲状腺刺激ホルモンが 10 UIU/mL 以上に増加した。

PRO

PRO の平均スコアから，ソラフェニブ群に比べアキシチニブ群で QOL および機能性（症状の影響）が長期間維持されたことが示された。投与終了時点（多くの患者は腫瘍の進行により投与を終了）では，FKSI スコアの悪化が認められた。全般的に，FKSI-15 と FKSI-DRS のスコアに両投与群間で経時的な差は認められず，複合評価項目である悪化までの期間に統計的有意差は認められなかった。

4.4. 試験結果（総括報告書補遺）

4.4.1. 有効性の結果

OS：

全集団では，両投与群で差は認められず［層別 HR=0.995，95% CI：0.731～1.356，p=0.4883（片側）］，OS の中央値はアキシチニブ群で 21.7 ヵ月（95% CI：18.0～31.7 ヵ月），ソラフェニブ群で 23.3 ヵ月（95% CI：18.1～33.2 ヵ月）であった。

ECOG PS=0 の患者では，非層別 HR は 0.811（95% CI：0.522～1.259）であり，p 値（片側）は 0.1748 であった。OS の中央値はアキシチニブ群で 41.2 ヵ月（95% CI：29.2 ヵ月～推定不能），ソラフェニブ群で 31.9 ヵ月（95% CI：18.1 ヵ月～推定不能）であった。

ECOG PS=1 の患者では，非層別 HR は 1.203（95% CI：0.778～1.859）であり，p 値（片側）は 0.7973 であった。OS の中央値はアキシチニブ群で 14.2 ヵ月（95% CI：9.4～18.1 ヵ月），ソラフェニブ群で 19.8 ヵ月（95% CI：12.3～25.8 ヵ月）であった。

4.4.2. 安全性の結果

総括報告書補遺で更新された安全性データの結果は，総括報告書で認められた結果と概ね同様であり，新たな重要な安全性シグナルは認められなかった。

4.4.3. 結論

OS の最終解析結果は，総括報告書（データカットオフ日：2012 年 7 月 27 日）と総括報告書補遺（データカットオフ日：2014 年 12 月 18 日）で概ね一貫していた。全集団での OS は，アキシチニブ群とソラフェニブ群で大きな違いは認められなかった。安全性の結果も，総括報告書と総括報告書補遺で大きな違いはなく，新たな重要な安全性シグナルも認められなかった。