

2025年8月改訂（第15版）

使用の制限あり

日本標準商品分類番号

874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体

アベルマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注

バベンチオ[®]点滴静注200mg

BAVENCIO[®] intravenous infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	水性注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中 アベルマブ（遺伝子組換え）200 mg
一般名	和名：アベルマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Avelumab (Genetical Recombination)（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年9月27日 薬価基準収載年月日：2017年11月22日 販売開始年月日：2017年11月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：メルクバイオフーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	メルクバイオフーマ株式会社 メディカル・インフォメーション Tel 0120-870-088 受付時間 9:00～17:30（土日・祝日・当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.hcpmrk.jp/

本IFは2025年7月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

当社の医療用医薬品に関する、Q&A及び、電子添文・インタビューフォームは、各社の情報を横断的に検索できる、企業横断ホームページ検索プラットフォーム「PhindMI」にて検索ができます。

<https://www.phindmi.com/FAQ/>

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	3
3. 製品の製剤学的特性	4
4. 適正使用に関して周知すべき特性	5
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	5
6. RMP の概要	6
II. 名称に関する項目	7
1. 販売名	7
2. 一般名	7
3. 構造式又は示性式	8
4. 分子式及び分子量	9
5. 化学名（命名法）又は本質	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	9
III. 有効成分に関する項目	10
1. 物理化学的性質	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10
3. 有効成分の確認試験法、定量法	11
IV. 製剤に関する項目	12
1. 剤形	12
2. 製剤の組成	13
3. 添付溶解液の組成及び容量	13
4. 力価	13
5. 混入する可能性のある夾雑物	13
6. 製剤の各種条件下における安定性	14
7. 調製法及び溶解後の安定性	14
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	15
9. 溶出性	15
10. 容器・包装	15
11. 別途提供される資材類	15
12. その他	15
V. 治療に関する項目	16
1. 効能又は効果	16
2. 効能又は効果に関連する注意	16
3. 用法及び用量	16
4. 用法及び用量に関連する注意	18
5. 臨床成績	21
VI. 薬効薬理に関する項目	55
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	55
2. 薬理作用	55
VII. 薬物動態に関する項目	61
1. 血中濃度の推移・測定法	61
2. 薬物速度論的パラメータ	65
3. 母集団（ポピュレーション）解析	66
4. 吸収	67
5. 分布	67
6. 代謝	68
7. 排泄	68
8. トランスポーターに関する情報	69
9. 透析等による除去率	69
10. 特定の背景を有する患者	69
11. その他	69

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	70
1. 警告内容とその理由	70
2. 禁忌内容とその理由	70
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	70
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	70
5. 重要な基本的注意とその理由	71
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	72
7. 相互作用	74
8. 副作用	75
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	98
10. 過量投与	98
11. 適用上の注意	99
12. その他の注意	100
IX. 非臨床試験に関する項目	101
1. 薬理試験	101
2. 毒性試験	104
X. 管理的事項に関する項目	107
1. 規制区分	107
2. 有効期間	107
3. 包装状態での貯法	107
4. 取扱い上の注意	107
5. 患者向け資材	107
6. 同一成分・同効薬	107
7. 国際誕生年月日	108
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	108
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	108
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	108
11. 再審査期間	108
12. 投薬期間制限に関する情報	108
13. 各種コード	109
14. 保険給付上の注意	109
XI. 文献	111
1. 引用文献	111
2. その他の参考文献	112
XII. 参考資料	113
1. 主な外国での発売状況	113
2. 海外における臨床支援情報	115
XIII. 備考	119
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	119
2. その他の関連資料	119

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

バベンチオ点滴静注 200 mg [一般名：アベルマブ（遺伝子組換え）、以下バベンチオ] は、ヒト型抗ヒト PD-L1 モノクローナル抗体であり、プログラム細胞死リガンド 1 (programmed cell death 1 ligand 1: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 (programmed cell death 1:PD-1) の相互作用を阻害する。

腫瘍細胞は、腫瘍微小環境での免疫監視機構を逃れるため、しばしば PD-L1 を発現している。バベンチオによる腫瘍細胞上の PD-L1 と T 細胞上の PD-1 の相互作用の阻害は、腫瘍内の T 細胞の抑制を解除し、抗腫瘍免疫応答を効果的に増強すると考えられている。

バベンチオは主に抗腫瘍 CD8⁺細胞傷害性 T 細胞による免疫応答を増強することにより、治療効果をもたらすと考えられている。

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

メルケル細胞癌は極めて希少な皮膚悪性腫瘍であり、神経内分泌腫瘍に分類されるが、上皮細胞を由来として発症するとの報告¹⁾もある。米国では、年間のメルケル細胞癌罹患率は 100,000 人あたり 0.6 人 (2006 年時点) と推定され²⁾、欧州での罹患率は 100,000 人あたり 0.1~0.4 人と報告されている^{3)、4)}。本邦でのメルケル細胞癌の総患者数に関する正確な統計は得られておらず、その疫学データは非常に限られており、1995 年に日本皮膚科学会認定の皮膚科及び眼科研修施設を対象としたアンケート調査の結果、患者数は皮膚科 146 例、眼科 28 例、計 174 例と報告されている⁵⁾。現在、メルケル細胞癌患者を対象とした無作為化試験、生存期間延長のエビデンスのある治療法及びメルケル細胞癌に対する既承認の治療法はない⁶⁾。

バベンチオの臨床試験は 2013 年から開始され、国際共同第 II 相試験として、EMR100070-003 試験が転移性メルケル細胞癌患者を対象として 2014 年 7 月に開始され、データカットオフ (2016 年 9 月 3 日) 時点で、その有効性と安全性が示された。

国内では、転移性又は局所進行性の固形癌を有する患者を対象とした、第 I 相臨床試験 (EMR100070-002 試験) が実施され、データカットオフ (2015 年 11 月 20 日) 時点で、バベンチオの忍容性が示された。

本邦では、国際共同第 II 相試験 (EMR100070-003 試験) を中心とした臨床データパッケージにて、製造販売承認申請を行い、2017 年 9 月に「根治切除不能なメルケル細胞癌」の効能又は効果にて承認された。米国では 2017 年 3 月に承認を取得した。

なお、2016 年 12 月にバベンチオはメルケル細胞癌を予定される効能又は効果として、厚生労働省によって希少疾病用医薬品に指定された。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

腎細胞癌は尿細管上皮に発生する最も一般的な腎腫瘍であり、腎及び腎盂癌全体の 90~95% を占めている^{7)、8)}。GLOBOCAN 2018 のデータ (世界中の腎腫瘍の診断症例数は毎年 403,262 例と推定)⁹⁾ から、年間の腎細胞癌の新規患者数は約 362,900~383,000 例と推定される。また、腎細胞癌患者の 25%以上が初回診断時に進行又は転移が認められている¹⁰⁾。本邦では、国立がん研究センターの癌の統計によると、腎・尿路 (膀胱除く) 悪性腫瘍の患者数は 26,258 例 (2015 年時点) で、患者数の増加に伴い死亡数も増加しているとされている (2017 年に 9,470 例死亡)¹¹⁾。

さらに、2006～2008年に遠隔転移を有する腎・尿路（膀胱除く）悪性腫瘍と診断された患者の5年相対生存率は12.9%とされている¹¹⁾。なお、治癒切除の適応のない進行腎細胞癌（再発又はⅣ期）の患者には全身療法が行われ¹²⁾、近年、その治療は大きく改善しているが、より効果の高い新たな治療が求められている。

進行腎細胞癌を対象としたバベンチオの臨床試験は2015年から開始され、国際共同第Ⅰb相試験（B9991002試験）では進行腎細胞癌患者を対象に一次治療としてバベンチオとアキシチニブの併用投与の安全性、薬物動態及び薬力学が評価された。これらの所見を基に進行腎細胞癌患者を対象に一次治療としてバベンチオ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国際共同第Ⅲ相試験（B9991003試験）を実施し、バベンチオとアキシチニブの併用投与の有効性及び安全性が示された。

本邦では、国際共同第Ⅰb相試験（B9991002試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（B9991003試験）に参加し、本2試験を評価資料とした臨床データパッケージにて、製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2019年12月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能又は効果追加が承認された。米国では2019年5月に承認され、欧州では2019年10月に承認された。

<根治切除不能な尿路上皮癌>

進行尿路上皮癌は、膀胱、腎盂、尿管、尿道の内側を覆う尿路上皮細胞由来の腫瘍である。なかでも膀胱癌は尿路上皮癌の90%を占め、全世界で毎年約550,000例が新たに膀胱癌と診断され、毎年200,000例が膀胱癌により死亡している⁹⁾。膀胱癌の発生率及び死亡率は、この25年間変化していない¹³⁾。国立がん研究センターの2019年のがん統計予測によると、本邦における2019年の膀胱癌の罹患数及び死亡数予測はそれぞれ21,000例及び9,500例であった¹¹⁾。

進行尿路上皮癌に対する一次治療は、プラチナ製剤を含む併用化学療法がガイドラインで標準治療として推奨されている¹⁴⁾。これらの一次化学療法は、初期の奏効率は高いものの、その後、進行がみられることも報告されており¹⁵⁾、長年アンメットメディカルニーズとなっていた。そのため、尿路上皮癌の一次治療において、化学療法の初期の治療効果を持続させる新たな治療が求められていた。

進行尿路上皮癌を対象としたバベンチオの国際共同第Ⅲ相試験（B9991001試験）は2016年から開始され、プラチナ製剤を含む化学療法後に進行が認められていない局所進行又は転移性の尿路上皮癌患者を対象に、維持療法としてバベンチオとBest Supportive Care（BSC）併用療法と、BSC単独療法を比較検討した。本試験の結果、バベンチオとBSCの併用療法は、BSC単独療法と比較して、統計学的に有意な全生存期間（OS）改善が認められ、有効性及び安全性が示された。

本邦では、国際共同第Ⅲ相試験（B9991001試験）に参加し、本試験を評価資料とし、製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2021年2月に「根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法」の効能又は効果追加が承認された。米国では、プラチナ製剤を含む化学療法の治療中又は治療後に進行が認められたか、プラチナ製剤を含む化学療法を使用した術前又は術後補助療法から12ヵ月以内に進行が認められた局所進行又は転移性の尿路上皮癌の治療薬として2017年5月に条件付きで承認され、2020年6月30日に国際共同第Ⅲ相試験（B9991001試験）の結果を根拠として、一次治療のプラチナ製剤を含む化学療法で進行が認められなかった局所進行又は転移性尿路上皮癌に対する維持療法薬として承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) バベンチオは、本邦で最初に承認されたヒト型抗ヒト PD-L1 モノクローナル抗体である。
(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(2) バベンチオは、PD-L1 とその受容体である PD-1 との結合を阻害し、腫瘍抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。
(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(3) <根治切除不能なメルケル細胞癌>

化学療法歴のある転移性メルケル細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003 試験 パート A) において、治療開始 6 ヶ月時点の主要評価項目である奏効率は 31.8% (95.9%信頼区間: 21.9%, 43.1%) であった。また、治療開始 12 ヶ月時点の奏効率は 33.0% (95%信頼区間: 23.3%, 43.8%) を示し、奏効期間 (DOR) の中央値は未到達 (95%信頼区間: 18.0 ヶ月の未到達) であった。また、化学療法歴のない転移性メルケル細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003 試験 パート B) では、治療開始後 13 週間以上追跡調査を受けた 16 例での奏効率は 62.5% (95%信頼区間: 35.4%, 84.8%) であった。

パート A 及びパート B において、バベンチオを投与された 117 例中 85 例 (72.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、疲労 29 例 (24.8%)、infusion reaction 17 例 (14.5%)、下痢 11 例 (9.4%)、悪心 10 例 (8.5%)、発疹 8 例 (6.8%)、無力症及びそう痒症各 7 例 (6.0%)、斑状丘疹状皮疹及び食欲減退各 6 例 (5.1%) であった。(承認時)

(「V-5. (3) 用量反応検索試験」の項参照)

(4) <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

未治療の進行又は転移腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験) の中間解析において、主要評価項目である PD-L1 陽性 (腫瘍組織における免疫細胞の PD-L1 発現率 1%以上) 患者集団における無増悪生存期間 (PFS) *¹ は、バベンチオ+アキシチニブ群のスニチニブ群に対する優越性が検証された (中央値: 13.8 ヶ月 vs 7.2 ヶ月、HR=0.61、95%信頼区間: 0.475, 0.790、片側 $p \leq 0.0001$ 、Log-rank test)。また、事前に規定した検定手順に基づいて解析を行った重要な副次評価項目である全患者集団 (PD-L1 の発現を問わない) における PFS*¹ もバベンチオ+アキシチニブ群のスニチニブ群に対する優越性が検証された (中央値: 13.8 ヶ月 vs 8.4 ヶ月、HR=0.69、95%信頼区間: 0.563, 0.840、片側 $p=0.0001$ 、Log-rank test)。なお、PD-L1 陽性患者集団における全生存期間 (OS) の中間解析の結果、有意な延長は認められなかった。

バベンチオ+アキシチニブ併用投与を受けた 434 例 (日本人 33 例を含む) 中 414 例 (95.4%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 235 例 (54.1%)、高血圧 208 例 (47.9%)、疲労 156 例 (35.9%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 144 例 (33.2%)、発声障害 116 例 (26.7%)、悪心 107 例 (24.7%)、甲状腺機能低下症 105 例 (24.2%)、口内炎 96 例 (22.1%)、食欲減退 86 例 (19.8%) であった。(効能又は効果追加承認時)

*¹: 盲検下での独立中央判定による評価

(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)

(5) <根治切除不能な尿路上皮癌>

バベンチオは、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法として初めて承認された薬剤である。プラチナ製剤を含む一次化学療法にて進行が認められていない局所進行又は転移性尿路上皮癌患者を対象としたバベンチオ+Best Supportive Care (BSC) 群と、BSC 群を比較した国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験) では、全患者集団及び PD-L1 陽性患者において統計学的に有意な OS 改善が認められ、優越性が検証された。〔全患者集団：片側 $p=0.0005$ [層別 log-rank 検定 (片側有意水準 $p<0.0053$)]、層別ハザード比 0.69 (95%信頼区間：0.556-0.863)、PD-L1 陽性患者：片側 $p=0.0003$ [層別 log-rank 検定 (片側有意水準 $p<0.0014$)]、層別ハザード比 0.56 (95%信頼区間：0.404-0.787)〕

全患者集団における OS の中央値はバベンチオ+BSC 群で 21.4 カ月 (95%信頼区間：18.9 カ月-26.1 カ月)、BSC 群で 14.3 カ月 (95%信頼区間：12.9 カ月-17.9 カ月) であった。PD-L1 陽性患者集団における OS の中央値はバベンチオ+BSC 群で未達 (95%信頼区間：20.3 カ月-推定不能)、BSC 群で 17.1 カ月 (95%信頼区間：13.5 カ月-23.7 カ月) であった。バベンチオ+BSC の併用療法を受けた 344 例 (日本人 36 例を含む) 中 266 例 (77.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、そう痒症 47 例 (13.7%)、甲状腺機能低下症 36 例 (10.5%)、下痢 35 例 (10.2%)、注入に伴う反応 35 例 (10.2%)、無力症 34 例 (9.9%)、疲労 33 例 (9.6%)、発疹 25 例 (7.3%)、悪寒 24 例 (7.0%)、悪心 24 例 (7.0%)、関節痛 23 例 (6.7%)、発熱 23 例 (6.7%)、甲状腺機能亢進症 21 例 (6.1%)、皮膚乾燥 18 例 (5.2%) であった。(効能又は効果追加承認時)

(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)

- (6) 重大な副作用として、間質性肺疾患、肺炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、大腸炎、重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害、1型糖尿病、心筋炎、神経障害、腎障害、筋炎、横紋筋融解症、infusion reaction、重症筋無力症、脳炎、免疫性血小板減少症が報告されている。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド (「X III. 備考」の項参照) ・患者向け資料：バベンチオ®による治療を受ける 患者さんへ(「X III. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン メルケル細胞癌 最適使用推進ガイドライン 腎細胞癌 最適使用推進ガイドライン 尿路上皮癌 (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬 品情報検索ページ参照)
保険適用上の留意事項通知	有	抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガ イドラインの策定に伴う留意事項について(平成 29年11月21日 保医発 1121 第12号) 抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤及び抗 PD-L1 抗体抗悪性 腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴 う留意事項の一部改正について(令和元年12月20 日 保医発 1220 第5号) 抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイ ドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について (令和3年2月24日 保医発 0224 第1号) (「X-14. 保険給付上の注意」の項参照)

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「メルケル細胞癌」を予定効能・効果として、2016年12月21日に厚生労働省により、希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)の指定[指定番号:(28薬)第394号]を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I-6. RMP の概要」の項参照)

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

<製品納入前の医療施設及び医師要件の確認>

製品の納入に先立ち電子添文に記載された医療施設及び医師要件を確認し、安全対策に関する説明を実施する。

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
間質性肺疾患 膵炎 肝機能障害、硬化性胆管炎 大腸炎・重度の下痢 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害） 1型糖尿病 心筋炎 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む） 腎障害 筋炎・横紋筋融解症 infusion reaction 脳炎 免疫性血小板減少症	髄膜炎 重症筋無力症 胚・胎児毒性 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用	該当なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・ 特定使用成績調査（根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能なメルケル細胞癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法） ・ 患者向け資材（パベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供（根治切除不能なメルケル細胞癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

バベンチオ点滴静注 200 mg

(2) 洋名

BAVENCIO intravenous infusion

(3) 名称の由来

国際一般名である avelumab の [Ave]、Immuno-Oncology の [IO] を含む造語

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アベルマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Avelumab (Genetical Recombination) (JAN)

avelumab (INN)

(3) ステム

モノクローナル抗体：-mab

免疫調節作用を有するヒト型モノクローナル抗体：-lumab

3. 構造式又は示性式

450 個のアミノ酸残基からなる重鎖（ γ 鎖）2 本及び 216 個のアミノ酸残基からなる軽鎖（ λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質である。

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

軽鎖

```

QSALTQPASV  SGSPGQSITI  SCTGTSSDVG  GYNYVSWYQQ  HPGKAPKLMI
                |-----|
YDVSNRPSGV  SNRFSGSKSG  NTASLTISGL  QAEDEADYYC  SSYTSSTRV
                |-----|
FGTGTKVTVL  GQPKANPTVT  LFPPSSEELQ  ANKATLVCLI  SDFYPGAFTV
                |-----|
AWKADGSPVK  AGVETTKPSK  QSNNKYAASS  YLSLTPEQWK  SHRSYSCQVT
                |-----|
HEGSTVEKTV  APTECS
    
```

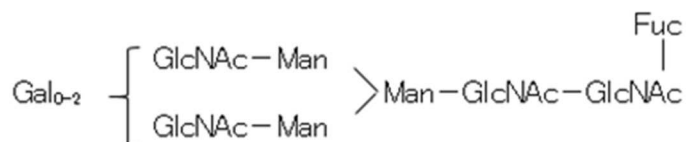
重鎖

```

EVQLLESGGG  LVQPGGSLRL  SCAASGFTFS  SYIMMWVRQA  PGKGLEWVSS
                |-----|
IYPSGGITFY  ADTVKGRFTI  SRDNSKNTLY  LQMNSLRAED  TAVYYCARIK
                |-----|
LGTVTTVDYW  GQGTLLVTVSS  ASTKGPSVFP  LAPSSKSTSG  GTAALGCLVK
                |-----|
DYFPEPVTVS  WNSGALTSGV  HTEPAVLQSS  GLYSLSSVVT  VPSSSLGTQT
                |-----|
YICNVNHKPS  NTKVDKKVEP  KSCDKTHTCP  PCPAPELLGG  PSVFLFPPKP
                |-----|
KDTLMISRTP  EVTCVVVDVS  HEDPEVKFNW  YVDGVEVHNA  KTKPREEQYN
                |-----|
STYRVVSVLT  VLHQDWLNGK  EYKCKVSNKA  LPAPIEKTIS  KAKGQPREPQ
                |-----|
VYTLPPSRDE  LTKNQVSLTC  LVKGFYPSDI  AVEWESNGQP  ENNYKTTTPV
                |-----|
LDSDGSEFLY  SKLTVDKSRW  QQGNVFSQSV  MHEALHNHYT  QKSLSLSPGK
    
```

重鎖 N300：糖鎖結合；軽鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；重鎖 K450：部分的プロセシング
 軽鎖 C215－重鎖 C223、重鎖 C229－重鎖 C229、重鎖 C232－重鎖 C232：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチル D-グルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{6374}H_{9898}N_{1694}O_{2010}S_{44}$

重鎖 $C_{2194}H_{3410}N_{578}O_{670}S_{16}$

軽鎖 $C_{993}H_{1543}N_{269}O_{335}S_6$

分子量：約 147,000

5. 化学名（命名法）又は本質

ヒト PD-L1 に対する遺伝子組換えヒト IgG₁モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 450 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 本及び 216 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 本で構成される糖タンパク質である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、略号：特になし

別名：Anti-PD-L1

記号番号（治験番号）：MSB0010718C

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色澄明の液で、肉眼で観察するとき、ほとんど粒子を認めない。

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

等電点 (pI) : 8.5～9.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	5℃	24 ヶ月*	低密度 ポリエチレン製 バッグ	規格内
加速試験	25℃/60%RH	6 ヶ月		電荷バリエーション及び純度試験で変動を認めた。
苛酷試験	40℃/75%RH	3 ヶ月		電荷バリエーション及び純度試験で変動を認めた。

試験項目：性状（外観）、pH、確認試験、純度試験、生物活性、定量（タンパク質濃度）等

*：継続中

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

サイズ排除液体クロマトグラフィー

イメージングキャピラリー等電点電気泳動法

定量法：

紫外可視吸光度測定法（タンパク質濃度）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性注射液

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状	無色～微黄色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 5.0～5.6

浸透圧比 : 約 1 (生理食塩液に対する比)

比重 : データなし

(参考情報) バベンチオ (濃度 20 mg/mL) の密度 : 1.020 g/mL

※比重は、ある物質の密度と他の物質の密度を標準としたときの密度との比であるため、標準物質を水 (水の密度は 1 g/mL) とした場合、バベンチオの比重はその密度と同じになる。

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無 : 該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	バベンチオ点滴静注 200 mg	
有効成分	1バイアル（10 mL）中の分量* ¹ アベルマブ（遺伝子組換え）* ² 200 mg 含有（濃度 20 mg/mL）	
添加剤	1バイアル（10 mL）中の分量	
	D-マンニトール	510 mg
	ポリソルベート 20	5 mg
	氷酢酸	6 mg
	水酸化ナトリウム	3 mg

*1：本剤は製時の損失を考慮に入れ、過量充填されている。実充填量 10.4 mL

*2：本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集物、分解物等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態* ¹	試験結果
長期保存試験	5℃	36 ヶ月* ²	無色ガラス バイアル	規格内
加速試験	25℃/60%RH	6 ヶ月	無色ガラス バイアル	電荷バリエーション及び純度試験で変動を認めた。
苛酷試験	40℃/75%RH	3 ヶ月	無色ガラス バイアル	電荷バリエーション及び純度試験で変動を認めた。
光安定性試験	25±2℃、 総照度 120 万 lux・hr 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		無色ガラス バイアル (二次包装なし)	電荷バリエーション及び純度試験で変動を認めた。
			無色ガラス バイアル (二次包装あり)	光の影響を受けなかった。

試験項目：性状（外観）、pH、確認試験、純度試験、生物活性、定量（タンパク質濃度）等

*1：ゴム栓及びプラスチックキャップ付きアルミニウムシーリングで密栓

*2：継続中

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

- (1) 目視による確認を行い、外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。
- (2) 希釈液として日局生理食塩液を使用すること。
- (3) 本剤の必要量を注射筒で抜き取り、通常 250 mL の日局生理食塩液に添加して希釈すること。
- (4) 泡立たないように、静かに転倒混和し、激しく攪拌しないこと。
- (5) 本剤は保存剤を含まないため、希釈後、速やかに使用すること。希釈後すぐに使用せず保存する場合には、25℃以下で 4 時間又は 2～8℃で 24 時間以内に投与を完了すること。希釈液を冷蔵保存した場合には、投与前に室温に戻すこと。また、バイアル中及び希釈後の残液は廃棄すること。
- (6) 希釈液は凍結させないこと。

日局生理食塩液で溶解後の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
2～8℃	24 時間	輸液バッグ*	変化なし
室温 (25℃以下)	4 時間		

試験項目：性状（外観）、pH、浸透圧、純度試験、不溶性微粒子、生物活性、定量（タンパク質濃度）、微生物試験 等

*：PE（ポリエチレン）、PP（ポリプロピレン）、EVA（エチレン酢酸ビニル）製

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

他剤との混注はしないこと。

本剤の pH は 5.0～5.6 であり、その範囲に維持することが必要である。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

10 mL：1 バイアル（ガラスバイアル）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラスバイアル：無色ガラス

ゴム栓：フルオロ樹脂ラミネートクロロブチルゴム栓（灰色）

キャップ：プラスチックキャップ付きアルミニウムシールリング

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 根治切除不能なメルケル細胞癌
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

5.2 化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。

5.3 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17. 1.3 参照]

<解説>

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

5.1 腎細胞癌患者に対する術後補助療法として本剤の投与を検討した臨床試験はなく、腎細胞癌患者に対する術後補助療法としての本剤の投与は推奨されないため設定した。

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

5.2 評価資料とした国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験) において、プラチナ製剤を含む一次化学療法 (4~6 サイクル) にて疾患進行が認められていない、根治切除不能な尿路上皮癌患者 700 例 (日本人患者 73 例を含む) に対して本剤の有効性及び安全性が認められたため設定した。

5.3 尿路上皮癌患者に対しても、手術の補助療法として本剤の投与を検討した臨床試験はなく、尿路上皮癌患者に対する手術の補助療法としての本剤の投与は推奨されないため設定した。

5.4 評価資料とした国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験) の対象患者に関する情報提供を行うことは重要であることから臨床成績の項を参照することとした。(電子添文の臨床成績の項 17. 1.3 参照)

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<根治切除不能なメルケル細胞癌、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

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。

<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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

海外第 I 相試験 (EMR100070-001 試験) の用量漸増パート (1-20mg/kg) において最大耐用量に到達せず、用量制限毒性を認めなかった 10mg/kg 以下の用量が安全用量と考えられ、国内第 I 相試験 (EMR100070-002 試験) において日本人でも安全性が確認された。国際共同第 II 相試験 (EMR100070-003 試験) における同用量の有効性及び安全性の成績を踏まえて、アベルマブの根治切除不能なメルケル細胞癌に対する用法・用量を設定した。(「V-5. (2) 臨床薬理試験 1) 2) 及び (3) 用量反応検索試験」の項参照)

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

国際共同第 I b 相試験 (B9991002 試験) の用量設定パートにて、未治療の進行腎細胞癌患者 6 例にアベルマブ 10mg/kg を 2 週に 1 回静脈内投与+アキシチニブ 5mg を 1 日 2 回経口投与したところ、DLT は 6 例中 1 例 (Grade3 の蛋白尿) に発現し、MTD は本用量以上であると推定された。さらに、同試験における用量拡大パートにて同用量の安全性及び忍容性を検討したところ、忍容性は良好で、本用量拡大パートに含まれる日本人においても DLT に相当する有害事象発現は認められなかった。さらに、国際共同第 III 相試験 (B9991003 試験) において同用量の有効性、安全性が確認され、アベルマブの根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する用法・用量を設定した。(「V-5. (2) 臨床薬理試験 3) 及び (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

外国第 I 相試験 (EMR100070-001 試験) では進行尿路上皮癌患者に対するアベルマブ 10mg/kg の 2 週間に 1 回静脈内投与について、良好なベネフィット・リスクプロファイルが確認された。国際共同第 III 相試験 (B9991001 試験) における用法及び用量 (10mg/kg を 2 週間に 1 回静脈内投与) は EMR100070-001 試験の結果に基づき設定した。B9991001 試験で得られたアベルマブ及び Best Supportive Care (BSC) 併用療法の有効性及び安全性の結果から、日本人患者を含む進行尿路上皮癌患者に対する維持療法として、アベルマブ 10mg/kg の 2 週間に 1 回静脈内投与のベネフィット・リスクのバランスは良好と考え、アベルマブの根治切除不能な尿路上皮癌に対する用法・用量を設定した。(「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<根治切除不能なメルケル細胞癌、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

<効能共通>

7.2 本剤の投与時に発現することがある infusion reaction を軽減させるため、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与を行うこと。[8.9、11.1.13 参照]

7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{注)}	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3、4 又は再発性の Grade 2 の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、高血糖	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
心筋炎	新たに発現した心徴候、臨床検査値又は心電図による心筋炎の疑い	休薬又は投与中止する。
腎障害	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 4 の場合	本剤の投与を中止する。
infusion reaction	Grade 1 の場合	投与速度を半分に減速する。
	Grade 2 の場合	投与を中断する。患者の状態が安定した場合 (Grade 1 以下) には、中断時の半分の投与速度で投与を再開する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合 • 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 • 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合 	本剤の投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 に準じる。

<解説>

- 7.1 根治切除不能なメルケル細胞癌患者及び根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法においては、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、本剤の有効性及び安全性は確立していないため設定した。
- 7.2 本剤投与時に発現することがある infusion reaction を軽減させるために、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投薬を行うことが必要であることから、設定した。

<参考>

本剤の臨床試験では、infusion reaction を軽減させる目的で、本剤投与前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の投与を行った。また、前投薬としての副腎皮質ホルモン剤の全身投与は不可とした。各試験における抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンの前投薬の条件は、以下の通りである。

海外第Ⅰ相試験 (EMR100070-001 試験)

- ・前投薬 (抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェン投与) は、過去に infusion reaction を発現した患者を除いて当初は任意であった。その後、治験担当医師、治験審査委員会及び独立倫理委員会への通知により、前投薬を必須とした。
- ・通知以後、本剤の各投与の約 30～60 分前の抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェン*を前投薬として規定した。
- ・前投薬の内容は、各国の標準療法及びガイドラインに基づき調節可能とした。
*：ジフェンヒドラミン 25～50 mg 及びアセトアミノフェン 500～650 mg の静脈内投与又は同等の経口投与など

国内第Ⅰ相試験 (EMR100070-002 試験)

- ・本剤の各投与の約 30～60 分前の抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェン*による前投薬を推奨した。
*：ジフェンヒドラミン 25～50 mg 及びアセトアミノフェン 650 mg の静脈内投与又は同等の経口投与など

国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003 試験)

- ・前投薬を必須とした。本剤の各投与の約 30～60 分前に抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェン*を前投薬として投与した。
- ・前投薬の内容は、各国の標準療法及びガイドラインに基づき調節可能とした。
*：ジフェンヒドラミン 25～50 mg 及びアセトアミノフェン 650 mg の静脈内投与又は同等の経口投与など

国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)

- ・前投薬を必須とした。本剤の各投与の約 30～60 分前に抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェン*を前投薬として投与した。
- ・前投薬の内容は、各国の標準療法及びガイドラインに基づき調節可能とした。
*：ジフェンヒドラミン 25～50 mg 及びアセトアミノフェン 500～650 mg の静脈内投与又は同等の経口投与など

国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験)

- ・(プロトコール改訂前) 前投薬を必須とした。本剤の各投与の約 30～60 分前に抗ヒスタミン剤及び

アセトアミノフェン*を前投薬として投与した。

- ・(プロトコール改訂後) 前投薬を必須とした。本剤の投与1回目から4回目まで各投与の約30～60分前に抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェン*を前投薬として投与した。5回目以降の前投薬は、前回投与までに発現した infusion reaction の有無及び重症度並びに臨床的判断に従い適宜実施した。
- ・前投薬の内容は、各国の標準療法及びガイドラインに基づき調節可能とした。

*：ジフェンヒドラミン 25～50mg 及びアセトアミノフェン 500～650mg の静脈内投与又は同等の経口投与など

infusion reaction*の発現率は国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003 試験) パートAで21.6%、海外第Ⅰ相試験 (EMR100070-001 試験) で24.4%、国内第Ⅰ相試験 (EMR100070-002 試験) で27.5%であった。Grade 3以上の infusion reaction の発現率は国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003 試験) パートA及び国内第Ⅰ相試験 (EMR100070-002 試験) では認められず、海外第Ⅰ相試験 (EMR100070-001 試験) では0.7%であった。Grade 4の infusion reaction は海外第Ⅰ相試験 (EMR100070-001 試験) で3例に認められたが、このうち2例は抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンの前投薬を必須とする前に発現している。Grade 5の infusion reaction は認められていない。

また、国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験及びB9991001 試験) においては、infusion reaction*の発現率はそれぞれ25.8% (112例) 及び20.1% (69例) でした。Grade 3の infusion reaction の発現率は、それぞれ1.6% (7例) 及び0.9% (3例) であり、Grade 4及び5の infusion reaction は認められませんでした。

※治験実施時の定義に基づき、発現時期及び回復時期が以下の基準と該当する副作用を本剤投与に関連する infusion reaction として集計した。

- ・診断に関する infusion reaction : MedDRA (ICH 国際医薬用語集) 基本語の「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」又は「1型過敏症」に該当し、発現日が本剤投与の同日 (静脈内投与中又は後) 又は翌日の事象 (回復時期は問わない)
- ・症状に関する infusion reaction : 発現率が高い本剤の静脈内投与に関連のある徴候及び症状の MedDRA 基本語 (「発熱」、「悪寒」、「潮紅」、「低血圧」、「呼吸困難」、「喘鳴」、「背部痛」、「腹痛」及び「蕁麻疹」) に該当し、発現日が本剤投与の同日 (静脈内投与中又は後) で、発現から2日以内に回復した事象

ほとんどの infusion reaction は初回投与時に発現するが、2回目以降の本剤投与時にあらわれることもある。なお、4回目以降の投与時の発現は非常に少ない傾向がみられた。

infusion reaction の初回発現時期は初回投与時が多く [国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003 試験) のパートA 18.2%、海外第Ⅰ相試験 (EMR100070-001 試験) 19.7%、国内第Ⅰ相試験 (EMR100070-002 試験) 25.0%]、5回目以降の投与時に infusion reaction が認められたのは海外第Ⅰ相試験 (EMR100070-001 試験) の5例であった。

臨床試験の統合データ及び試験別データから、5例を除き infusion reaction は1～4回目の投与時に発現し、多くは1～2回目の投与時に発現している。

国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験) において、infusion reaction の初回発現時期は、初回投与時86例 (19.8%)、2回目投与時29例 (8.3%) の順に多く、3回目以降の投与時に初めて infusion reaction が認められたのは6例 (1.4%) であり、大部分の infusion reaction は2回目の投与までに発現した。

国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験) においても、infusion reaction の初回発現時期の多くが初回投与時 (51例、14.8%) 又は2回目投与時 (15例、4.4%) であり、3回目以降の投与時に初めて infusion reaction が認められたのは8例 (2.3%) であった。

7.3 副作用が発現した場合には、表中の基準に基づき、本剤の投与を延期又は中止することが必要なため、基準を提示した。

なお、表中の基準は本剤の国内外の臨床試験での休薬又は投与中止基準、並びに Company Core Data Sheet (CCDS) ^{注)} の記載内容に基づき作成した。

注)：企業中核データシート (Company Core Data Sheet/CCDS)

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤の CCDS はドイツメルク社で作成している。

安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集積された安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

本剤は、根治切除不能なメルケル細胞癌 (MCC) で承認を取得した。

本剤の製造取得販売承認申請には、国内試験、国際共同試験及び外国試験データを含む3試験の成績を評価資料とした。

有効性の評価は、一次療法以上の化学療法歴があり、疾患が進行した転移性メルケル細胞癌 (mMCC) ^{注)} 患者及び化学療法歴のない mMCC 患者を対象とした第II相試験 (EMR100070-003 試験パートA及びパートB) より行った。安全性の評価は、計1500名を超える進行性固形癌患者に本剤を投与した第I相試験 (EMR100070-001及びEMR100070-002 試験) 並びに第II相試験 (EMR100070-003 試験パートA及びパートB) の3試験より行った。

mMCC に対する既承認の治療法はなく、一般的に用いられている化学療法にも生存期間延長のエビデンスはないため、また、前治療に関して標準療法が存在しないため、EMR100070-003 試験 (パートA及びパートB) は単群試験とし、併用薬又は対照薬を用いなかった。

また、mMCC の現在の臨床現場での転帰を評価するレトロスペクティブな観察研究 (観察研究 100070-Obs001) を参考資料とした。

注) 本項では、ステージIV、所属リンパ節を越えた転移又は遠隔転移を伴うメルケル細胞癌を定義する。

評価資料（根治切除不能なメルケル細胞癌を効能・効果とする承認申請時に提示した試験）

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数)	用法・用量	安全性	有効性	薬物動態
第II相試験 EMR100070-003 パートA ^{a)} ：[8カ国 (日本、米国等)] パートB ^{b)} ：[3カ国 (米国等)]	多施設、 国際共同、 単群、 非盲検	パートA： 一次療法以上の化学療法歴があり、疾患 進行が認められたmMCC患者 88例（日本人3例）/125例 パートB： 化学療法歴のないmMCC患者 29例/41例	本剤10mg/kg、2週間に 1回、静脈内投与	○	○	○
第I相試験 ^{c)} EMR100070-002 [日本]	非盲検、 用量漸増、 コホート拡大	用量漸増パート： 転移性又は局所進行性固形癌患者 17例/21例 拡大パート： 胃癌患者 34例/38例	用量漸増パート： 本剤3、10、20mg/kg、 2週間に1回、静脈内投与 拡大パート： 本剤10mg/kg、2週間に 1回、静脈内投与	○	—	○
第I相試験 ^{c)} EMR100070-001 [10カ国（米国、 英国、フランス、 韓国等）]	多施設、 国際共同、 用量漸増、 非盲検、 コホート拡大	用量漸増パート： 転移性又は局所進行性固形癌患者 53例/54例 拡大パート： 非小細胞肺癌、胃癌及び食道胃接合部癌、 転移性乳癌、結腸直腸癌、去勢抵抗性前立 腺癌、副腎皮質癌、尿路上皮癌、卵巣癌、 腎細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、黒色腫、中 皮腫の患者 1437例/1972例	用量漸増パート： 本剤1、3、10、20mg/kg、2 週間に1回、静脈内投与 拡大パート： 本剤10mg/kg、2週間に 1回、静脈内投与	○	—	○

mMCC：転移性メルケル細胞癌

a) データカットオフ日（2016年3月3日）、b) データカットオフ日（2016年12月30日）、c) 継続中

参考資料（根治切除不能なメルケル細胞癌を効能・効果とする承認申請時に提示した試験）

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数)	用法・用量	安全性	有効性	薬物動態
観察研究 100070-Obs001 [4カ国（米国、 ドイツ等）]	多施設、 国際共同、 レトロスペク ティブ、 観察研究	パートA： 一次療法以降の化学療法を実施した mMCC患者67例 二次療法以降の化学療法を実施しmMCC 患者20例 パートB： 二次療法以降の化学療法を実施した mMCC患者34例	—	—	○	—

mMCC：転移性メルケル細胞癌

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

根治切除不能なメルケル細胞癌、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法に対して、通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1回10mg/kg（体重）を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

(2019年12月「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果追加)

本剤はアキシチニブとの併用において、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌で効能・効果の製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

本製造販売承認事項一部変更承認申請には、国際共同試験2試験の成績を評価資料とした。

有効性の評価は、未治療の進行腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相試験 (B9991003 試験) より行った。安全性の評価は、主として B9991002 試験及び B9991003 試験において、本剤とアキシチニブの併用投与を少なくとも1回受けた未治療の進行腎細胞癌患者 (併合進行腎細胞癌集団患者) の併合安全性データより行った。

また、本剤とアキシチニブ併用投与について各々の薬剤の単独投与における有効性及び安全性との比較を行い、併用投与の臨床的意義を考察するため、本剤の単独投与試験 [未治療の進行腎細胞癌患者を対象とした第Ⅰ相試験 (EMR100070-001 試験)] 及びアキシチニブの単独投与試験 [未治療の転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相試験 (A4061051 試験)] を参考資料とした。

評価資料（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を効能・効果とする承認申請時に提示した試験）

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数)	用法・用量	安全性	有効性	薬物動態
第Ⅲ相試験 ^{a)} B9991003 [20カ国 (日本、米国等)]	多施設、 国際共同、 無作為化、 非盲検、 並行群間比較、 スニチニブ 単独投与対照	未治療の進行腎細胞癌患者 本剤＋アキシチニブ併用群 434例（日本人 ^{b)} 33例）/442例 スニチニブ単独群 439例（日本人 ^{b)} 34例）/444例	本剤＋アキシチニブ併用群： 6週を1サイクルとして 本剤 10 mg/kg、2週間間隔で静 脈内投与＋アキシチニブ 5 mg、 1日2回経口投与 スニチニブ単独群： スニチニブ 50 mg、1日1回経 口投与（4週投与後2週休薬）	○	○	○
第Ⅰ相試験 B9991002 [3カ国（日本、 米国、英国）]	多施設、 国際共同、 非盲検、 用量設定	未治療の進行腎細胞癌患者 <u>用量設定パート</u> 16例（日本人 ^{b)} 0例）/16例 <u>用量拡大パート</u> 39例（日本人 ^{b)} 5例）/39例	<u>用量設定パート</u> DL ^{c)} 1：本剤 10 mg/kg、2週間 間隔で静脈内投与＋アキシチ ニブ 5 mg、1日2回経口投与 DL ^{c)} -1A ^{d)} ：本剤 5 mg/kg、2週 間隔で静脈内投与＋アキシ チニブ 5 mg、1日2回経口投与 DL ^{c)} -1B ^{d)} ：本剤 10 mg/kg、2 週間間隔で静脈内投与＋アキ シチニブ 3 mg ^{e)} 、1日2回経口 投与 <u>用量拡大パート</u> 本剤 10 mg/kg、2週間間隔で静 脈内投与＋アキシチニブ 5 mg、 1日2回経口投与	○	—	○

a) 継続中

b) 日本人とは日本の治験実施施設で治験に参加した患者とした。

c) DL：用量レベル

d) DL-1A及びDL-1Bの投与は行われなかった。（「V-5. (2) 臨床薬理試験3」の項参照）

e) 国内における承認された用法・用量とは異なる。

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して、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。

参考資料（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を効能・効果とする承認申請時に提示した試験）

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数)	用法・用量	安全 性	有 効 性	薬 物 動 態
第Ⅰ相試験 ^{a)} EMR100070-001 [7カ国（米国、 フランス等）]	多施設、 国際共同、 非盲検	拡大パート（腎細胞癌コホート） 一次及び二次治療の転移性腎細胞癌 患者 82/82 例	拡大パート（腎細胞癌コホート） 本剤 10 mg/kg、2 週間間隔で静 脈内投与	○	○	○
第Ⅲ相試験 ^{b)} A4061051 [14カ国 （米国、中国等）]	多施設、 国際共同、 無作為化、 非盲検、 ソラフェニブ 単独投与対照	未治療の転移性腎細胞癌患者 アキシチニブ投与群：189/192 例 ソラフェニブ投与群：96/96 例	4 週を 1 サイクルとして アキシチニブ投与群： アキシチニブ 5 mg、1 日 2 回経 口投与 ソラフェニブ投与群： ソラフェニブ 400 mg、1 日 2 回 経口投与	○	○	—

a) 本試験は、用量漸増パートと癌種別に複数の拡大パートがある。本製造販売承認事項一部変更承認申請には、拡大パート（腎細胞癌コホート）のデータを参考資料とした。

b) 本試験は、一次治療パートと二次治療パートから成る。本製造販売承認事項一部変更承認申請には、未治療の転移性腎細胞癌患者を対象とした一次治療パートのデータを参考資料とした。

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して、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。

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

(2021年2月「根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法」の効能・効果追加)

本剤は、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法の効能・効果で製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

本製造販売承認事項一部変更承認申請には、国際共同第Ⅲ相試験（B9991001試験）の中間解析結果を評価資料とし、外国第Ⅰ相試験（EMR100070-001試験）の尿路上皮癌患者を対象としたコホートの結果を参考資料とした。

評価資料（根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法を効能・効果とする承認申請時に提示した試験）

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数)	用法・用量	安全性	有効性	薬物動態
第Ⅲ相試験 ^{a)} B9991001 [29カ国（スペイン、フランス、日本等）]	多施設、国際共同、無作為化、非盲検、並行群間試験	局所進行又は転移性の尿路上皮癌患者 アベルマブ+BSC併用群：344例/350例 BSC単独群：345例 ^{b)} /350例 (うち日本人 ^{c)} 73例/73例)	アベルマブ+BSC併用群 ・アベルマブ10mg/kgを2週間に1回、静脈内投与 ・BSC BSC単独群 ・BSC	○	○	○

a) データカットオフ日（2019年10月21日）

b) 安全性解析対象例数。Cycle 1 Day 1を完了した患者

c) 日本人とは日本の治験実施施設で治験に参加した患者とした。

BSC: Best Supportive Care

参考資料（根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法を効能・効果とする承認申請時に提示した試験）

試験の種類 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 (投与例数/登録例数)	用法・用量	安全性	有効性	薬物動態
第Ⅰ相試験 ^{a)} EMR100070-001 ^{b)} [8カ国（米国、フランス等）]	多施設、国際共同、非盲検	局所進行又は転移性の尿路上皮癌患者 拡大パート 二次拡大コホート：44例/44例 有効性拡大コホート：205例/206例	拡大パート 二次拡大コホート ・アベルマブ10mg/kgを2週間に1回、静脈内投与 有効性拡大コホート ・アベルマブ10mg/kgを2週間に1回、静脈内投与	○	—	○

a) データカットオフ日（2017年3月31日）

b) 本試験は用量漸増パートと癌種を特定した拡大パートから構成されている。本表では、拡大パートで尿路上皮癌患者を対象とした二次拡大コホート及び有効性拡大コホートについて記載した。

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第 I 相反復投与用量漸増試験 (EMR100070-001 試験) (外国人データ) ¹⁶⁾

用量漸増パート

転移性又は局所進行性固形癌患者 53 例 [本剤: 1 mg/kg 4 例、3 mg/kg 13 例、10 mg/kg 15 例、20 mg/kg 21 例] を対象に本剤 1 mg/kg を 2 週間に 1 回投与から開始し、20 mg/kg まで漸増したときの安全性及び忍容性を評価した。

いずれの投与群にも 2 例以上の用量制限毒性 (DLT) は認められず最高用量 20 mg/kg まで検討したが、最大耐用量 (MTD) には到達しなかった。最高用量 (20 mg/kg) では、1 例に 2 件の DLT (Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ及び Grade 3 の自己免疫障害) が認められた。10 mg/kg までの用量で DLT が認められなかったことから、本剤 10 mg/kg の安全性及び忍容性が良好であることが確認され、10 mg/kg が拡大パートでの検討用量として選択された。

因果関係が否定できない有害事象は 43/53 例 (81.1%) に認められ、その主な事象 (発現率 10%以上) は、疲労 21 例 (39.6%)、インフルエンザ様疾患 11 例 (20.8%)、発熱 8 例 (15.1%)、悪寒 6 例 (11.3%) であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は、自己免疫障害が 3 件 (5.7%)、疲労、インフルエンザ様疾患、発声障害、下腹部痛、アミラーゼ増加及び筋炎が各 1 例 (1.9%) であった。因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。

免疫原性

用量漸増パート並びに拡大パートにおいて、本剤 10 mg/kg を 2 週間に 1 回投与した患者における、投与後の抗薬物抗体発現頻度は 3.5% (46/1301 例) であった。免疫関連有害事象及び注入に伴う反応は抗薬物抗体陽性患者で高い傾向がみられたが、投与前の抗薬物免疫グロブリン E (IgE) 濃度との関連はみられなかった。

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

根治切除不能なメルケル細胞癌、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法に対して、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。根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して、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。

2) 国内第 I 相 (単回/反復投与) 用量漸増試験 (EMR100070-002 試験)¹⁷⁾

用量漸増パート

日本人転移性又は局所進行性固形癌患者 17 例 [本剤 : 3 mg/kg 5 例、10 mg/kg 6 例、20 mg/kg 6 例] を対象に本剤 3 mg/kg を 2 週間に 1 回投与から開始し、20 mg/kg まで漸増したときの安全性及び忍容性を評価した。

いずれの投与群にも DLT は認められず、MTD には到達しなかったことから、安全性及び忍容性が示され、10 mg/kg が拡大パートでの検討用量として選択された。

因果関係が否定できない有害事象は 11/17 例 (64.7%) に認められ、その主な事象 (発現率 15%以上) は、注入に伴う反応 5 例 (29.4%)、斑状丘疹状皮疹及び口内炎 各 4 例 (23.5%) 並びに白血球数減少 3 例 (17.6%) であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

免疫原性

用量漸増パート並びに拡大パートにおいて、本剤 10 mg/kg を 2 週間に 1 回投与した患者における、投与後の抗薬物抗体発現頻度は 5.4% (2/37 例) であった。

薬物動態

「VII-1. (2) 1) 単回投与及び 2) 反復投与」の項参照

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

根治切除不能なメルケル細胞癌、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法に対して、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。根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して、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。

3) 国際共同第 I 相反復投与試験 (B9991002 試験) (外国人データを含む)^{18)、19)}

用量設定パート

未治療の進行腎細胞癌患者を対象に、3 用量レベル (DL) [DL1: 本剤 10 mg/kg (2 週間間隔で静脈内投与) + アキシチニブ 5 mg (1 日 2 回経口投与) (検討開始用量)、DL-1A: 本剤 5 mg/kg (2 週間に 1 回静脈内投与) + アキシチニブ 5 mg (1 日 2 回経口投与)、DL-1B: 本剤 10 mg/kg (2 週間に 1 回静脈内投与) + アキシチニブ 3 mg (1 日 2 回経口投与)] (検討予定用量) から modified toxicity probability interval (mTPI) 法を用いて、用量制限毒性 (DLT) の評価を行った。DL1 の評価において、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。本結果から、最大耐用量 (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。なお、アキシチニブの PK に対する本剤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 10 例を追加で組み入れた [症例数の追加は、治験実施時の試験デザイン (症例数設定) に基づく]。

用量拡大パート

未治療の進行腎細胞癌患者 39 例 (日本人患者 5 例を含む) を対象に、用量設定パートで決定した推奨用量 (DL1) における本剤とアキシチニブの併用投与の安全性及び忍容性をさらに検討した。全体として本用量における本剤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 例においても DLT に相当する有害事象の発現は認められなかった。

用量漸増パート並びに用量拡大パートにおいて、因果関係が否定できない有害事象は 53/55 例 (96.4%) に認められ、その主な事象 (発現率 30% 以上) は、下痢 34 例 (61.8%)、疲労 28 例 (50.9%)、発声障害 27 例 (49.1%)、高血圧 25 例 (45.5%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 18 例 (32.7%)、発疹 17 例 (30.9%) であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は 13 例 (23.6%) に認められ、その主な事象は注入に伴う反応及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [各 2 例 (3.6%)] であった。因果関係が否定できない死亡例は心筋炎 1 例であり、剖検により免疫介在性の事象であったと確認された。

免疫原性

用量漸増パート並びに用量拡大パートにおいて、治験薬投与による抗薬物抗体発現頻度は 17.6% (9/54 例) であった。本剤の安全性に対する臨床的に意味のある抗薬物抗体の影響は認められなかった。

薬物動態

「VII-1. (3) 3) アキシチニブ併用反復投与」の項参照

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

根治切除不能なメルケル細胞癌、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法に対して、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。根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して、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。

(3) 用量反応検索試験

＜根治切除不能なメルケル細胞癌＞

国際共同第Ⅱ相試験 [EMR100070-003 試験 (パートA及びパートB)] (外国人データを含む)²⁰⁻²³⁾

遠隔転移を有する根治切除不能なメルケル細胞癌患者のうち、パートAでは1レジメン以上の化学療法歴があり疾患が進行した転移性メルケル細胞癌 (mMCC) 患者、パートBでは化学療法歴のないmMCC患者を対象に、本剤 10 mg/kg を2週間に1回投与したときの有効性及び安全性を検討した。

パートA: 6ヵ月追跡調査解析 (主要解析) のデータカットオフ日 (2016年3月3日)

12ヵ月追跡調査解析 (追加探索的有効性解析) のデータカットオフ日 (2016年9月3日)

パートB: データカットオフ日 (2016年12月30日)

試験デザイン	パートA及びパートB共通 多施設、国際共同*1、単群、非盲検 *1: パートA [8カ国 (米国、日本、オーストラリア、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、スイス)], パートB [3カ国 (米国、ドイツ、フランス)]
対象	パートA mMCC に対し化学療法の治療歴があり、かつ直近の化学療法の実施後に疾患進行が認められた mMCC 患者 88 例 (日本人 3 例) パートB 化学療法歴のない mMCC 患者 29 例 (日本人データは含まない)
主な登録基準	パートA ・ mMCC に対し、以下の化学療法による一次療法以上の治療歴があり、直近の化学療法の実施後に病勢進行が認められた患者: シクロホスファミド、topotecan (ノギテカン)、ドキシソルビシン、エピルビシン、ビンクリスチン、カルボプラチン、シスプラチン、エトポシドに加えカルボプラチン又はシスプラチンの併用 パートB ・ mMCC に対する全身療法歴を有してはならない。アジュバント療法 (臨床的に検出可能な病変がない; 転移病変がない) としての化学療法歴は、当該療法が試験開始の少なくとも6ヵ月前に終了していたならば許容できる。 パートA及びパートB共通 ・ 腫瘍細胞中のサイトケラチン 20 (又は実施医療機関での検査でパンサイトケラチン、AE1/AE3、Cam5.2等の他の適切なサイトケラチン発現) の免疫組織化学的検査 (IHC) による診断でMCCが確認された患者 ・ 転移性疾患を有する患者。MCCが再発又は切除不能であるが非転移性の場合は除外した。 ・ ECOG PS ^{a)} が0又は1の患者 ・ 余命が12週間を超えると推定される患者 等
主な除外基準	パートA及びパートB共通 ・ 抗programmed death 1 (PD-1) 抗体、抗PD-L1抗体、抗細胞傷害性Tリンパ球抗原4 (CTLA-4) 抗体等のT細胞共調節蛋白質 (免疫チェックポイント) を標的とする抗体・薬剤による治療歴がある患者 ・ 実施中の抗癌剤治療 (細胞減少療法や放射線治療等を含む) がある患者。 ・ ステロイド若しくは他の免疫抑制剤による全身療法を実施中の患者、又は本試験の治験薬投与開始前28日以内に他の治験薬が投与された患者 等
試験方法	パートA及びパートB共通 本剤 10 mg/kg を2週間に1回、1時間かけて静脈内投与した。 前投与: 本剤投与の約30~60分前に、抗ヒスタミン剤及びパラセタモール (アセトアミノフェン) の投与を必須とした。 投与期間: 治験責任医師が治療継続のベネフィットがあると判断した場合、臨床的に重大な悪化、許容できない毒性、同意撤回又は治験実施計画書に規定したその他の中止基準が発生する時点まで継続した。

評価項目	<p>パートA</p> <p>有効性：主要評価項目－RECIST1.1版²⁴⁾に基づき、独立評価項目レビュー委員会 (IERC)^{b)} が判定した最良総合効果 (BOR)^{c)}</p> <p>副次評価項目－奏効期間 (DOR)、6・12ヵ月目の奏効状態、無増悪生存期間 (PFS)、生存期間 (OS) 等</p> <p>安全性：有害事象^{d)} 等</p> <p>免疫原性</p> <p>パートB</p> <p>有効性：主要評価項目－RECIST1.1版²⁴⁾に基づき、IERC^{e)} が判定した持続的奏効率 (DRR)^{f)}</p> <p>副次評価項目－確定BOR、DOR、6・12ヵ月目の奏効状態、無増悪生存期間 (PFS)、生存期間 (OS) 等</p> <p>安全性：有害事象^{d)} 等</p>
------	--

a) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)

b) 放射線専門医1名及び癌専門医2名を含む、最低3名から構成され、放射線画像所見及び身体所見 (皮膚病変マッピング/身体的評価) を用いて腫瘍縮小効果を判定した。

c) 治験薬投与開始からPDが記録されるまでの全ての腫瘍評価来院 (次の抗がん治療開始時を除く) で得られた最良の腫瘍縮小効果。CR及びPRは、CR又はPRが最初に記録されてから5週目以降、できるかぎり6週間隔で定期的に実施される2回目の腫瘍評価で確定した。

d) 米国国立癌研究所 (NCI) 有害事象共通用語規準バージョン4.0 (CTCAE v4.0) に基づく。

e) 査読放射線専門医1名と査定放射線専門医1名から構成され、各時点で最終的に客観的奏効を独立した癌専門医が確認した。腫瘍評価スケジュールを修正し、1年目は6週間ごと、2年目からは12週間ごとに5年間の生存追跡を実施した。

f) 少なくとも6ヵ月のCR及びPRに基づき客観的奏効を示した患者の割合。

<結果>

パートA

有効性

主要評価項目：

6ヵ月追跡調査解析では、最良総合効果 (BOR) は、CRが8/88例 (9.1%)、PRが20/88例 (22.7%) に認められた。客観的奏効率 (ORR; BORがCR又はPRであった患者の割合) は31.8% (28/88例) (95.9%信頼区間: 21.9~43.1、二期群逐次検定法) であり、ORRの95.9%信頼区間下限値が20%以下と設定した帰無仮説は棄却されたので、主要目的の有効性基準は満たされた。12ヵ月追跡調査解析では、BORは、CRが10/88例 (11.4%)、PRが19/88例 (21.6%) に認められ、6ヵ月追跡調査解析時にPRと判定されていた1例及び非CR/非PDと判定されていた1例がCRと判定され、追加された。ORRは33.0% (29/88例) (95%信頼区間: 23.3~43.8、二期群逐次検定法) であった。

副次評価項目：

全患者について12ヵ月以上の追跡調査をした時点で、本剤の奏効期間 (DOR) の中央値が未到達であったことから、奏効は持続的であり、95%信頼区間下限値 (18ヵ月、Kaplan-Meier法) の結果から奏効の長期持続性が示された。また、6ヵ月奏効持続率は93% (95%信頼区間: 74~98、Kaplan-Meier法)、12ヵ月奏効持続率は74% (95%信頼区間: 53~87、Kaplan-Meier法) を示した。

日本人データ：

3例という少数例の評価ではあるが、CRが1例得られ、本例ではその奏効が8.3ヵ月に渡り持続した。

有効性の解析結果（パートA）

有効性評価項目	6 ヶ月追跡調査解析 (N=88)	12 ヶ月追跡調査解析 (N=88)
最良総合効果 (BOR) 、 n (%)		
完全奏効 (CR)	8 (9.1)	10 (11.4)
部分奏効 (PR)	20 (22.7)	19 (21.6)
安定 (SD)	9 (10.2)	9 (10.2)
進行 (PD)	32 (36.4)	32 (36.4)
評価不能	19 (21.6)	18 (20.5)
客観的奏効率 (ORR ; CR+PR) (95%信頼区間)	28 (31.8) (21.9、43.1) ^a	29 (33.0) (23.3、43.8)
持続的奏効率 (DRR) ^b		
6 ヶ月、% (95%信頼区間)	29.1 (19.5、38.8)	30.6 (20.9、40.3)
奏効期間 (DOR) ^c		
中央値 (月) (95%信頼区間)	NE (8.3、—)	NE (18.0、—)
最小値、最大値	2.8、17.5+	2.8、23.3+
6 ヶ月奏効持続率、% (95%信頼区間) ^{c、d}	92 (70、98)	93 (74、98)
12 ヶ月奏効持続率、% (95%信頼区間) ^{c、d}	74 (47、89)	74 (53、87)
無増悪生存期間 (PFS) ^c		
中央値 (月) (95%信頼区間)	2.7 (1.4、6.9)	2.7 (1.4、6.9)
最小値、最大値	0.03、18.8	0.03、24.5
6 ヶ月 PFS 率、% (95%信頼区間)	40 (29、50)	40 (29、50)
12 ヶ月 PFS 率、% (95%信頼区間)	30 (19、41)	30 (21、41)
15 ヶ月 PFS 率、% (95%信頼区間)	—	30 (21、41)
生存期間 (OS) ^c		
中央値 (月) (95%信頼区間)	11.3 (7.5、14.0)	12.9 (7.5、—)
最小値、最大値	0.4、18.8	0.4、24.7
6 ヶ月 OS 率、% (95%信頼区間)	69 (58、78)	70 (59、78)
12 ヶ月 OS 率、% (95%信頼区間)	48 (35、60)	52 (41、62)
15 ヶ月 OS 率、% (95%信頼区間)	—	44 (32、54)

a : 二期群逐次検定法を用いて 95.9%信頼区間を算出した。

b : ORR と 6 ヶ月間の奏効期間に対する Kaplan-Meier 推定値に基づく事後解析。分母は解析対象集団の全患者である。

c : Kaplan-Meier 推定値に基づく。

d : 分母は IERC が判定した CR 又は PR が確認された患者。

安全性

6 ヶ月追跡調査解析（主要解析）のデータカットオフ時点（2016年3月3日）での因果関係が否定できない有害事象は 62/88 例 (70.5%) に認められ、その主な事象（発現率 5%以上）は、疲労 21 例 (23.9%)、注入に伴う反応 13 例 (14.8%)、悪心及び下痢 各 8 例 (9.1%)、無力症 7 例 (8.0%)、発疹 6 例 (6.8%)、食欲減退及び斑状丘疹状皮疹 各 5 例 (5.7%) であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は、5/88 例 (5.7%) 6 件（腸炎、注入に伴う反応、トランスアミナーゼ上昇、軟骨石灰化症、滑膜炎、尿管間質性腎炎 各 1 件）に認められた。因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。

免疫原性

有効な測定結果を有する 88 例のうち、抗薬物抗体が 1 回以上陽性であった患者は 3 例 (3.4%) であり、いずれも外国人であった。

パートB

有効性

主要評価項目：

短期間での追跡調査のため、本中間解析時点（データカットオフ日：2016年12月30日）において、持続的奏効は評価していない。

副次評価項目：

13週間追跡調査解析では、確定BORは、確定CRが3/16例（18.8%）、確定PRが7/16例（43.8%）、確定SDが2/16例（12.5%）、確定PDが3/16例（18.8%）、評価不能1/16例（6.3%）に認められた。確定ORRは62.5%（10/16例）（95%信頼区間：35.4～84.8、二期群逐次検定法）であり、6週間追跡調査解析では、未確定BORは、未確定CRが3/25例（12.0%）、未確定PRが14/25例（56.0%）に認められた。未確定ORRは68.0%（17/25例）（95%信頼区間：46.5～85.1、二期群逐次検定法）であった。この奏効率は、パートAで観察された、治験前の化学療法のレジメン数が少ないほど奏効率が高くなる傾向と一致した。

安全性

データカットオフ時点（2016年12月30日）での因果関係が否定できない有害事象は23/29例（79.3%）に認められた。因果関係が否定できない重篤な有害事象は、2/29例（6.9%）3件（歩行障害、注入に伴う反応及び腫瘍随伴症候群各1件）に認められた。因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。

パートA及びパートB合わせて、本剤が投与された117例（日本人3例を含む）中85例（72.6%）に因果関係が否定できない有害事象が認められた。その主な事象は、疲労29例（24.8%）、infusion reaction17例（14.5%）、下痢11例（9.4%）、悪心10例（8.5%）、発疹8例（6.8%）、無力症及びそう痒症各7例（6.0%）、斑状丘疹状皮疹及び食欲減退各6例（5.1%）であった。

以上のことから、海外第I相反復投与用量漸増試験（EMR100070-001試験）及び国内第I相（単回/反復投与）用量漸増試験（EMR100070-002試験）で選択された本剤10mg/kgを2週間に1回投与する用法及び用量は本試験においても有用で管理可能な安全性プロファイルを有することが示され、用法及び用量を「1回10mg/kg（体重）を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する」と設定した。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

「V-5. (2) 3) 国際共同第I相反復投与試験（B9991002試験）」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

「V-5. (3) 用量反応検索試験<根治切除不能なメルケル細胞癌>国際共同第II相試験 [EMR100070-003試験（パートA及びパートB）]」の項参照

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験) (外国人データを含む)^{25)、26)}

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象に、スニチニブを対照として、本剤 10 mg/kg を 2 週間に 1 回とアキシチニブ 5 mg を 1 日 2 回の併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討した (継続中)。

事前に計画した中間解析のデータカットオフ日：2018 年 6 月 20 日

試験デザイン	多施設、国際共同*、非盲検、無作為化、並行 2 群間、スニチニブ対照 *：20 カ国 (米国、日本、カナダ、韓国、フランス、オーストラリア等)	
対象	化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型進行腎細胞癌患者	
		本剤+アキシチニブ併用群
		スニチニブ単独群
	有効性解析対象 FAS 886 例	442 例 (日本人 ^{a)} 33 例)
安全性解析対象集団 873 例	434 例 (日本人 ^{a)} 33 例)	439 例 (日本人 ^{a)} 34 例)
	FAS (full analysis set)：最大の解析対象集団。無作為割り付けされたすべての患者と定義した。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：治験薬を少なくとも 1 回投与され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。 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、本剤+アキシチニブ併用群のみを対象とし、アベルマブに対する抗薬物抗体解析用検体を少なくとも 1 つ収集した患者と定義した。	
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・組織学的又は細胞学的に淡明細胞癌のコンポーネントを有する切除不能な局所進行又は転移病変のいずれかを有する患者 ・RECIST1.1 版²⁴⁾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 つ有する患者 ・以下に定義する、適切な骨髄機能、腎機能及び肝機能を有する患者 骨髄機能：a. 好中球絶対数：1500/mm³以上、又は 1.5×10⁹/L 以上 b. 血小板数：100,000/mm³以上、又は 100×10⁹/L 以上 c. ヘモグロビン：9 g/dL 以上 腎機能：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。 肝機能：a. 血清総ビリルビンが基準値上限の 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) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準値上限の 2.5 倍以下 ・左室駆出率 (LVEF) が基準値下限以上 ・ECOG PS^{b)} が 0 又は 1 の患者 ・18 歳以上の患者 (日本では 20 歳以上) ・少なくとも 3 カ月の生存が期待される患者 等 	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・過去に進行又は転移性腎細胞癌に対する全身療法を受けたことのある患者 ・過去に腎細胞癌に対する術前又は術後補助療法を受けた患者 (投与中又は最終投与から 12 カ月以内に腫瘍の進行又は再発が認められた場合) ・強力なチトクロム P450 (CYP) 3A4/5 阻害薬又は食物、あるいは強力な CYP3A4/5 誘導薬を使用中/摂取中、又は治験期間中にそれらの薬剤等を使用/摂取する可能性のある患者 等 	

試験方法	<p>患者を本剤＋アキシチニブ併用群又はスニチニブ単独群のいずれかに1：1の割合比で無作為に割り付けた。</p> <p>併用群：6週を1サイクルとして本剤10 mg/kg、2週間間隔で1時間かけて静脈内投与＋アキシチニブ5 mg、1日2回経口投与</p> <p>単独群：スニチニブ50 mg、1日1回経口投与（4週投与後2週休薬）</p> <p>前投与：本剤投与の約30～60分前に、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンを投与した。</p> <p>投与期間：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、又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した。</p>
評価項目	<p>有効性：</p> <p>主要評価項目－PD-L1陽性（腫瘍組織における免疫細胞のPD-L1発現率1%以上）患者集団におけるRECIST1.1版^{a)}に従ったBICR判定による無増悪生存期間（PFS）^{c)}及び全生存期間（OS）^{d)}</p> <p>重要な副次評価項目^{e)}－全患者集団におけるRECIST1.1版^{a)}に従ったBICR判定によるPFS及びOS</p> <p>その他の副次評価項目－全患者集団及びPD-L1陽性患者集団における治験責任医師の判定に基づくPFS、PFS及びOSの感度分析、BICR及び治験責任医師判定による奏効（OR）^{f)}、奏効までの期間（TTR）^{g)}、奏効期間（DR）^{h)}、病勢コントロール（DC）ⁱ⁾、PFS^{j)}</p> <p>安全性：有害事象^{k)} 等</p> <p>免疫原性 薬物動態 バイオマーカー 患者報告アウトカム</p>

- a) 日本人とは日本の治験実施施設で治験に参加した患者とした。
- b) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のパフォーマンス・ステータス (PS)
- c) 無作為割り付けから最初の進行 (PD) が認められた日又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。
- d) 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。
- e) 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及びOSに関する検定を可能とした。
- f) 最良総合効果 (BOR) で確定した完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) と定義した。
- g) 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。
- h) ORが最初に認められた日から最初にPDが認められた日又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。
- i) BORと判定されたCR、PR、非CR (Non-CR) /非PD (Non-PD) 又は安定 (SD) と定義した。
- j) 無作為割り付けから治験責任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責任医師により判定された2回目のPD又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。
- k) 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。

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

根治切除不能なメルケル細胞癌、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法に対して、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。根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して、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。

<結果>

有効性

主要評価項目：

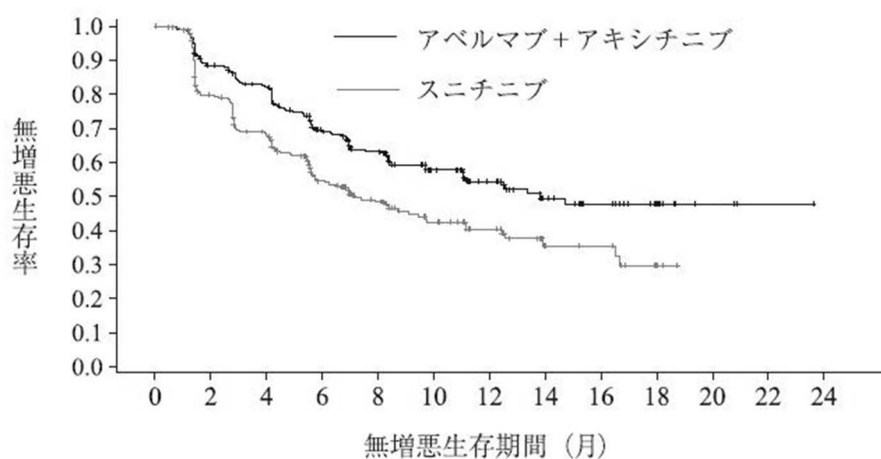
【PD-L1 陽性患者集団】

●BICR 判定による無増悪生存期間（PFS）

PFS の中央値は、本剤+アキシチニブ併用群で 13.8 ヶ月（95%信頼区間：11.1 ヶ月～推定不能）、スニチニブ単独群で 7.2 ヶ月（95%信頼区間：5.7 ヶ月～9.7 ヶ月）であった。本剤+アキシチニブ併用群では、スニチニブ単独群と比べて PD（BICR 判定）又は死亡のリスクが 39%減少し、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%信頼区間：0.475～0.790）、片側 $p < 0.0001$]。

BICR 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

（PD-L1 陽性患者集団、FAS）：B9991003 試験



At risk 数

アベルマブ+アキシチニブ	270	227	205	154	120	76	53	32	23	13	3	1	0
スニチニブ	290	210	174	119	85	49	35	16	13	5	0		

<参考>日本人 PD-L1 陽性患者集団

PFS（BICR 判定）の中央値は、本剤+アキシチニブ併用群で未達（95%信頼区間：8.1 ヶ月～推定不能）、スニチニブ単独群で 11.2 ヶ月（95%信頼区間：1.6 ヶ月～推定不能）であり、ハザード比は 0.49（95%信頼区間：0.152～1.563）であった。

●全生存期間 (OS)

PD-L1 陽性患者集団における OS の中間解析の結果、本解析時点における十分なイベントが集積されておらず、有意な延長は認められなかった。81 例（本剤+アキシチニブ併用群 37 例、スニチニブ単独群 44 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。

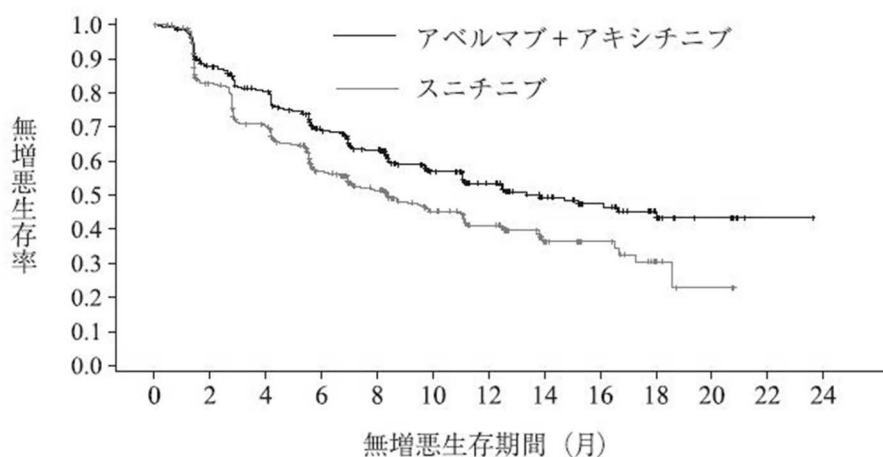
重要な副次評価項目：

【全患者集団】

●BICR 判定による無増悪生存期間 (PFS)

PFS の中央値は、本剤+アキシチニブ併用群で 13.8 カ月（95%信頼区間：11.1 カ月～推定不能）、スニチニブ単独群で 8.4 カ月（95%信頼区間：6.9 カ月～11.1 カ月）であった。本剤+アキシチニブ併用群では、スニチニブ単独群と比べて PD (BICR 判定) 又は死亡のリスクが 31%減少し、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%信頼区間：0.563～0.840)、片側 p=0.0001]。

BICR 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線
(全患者集団、FAS) : B9991003 試験



At risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
アベルマブ+アキシチニブ	442	364	321	250	193	127	94	57	42	24	8	1	0
スニチニブ	444	329	271	192	144	90	64	29	20	8	2	0	0

<参考>日本人全患者集団

PFS (BICR 判定) の中央値は、本剤+アキシチニブ併用群で 16.6 カ月（95%信頼区間：8.1 カ月～推定不能）、スニチニブ単独群で 11.2 カ月（95%信頼区間：4.2 カ月～推定不能）であり、ハザード比は 0.66 (95%信頼区間：0.296～1.464) であった。

●全生存期間 (OS)

全患者集団における OS の中間解析の結果、本解析時点における十分なイベントが集積されておらず、有意な延長は認められなかった。138 例（本剤+アキシチニブ併用群 63 例、スニチニブ単独群 75 例）の死亡が認められた。

有効性 [無増悪生存期間 (BICR 判定)・全生存期間] の解析結果
(PD-L1 陽性患者集団、全患者集団-FAS)

	本剤+アキシチニブ 併用群	スニチニブ単独群	本剤+アキシチニブ 併用群	スニチニブ単独群
	PD-L1 陽性患者集団		全患者集団	
	270 例	290 例	442 例	444 例
無増悪生存期間 (PFS) [BICR 判定]				
死亡又は病勢進行例 (%)	108 (40.0)	145 (50.0)	180 (40.7)	216 (48.6)
中央値 (月) (95%信頼区間) ^a	13.8 (11.1, NE)	7.2 (5.7, 9.7)	13.8 (11.1, NE)	8.4 (6.9, 11.1)
6 ヶ月 PFS 率, % (95%信頼区間 ^b)	69.0 (62.9, 74.3)	54.5 (48.2, 60.4)	69.2 (64.4, 73.5)	57.0 (51.9, 61.8)
12 ヶ月 PFS 率, % (95%信頼区間 ^b)	54.4 (47.2, 61.1)	40.3 (33.3, 47.3)	53.5 (47.8, 58.8)	41.2 (35.4, 46.8)
18 ヶ月 PFS 率, % (95%信頼区間 ^b)	47.7 (39.2, 55.7)	29.6 (20.0, 39.9)	45.2 (38.3, 51.8)	30.4 (22.4, 38.8)
24 ヶ月 PFS 率, % (95%信頼区間 ^b)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
併用群のスニチニブ単独群に対する ^c				
ハザード比 (95%信頼区間) ^d	0.61 (0.475, 0.790)	-	0.69 (0.563, 0.840)	-
p 値 ^e	<0.0001	-	0.0001	-
全生存期間 (OS)				
死亡例 (%)	37 (13.7)	44 (15.2)	63 (14.3)	75 (16.9)
中央値 (月) (95%信頼区間) ^a	NE (21.3, NE)	NE (21.0, NE)	NE (NE, NE)	NE (21.0, NE)
6 ヶ月 OS 率, % (95%信頼区間 ^b)			94.4 (91.8, 96.2)	91.5 (88.4, 93.8)
12 ヶ月 OS 率, % (95%信頼区間 ^b)			86.3 (82.2, 89.5)	83.0 (78.8, 86.5)
18 ヶ月 OS 率, % (95%信頼区間 ^b)	79.8 (71.7, 85.9)	78.0 (70.0, 84.1)	79.6 (73.6, 84.4)	76.3 (70.0, 81.4)
24 ヶ月 OS 率, % (95%信頼区間 ^b)			70.3 (55.9, 80.8)	66.0 (47.0, 79.6)
併用群のスニチニブ単独群に対する ^c				
ハザード比 (95%信頼区間) ^d	0.82 (0.530, 1.276)	-	0.78 (0.554, 1.084)	-
p 値 ^e	0.1911	-	0.0679	-

NE 推定不能

- Kaplan-Meier 推定値に基づく中央値。95%信頼区間は、Brookmeyer and Crowley 法より算出した。
- 対数変換を用いて未変換スケールへの逆変換を用いて算出した。
- ECOG PS (0 又は 1) 及び地域 (米国、カナダ/西ヨーロッパ、その他の地域) による層別。
双方向自動応答技術 (interactive response technology, IRT) を使用して層別した。
- Cox 比例ハザードモデルによりハザード比を求めた。
- 片側 log-rank 検定による p 値。

有効性 [無増悪生存期間 (BICR 判定)] の解析結果
(日本人 PD-L1 陽性患者集団、日本人全患者集団)

	本剤+アキシチニブ 併用群	スニチニブ単独群	本剤+アキシチニブ 併用群	スニチニブ単独群
	日本人 PD-L1 陽性患者集団		日本人全患者集団	
	22 例	20 例	33 例	34 例
無増悪生存期間 (PFS) [BICR 判定]				
死亡又は病勢進行例 (%)	7 (31.8)	9 (45.0)	13 (39.4)	15 (44.1)
中央値 (月) (95%信頼区間) ^a	NE (8.1, NE)	11.2 (1.6, NE)	16.6 (8.1, NE)	11.2 (4.2, NE)
6 ヶ月 PFS 率, % (95%信頼区間 ^b)	76.4 (52.0, 89.5)	67.5 (41.2, 84.0)	77.9 (59.0, 88.8)	63.8 (44.1, 78.2)
12 ヶ月 PFS 率, % (95%信頼区間 ^b)	62.5 (35.8, 80.6)	43.8 (18.4, 66.8)	51.5 (28.1, 70.7)	44.5 (24.3, 62.9)
18 ヶ月 PFS 率, % (95%信頼区間 ^b)	62.5 (35.8, 80.6)	43.8 (18.4, 66.8)	34.4 (8.2, 63.4)	0.445 (24.3, 62.9)
24 ヶ月 PFS 率, % (95%信頼区間 ^b)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
併用群のスニチニブ単独群に対する ^c				
ハザード比 (95%信頼区間) ^d	0.49 (0.152, 1.563)	-	0.66 (0.296, 1.464)	-

NE 推定不能

- Kaplan-Meier 推定値に基づく中央値。95%信頼区間は、Brookmeyer and Crowley 法より算出した。
- 対数変換を用いて未変換スケールへの逆変換を用いて算出した。
- ECOG PS (0 又は 1) 及び地域 (米国、カナダ/西ヨーロッパ、その他の地域) による層別。
双方向自動応答技術 (interactive response technology, IRT) を使用して層別した。
- Cox 比例ハザードモデルによりハザード比を求めた。

その他の副次評価項目：

【PD-L1 陽性患者集団及び全患者集団】

● 治験責任医師判定による無増悪生存期間（PFS）及び PFS に関する感度分析

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 [中央値：本剤＋アキシチニブ併用群 13.3 カ月（95%信頼区間：9.8 カ月～推定不能）、スニチニブ単独群で 8.2 カ月（95%信頼区間：6.9 カ月～8.5 カ月）、層別ハザード比：0.51（95%信頼区間：0.396～0.653）]。

また 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ところ、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。

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、スニチニブ単独群と比較して、本剤＋アキシチニブ併用群で延長が認められた。PFS（治験責任医師判定）の中央値は本剤＋アキシチニブ併用群で 12.5 カ月（95%信頼区間：11.1 カ月～15.2 カ月）、スニチニブ単独群で 8.4 カ月（95%信頼区間：8.2 カ月～9.7 カ月）、層別ハザード比は 0.64（95%信頼区間：0.525～0.775）であった。

<参考>日本人 PD-L1 陽性患者集団及び日本人全患者集団

日本人 PD-L1 陽性患者集団における PFS（治験責任医師判定）の中央値は、本剤＋アキシチニブ併用群で未達（95%信頼区間：7.0 カ月～推定不能）、スニチニブ単独群で 11.2 カ月（95%信頼区間：3.3 カ月～推定不能）であり、ハザード比は 0.53（95%信頼区間：0.181～1.559）であった。

日本人全患者集団における PFS（治験責任医師判定）の中央値は、本剤＋アキシチニブ併用群で 12.6 カ月（95%信頼区間：7.0 カ月～推定不能）、スニチニブ単独群で 11.1 カ月（95%信頼区間：5.5 カ月～推定不能）であり、ハザード比は 0.64（95%信頼区間：0.299～1.367）であった。

●BICR 判定及び治験責任医師判定による客観的奏効率 (ORR)

PD-L1 陽性患者集団における ORR (BICR 判定) の結果は、全患者集団における ORR の結果と類似していた[本剤+アキシチニブ併用群 55.2%、スニチニブ単独群 25.5%、ORR の層別解析オッズ比 3.732 (95%信頼区間: 2.532~5.371)]。

全患者集団において、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類似していた (BICR 判定 3.098、治験責任医師判定 2.993)。

全患者集団における ORR (BICR 判定) は、スニチニブ単独群 (25.7%) と比較して本剤+アキシチニブ併用群 (51.4%) で高い結果であった。スニチニブ単独群と比較した本剤+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%信頼区間: 2.300~4.148) であった。

<参考>日本人 PD-L1 陽性患者集団及び日本人全患者集団

日本人 PD-L1 陽性患者集団における ORR (BICR 判定) の結果は、日本人全患者集団における ORR の結果と類似していた[本剤+アキシチニブ併用群 68.2%、スニチニブ単独群 15.0%、ORR の層別解析オッズ比 10.778 (95%信頼区間: 2.125~71.865)]。

日本人全患者集団における ORR (BICR 判定) は、スニチニブ単独群 (17.6%) と比較して本剤+アキシチニブ併用群 (60.6%) で高かった。スニチニブ単独群と比較した本剤+アキシチニブ併用群における ORR の層別解析で、オッズ比は 6.888 (95%信頼区間: 2.047~25.715) であった。

有効性 [BICR 判定による最良総合効果 (BOR)、奏効 (OR)、病勢コントロール (DC)] の解析結果 (全患者集団-FAS、日本人集団)

	全患者集団		日本人全患者集団	
	本剤+アキシチニブ併用群 442 例	スニチニブ単独群 444 例	本剤+アキシチニブ併用群 33 例	スニチニブ単独群 34 例
最良総合効果 (BOR)				
完全奏効 (CR)、例数 (%)	15 (3.4)	8 (1.8)	0	1 (2.9)
部分奏効 (PR)、例数 (%)	212 (48.0)	106 (23.9)	20 (60.6)	5 (14.7)
安定 (SD)、例数 (%)	131 (29.6)	202 (45.5)	10 (30.3)	18 (52.9)
非 CR/非 PD、例数 (%)	8 (1.8)	10 (2.3)	1 (3.0)	2 (5.9)
進行 (PD)、例数 (%)	51 (11.5)	83 (18.7)	2 (6.1)	7 (20.6)
評価不能 (NE)、例数 (%)	25 (5.7)	35 (7.9)	0	1 (2.9)
奏効 (OR: CR+PR)、例数 (%)	227 (51.4)	114 (25.7)	20 (60.6)	6 (17.6)
95%信頼区間 ^a	46.6、56.1	21.7、30.3	42.1、77.1	6.8、34.5
ORR の併用群のスニチニブ単独群に対するオッズ比 ^b	3.098	-	6.888	-
95%信頼区間 ^c	2.300、4.148	-	2.047、25.715	-
病勢コントロール (DC) (CR+PR+SD+非CR/非PD)、例数 (%)	366 (82.8)	326 (73.4)	31 (93.9)	26 (76.5)
95%信頼区間 ^a	79.0、86.2	69.1、77.5	79.8、99.3	58.8、89.3

a. Clopper-Pearson 法より算出した。

b. ECOG PS (0 又は 1) 及び地域 (米国、カナダ/西ヨーロッパ、その他の地域) による層別。

双方向自動応答技術 (interactive response technology, IRT) を使用して層別した。

c. Cochran-Mantel-Haenszel 法より算出した。オッズ比>1: スニチニブ単独群と比較して本剤+アキシチニブ併用群の治療成績が良好であることを示す

●BICR 判定及び治験責任医師判定による奏効までの期間 (TTR) 及び奏効期間 (DR)

PD-L1 陽性患者集団における TTR (BICR 判定) の中央値は、スニチニブ単独群 (3.0 ヶ月) と比べ本剤+アキシチニブ併用群 (1.6 ヶ月) で短かった。両群とも DR の中央値は未達であったが、12 ヶ月時点の奏効持続率は、本剤+アキシチニブ併用群で 0.657 (95%信頼区間 : 0.536~0.753)、スニチニブ単独群で 0.549 (95%信頼区間 : 0.316~0.733) であった。

全患者集団における TTR (BICR 判定) の中央値は、スニチニブ単独群 (3.2 ヶ月) と比べ本剤+アキシチニブ併用群 (2.6 ヶ月) で短かった。両群とも DR の中央値は未達であったが、12 ヶ月時点の奏効持続率は、本剤+アキシチニブ併用群で 0.642 (95%信頼区間 : 0.548~0.722)、スニチニブ単独群で 0.608 (95%信頼区間 : 0.417~0.753) であった。

PD-L1 陽性患者集団における TTR (治験責任医師判定) の中央値は、本剤+アキシチニブ併用群とスニチニブ単独群で同様であった (本剤+アキシチニブ併用群 : 2.6 ヶ月、スニチニブ単独群 : 2.8 ヶ月)。DR の中央値は本剤+アキシチニブ併用群で未達、スニチニブ単独群で 8.8 ヶ月であった。12 ヶ月時点の奏効持続率はそれぞれ 0.586 (95%信頼区間 : 0.476~0.680) 及び 0.420 (95%信頼区間 : 0.259~0.572) であった。

全患者集団における TTR (治験責任医師判定) の中央値は、本剤+アキシチニブ併用群とスニチニブ単独群で同様であった (TTR 中央値は両群とも 2.8 ヶ月)。DR 中央値は本剤+アキシチニブ併用群で未達だが、スニチニブ単独群で 12.6 ヶ月であった。12 ヶ月時点の奏効持続率はそれぞれ 0.580 (95%信頼区間 : 0.491~0.658) 及び 0.521 (95%信頼区間 : 0.397~0.632) であった。

<参考>日本人 PD-L1 陽性患者集団及び日本人全患者集団

日本人 PD-L1 陽性患者集団における TTR (BICR 判定) の中央値は、本剤+アキシチニブ併用群で 1.6 ヶ月、スニチニブ単独群で 1.4 ヶ月であった。DR の中央値は両群のいずれにおいても推定不能であった。

日本人全患者集団における TTR (BICR 判定) の中央値は、両群ともに 2.8 ヶ月であった。

DR (BICR 判定) の中央値は、本剤+アキシチニブ併用群で 11.1 ヶ月、スニチニブ単独群では推定不能であった。

●PFS2

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、本剤+アキシチニブ併用群で 50 例 (18.5%) に、スニチニブ単独群で 82 例 (28.3%) に認められた。PFS2 の中央値は、本剤+アキシチニブ併用群では未達 (95%信頼区間: 推定不能~推定不能) であり、スニチニブ単独群では 17.0 カ月 (95%信頼区間: 13.7 カ月~推定不能) であった。PFS2 率は、12 カ月時点で本剤+アキシチニブ併用群で 0.811 (95%信頼区間: 0.747~0.860)、スニチニブ単独群で 0.647 (95%信頼区間: 0.571~0.713) であり、18 カ月時点でそれぞれ 0.672 (95%信頼区間: 0.566~0.757)、0.495 (95%信頼区間: 0.386~0.595) であった。

全患者集団において、PFS2 イベントは、本剤+アキシチニブ併用群で 85 例 (19.2%) に、スニチニブ単独群で 125 例 (28.2%) に認められた。PFS2 の中央値は、本剤+アキシチニブ併用群では未達 (95%信頼区間: 19.9 カ月~推定不能) であり、スニチニブ単独群では 18.4 カ月 (95%信頼区間: 15.7 カ月~23.6 カ月) であった。PFS2 率は、12 カ月時点で本剤+アキシチニブ併用群で 0.800 (95%信頼区間: 0.751~0.840)、スニチニブ単独群で 0.667 (95%信頼区間: 0.610~0.718) であり、18 カ月時点でそれぞれ 0.680 (95%信頼区間: 0.602~0.746)、0.529 (95%信頼区間: 0.444~0.607) であった。

PFS2 は、スニチニブ単独群と比べ本剤+アキシチニブ併用群で長く、本剤+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。

安全性

【全患者集団】

治験薬と関連のある有害事象は、本剤+アキシチニブ併用群の 434 例中 414 例 (95.4%)、スニチニブ単独群の 439 例中 423 例 (96.4%) に認められ、いずれかの群で 20%以上に認められた事象は、下痢 [本剤+アキシチニブ併用群 235 例 (54.1%)、スニチニブ単独群 196 例 (44.6%)、以下同順]、高血圧 [208 例 (47.9%)、142 例 (32.3%)]、疲労 [156 例 (35.9%)、159 例 (36.2%)]、手掌・足底発赤知覚不全症候群 [144 例 (33.2%)、148 例 (33.7%)]、発声障害 [116 例 (26.7%)、12 例 (2.7%)]、悪心 [107 例 (24.7%)、148 例 (33.7%)]、甲状腺機能低下症 [105 例 (24.2%)、59 例 (13.4%)]、口内炎 [96 例 (22.1%)、100 例 (22.8%)]、食欲減退 [86 例 (19.8%)、115 例 (26.2%)] であった。

・Grade 3 以上の有害事象

治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象は、本剤+アキシチニブ併用群の 246 例 (56.7%)、スニチニブ単独群の 243 例 (55.4%) に認められ、そのうち 5%以上に認められた事象は、本剤+アキシチニブ併用群では高血圧 106 例 (24.4%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 25 例 (5.8%)、下痢 22 例 (5.1%) であり、スニチニブ単独群では高血圧 67 例 (15.3%)、好中球減少症 34 例 (7.7%)、好中球数減少 25 (5.7%)、血小板減少症 24 (5.5%)、血小板数減少及び貧血各 22 例 (5.0%) であった。

・重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象は、本剤+アキシチニブ併用群で 74 例 (17.1%)、スニチニブ単独群で 57 例 (13.0%) に認められた。その主な事象として、本剤+アキシチニブ併用群では下痢 6 例 (1.4%)、が、スニチニブ単独群では発熱 5 例 (1.1%)、急性腎障害 5 例 (1.1%)、貧血 5 例 (1.1%) が認められた。

・死亡例

治験薬と関連のある死亡例は、本剤+アキシチニブ併用群の 5 例 (死亡 3 例、突然死 1 例、心筋炎 1 例) 及びスニチニブ単独群の 1 例 (腸管穿孔) に認められた。

<参考>日本人全患者集団

治験薬と関連のある有害事象は、本剤+アキシチニブ併用群の33例中32例(97.0%)、スニチニブ単独群の34例中34例(100%)に認められ、いずれかの群で20%以上に認められた有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群[本剤+アキシチニブ併用群21例(63.6%)、スニチニブ単独群24例(70.6%)、以下同順]、高血圧[18例(54.5%)、15例(44.1%)]、甲状腺機能低下症[18例(54.5%)、8例(23.5%)]、下痢[16例(48.5%)、15例(44.1%)]、発声障害[15例(45.5%)、2例(5.9%)]、口内炎[13例(39.4%)、12例(35.3%)]、注入に伴う反応[9例(27.3%)、0例]、食欲減退[8例(24.2%)、8例(23.5%)]、味覚異常[7例(21.2%)、19例(55.9%)]、倦怠感[5例(15.2%)、16例(47.1%)]、発熱[6例(18.2%)、14例(41.2%)]、鼻出血[2例(6.1%)、9例(26.5%)]、血小板数減少[1例(3.0%)、22例(64.7%)]、好中球数減少[1例(3.0%)、11例(32.4%)]、白血球数減少[1例(3.0%)、11例(32.4%)]、貧血[1例(3.0%)、9例(26.5%)]であった。

・Grade 3以上の有害事象

治験薬と関連のあるGrade 3以上の有害事象は、本剤+アキシチニブ併用群の21例(63.6%)、スニチニブ単独群の27例(79.4%)に認められ、そのうちで5%以上に認められた事象は、本剤+アキシチニブ併用群では高血圧10例(30.3%)、肝機能異常及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各4例(12.1%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各3例(9.1%)、甲状腺機能亢進症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各2例(6.1%)であり、スニチニブ単独群では血小板数減少11例(32.4%)、好中球数減少9例(26.5%)、高血圧及び白血球数減少各6例(17.6%)、貧血5例(14.7%)、アミラーゼ増加及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各3例(8.8%)、蛋白尿、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少、血小板減少症及びリパーゼ増加各2例(5.9%)であった。

・重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象は、本剤+アキシチニブ併用群で9例(27.3%)、スニチニブ単独群で6例(17.6%)に認められた。

・死亡例

治験薬と関連のある死亡例は認められなかった。

免疫原性

【全患者集団】

試験治療による抗薬物抗体発現は14.2% (57例) に認められ、約半数は抗薬物抗体反応が持続し [30例 (7.5%)]、残りは一過性であった [26例 (6.5%)]。ベースライン時に抗薬物抗体陽性であった患者 [12例 (2.9%)] のうち、1例 (0.3%) は試験治療によって抗薬物抗体の抗体価が上昇した。

試験治療により抗薬物抗体が発現した57例では、抗薬物抗体が発現するまでの期間の中央値は10.14週 (範囲 : 0.14~50.00週) であり、抗薬物抗体の持続期間の中央値は5.1週 (95%信頼区間: 1.9~8.1週) であった。

・薬物動態 (PK) に及ぼす影響

アベルマブの PK に対する免疫原性の影響を、ポピュレーション薬物動態解析の結果の視覚的評価及び要約統計量に基づき検討したところ、抗薬物抗体陽性の患者ではベースラインの全身クリアランス (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、抗薬物抗体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。

・有効性に及ぼす影響

未治療進行腎細胞癌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一応答解析で検討した。抗薬物抗体の有無は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。

・安全性に及ぼす影響

試験治療によって抗薬物抗体が誘発された患者 57 例中 22 例 (38.6%) で注入に伴う反応が観察され、そのうち2例 (3.5%) では、注入に伴う反応の最初の発現は初回抗薬物抗体陽性判定時又はそれ以降であったが、20例 (35.1%) では注入に伴う反応の最初の発現は初回抗薬物抗体陽性判定前であったことから、これらの患者において抗薬物抗体は注入に伴う反応発現の主原因ではないと考えられた。

B9991002 試験及び B9991003 試験の、未治療進行腎細胞癌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一応答解析で検討したところ、抗薬物抗体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。

<参考>日本人患者集団

日本人集団では、試験治療による抗薬物抗体発現は29.0% (9例) で報告され、7例 (22.6%) の患者は持続的抗薬物抗体反応を示し、残りは一過性の反応であった [2例 (6.5%)]。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。本試験において、日本人集団の有効性及び安全性は、全患者集団と一貫していたことから、日本人においても抗薬物抗体の発現はアベルマブの PK、安全性及び有効性に影響を与えないと考えられる。

<根治切除不能な尿路上皮癌患者>

国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験) (外国人データを含む) ^{27), 28)}

プラチナ製剤を含む一次化学療法完了後に進行が認められていない局所進行又は転移性の尿路上皮癌患者を対象に、維持療法としてアベルマブ及びBest Supportive Care (BSC) の併用療法の有効性及び安全性をBSC 単独療法と比較した。

事前に計画した中間解析のデータカットオフ日：2019年10月21日

試験デザイン	多施設、国際共同*、無作為化、非盲検、並行群間試験 *：29カ国（スペイン、フランス、日本、イタリア、オーストラリア、韓国等）																
対象	<p>プラチナ製剤を含む一次化学療法（4～6 サイクル）にて疾患進行が認められていない、局所進行又は転移性の尿路上皮癌患者 700 例（日本人患者^{a)} 73 例を含む）</p> <table border="1" data-bbox="469 663 1414 826"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤+BSC 併用群</th> <th>BSC 単独群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効性解析対象集団</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FAS 700 例</td> <td>350 例（日本人 36^{a)} 例）</td> <td>350 例（日本人 37^{a)} 例）</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象集団</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>689 例</td> <td>344 例（日本人 36^{a)} 例）</td> <td>345 例（日本人 37^{a)} 例）</td> </tr> </tbody> </table> <p>FAS (full analysis set)：最大の解析対象集団 (FAS)。以下に示す二つの主要尿路上皮癌患者集団の患者が全て含まれ、全ての有効性評価項目及び患者背景の主要な解析対象集団とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 無作為化された全ての患者（全患者集団） 2. 無作為化された患者のうち、PD-L1 免疫組織化学染色 (IHC) 検査により PD-L1 陽性腫瘍（腫瘍浸潤免疫細胞を含む）を有すると判定された者（PD-L1 陽性患者集団） <p>安全性解析対象集団：安全性解析対象集団には、本剤+BSC 併用群では治験薬の投与を1回以上受けた患者、BSC 単独群ではCycle 1 Day 1 を完了した患者を含めた（ただし、Cycle 1 Day 1 を完了しなかったが、その後投与期間中止来院前までの来院を完了した BSC 単独群の患者も含めた）。</p>			本剤+BSC 併用群	BSC 単独群	有効性解析対象集団			FAS 700 例	350 例（日本人 36 ^{a)} 例）	350 例（日本人 37 ^{a)} 例）	安全性解析対象集団			689 例	344 例（日本人 36 ^{a)} 例）	345 例（日本人 37 ^{a)} 例）
	本剤+BSC 併用群	BSC 単独群															
有効性解析対象集団																	
FAS 700 例	350 例（日本人 36 ^{a)} 例）	350 例（日本人 37 ^{a)} 例）															
安全性解析対象集団																	
689 例	344 例（日本人 36 ^{a)} 例）	345 例（日本人 37 ^{a)} 例）															
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・診断： <ol style="list-style-type: none"> a. 切除不能な局所進行又は転移性の尿路上皮癌（移行上皮癌）が組織学的に確認されている。 b. 一次化学療法開始時に Stage IV^{b)} であることが記録されている。 c. 一次化学療法開始前に RECIST 1.1 版²⁴⁾ に基づく測定可能病変が認められている。 ・一次化学療法として、ゲムシタビン+シスプラチン又はゲムシタビン+カルボプラチン^{c)} を4～6 サイクル実施していなければならない。本治験では、他の化学療法レジメンは許容されない。 <ol style="list-style-type: none"> a. 一次化学療法の最終投与は本治験の無作為化前 4～10 週の間完了しなければならない。 ・4～6 サイクルの一次化学療法完了後に、RECIST 1.1 版²⁴⁾ に基づく PD（進行）が認められていない [完全奏効 (CR)、部分奏効 (PR) 又は安定 (SD) を持続している]。 <ol style="list-style-type: none"> a. 治験責任医師による一次化学療法前後の画像 [コンピュータ断層撮影画像 (CT) /磁気共鳴画像 (MRI) スキャン] 評価に基づき、適格性を確認する。 ・適切な骨髄機能、腎機能及び肝機能を有する患者 ・18 歳以上の患者（日本では 20 歳以上） ・少なくとも 3 カ月の生存が期待される患者 ・ECOG PS^{d)} が 0 又は 1 の患者 等 																

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・尿路上皮癌に対する一次化学療法の実施中又は実施後に、RECIST 1.1版²⁴⁾に基づく評価でPDが認められた患者 ・無作為化前12ヵ月以内に全身療法として術後補助化学療法又は術前補助化学療法を実施している患者 ・過去にインターロイキン (IL) -2、インターフェロン (IFN) -α、抗プログラム細胞死-1 (PD-1)、抗プログラム細胞死-リガンド1 (PD-L1)、抗プログラム細胞死リガンド-2 (PD-L2)、抗CD137又は抗細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4 (CTLA-4) 抗体 (イピリムマブを含む) あるいは、T細胞共刺激又はチェックポイント経路を選択的に標的とする抗体又は薬剤の投与を受けた患者 等
試験方法	<p>PD-L1 発現レベルにかかわらず患者を組み入れ、割付比 1:1 で次のいずれかの治験治療群に割り付けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アベルマブ+BSC併用群：BSCと併用してアベルマブ10 mg/kgを2週間に1回、1時間かけて静脈内投与した。 ・BSC単独群：BSCのみ <p>BSC には、抗菌薬投与、栄養補給、代謝障害の治療、最適な症状管理及び疼痛管理 (緩和的放射線療法を含む) などの治療が含まれ、積極的な抗がん治療は許容されなかった。</p> <p>投与期間：PD、患者による治験治療継続の拒否、追跡不能、忍容できない毒性の発現又は治験依頼者による治験中止まで治験治療を継続した。</p>
評価項目	<p>有効性：</p> <p>主要評価項目—無作為化されたすべての患者 (全患者集団) 及びPD-L1陽性*腫瘍を有すると判定された患者 (PD-L1陽性*患者集団) を対象とした全生存期間 (OS)^{e)}</p> <p>副次評価項目—全患者集団及びPD-L1陽性*患者集団を対象とした、RECIST 1.1版²⁴⁾ に従った盲検下独立中央 (BICR) 判定及び治験責任医師判定に基づく腫瘍関連の評価項目 [無増悪生存期間 (PFS)^{f)}、客観的奏効 (OR)^{g)}、奏効期間 (DR)^{h)} 及び奏効までの期間 (TTR)ⁱ⁾]</p> <p>安全性：有害事象 等</p> <p>免疫原性 薬物動態 バイオマーカー 患者報告アウトカム</p> <p>※：次のいずれかを満たす場合をPD-L1陽性と判定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腫瘍細胞の25%以上に膜染色が認められる。 ・腫瘍に浸潤した免疫細胞の割合が1%超かつ免疫細胞の25%以上に染色が認められる。 ・腫瘍に浸潤した免疫細胞の割合が1%かつ免疫細胞の100%に染色が認められる。

a) 日本人とは日本の治験実施施設で治験に参加した患者とした。

b) American Joint Committee on Cancer cancer staging manual (第7版) に基づく

c) 尿路上皮癌に対する効能又は効果については本邦未承認

d) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) のPerformance Status (PS)

e) 無作為化から原因を問わない死亡までの期間

f) 無作為化から最初のPD又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間

g) 最良総合効果 (BOR) がRECIST 1.1版²⁴⁾ に基づく確定CR又はPR

h) 奏効例を対象として、最初にORが記録された時点からPD又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間

i) 奏効例を対象として、無作為化から、後に確定されたOR (CR又はPR) が最初に記録された日までの期間

<結果>

有効性

主要評価項目：

●全生存期間 (OS)

【全患者集団及びPD-L1 陽性患者集団】

全患者集団において、アベルマブ+BSC 併用群では、BSC 単独群と比べて死亡リスクが 31%減少し、統計的に有意な OS の延長が認められた {層別ハザード比 0.69 [95%信頼区間 (95%CI) : 0.556, 0.863]、片側 p=0.0005}。OS の中央値はアベルマブ+BSC 併用群で 21.4 カ月 (95%CI : 18.9, 26.1)、BSC 単独群で 14.3 カ月 (95%CI : 12.9, 17.9) であった。

PD-L1 陽性患者集団において、アベルマブ+BSC 併用群では、BSC 単独群と比べて死亡リスクが 44%減少し、統計的に有意な OS の延長が認められた [層別ハザード比 0.56 (95%CI : 0.404, 0.787)、片側 p=0.0003]。OS の中央値はアベルマブ+BSC 併用群で未達 (95%CI : 20.3 カ月、推定不能)、BSC 単独群 17.1 カ月 (95%CI : 13.5, 23.7) であった。

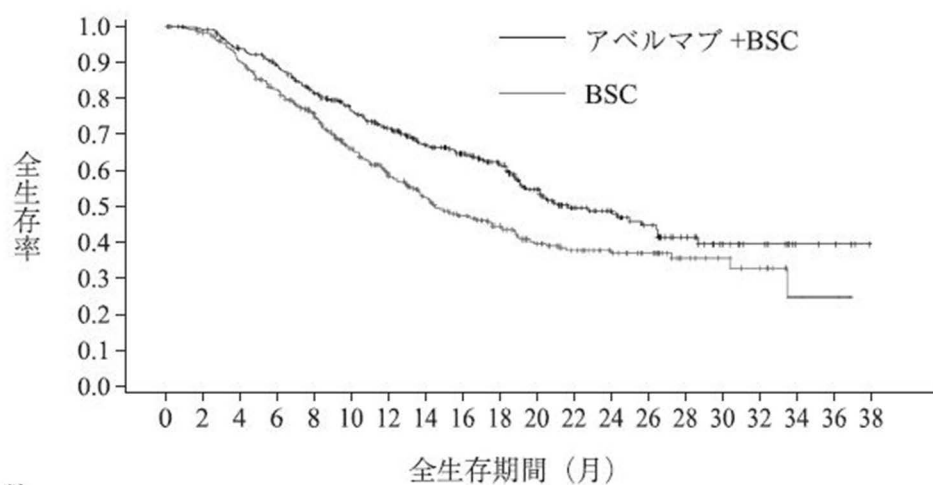
**有効性 [全生存期間 (OS)] の解析結果
(全患者集団、PD-L1 陽性患者集団-FAS)**

	本剤+BSC 併用群	BSC 単独群	本剤+BSC 併用群	BSC 単独群
	全患者集団		PD-L1 陽性患者集団	
	350 例	350 例	189 例	169 例
死亡例 (%)	145 (41.4)	179 (51.1)	61 (32.3)	82 (48.5)
中央値 (月) (95%信頼区間) ^a	21.4 (18.9, 26.1)	14.3 (12.9, 17.9)	NE (20.3, NE)	17.1 (13.5, 23.7)
24 カ月 OS 率, % (95%信頼区間) ^b	48.1 (41.3, 54.7)	37.2 (30.9, 43.4)	57.7 (48.1, 66.2)	40.5 (31.4, 49.4)
層別解析 ^c				
ハザード比 ^d	0.69		0.56	
95%信頼区間 ^d	0.556, 0.863		0.404, 0.787	
p 値 ^e	0.0005		0.0003	

NE : 推定不能

- a. Kaplan-Meier 推定値に基づく値。95%信頼区間は、Brookmeyer and Crowley 法より算出した。
- b. 95%信頼区間は、対数変換を用いて未変換スケールへの逆変換を用いて算出した。
- c. 無作為化時の interactive response technology (IRT) システムで収集した層別因子 [一次化学療法 of 最良総合効果 (CR/PR, SD)、一次化学療法開始時の内臓転移 (あり、なし)] を使用した。
- d. Cox 比例ハザードモデルによりハザード比を求めた。
- e. 片側 log-rank 検定による p 値。中間解析における有意水準 (片側) は、予め規定した Lan-DeMets (0' Brien-Fleming 型) の α 消費関数と、実際に観察されたイベント数に基づき算出した (全患者集団 : 0.0053、PDL-1 陽性患者集団 : 0.0014)。

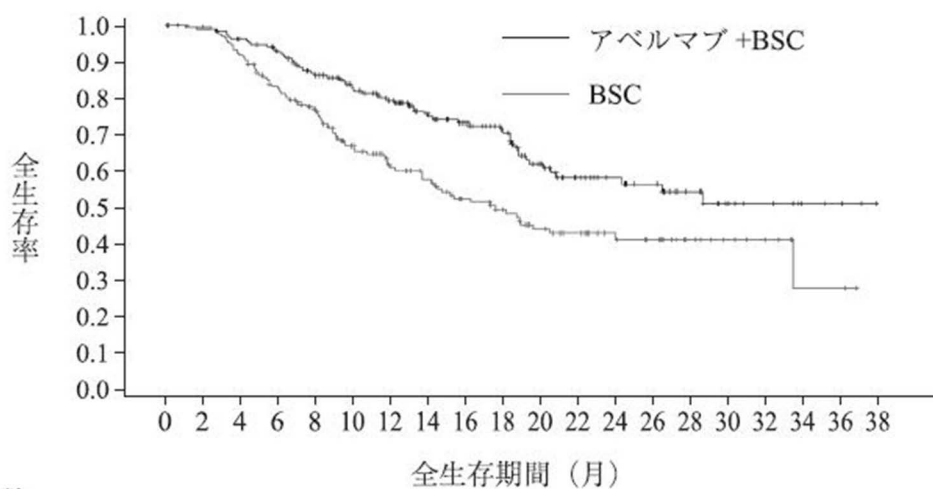
全患者集団における全生存期間（OS）のKaplan-Meier 曲線



At risk数

アベルマブ+BSC	350	342	318	294	259	226	196	167	145	122	87	65	51	39	26	15	11	5	3	0
BSC	350	335	304	270	228	186	153	125	105	83	68	55	41	33	18	12	9	2	1	0

PD-L1 陽性患者集団における全生存期間（OS）のKaplan-Meier 曲線



At risk数

アベルマブ+BSC	189	185	177	165	146	129	114	95	81	70	49	38	32	26	18	9	8	4	2	0
BSC	169	165	152	132	113	89	76	67	54	45	37	30	23	21	12	8	6	2	1	0

<参考>日本人全患者集団及びPD-L1 陽性患者集団

日本人患者の全患者集団では 34 例（アベルマブ+BSC 併用群 16 例、BSC 単独群 18 例）に OS イベントが認められた。OS は BSC 単独群と比べてアベルマブ+BSC 併用群で長く（ハザード比：0.81、95%CI：0.409, 1.585）、OS の中央値はアベルマブ+BSC 併用群で 24.7 カ月（95%CI：18.2, 推定不能）、BSC 単独群で 18.7 カ月（95%CI：12.8, 33.0）であった。

日本人患者の PD-L1 陽性患者集団では 20 例（アベルマブ+BSC 併用群 9 例、BSC 単独群 11 例）に OS イベントが認められた。アベルマブ+BSC 併用群の OS は BSC 単独群と同程度であり（ハザード比：1.00、95%CI：0.413, 2.412）、OS の中央値はアベルマブ+BSC 併用群で 18.6 カ月（95%CI：9.4, 推定不能）、BSC 単独群で 19.4 カ月（95%CI：11.7, 33.0）であった。日本人患者の PD-L1 陽性患者集団では、患者数及びイベント数が少なかったことから、ハザード比の 95%CI 及び各群の中央値の 95%CI は広がった。

有効性 [全生存期間 (OS)] の解析結果
(日本人全患者集団、日本人 PD-L1 陽性患者集団—FAS)

	全患者集団		PD-L1 陽性患者集団	
	本剤+BSC 併用群 36 例	BSC 単独群 37 例	本剤+BSC 併用群 19 例	BSC 単独群 23 例
死亡例 (%)	16 (44.4)	18 (48.6)	9 (47.4)	11 (47.8)
中央値 (月) (95%信頼区間) ^a	24.7 (18.2, NE)	18.7 (12.8, 33.0)	18.6 (9.4, NE)	19.4 (11.7, 33.0)
24 カ月 OS 率、% (95%信頼区間) ^b	58.9 (39.3, 74.0)	45.4 (27.0, 62.1)	48.7 (21.8, 71.1)	45.7 (21.4, 67.1)
非層別解析 ハザード比 ^c	0.81		1.00	
95%信頼区間 ^c	0.409, 1.585		0.413, 2.412	

NE：推定不能

a. Kaplan-Meier 推定値に基づく値。95%信頼区間は、Brookmeyer and Crowley 法より算出した。

b. 95%信頼区間は、対数変換を用いて未変換スケールへの逆変換を用いて算出した。

c. Cox 比例ハザードモデルによりハザード比を求めた。

副次評価項目：

【全患者集団及びPD-L1 陽性患者集団】

●BICR 判定による無増悪生存期間 (PFS)

全患者集団において、アベルマブ+BSC 併用群では、BSC 単独群と比べて PD (BICR 判定) 又は死亡のリスクが 38%減少し、PFS の延長が認められた [層別ハザード比 0.62 (95%CI：0.519, 0.751)]。PFS の中央値はアベルマブ+BSC 併用群で 3.7 カ月 (95%CI：3.5, 5.5)、BSC 単独群で 2.0 カ月 (95%CI：1.9, 2.7) であった。

PD-L1 陽性患者集団において、アベルマブ+BSC 併用群では、BSC 単独群と比べて PD (BICR 判定) 又は死亡のリスクが 44%減少し、PFS の延長が認められた [層別ハザード比 0.56 (95%CI：0.431, 0.728)]。PFS の中央値はアベルマブ+BSC 併用群で 5.7 カ月 (95%CI：3.7, 7.4)、BSC 単独群で 2.1 カ月 (95%CI：1.9, 3.5) であった。

●BICR 判定による客観的奏効 (OR)、奏効期間 (DR) 及び奏効までの期間 (TTR)

全患者集団において、客観的奏効率 (ORR) (BICR 判定) はアベルマブ+BSC 併用群で 9.7% (95% CI : 6.8, 13.3)、BSC 単独群で 1.4% (95%CI : 0.5, 3.3) であり、BSC 単独群と比べて、アベルマブ+BSC 併用群が高かった [層別オッズ比 7.464 (95%CI : 2.824, 24.445)]。

PD-L1 陽性患者集団において、ORR (BICR 判定) はアベルマブ+BSC 併用群で 13.8%、BSC 単独群で 1.2%であった [層別オッズ比 12.699 (95%CI : 3.160, 114.115)]。

全患者集団において、奏効例 (BICR 判定) の TTR の中央値は両治療群ともに 2.0 ヶ月であり、OR は早期に認められた。PD-L1 陽性患者集団では、奏効例 (BICR 判定) の TTR の中央値はアベルマブ+BSC 併用群で 2.0 ヶ月、BSC 単独群で 2.8 ヶ月であった。奏効例 (BICR 判定) の DR の中央値は両治療群ともに未達であった。

有効性 [BICR 判定による無増悪生存期間 (PFS)、最良総合効果 (BOR)、奏効 (OR)] の解析結果
(全患者集団、PD-L1 陽性患者集団-FAS)

	本剤+BSC 併用群	BSC 単独群	本剤+BSC 併用群	BSC 単独群
	全患者集団		PD-L1 陽性患者集団	
	350 例	350 例	189 例	169 例
無増悪生存期間 (PFS)				
死亡又は病勢進行例 (%)	225 (64.3)	260 (74.3)	109 (57.7)	130 (76.9)
中央値 (月) (95%信頼区間) ^a	3.7 (3.5, 5.5)	2.0 (1.9, 2.7)	5.7 (3.7, 7.4)	2.1 (1.9, 3.5)
6 ヶ月 PFS 率、% (95%信頼区間) ^b	40.7 (35.2, 46.1)	21.8 (17.2, 26.7)	48.1 (40.3, 55.5)	22.9 (16.5, 30.0)
層別解析 ^c				
ハザード比 ^d	0.62		0.56	
95%信頼区間 ^d	0.519, 0.751		0.431, 0.728	
最良総合効果 (BOR)				
完全奏効 (CR)、例数 (%)	21 (6.0)	3 (0.9)	18 (9.5)	1 (0.6)
部分奏効 (PR)、例数 (%)	13 (3.7)	2 (0.6)	8 (4.2)	1 (0.6)
安定 (SD)、例数 (%)	44 (12.6)	46 (13.1)	19 (10.1)	23 (13.6)
非 CR/非 PD、例数 (%)	66 (18.9)	45 (12.9)	38 (20.1)	22 (13.0)
進行 (PD)、例数 (%)	130 (37.1)	169 (48.3)	59 (31.2)	82 (48.5)
推定不能 (NE)、例数 (%)	76 (21.7)	85 (24.3)	47 (24.9)	40 (23.7)
奏効 (OR : CR+PR)、例数 (%)	34 (9.7)	5 (1.4)	26 (13.8)	2 (1.2)
95%信頼区間 ^e	6.8, 13.3	0.5, 3.3	9.2, 19.5	0.1, 4.2
層別オッズ比 ^{e, f}	7.464		12.699	
95%信頼区間 ^f	2.824, 24.445		3.160, 114.115	

a. Kaplan-Meier 推定値に基づく中央値。95%信頼区間は、Brookmeyer and Crowley 法より算出した。

b. 95%信頼区間は、対数変換を用いて未変換スケールへの逆変換を用いて算出した。

c. 無作為化時の interactive response technology (IRT) システムで収集した層別因子 [一次化学療法の最良総合効果 (CR/PR, SD)、一次化学療法開始時の内臓転移 (あり、なし)] を使用した。

d. Cox 比例ハザードモデルによりハザード比を求めた。

e. Clopper-Pearson 法より算出した。

f. Cochran-Mantel-Haenszel 法より算出した。オッズ比>1 : BSC 単独群と比較して本剤+BSC 併用群の治療成績が良好であることを示す。

<参考>日本人全患者集団及びPD-L1 陽性患者集団

●BICR 判定による無増悪生存期間 (PFS)

日本人患者の全患者集団では、53 例 (アベルマブ+BSC 併用群 28 例、BSC 単独群 25 例) に BICR 判定の PFS イベントが認められた。PFS (BICR 判定) は BSC 単独群と比べてアベルマブ+BSC 併用群で長く [ハザード比 0.63 (95%CI : 0.358, 1.113)]、PFS の中央値は、アベルマブ+BSC 併用群で 5.6 ヶ月 (95%CI : 1.9, 9.4)、BSC 単独群で 1.9 ヶ月 (95%CI : 1.9, 3.8) であった。

日本人患者の PD-L1 陽性患者集団では、31 例 (アベルマブ+BSC 併用群 13 例、BSC 単独群 18 例) に BICR 判定の PFS イベントが認められた。PFS (BICR 判定) は BSC 単独群と比べてアベルマブ+BSC 併用群で長く [ハザード比 0.62 (95%CI : 0.298, 1.301)]、PFS の中央値は、アベルマブ+BSC 併用群で 5.6 ヶ月 (95%CI : 1.8, 11.2)、BSC 単独群で 1.9 ヶ月 (95%CI : 1.9, 3.8) であった。

●BICR 判定による客観的奏効 (OR)、奏効期間 (DR) 及び奏効までの期間 (TTR)

日本人患者の全患者集団において、BICR 判定の BOR で確定 CR 又は PR を達成した患者はアベルマブ+BSC 併用群で 2 例 (確定 CR 1 例及び確定 PR 1 例) であり、BSC 単独群では認められなかった。ORR (BICR 判定) は、アベルマブ+BSC 併用群で 5.6% (95%CI : 0.7, 18.7)、BSC 単独群で 0% (95%CI : 0.0, 9.5) であった。

日本人患者の PD-L1 陽性患者集団において、BICR 判定の BOR で確定 CR 又は PR を達成した患者はアベルマブ+BSC 併用群及び BSC 単独群のいずれにおいても認められなかった。

日本人患者の全患者集団において、BOR (BICR 判定) で確定 CR 又は PR を達成した患者 2 例 (いずれもアベルマブ+BSC 併用群) の TTR はそれぞれ 2.0 ヶ月及び 5.6 ヶ月であり、DR はそれぞれ 34.0 ヶ月及び 8.3 ヶ月であった。

有効性 [BICR 判定による無増悪生存期間 (PFS)、最良総合効果 (BOR)、奏効 (OR)] の解析結果
(日本人 PD-L1 陽性患者集団、日本人全患者集団)

	本剤+BSC 併用群	BSC 単独群	本剤+BSC 併用群	BSC 単独群
	日本人全患者集団		日本人 PD-L1 陽性患者集団	
	36 例	37 例	19 例	23 例
無増悪生存期間 (PFS)				
死亡又は病勢進行例 (%)	28 (77.8)	25 (67.6)	13 (68.4)	18 (78.3)
中央値 (月) (95%信頼区間) ^a	5.6 (1.9, 9.4)	1.9 (1.9, 3.8)	5.6 (1.8, 11.2)	1.9 (1.9, 3.8)
6 ヶ月 PFS 率、% (95%信頼区間) ^b	46.9 (30.1, 62.1)	27.4 (12.7, 44.5)	46.8 (23.7, 67.0)	27.8 (10.7, 48.0)
非層別解析				
ハザード比 ^c	0.63		0.62	
95%信頼区間 ^c	0.358, 1.113		0.298, 1.301	
最良総合効果 (BOR)				
完全奏効 (CR)、例数 (%)	1 (2.8)	0	0	0
部分奏効 (PR)、例数 (%)	1 (2.8)	0	0	0
安定 (SD)、例数 (%)	3 (8.3)	6 (16.2)	2 (10.5)	6 (26.1)
非 CR/非 PD、例数 (%)	7 (19.4)	4 (10.8)	5 (26.3)	3 (13.0)
進行 (PD)、例数 (%)	17 (47.2)	17 (45.9)	9 (47.4)	11 (47.8)
推定不能 (NE)、例数 (%)	7 (19.4)	10 (27.0)	3 (15.8)	3 (13.0)
奏効 (OR : CR+PR)、例数 (%)	2 (5.6)	0	0	0
95%信頼区間 ^d	0.7, 18.7	0.0, 9.5	0.0, 17.6	0.0, 14.8

a. Kaplan-Meier 推定値に基づく中央値。95%信頼区間は、Brookmeyer and Crowley 法より算出した。

b. 95%信頼区間は、対数変換を用いて未変換スケールへの逆変換を用いて算出した。

c. Cox 比例ハザードモデルによりハザード比を求めた。

d. Clopper-Pearson 法より算出した。

安全性

【全患者集団】

本剤と BSC の併用療法を受けた 344 例 (日本人 36 例を含む) 中 266 例 (77.3%) に治験薬と関連のある有害事象が認められた。主な治験薬と関連のある有害事象は、そう痒症 47 例 (13.7%)、甲状腺機能低下症 36 例 (10.5%)、下痢 35 例 (10.2%)、注入に伴う反応 35 例 (10.2%)、無力症 34 例 (9.9%)、疲労 33 例 (9.6%)、発疹 25 例 (7.3%)、悪寒 24 例 (7.0%)、悪心 24 例 (7.0%)、関節痛 23 例 (6.7%)、発熱 23 例 (6.7%)、甲状腺機能亢進症 21 例 (6.1%)、皮膚乾燥 18 例 (5.2%) であった。

・ Grade 3 以上の有害事象

治験薬と関連のある有害事象は、アベルマブ+BSC 併用群の 344 例中 57 例 (16.6%) で認められた。最も多く認められた治験薬と関連のある有害事象は、Grade 3 以上ではリパーゼ増加 10 例 (2.9%) であった。

・ 重篤な有害事象

治験薬と関連のある重篤な有害事象は、アベルマブ+BSC 併用群で 31 例 (9.0%) に認められ、このうち 2 例以上に発現した事象は、注入に伴う反応 4 例 (1.2%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び大腸炎各 2 例 (0.6%) であった。

・ 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った治験薬に関連する有害事象は、アベルマブ+BSC 併用群のみで認められた [33 例 (9.6%)]。

・ 死亡に至った有害事象

アベルマブ+BSC 併用群で治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は、敗血症 1 例 (アベルマブ最終投与の 29 日後、Day 284 に発現) であった。また、有害事象の追跡期間後に治験責任医師によりアベルマブと関連があると判断された虚血性脳卒中 (アベルマブ 1 回投与後、Day 100 に発現) が認められた。

<参考>日本人全患者集団

治験薬と関連のある有害事象は、アベルマブ+BSC 併用群の 36 例中 27 例 (75%) であった。

- Grade 3 以上の有害事象
治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象はアベルマブ+BSC 併用群で 5 例 (13.9%) であり、5%以上に認められた事象は貧血 2 例 (5.6%) であった。
- 重篤な有害事象
日本人の全患者集団における治験薬と関連のある重篤な有害事象は、アベルマブ+BSC 併用群で 5 例 (13.9%) に認められた。
- 投与中止に至った有害事象
投与中止に至った治験薬に関連する有害事象は、アベルマブ+BSC 併用群のみで認められた [4 例 (11.1%)]。
- 死亡に至った有害事象
アベルマブ+BSC 併用群で治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は、敗血症 1 例 (アベルマブ最終投与の 29 日後、Day 284 に発現) であった。

免疫原性

【全患者集団】

アベルマブ+BSC 併用群 344 例のうち、325 例が治験治療誘発抗薬物抗体 (ADA) について評価可能であり、62 例 (19.1%) が陽性であった。

- 薬物動態 (PK) に及ぼす影響
治験治療誘発 ADA 患者におけるアベルマブの血清中 C_{trough} (投与後 C_{trough} の幾何平均値の範囲 : 12.5 ~ 25.9 $\mu\text{g/mL}$) は、常時 ADA 陰性又はベースライン陽性の患者の C_{trough} (投与後 C_{trough} の幾何平均値の範囲 : 21.8 ~ 33.0 $\mu\text{g/mL}$) に比べてやや低い傾向であったが、変動が大きく、変動係数 (CV) の範囲は治験治療誘発 ADA 患者で 62%~219%、常時 ADA 陰性又はベースライン ADA 陽性の患者で 52%~90%であった。 C_{max} は治験治療誘発 ADA 患者と常時 ADA 陰性又はベースライン ADA 陽性の患者との間で同程度であった。
- 安全性に及ぼす影響
治験治療下で発現した有害事象 (TEAE) が認められた患者の割合は、治験治療誘発 ADA 患者が 98.4%、常時 ADA 陰性又はベースライン ADA 陽性の患者が 97.9%であった。治験治療誘発 ADA 患者は、常時 ADA 陰性又はベースライン ADA 陽性の患者よりもグレード 3 以上の TEAE (51.6% vs 46.5%)、重篤な TEAE (35.5% vs 26.2%)、アベルマブの投与中止に至った TEAE (17.7% vs 10.6%) 及び注入に伴う反応 (IRR) (27.4% vs 20.2%) の発現率が数値的に高かった。

<参考>日本人全患者集団

日本人患者では、治験治療誘発 ADA の発現は 36 例中 12 例の患者 (33.3%) で認められた。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

特定使用成績調査（全例調査）

目的	バベンチオ点滴静注 200 mg の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
調査対象	本剤を投与するすべての患者 (安全性解析対象として、根治切除不能なメルケル細胞癌患者 48 例)
調査期間	調査期間：2017 年 11 月 22 日～2022 年 11 月 2 日 ※調査終了
観察期間	本剤投与開始日より 1 年間（最長 52 週間）

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

特定使用成績調査（全例調査）

目的	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象に、本剤を使用実態下で投与したときの安全性及び有用性を検討する。
調査対象	本剤とアキシチニブの併用投与を少なくとも 1 回受けた患者 (安全性解析対象として、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者 250 例)
調査期間	調査期間：2019 年 12 月 20 日～2022 年 11 月
観察期間	本剤投与開始日より 52 週

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

特定使用成績調査（全例調査）

目的	根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象に、本剤を化学療法後の維持療法として使用実態下で投与したときの安全性及び有用性を検討する。
調査対象	本剤の投与を少なくとも 1 回受けた患者 (安全性解析対象として、根治切除不能な尿路上皮癌患者 250 例)
調査期間	調査期間：2021 年 2 月 24 日～2024 年 3 月
観察期間	本剤投与開始日より 52 週

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I-5- (1) 承認条件」の項参照

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

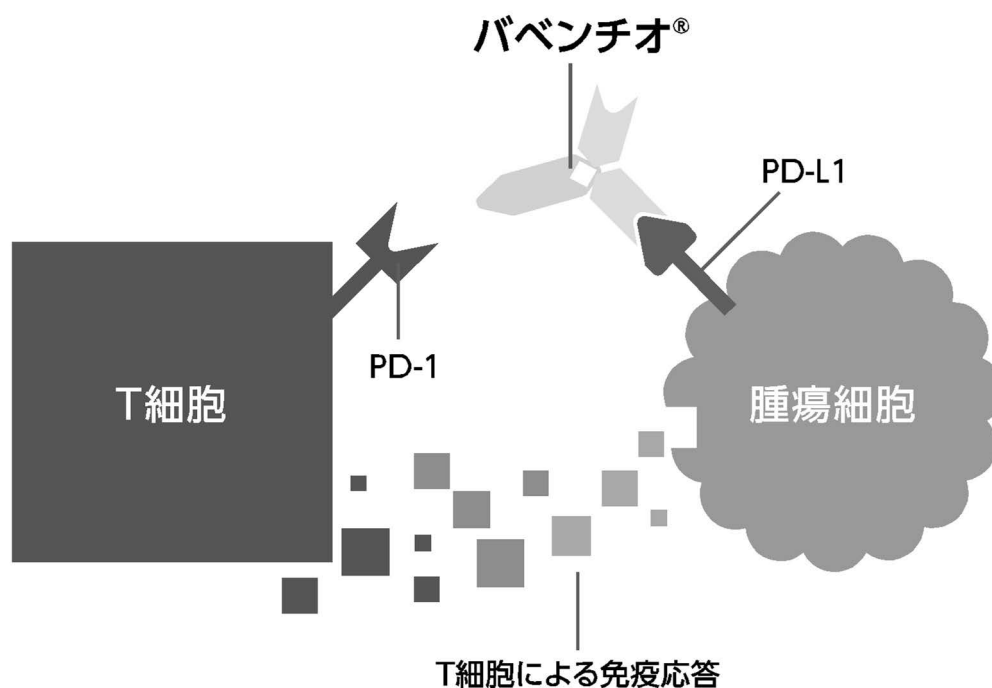
ニボルマブ（遺伝子組換え）、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、アテズリズマブ（遺伝子組換え）、デュルバルマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²⁹⁾

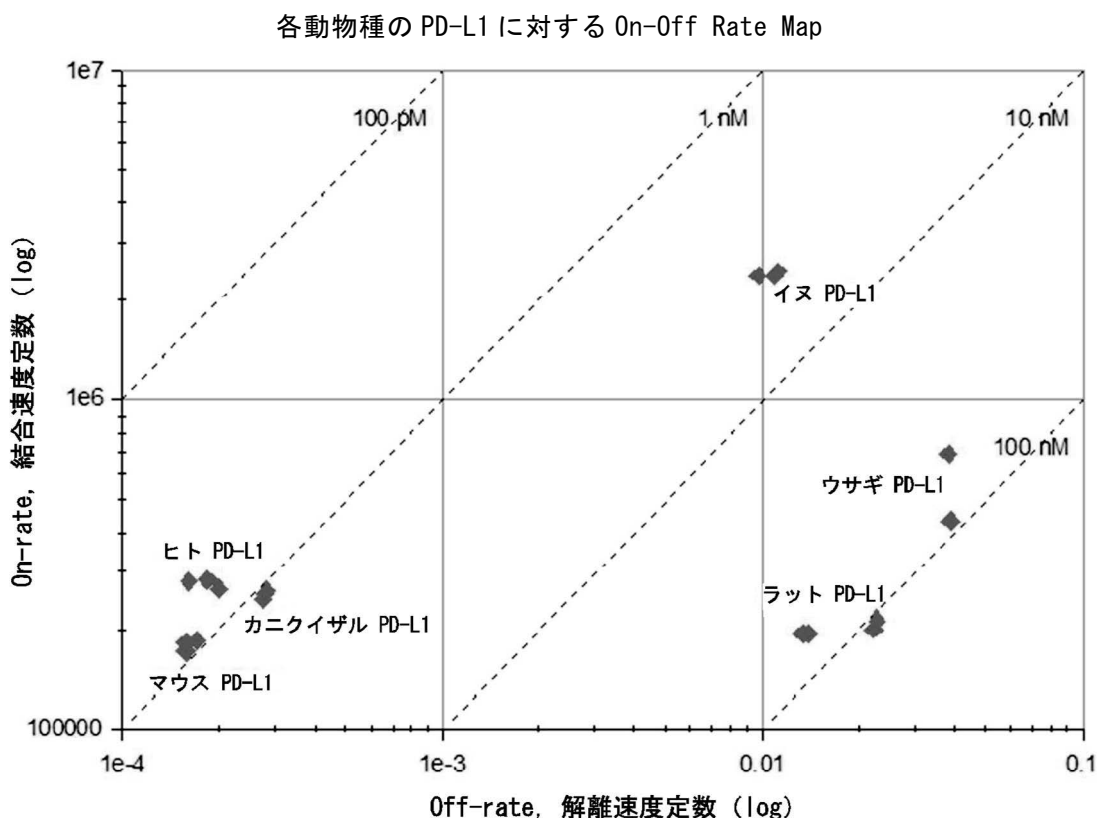
アベルマブは、ヒトプログラム細胞死リガンド1 (PD-L1) を標的とする完全ヒト免疫グロブリン G1 (IgG₁) モノクローナル抗体である。PD-L1 とその受容体であるプログラム細胞死1 (PD-1) との結合を阻害し、腫瘍抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト PD-L1 に対する結合親和性 (*in vitro*)³⁰⁾

ヒト、カニクイザル、マウス、イヌ、ラット及びウサギ由来の PD-L1 に対するアベルマブの結合親和性を、表面プラズモン共鳴 (SPR) 法を用いて検討した。その結果、アベルマブの結合親和性がヒト、カニクイザル及びマウスで高く、イヌ、ラット及びウサギで低かった。アベルマブのヒト PD-L1 に対する解離定数 [KD (kd/ka)] は、約 1 nM であった。

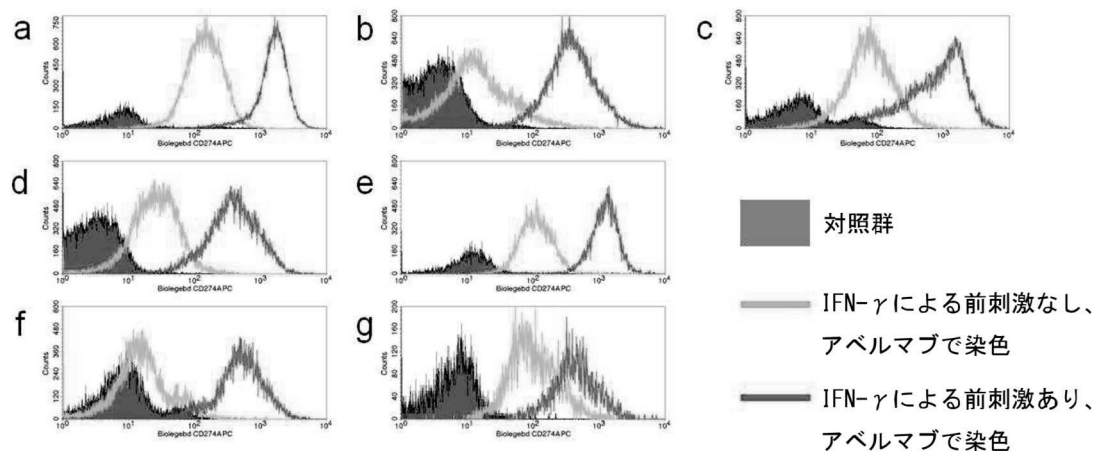


2) ヒト PD-L1、ヒト B7 ファミリー及びヒト PD-L1 発現細胞への結合性 (*in vitro*)^{31)、32)}

抗 PD-L1 抗体について、ヒト PD-L1 とヒト B7 ファミリーリガンドとの結合能を、SPR 法を用いて検討した。その結果、抗 PD-L1 抗体は、ヒト PD-L1 に高い親和性で結合し、ヒト B7 ファミリーリガンド [プログラム細胞死リガンド 2 (PD-L2)、B7. 1、B7. 2、B7-H2、B7-H3] にはアベルマブの PD-L1 に対する KD 値よりはるかに高い濃度 (約 1000 倍) でも結合しなかった。したがって、アベルマブはヒト PD-L1 に特異的に結合する抗体であることが示された。

次に、PD-L1 発現ヒト腫瘍細胞に対するアベルマブの結合を、蛍光活性化細胞選別装置 (FACS) を用いて IFN- γ による前刺激あり、又はなしの条件下で検討した。その結果、アベルマブは最終濃度 5 μ g/mL で、PD-L1 発現ヒト腫瘍細胞株である A431 ヒト上皮様細胞癌細胞、A549 ヒト肺癌細胞、BxPC3 ヒト膵癌細胞、HCT116 ヒト大腸癌細胞、M24 ヒト悪性黒色腫細胞、PC3mm2 ヒト前立腺癌細胞、U-87MG ヒト膠芽腫細胞の全細胞株でアベルマブの明らかな結合が検出された。IFN- γ で前刺激すると、検討した全細胞株で PD-L1 発現が増加した。

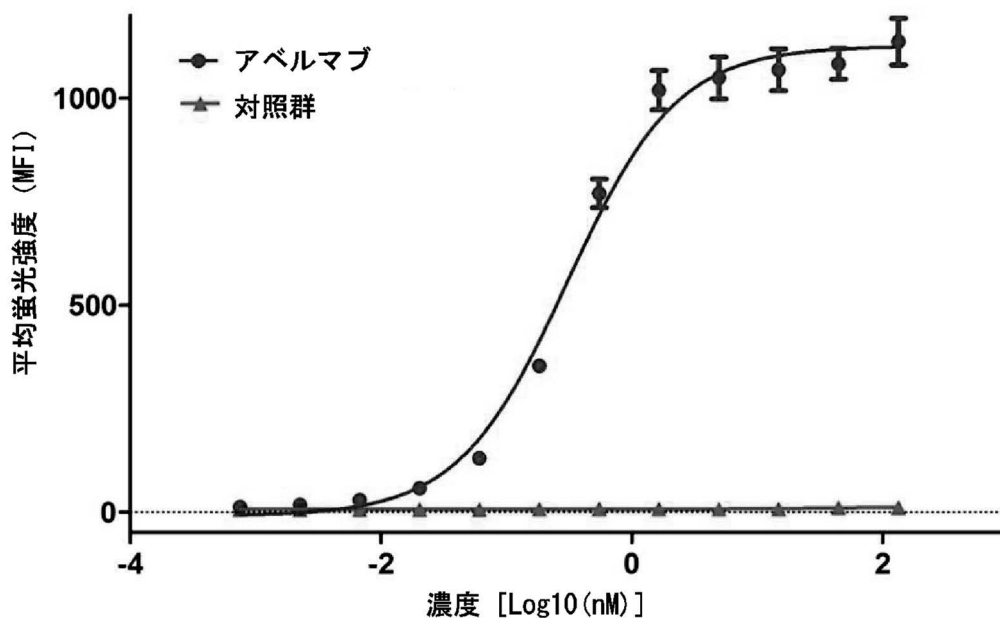
ヒト腫瘍細胞に対する結合性



a: A431 ヒト上皮様細胞癌細胞、b: A549 ヒト肺癌細胞、c: BxPC3 ヒト膵癌細胞、d: HCT116 ヒト大腸癌細胞、e: M24 ヒト悪性黒色腫細胞、f: PC3mm2 ヒト前立腺癌細胞、g: U-87 MG ヒト膠芽腫細胞

また、ヒト PD-L1 を発現するよう操作した HEK293 細胞に対するアベルマブの濃度依存的結合を、FACS を用いて測定した。その結果、アベルマブの PD-L1 に対する濃度依存的結合が認められ、PD-L1 に対する結合の 50% 効果濃度 (EC₅₀) は 0.30 nM であった。

ヒト PD-L1 発現 HEK293 細胞への濃度依存的結合



データは平均値±標準偏差 (n=12) を示す。

3) PD-L1/PD-1 及び PD-L1/B7.1 相互作用の阻害 (*in vitro*)³³⁾

固定化 PD-1 と放射性標識 PD-L1 (¹²⁵I-PD-L1P) の結合に対するアベルマブ及び MSB0010608H (一過性に遺伝子導入した HEK293 細胞を用いて産生したアベルマブと同じアミノ酸配列を有する抗体) の競合的阻害能を、アベルマブ 0.000006~1.496 µg/mL の濃度範囲で検討した。その結果、アベルマブは PD-L1 と PD-1 の相互作用を効果的に阻害し、50%阻害濃度(IC₅₀) は平均 0.071 nM であった。MSB0010608H もアベルマブと同程度の阻害能を示した。また、蛍光標識 B7.1 と一過性に遺伝子導入した HEK293 細胞の細胞上に発現した PD-L1 の結合に対するアベルマブの競合的阻害能を検討した。その結果、アベルマブは PD-L1 と B7.1 の相互作用を効果的に阻害し、IC₅₀ は平均 0.2 nM であった。

PD-1/PD-L1 の結合に対する阻害

サンプル (n=2)	IC ₅₀ (nM)
1	0.06108
2	0.08018

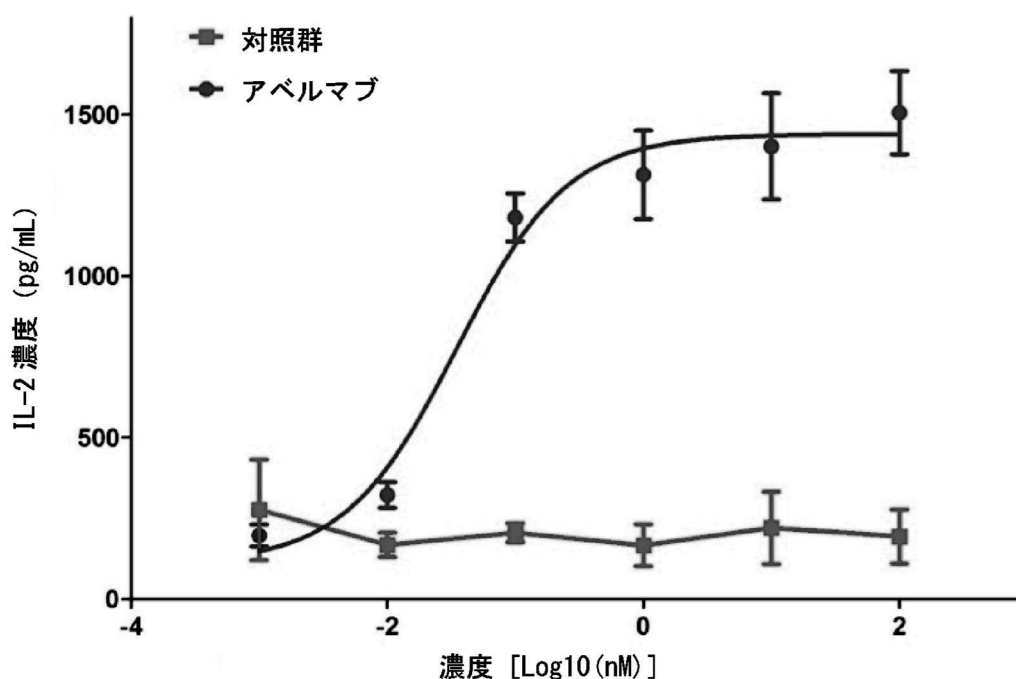
PD-L1/B7.1 の結合に対する阻害

サンプル (n=2)	IC ₅₀ (nM)
1	0.1917
2	0.1979

4) アベルマブの T 細胞機能増強能 (*in vitro*)³⁴⁾

アベルマブの存在下で、ブドウ球菌腸管毒素 A (SEA) スーパー抗原を用いてヒト末梢血単核球 (PBMC) を刺激し、SEA 活性化後に認められるアベルマブの T 細胞機能増強能を、アベルマブ 0.000015~14.96 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で ELISA 法にて検討した。T 細胞活性化の指標として、培養液上清中のヒトインターロイキン (IL) -2 の濃度を測定した。その結果、アベルマブは SEA 刺激ヒト PBMC の IL-2 産生を効果的に増加させ、その EC_{50} は 0.08 nM であった。このことは、アベルマブが T 細胞活性化を効果的に増強させることを示す。また、アベルマブは T 細胞活性化を濃度依存的に増強させた。

SEA 刺激ヒト PBMC におけるアベルマブの IL-2 産生の増加

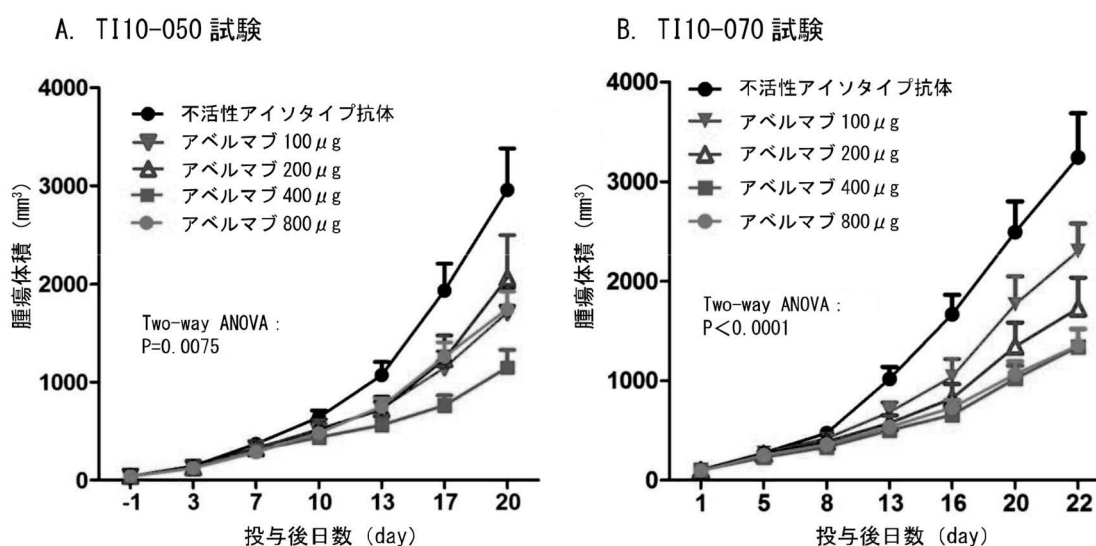


データは平均値±標準偏差 (n=3) を示す。

5) MC38 結腸癌モデルに対する抗腫瘍効果 (マウス)³⁵⁾

MC38 結腸癌モデル (C57BL/6 雌マウスに MC38 結腸癌細胞を皮下移植) を用いて、アベルマブ単独投与試験 (TI10-050 及び TI10-070) 2 試験を実施し、抗腫瘍効果の用量依存性を検討した。アベルマブは 100、200、400 又は 800 μg を 3 日ごと (0、3 及び 6 日) に最大 3 回まで静脈内投与した。アベルマブ 100、200、400 μg 投与群間で比較した結果では、アベルマブの抗腫瘍効果は、400 μg 投与群で最大の腫瘍増殖抑制効果を示した。400 μg を超える用量では標的分子の飽和又は強い免疫応答により、抗腫瘍効果が頭打ちを示したことが考えられた。

MC38 腫瘍増殖抑制作用



データは平均値±標準誤差 (TI10-050 試験 : n=10、TI10-070 試験 : n=14) を示す。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

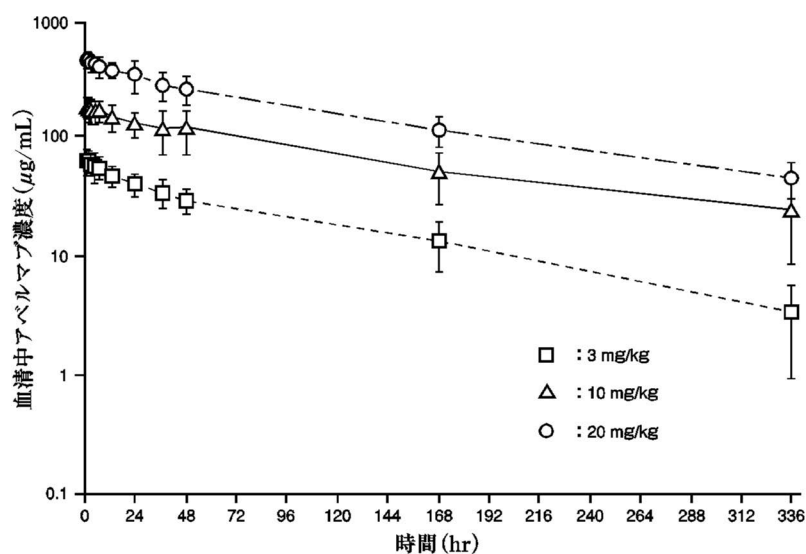
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与³⁶⁾

日本人進行固形癌患者 17 例に本剤 3~20 mg/kg を 1 時間静脈内投与したとき、最高血清中濃度 (C_{max}) の幾何平均値は 64.0~459 $\mu\text{g/mL}$ 、血清中濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) の幾何平均値は 6060~53700 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ で、 C_{max} 又は AUC は用量比例的に増加した。トラフ濃度は 10~20 mg/kg で用量比例的に上昇したが、3~10 mg/kg では用量比を上回って上昇した。消失相半減期 ($t_{1/2}$) は 3~10 mg/kg で用量に伴い延長したが、 $t_{1/2}$ の幾何平均値は 10 mg/kg では 122 時間 (5.1 日)、20 mg/kg では 112 時間 (4.7 日) であり、同様であった。

日本人進行固形癌患者に本剤を投与量 3~20 mg/kg で点滴静注した時の血清中濃度推移



算術平均±標準偏差、3 mg/kg : n=5、10 mg/kg : n=6、20 mg/kg : n=6

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

根治切除不能なメルケル細胞癌、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法に対して、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。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して、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。

固形癌患者に本剤を投与量 3~20 mg/kg で 1 時間点滴静注した時の薬物動態パラメータ

投与量	3 mg/kg (n=5)	10 mg/kg (n=6)	20 mg/kg (n=6)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	64.0 (22.2)	179 (19.6)	459 (13.6)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	6060 (32.0)*	21510 (45.4)*	53700 (24.3)
$t_{1/2}$ (hr)	94.0 (31.7)	122 (33.1)	112 (11.6)
t_{max} (hr)	1.68 (0.97-2.07)	1.53 (1.00-3.08)	1.683 (1.00-4.92)
CL (mL/hr/kg)	0.496 (32.0)*	0.471 (44.1)*	0.373 (24.2)
V_z (mL/kg)	61.0 (25.3)*	73.8 (17.2)*	60.6 (21.7)

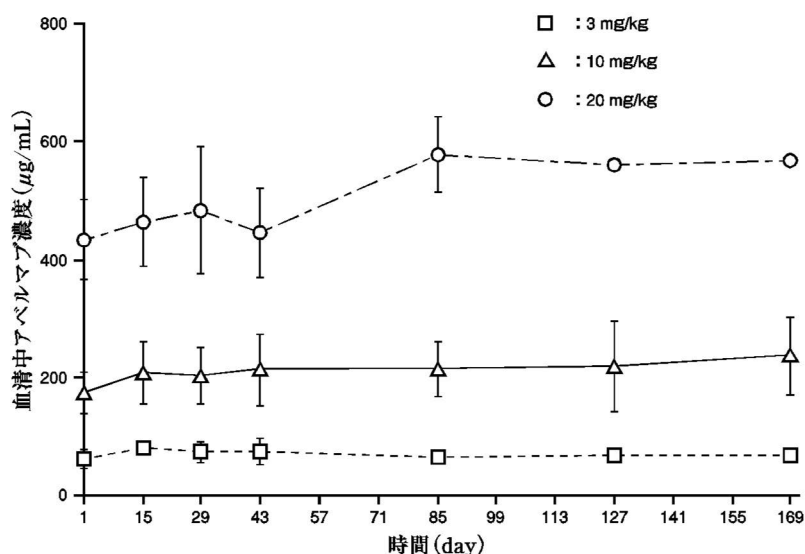
幾何平均値 (幾何 CV%)、 t_{max} : 中央値 (範囲)、* : n=4

t_{max} : 最高血中濃度到達時間、CL : 全身クリアランス、 V_z : 消失相における分布容積

2) 反復投与³⁶⁾

日本人進行固形癌患者 17 例に本剤 3~20 mg/kg を 2 週間に 1 回反復静脈内投与したとき、反復静脈内投与期間中の血清中濃度の蓄積の程度は軽度であり、初回投与時の $t_{1/2}$ 推定値及び 2 週間隔の投与頻度と矛盾しなかった。10 mg/kg での持続投与終了時の血清中濃度の算術平均値は Day1 で 174 $\mu\text{g/mL}$ 、Day43 で 213 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、トラフ濃度の算術平均値は Day15 で 23.9 $\mu\text{g/mL}$ 、Day43 で 35.6 $\mu\text{g/mL}$ であった。

反復投与時の投与終了時の血清中濃度推移



算術平均±標準偏差

3 mg/kg : n=5 (Day1)、n=4 (Day15~43)、n=3 (Day85)、n=1 (Day127 及び 169)

10 mg/kg : n=6 (Day1~43)、n=3 (Day85~169)

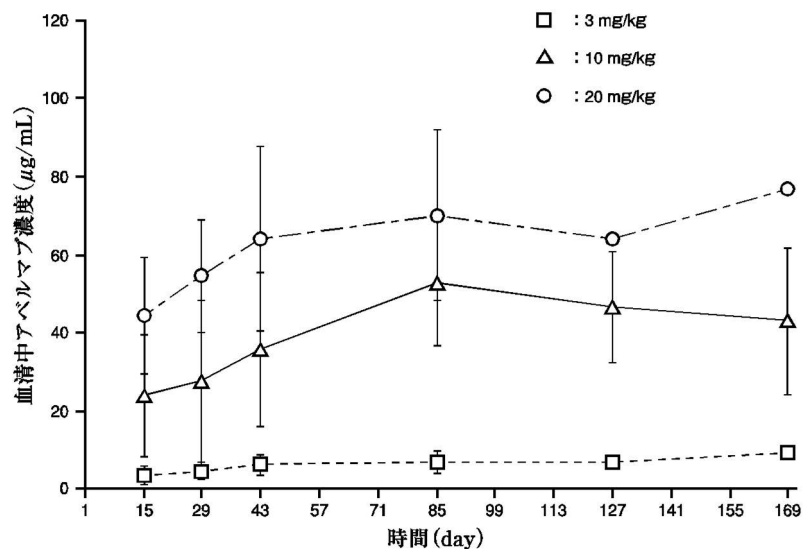
20 mg/kg : n=6 (Day1 及び 15)、n=5 (Day29)、n=4 (Day43)、n=2 (Day85)、n=1 (Day127~169)

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

根治切除不能なメルケル細胞癌、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法に対して、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。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して、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。

反復投与時のトラフ濃度推移



算術平均±標準偏差

3 mg/kg : n=4 (Day15~43)、n=3 (Day85)、n=1 (Day127 及び 169)

10 mg/kg : n=6 (Day15~43)、n=3 (Day85~169)

20 mg/kg : n=6 (Day15)、n=5 (Day29)、n=4 (Day43)、n=2 (Day85)、n=1 (Day127 及び 169)

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

根治切除不能なメルケル細胞癌、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法に対して、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。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して、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。

3) アキシチニブ併用反復投与（外国人データを含む）³⁷⁾

未治療の進行腎細胞癌患者において、1 サイクル 14 日間とし、本剤 10 mg/kg（2 週間間隔で反復静脈内投与）とアキシチニブ 5 mg（1 日 2 回反復経口投与）を併用したときの薬物動態を評価した。アキシチニブの薬物動態に対する本剤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独投与を行う 7 日間の導入期をサイクル 1 の開始前に含めた。

投与量で補正したアキシチニブの AUC_{last} 、 AUC_{tau} 及び C_{max} 値の、単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでいた。このことから本剤併用時のアキシチニブの曝露量は、アキシチニブ単独投与後の曝露量と類似していることが確認された。また、アベルマブの血清中濃度は反復投与開始後約 2 週間で定常状態に達し、血清中トラフ濃度に経時的に大きな上昇は認められなかった。

進行腎細胞癌患者にアキシチニブを単独投与した時及び本剤と併用投与した時の投与量で補正したアキシチニブの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL/mg) N=14	AUC_{last} (ng·hr/mL/mg) N=13	AUC_{tau} (ng·hr/mL/mg) N=13
アキシチニブ単独投与時 導入期 Day7			
n	14	13	13
幾何平均値	4.6437	18.972	22.625
幾何変動係数 (%)	178	179	206
(幾何 95%信頼区間)	(2.3313、9.2500)	(9.202、39.119)	(10.398、49.233)
本剤＋アキシチニブ併用投与時 サイクル 4 Day1			
n	14	13	13
幾何平均値	3.5678	17.171	20.684
幾何変動係数 (%)	262	175	174
(幾何 95%信頼区間)	(1.5572、8.1743)	(8.391、35.139)	(10.147、42.165)
単独投与時（導入期 Day7）vs 併用投与時（サイクル 4 Day1）			
n	14	13	13
幾何平均値の比	0.7683	0.905	0.914
(幾何 95%信頼区間)	(0.5228、1.1290)	(0.605、1.354)	(0.608、1.375)

N：治療グループに含まれ、統計要約に寄与している患者数

C_{max} ：最高血漿中濃度、 AUC_{last} ：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} ：投与間隔の濃度－時間曲線下面積

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当しない

2) 併用薬の影響

「VII-1. (2) 3) アキシチニブ併用反復投与」の項参照

<参考> (*in vivo*)

本剤は主に異化作用経路で代謝されるため、他の薬剤は本剤の体内動態に影響を及ぼさないと予想された。本剤は *in vivo* ではサイトカイン発現調節への関与が大きくはないため、薬物代謝酵素又はトランスポーターの阻害又は誘導を介して他の薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低い。

「VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

本剤の薬物動態はノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析を用いて決定した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス³⁸⁾

母集団薬物動態解析の結果、患者に 10 mg/kg を 2 週間間隔で投与したとき、全身クリアランス (CL) は、0.0246 L/hr (95%信頼区間：0.0239~0.0252) と推定された。

単回投与時の CL 値は、「VII-1. (3) 1) 単回投与」の項参照。

(5) 分布容積³⁸⁾

母集団薬物動態解析の結果、患者に 10 mg/kg を 2 週間間隔で投与したとき、各患者の定常状態における分布容積 (V_{ss}) は中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積の合計として算出し、母集団の幾何平均値は 4.72 L (95%信頼区間：4.63~4.82) と推定された。

単回投与時の消失相における分布容積 (V_d) 値は、「VII-1. (3) 1) 単回投与」の項参照。

注) 本剤の国内で承認された効能・効果及び用法・用量

根治切除不能なメルケル細胞癌、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法に対して、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。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して、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。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

EMR100070-001、EMR100070-002 及び EMR100070-003 試験 3 試験を含む本剤単独投与時の併合データに基づき、クリアランスの経時的変化を組み込んだアベルマブの母集団薬物動態モデルを構築し、共変量を検討した。この母集団薬物動態モデルを未治療の進行腎細胞癌解析対象集団 [B9991002 試験及び B9991003 試験（アベルマブとアキシチニブ A 群）] のアベルマブ PK データにあてはめ、この集団での単回投与および定常状態のアベルマブの曝露量を算出した。抗薬物抗体の有無や PD-L1 発現状態が 1%以上であることなどの進行腎細胞癌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。また、尿路上皮癌については、上記の母集団薬物動態モデルに B9991001 試験のアベルマブ投与群の薬物動態データを含めた。B9991001 試験の尿路上皮癌患者で推定した全身クリアランス（CL）について、ADA の有無や PD-L1 発現状態などの特定の共変量の影響を、あり／なしの二値データとして視覚的に比較し、これらの共変量がアベルマブの薬物動態に及ぼす潜在的な影響を評価した。

(2) パラメータ変動要因

1) 本剤単独投与時ポピュレーション薬物動態解析³⁸⁾（外国人データを含む）

本剤の最終母集団薬物動態モデルには体重、性別、アルブミン、全身腫瘍組織量、3 mg/kg 用量、及び mMCC がん腫が有意な共変量として導入された。これらの共変量が本剤の薬物動態に及ぼす影響は、いずれも臨床的意義はないと判断された。

本剤の薬物動態に及ぼす年齢の影響は認められず、本剤の CL、分布容積に及ぼす臨床的意義のある腎障害の影響は認められなかった。最終母集団薬物動態モデルには AST、ALT、あるいは血清ビリルビンの影響は導入されず、肝障害は本剤の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと予想された。母集団薬物動態解析で検討した併用薬にはアベルマブの CL に影響を及ぼすものは認められなかった。

2) アキシチニブ併用投与時の本剤のポピュレーション薬物動態解析³⁹⁾（外国人データを含む）

未治療の進行腎細胞癌患者でのアキシチニブ併用時の本剤の薬物動態パラメータの推定値は、様々な癌種での本剤単独投与時の結果と一致していた。このことから、本剤とアキシチニブの間に薬物相互作用がないこと、及び進行腎細胞癌患者での薬物動態が他の癌種と異なることが確認された。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%と低下率は小さく、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。また、抗薬物抗体及び PD-L1 の発現状態は、CL、中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積などの本剤の薬物動態パラメータに対して臨床的に意味のある影響は認められなかった。

3) 尿路上皮癌患者投与時の本剤のポピュレーション薬物動態解析⁴⁰⁾ (外国人データを含む)

尿路上皮癌患者の薬物動態は、既に得られている尿路上皮癌以外の患者における薬物動態と同様であり、尿路上皮癌患者における本剤の薬物動態に民族差はないと考えられた。尿路上皮癌患者における本剤の薬物動態の特性は、固形癌患者のデータを用いて構築したモデルに基づき記述することができ、尿路上皮癌患者における薬物動態パラメータの推定値は、種々の固形癌患者におけるポピュレーション薬物動態パラメータの推定値と同程度であった。最終モデルにおいて、尿路上皮癌患者及び固形癌患者における本剤のベースラインCLを比較した結果、CLの分布は同様であった。尿路上皮癌患者において本剤のCLの経時的变化は5%未満であった。尿路上皮癌患者では、本剤のCLに対して抗薬物抗体の発現及びPD-L1の発現状態による大きな影響は認められなかった。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

ヒト免疫グロブリンG1 (IgG₁) は胎盤を通過することが知られており、本剤はヒトIgG₁であることから母体から胎児へ移行する可能性がある (「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。

(マウス)⁴¹⁾

妊娠マウスモデルで、ヒトPD-L1シグナル伝達の遮断により、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産が増加することが示された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>⁴²⁾

ヒトIgG₁はヒト乳汁中に排出されることが知られている (「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>³⁸⁾

本剤の分子量が約 147000 Da であることから、本剤は全身循環及びわずかに細胞外間隙に分布することが予想される。

母集団薬物動態解析から推定された本剤の V_{ss} の幾何平均値 4.72 L (95%信頼区間: 4.63~4.82) は主として全身循環の範囲内の分布に相当する。

(*in vitro*)⁴³⁾

本剤は PD-L1 発現が既知のヒト組織、すなわち各種上皮細胞タイプ、内皮、単核細胞（樹状細胞、リンパ球、単球、及びマクロファージを含む）、膵島、胎盤トロホブラスト及び脱落膜細胞、平滑筋細胞、神経細胞、並びに間葉系幹細胞と結合することが示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁴⁴⁾

本剤はタンパク質分解（異化作用）によって分解される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種、寄与率⁴⁴⁾

CYP は本剤の代謝に寄与しない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路⁴⁵⁾

本剤は抗体であり、主要な排泄機構はタンパク質分解（異化作用）である。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

<参考>

本剤は *in vivo* ではサイトカイン発現調節への関与が大きくはないため、薬物代謝酵素又はトランスポーターの阻害又は誘導を介して他の薬剤に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

<解説>

- 1.1 本剤の使用に際しては、治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があるため、本剤についての十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師が使用すべきと考え注意喚起した。なお、治療に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性を十分に説明し、理解を得た上で同意を得る必要があるために注意喚起した。
- 1.2 本剤の海外臨床試験において、本剤の投与後に重篤な間質性肺疾患が発現し、死亡に至った例も報告されており、間質性肺疾患に対し、より一層の注意喚起を行うため設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため、薬剤を使用する上での一般的な注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
- 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.3 肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]
- 8.4 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.5、11.1.6、11.1.7参照]
- 8.5 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.8参照]
- 8.6 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]
- 8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.12参照]
- 8.8 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11参照]
- 8.9 infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にinfusion reactionがあらわれることもあるので、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.13参照]
- 8.10 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.14参照]

<解説>

- 8.1 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の可能性を念頭に置いて適切な鑑別診断を行い、副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要があることから設定した。
また、本剤の投与終了後にも重篤な副作用があらわれることがある。本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
- 8.2 本剤の投与後に重篤な間質性肺疾患が発現し、致命的な転帰に至る場合もある。本剤の投与に関しては、間質性肺疾患の徴候の確認や観察、定期的な検査を十分に行う必要があるため設定した。
- 8.3 本剤の投与後に、重篤な肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎が発現し、致命的な転帰に至る場合もある。本剤の投与に関しては、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎の徴候の確認や観察、定期的な検査を十分に行う必要があるため設定した。

- 8.4 本剤の投与後に、甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害が発現することがある。本剤の投与に関しては、甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害の徴候の確認や観察、定期的な内分泌機能検査、副腎機能検査等を十分に行う必要があるため設定した。
- 8.5 本剤の投与後に、1型糖尿病が発現することがある。本剤の投与に関しては、1型糖尿病の徴候の確認や観察、定期的な検査を十分に行う必要があるため設定した。
- 8.6 本剤の投与後に、心筋炎が発現することがある。本剤の投与に関しては、心筋炎の徴候の確認や観察、定期的な検査を十分に行う必要があるため設定した。
- 8.7 本剤の投与後に、筋炎、横紋筋融解症が発現することがある。本剤の投与に関しては、筋炎、横紋筋融解症の徴候の確認や観察、定期的な検査を十分に行う必要があるため設定した。
- 8.8 本剤の投与後に、腎障害が発現することがある。本剤の使用に関しては、腎障害の徴候の確認や観察、定期的な腎機能検査等を十分に行う必要があるため設定した。
- 8.9 本剤の投与後に、重篤な infusion reaction が発現し、致命的な転帰に至る場合もある。infusion reaction は主に初回投与日に発現するが、2回目以降の投与に起因して発現することもある。本剤の投与前には infusion reaction を軽減させるため、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投薬を行い、本剤は1時間以上かけて点滴静注すること（「6.用法及び用量」及び「7.用法及び用量に関連する注意 7.2」参照）。本剤の投与に際しては、infusion reaction の徴候に十分注意すると共に、重度の infusion reaction に備え、緊急時に十分な対応のできる準備を行う必要があるため設定した。
- 8.10 本剤の投与後に、重症筋無力症が発現することがある。本剤の使用に関しては、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行う必要があるため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]

<解説>

- 9.1.1 免疫関連と推察される副作用が認められているため、本剤の投与に際しては、自己免疫疾患の現病歴及び既往歴に十分注意する必要があるため注意喚起した。
- 9.1.2 重篤な間質性肺疾患の副作用が認められているため、本剤の投与に際しては間質性肺疾患の現病歴及び既往歴に十分注意する必要があるため注意喚起した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5 参照]

<解説>

「VIII-6. (5) 妊婦」の項参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒト IgG₁は胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加するおそれがある。[9.4 参照]

<解説>

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。しかし、ヒト IgG₁は胎盤を通過することが報告されている。本剤の臨床試験において、女性に対する使用経験がなく、安全性は確立していないこと等から、妊婦又は妊娠する可能性のある女性には投与しないことを原則とし、また、投与中の患者が妊娠した場合には、流産等が生じる可能性があることを患者に対して説明する必要があるため注意喚起した。

<参考>

「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG₁はヒト乳汁中に排出されることが知られている。

<解説>

本剤のヒト乳汁中への移行は検討していないが、ヒト IgG₁は乳汁中へ排泄されることが報告されている⁴²⁾ため、本剤も同様に移行することが考えられたこと、及び本剤の臨床試験において授乳婦での使用経験はなく安全性は確立していないこと等から、本剤投与中及び最終投与後 2 ヶ月間は授乳を中止するよう指導すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

臨床試験において、小児等に対する使用経験がないことから、安全性及び有効性が確立していない旨を記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられ、医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要であることから注意喚起した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<解説>

副作用の転帰や重篤性を考慮し、特に注意を要する副作用を「11.1 重大な副作用」の項に記載した。副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験、B9991001 試験) で発現した副作用を合算し、算出した。

上記 3 試験それぞれの発現頻度は、各副作用の解説にて記載した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患 (2.1%)

[1.2、8.2、9.1.2 参照]

11.1.2 膵炎 (0.6%)

11.1.3 肝不全 (頻度不明)、肝機能障害 (12.7%)、肝炎 (0.4%)、硬化性胆管炎 (0.1%)

肝不全、AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.4 大腸炎 (1.7%)、重度の下痢 (2.5%)

持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には投与を休薬又は中止すること。

11.1.5 甲状腺機能障害 (19.6%)

甲状腺機能低下症 (16.3%)、甲状腺機能亢進症 (5.1%)、甲状腺炎 (1.6%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.6 副腎機能障害

副腎機能不全 (1.5%) 等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.7 下垂体機能障害

下垂体炎 (0.2%)、下垂体機能低下症 (頻度不明) 等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.8 1 型糖尿病 (0.3%)

1 型糖尿病 (劇症 1 型糖尿病を含む) があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1 型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止してインスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。[8.5 参照]

11.1.9 心筋炎 (0.2%)

[8.6 参照]

11.1.10 神経障害

末梢性ニューロパチー (2.8%)、ギラン・バレー症候群 (頻度不明) 等の神経障害があらわれることがある。

11.1.11 腎障害 (1.7%)

急性腎障害 (0.8%)、尿細管間質性腎炎 (0.2%) 等の腎障害があらわれることがある。[8.8 参照]

11.1.12 筋炎 (0.2%)、横紋筋融解症 (頻度不明)

[8.7 参照]

11.1.13 infusion reaction (22.9%)

アナフィラキシー、発熱、悪寒、呼吸困難等があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2、8.9 参照]

11.1.14 重症筋無力症 (0.1%)

重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.10 参照]

11.1.15 脳炎 (頻度不明)

11.1.16 免疫性血小板減少症 (頻度不明)

<解説>

11.1.1

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003 試験) において、肺臓炎 1 例 (0.9%) が報告されている。また、海外第Ⅰ相試験 (EMR100070-001 試験) では死亡例も報告されている。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験) において、肺臓炎 4 例 (0.9%) 及び間質性肺疾患 2 例 (0.5%) が報告されている。

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験) において、肺臓炎 9 例 (2.6%) 及び間質性肺疾患 3 例 (0.9%) が報告されている。

臨床症状を十分に観察し、定期的な検査を十分に行うこと。

間質性肺疾患が疑われた場合は、休薬又は投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003 試験)、海外第Ⅰ相試験 (EMR100070-001 試験) 及び国内第Ⅰ相試験 (EMR100070-002 試験) では膵炎は報告されていない。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験) の本剤とアキシニチブ併用群において、自己免疫性膵炎 1 例 (0.2%) 及び壊死性膵炎 1 例 (0.2%) が報告され、壊死性膵炎の 1 例は死亡に至っている。

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験) において、膵炎 2 例 (0.6%) 及び自己免疫性膵炎 1 例 (0.3%) が報告されている。

臨床症状を十分に観察し、膵炎が疑われた場合は、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3

国内の製造販売後に、本剤との因果関係が否定できない重篤な硬化性胆管炎の症例が報告されていることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため、硬化性胆管炎を追記した。

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

国内及び海外臨床試験において、AST、ALT 等の上昇を伴う肝機能障害が報告されている。国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003 試験）では、ALT 増加 5 例（4.3%）、AST 増加 5 例（4.3%）、 γ -GTP 増加 1 例（0.9%）、トランスアミナーゼ上昇 1 例（0.9%）、肝機能異常 1 例（0.9%）、胆管炎 1 例（0.9%）が報告され、海外第Ⅰ相試験（EMR100070-001 試験）では、肝不全が報告され、死亡例も報告されている。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）において、ALT 増加 57 例（13.1%）、AST 増加 49 例（11.3%）、 γ -GTP 増加 18 例（4.1%）、血中ビリルビン増加 11 例（2.5%）、肝機能異常 7 例（1.6%）、トランスアミナーゼ上昇 5 例（1.2%）、高ビリルビン血症 4 例（0.9%）、肝炎 2 例（0.5%）、肝毒性 2 例（0.5%）、肝障害 1 例（0.2%）、免疫性肝炎 1 例（0.2%）、腹水 1 例（0.2%）、プロトロンビン時間延長 1 例（0.2%）、トロンビン時間延長 1 例（0.2%）、肝酵素上昇 1 例（0.2%）、肝触知 1 例（0.2%）、肝機能検査値上昇 1 例（0.2%）が報告されている。

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991001 試験）において、ALT 増加 13 例（3.8%）、AST 増加 8 例（2.3%）、 γ -GTP 増加 3 例（0.9%）、自己免疫性肝炎 1 例（0.3%）、肝機能異常 1 例（0.3%）、肝毒性 1 例（0.3%）が報告されている。

臨床症状を十分に観察し、定期的な検査を十分に行うこと。肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎が疑われた場合は、休薬又は投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.4

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003 試験）では、下痢 11 例（9.4%）、腸炎 1 例（0.9%）が報告されている。Grade 3 以上の事象は認められなかったが、海外第Ⅰ相試験（EMR100070-001 試験）及び国内第Ⅰ相試験（EMR100070-002 試験）において大腸炎が、海外第Ⅰ相試験（EMR100070-001 試験）において Grade 3 以上の重度の下痢が報告されている。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）において、下痢 235 例（54.1%）、大腸炎 6 例（1.4%）、自己免疫性大腸炎 2 例（0.5%）、虚血性大腸炎 1 例（0.2%）が報告されている。これらのうち、Grade 3 以上は下痢 22 例（5.1%）、大腸炎 4 例（0.9%）、自己免疫性大腸炎 1 例（0.2%）であった。

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991001 試験）において、下痢 35 例（10.2%）、大腸炎 5 例（1.5%）が報告されている。これらのうち、Grade 3 以上は大腸炎 2 例（0.6%）であり、Grade 3 以上の重度の下痢は認められなかった。

臨床症状を十分に観察すること。大腸炎、重度の下痢が疑われた場合は、休薬又は投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.5

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003 試験）では、甲状腺機能低下症 4 例（3.4%）及び甲状腺機能亢進症 2 例（1.7%）が報告されている。また、国内及び海外臨床試験において、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症が、海外第Ⅰ相試験（EMR100070-001 試験）において甲状腺炎が報告されている。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）において、甲状腺機能低下症 105 例（24.2%）、甲状腺機能亢進症 23 例（5.3%）、甲状腺炎 8 例（1.8%）、自己免疫性甲状腺炎 3 例（0.7%）、甲状腺障害 1 例（0.2%）が報告されている。

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991001 試験）において、甲状腺機能低下症 36 例（10.5%）、甲状腺機能亢進症 21 例（6.1%）、自己免疫性甲状腺炎 3 例（0.9%）、自己免疫性甲状腺機能低下症 1 例（0.3%）、甲状腺炎 1 例（0.3%）が報告されている。

臨床症状を十分に観察し、定期的な検査を十分に行うこと。甲状腺機能障害が疑われた場合は、休薬又は投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。

11.1.6

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

海外第Ⅰ相試験（EMR100070-001 試験）において、副腎機能不全が報告されている。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）において、副腎機能不全 9 例（2.1%）が報告されている。

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991001 試験）において、副腎機能不全 4 例（1.2%）が報告されている。

臨床症状を十分に観察し、定期的な検査を十分に行うこと。副腎機能障害が疑われた場合は、休薬又は投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。

11.1.7

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

海外第Ⅰ相試験（EMR100070-001 試験）において、下垂体機能障害が報告されている。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）において、下垂体炎 1 例（0.2%）、リンパ球性下垂体炎 1 例（0.2%）が報告されている。

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991001 試験）において、下垂体機能障害は報告されていない。

臨床症状を十分に観察し、定期的な検査を十分に行うこと。下垂体機能障害が疑われた場合は、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.8

国内の製造販売後に、本剤との因果関係が否定できない重篤な劇症 1 型糖尿病の症例が報告されていることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため、劇症 1 型糖尿病を追記した。

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003 試験）において、1 型糖尿病 1 例（0.9%）が報告されている。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）において、1型糖尿病2例（0.5%）が報告されている。

＜根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法＞

国際共同第Ⅲ相試験（B9991001 試験）において、1型糖尿病は報告されていない。

口渇、悪心、嘔吐等の臨床症状を十分に観察し、血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合は、投与を中止し、インスリン製剤投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.9

＜根治切除不能なメルケル細胞癌＞

海外第Ⅰ相試験（EMR100070-001 試験）において、心筋炎が報告されている。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）において、心筋炎2例（0.5%）が報告されている。また、死亡例も報告されている。

＜根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法＞

国際共同第Ⅲ相試験（B9991001 試験）において、心筋炎は報告されていない。

臨床症状を十分に観察し、定期的な検査を十分に行うこと。心筋炎が疑われた場合は、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10

＜根治切除不能なメルケル細胞癌＞

国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003 試験）において末梢性ニューロパチー1例（0.9%）が報告されている。また、海外第Ⅰ相試験（EMR100070-001 試験）においてギラン・バレー症候群等の神経障害が報告されている。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）において、末梢性感覚ニューロパチー10例（2.3%）、末梢性ニューロパチー8例（1.8%）が報告されている。

＜根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法＞

国際共同第Ⅲ相試験（B9991001 試験）において、末梢性感覚ニューロパチー4例（1.2%）、末梢性ニューロパチー2例（0.6%）、中毒性ニューロパチー1例（0.3%）が報告されている。

臨床症状を十分に観察し、定期的な検査を十分に行うこと。末梢性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群等の神経障害が疑われた場合は、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.11

＜根治切除不能なメルケル細胞癌＞

国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003 試験）において、自己免疫性腎炎1例（0.9%）、尿細管間質性腎炎1例（0.9%）が報告されている。また、国内第Ⅰ相試験（EMR100070-002 試験）及び海外第Ⅰ相試験（EMR100070-001 試験）においても、急性腎障害が報告されている。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）において、急性腎障害5例（1.2%）、腎不全1例（0.2%）が報告されている。

＜根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法＞

国際共同第Ⅲ相試験（B9991001 試験）において、腎炎3例（0.9%）、急性腎障害2例（0.6%）、腎不全1例（0.3%）、腎機能障害1例（0.3%）、尿細管間質性腎炎1例（0.3%）が報告されている。

臨床症状を十分に観察し、定期的な検査を十分に行うこと。急性腎障害、尿細管間質性腎炎等の腎障害が疑われた場合は、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11. 1. 12

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

海外第Ⅰ相試験（EMR100070-001 試験）において、筋炎が報告されている。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）において、筋炎及び横紋筋融解症は報告されていない。

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991001 試験）において、筋炎 2 例（0.6%）が報告されている。

臨床症状を十分に観察し、定期的な検査を十分に行うこと。筋炎、横紋筋融解症が疑われた場合は、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11. 1. 13

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003 試験）において、infusion reaction が 117 例中 24 例（20.5%）に報告されている。また、本試験でみられた infusion reaction 関連の副作用は、注入に伴う反応 17 例（14.5%）、悪寒 5 例（4.3%）、呼吸困難 4 例（3.4%）、発熱 3 例（2.6%）、腹痛 1 例（0.9%）、薬物過敏症 1 例（0.9%）、過敏症 1 例（0.9%）、背部痛 1 例（0.9%）、潮紅 1 例（0.9%）、低血圧 1 例（0.9%）であった。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）において、infusion reaction が 434 例中 112 例（25.8%）に報告されている。また、本試験でみられた infusion reaction 関連の副作用は、悪寒 62 例（14.3%）、呼吸困難 53 例（12.2%）、注入に伴う反応 52 例（12.0%）、発熱 34 例（7.8%）、腹痛 30 例（6.9%）、背部痛 22 例（5.1%）、蕁麻疹 7 例（1.6%）、過敏症 5 例（1.2%）、潮紅 5 例（1.2%）、低血圧 5 例（1.2%）であった。

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991001 試験）において、infusion reaction が 344 例中 69 例（20.1%）に報告されている。また、本試験でみられた infusion reaction 関連の副作用は、注入に伴う反応 35 例（10.2%）、悪寒 24 例（7.0%）、発熱 23 例（6.7%）、背部痛 7 例（2.0%）、過敏症 3 例（0.9%）、蕁麻疹 3 例（0.9%）、呼吸困難 3 例（0.9%）、腹痛 3 例（0.9%）、低血圧 1 例（0.3%）であった。

アナフィラキシー反応、発熱、悪寒、呼吸困難等の infusion reaction の徴候及び症状の観察を十分に行うこと。infusion reaction が疑われた場合は、休薬し、「7. 用法及び用量に関連する注意 7.3」を参考に適切な処置を行うこと。

11. 1. 14

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

国内第Ⅰ相試験（EMR100070-002 試験）、海外第Ⅰ相試験（EMR100070-001 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003 試験）において、重症筋無力症は報告されていない。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）において、重症筋無力症 1 例（0.2%）が報告されている。また、重症筋無力症は海外の製造販売後において報告されていること、同種同効薬においても注意喚起されていることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991001 試験）において、重症筋無力症は報告されていない。

重症筋無力症患者が呼吸困難をきたして急激に増悪し、呼吸不全に陥り気管内挿管・人工呼吸管理が必要となった状態をクリーゼという。多くの場合、呼吸筋の筋力低下だけでなく球筋にも障害があり、唾液の誤嚥や構音障害を伴う。

臨床症状を十分に観察し、重症筋無力症が疑われた場合は、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.15

国内外の製造販売後に本剤との因果関係が否定できない重篤な脳炎の症例が報告されていることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

海外第Ⅰ相試験（EMR100070-001 試験）において、非感染性脳炎が報告されている。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）の本剤とアキシニチブ併用群において、脳炎は報告されていない。

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991001 試験）において、脳炎は報告されていない。

臨床症状を十分に観察し、脳炎が疑われた場合は、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.16

国外において、本剤との因果関係が否定できない重篤な免疫性血小板減少症の症例が報告されたことから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

海外第Ⅰ相試験（EMR100070-001 試験）において、免疫性血小板減少症が1例報告されている。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）の本剤とアキシニチブ併用群において、免疫性血小板減少症は報告されていない。

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

国際共同第Ⅲ相試験（B9991001 試験）において、免疫性血小板減少症が1例報告されている。

上記以外の臨床試験のうち、単剤療法で2例、他の抗がん剤との併用試験で2例の免疫性血小板減少症が報告されている。

臨床症状を十分に観察し、免疫性血小板減少症が疑われた場合は、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
種類 \ 頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		血小板減少、貧血、好中球減少	リンパ球減少、好酸球増加	
心臓障害		駆出率減少、トロポニン増加	徐脈、動悸、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	
眼障害			霧視、流涙増加、眼痛、眼そう痒症、眼刺激	ぶどう膜炎
胃腸障害	下痢 (31.4%)、悪心 (15.8%)、口内炎、嘔吐	口内乾燥、便秘、腹痛、口腔内痛、消化不良、上腹部痛、鼓腸、胃食道逆流性疾患、腹部不快感	口腔知覚不全、舌痛、腹部膨満、歯肉出血、肛門の炎症、イレウス、直腸炎、下腹部痛、過敏性腸症候群、腸炎	
全身障害	疲労 (24.4%)、悪寒、無力症、発熱、粘膜の炎症	末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、胸痛、倦怠感	疼痛、末梢腫脹、歩行障害	
肝胆道系障害		血中 Al-P 増加		
感染症			毛包炎、カンジダ感染、尿路感染、帯状疱疹、インフルエンザ	
内分泌障害		血中甲状腺刺激ホルモン増加	血中甲状腺刺激ホルモン減少、遊離サイロキシシン減少	
代謝及び栄養障害	食欲減退、体重減少	高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症、低リン酸血症、高トリグリセリド血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、高コレステロール血症、高尿酸血症、高血糖、低カリウム血症、脱水	血中コルチコトロピン増加、高カリウム血症、体重増加、低カルシウム血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	血中クレアチンホスホキナーゼ増加、背部痛、四肢痛、筋骨格痛	筋力低下、筋痙縮、関節炎、滑膜炎、頸部痛、多発性関節炎、単径部痛、滑液嚢腫、関節リウマチ、少関節炎、軟骨石灰化症	

精神・神経系障害	頭痛、味覚不全	浮動性めまい、味覚障害、錯感覚、嗜眠	振戦、知覚過敏、不眠症、感覚鈍麻、会話障害、パーキンソン病、リビドー減退、微細運動機能障害	
腎及び尿路障害		蛋白尿、血中クレアチニン増加	自己免疫性腎炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	発声障害、呼吸困難	咳嗽、鼻出血、口腔咽頭痛、鼻漏		
皮膚及び皮下組織障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群(16.2%)、そう痒症、発疹、皮膚乾燥	斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、紅斑、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、過角化、皮膚炎、蕁麻疹	水疱、斑状皮疹、紅斑性皮疹、湿疹、寝汗、皮膚剥脱、皮膚病変、多汗症、丘疹性皮疹、乾癬、尋常性白斑、紫斑、斑状出血、毛孔性角化症、扁平苔癬	
血管障害	高血圧 (24.7%)		低血圧、潮紅	
その他			挫傷、腫瘍随伴症候群、腫瘍疼痛	

<解説>

国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験、B9991001 試験) で発現した副作用 (臨床検査値異常を含む) を合算し、895 例中 8 例以上の副作用を頻度別に記載した。なお、上記 3 試験の合算で 8 例未満ではあるが、メルケル細胞癌承認時に添付文書に記載した副作用 (EMR100070-003 試験 117 例中 1 例以上に認められた副作用) 及び腎細胞癌追加承認時に追記した、副作用 (EMR100070-003 試験と B9991003 試験の計 551 例中 5 例以上に認められた副作用) も、再集計後の頻度に従い同一の表に記載した。

臨床試験では発現していないが、CCDS に記載のある副作用を頻度不明として記載した。また、発現頻度が 15%以上の副作用について、その頻度を丸括弧で記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

安全性評価対象例数	117例
副作用発現例数（発現率）	85例（72.6%）

国際共同第Ⅱ相試験（転移性メルケル細胞癌を対象に実施した EMR100070-003 試験）

MedDRA 器官別大分類及び基本語別副作用発現状況*1

	国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003試験）			
	パートA*2 88例		パートB*3 29例	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
副作用発現症例数	62 (70.5)	7 (8.0)	23 (79.3)	5 (17.2)
血液及びリンパ系障害				
リンパ球減少症	2 (2.3)	2 (2.3)	2 (6.9)	0
貧血	1 (1.1)	0	0	0
好酸球増加症	0	0	1 (3.4)	0
血小板減少症	0	0	1 (3.4)	0
心臓障害				
動悸	2 (2.3)	0	0	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	4 (4.5)	1 (1.1)	0	0
甲状腺機能亢進症	2 (2.3)	0	0	0
眼障害				
眼刺激	1 (1.1)	0	0	0
眼痛	1 (1.1)	0	0	0
眼そう痒症	1 (1.1)	0	0	0
流涙増加	1 (1.1)	0	0	0
霧視	0	0	1 (3.4)	0
胃腸障害				
下痢	9 (10.2)	0	2 (6.9)	0
悪心	9 (10.2)	0	1 (3.4)	0
口内乾燥	2 (2.3)	0	1 (3.4)	0
嘔吐	2 (2.3)	0	1 (3.4)	0
便秘	1 (1.1)	0	1 (3.4)	0
腹部不快感	1 (1.1)	0	0	0
腹痛	0	0	1 (3.4)	0
上腹部痛	1 (1.1)	0	0	0
腸炎	1 (1.1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0	0	0
イレウス	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (3.4)	0
口内炎	1 (1.1)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	21 (23.9)	0	8 (27.6)	0
無力症	7 (8.0)	0	0	0
悪寒	4 (4.5)	0	1 (3.4)	0
インフルエンザ様疾患	2 (2.3)	0	1 (3.4)	0
発熱	2 (2.3)	0	1 (3.4)	0
歩行障害	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
末梢性浮腫	1 (1.1)	0	0	0
肝胆道系障害				
胆管炎	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
肝機能異常	1 (1.1)	0	0	0

	国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003試験)			
	パートA 88例		パートB 29例	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
免疫系障害	2 (2.3)	0	0	0
薬物過敏症	1 (1.1)	0	0	0
過敏症	1 (1.1)	0	0	0
感染症及び寄生虫症	4 (4.5)	0	0	0
毛包炎	1 (1.1)	0	0	0
帯状疱疹	1 (1.1)	0	0	0
インフルエンザ	1 (1.1)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (1.1)	0	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	13 (14.8)	0	5 (17.2)	1 (3.4)
注入に伴う反応	13 (14.8)	0	4 (13.8)	1 (3.4)
挫傷	0	0	1 (3.4)	0
臨床検査	13 (14.8)	4 (4.5)	7 (24.1)	1 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加	3 (3.4)	1 (1.1)	2 (6.9)	1 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.5)	0	1 (3.4)	1 (3.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.4)	2 (2.3)	1 (3.4)	0
リパーゼ増加	0	0	3 (10.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.1)	0	1 (3.4)	0
体重減少	0	0	2 (6.9)	0
アミラーゼ増加	0	0	1 (3.4)	0
血中コレステロール増加	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1.1)	0	0	0
体温上昇	1 (1.1)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
血小板数減少	1 (1.1)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
代謝及び栄養障害	10 (11.4)	0	4 (13.8)	0
食欲減退	6 (6.8)	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	2 (6.9)	0
低リン酸血症	1 (1.1)	0	1 (3.4)	0
高カリウム血症	0	0	1 (3.4)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (3.4)	0
低カリウム血症	1 (1.1)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (1.1)	0	0	0
1型糖尿病	1 (1.1)	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	8 (9.1)	0	2 (6.9)	0
関節痛	4 (4.5)	0	1 (3.4)	0
筋肉痛	1 (1.1)	0	1 (3.4)	0
背部痛	1 (1.1)	0	0	0
軟骨石灰化症	1 (1.1)	0	0	0
崟径部痛	1 (1.1)	0	0	0
筋痙縮	1 (1.1)	0	0	0
頸部痛	0	0	1 (3.4)	0
滑液嚢腫	1 (1.1)	0	0	0
滑膜炎	1 (1.1)	0	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (1.1)	0	1 (3.4)	1 (3.4)
腫瘍随伴症候群	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
腫瘍疼痛	1 (1.1)	0	0	0

	国際共同第II相試験 (EMR100070-003試験)			
	パートA 88例		パートB 29例	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
神経系障害	11 (12.5)	0	2 (6.9)	0
浮動性めまい	3 (3.4)	0	1 (3.4)	0
味覚異常	2 (2.3)	0	0	0
頭痛	2 (2.3)	0	0	0
微細運動機能障害	1 (1.1)	0	0	0
感覚鈍麻	1 (1.1)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.1)	0	0	0
錯感覚	1 (1.1)	0	0	0
パーキンソン病	1 (1.1)	0	0	0
会話障害	1 (1.1)	0	0	0
振戦	0	0	1 (3.4)	0
精神障害	0	0	1 (3.4)	0
リビドー減退	0	0	1 (3.4)	0
腎及び尿路障害	1 (1.1)	0	1 (3.4)	1 (3.4)
自己免疫性腎炎	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
尿細管間質性腎炎	1 (1.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5 (5.7)	0	1 (3.4)	0
呼吸困難	3 (3.4)	0	1 (3.4)	0
咳嗽	1 (1.1)	0	0	0
肺臓炎	1 (1.1)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	18 (20.5)	0	6 (20.7)	0
発疹	8 (9.1)	0	0	0
そう痒症	5 (5.7)	0	1 (3.4)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (5.7)	0	1 (3.4)	0
皮膚乾燥	2 (2.3)	0	1 (3.4)	0
全身性そう痒症	1 (1.1)	0	1 (3.4)	0
脱毛症	0	0	1 (3.4)	0
皮膚炎	1 (1.1)	0	0	0
斑状出血	1 (1.1)	0	0	0
湿疹	1 (1.1)	0	0	0
紅斑	1 (1.1)	0	0	0
多汗症	1 (1.1)	0	0	0
毛孔性角化症	0	0	1 (3.4)	0
寝汗	1 (1.1)	0	0	0
皮膚病変	0	0	1 (3.4)	0
血管障害	2 (2.3)	0	1 (3.4)	0
潮紅	1 (1.1)	0	0	0
高血圧	0	0	1 (3.4)	0
低血圧	1 (1.1)	0	0	0

MedDRA Version 18.1 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

*1：承認申請時評価資料に基づき集計した。

*2：(パートA)：化学療法歴のある転移性メルケル細胞癌患者

*3：(パートB)：化学療法歴のない転移性メルケル細胞癌患者

国際共同第Ⅲ相試験（未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象に実施した B9991003 試験）

安全性評価対象例数	434例
副作用発現例数（発現率）	414例（95.4%）

MedDRA 器官別大分類及び基本語別副作用発現状況*

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アベルマブ+アキシチニブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
副作用 発現症例数	414 (95.4)	246 (56.7)
胃腸障害	317 (73.0)	45 (10.4)
下痢	235 (54.1)	22 (5.1)
悪心	107 (24.7)	3 (0.7)
口内炎	96 (22.1)	8 (1.8)
嘔吐	42 (9.7)	1 (0.2)
腹痛	30 (6.9)	0
口腔内痛	29 (6.7)	1 (0.2)
口内乾燥	28 (6.5)	0
消化不良	24 (5.5)	0
便秘	21 (4.8)	0
上腹部痛	11 (2.5)	0
鼓腸	11 (2.5)	0
胃食道逆流性疾患	10 (2.3)	0
腹部不快感	9 (2.1)	0
舌痛	7 (1.6)	0
口腔知覚不全	6 (1.4)	1 (0.2)
大腸炎	6 (1.4)	4 (0.9)
肛門の炎症	6 (1.4)	0
歯肉出血	6 (1.4)	0
腹部膨満	5 (1.2)	0
痔核	4 (0.9)	0
嚥下障害	4 (0.9)	0
口唇炎	3 (0.7)	0
肛門周囲痛	3 (0.7)	0
直腸出血	3 (0.7)	1 (0.2)
軟便	3 (0.7)	0
歯肉痛	3 (0.7)	0
自己免疫性大腸炎	2 (0.5)	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	2 (0.5)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アベルマブ+アキシチニブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
肛門びらん	2 (0.5)	0
消化器痛	2 (0.5)	0
舌炎	2 (0.5)	0
肛門出血	2 (0.5)	0
口腔内不快感	2 (0.5)	0
変色便	2 (0.5)	0
肛門直腸不快感	1 (0.2)	0
腹水	1 (0.2)	0
胃炎	1 (0.2)	0
胃腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)
歯痛	1 (0.2)	0
下腹部痛	1 (0.2)	0
口の感覚鈍麻	1 (0.2)	0
肛門そう痒症	1 (0.2)	0
口の錯感覚	1 (0.2)	0
アフタ性潰瘍	1 (0.2)	0
自己免疫性膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)
口唇のひび割れ	1 (0.2)	0
虚血性大腸炎	1 (0.2)	0
おくび	1 (0.2)	0
胃潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.2)	0
消化管壊死	1 (0.2)	1 (0.2)
消化管浮腫	1 (0.2)	0
胃腸音異常	1 (0.2)	0
口唇水疱	1 (0.2)	0
口唇潰瘍	1 (0.2)	0
下部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)
嚥下痛	1 (0.2)	0
壊死性膵炎	1 (0.2)	1 (0.2)
肛門周囲紅斑	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アベルマブ+アキシチニブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
直腸炎	1 (0.2)	0
地図状舌	1 (0.2)	0
齲歯	1 (0.2)	1 (0.2)
一般・全身障害および 投与部位の状態	268 (61.8)	28 (6.5)
疲労	156 (35.9)	13 (3.0)
悪寒	62 (14.3)	1 (0.2)
粘膜の炎症	58 (13.4)	5 (1.2)
無力症	41 (9.4)	5 (1.2)
発熱	34 (7.8)	0
末梢性浮腫	18 (4.1)	0
インフルエンザ様疾患	11 (2.5)	0
胸痛	8 (1.8)	0
疼痛	7 (1.6)	0
倦怠感	7 (1.6)	0
胸部不快感	3 (0.7)	0
死亡	3 (0.7)	3 (0.7)
末梢腫脹	2 (0.5)	0
限局性浮腫	1 (0.2)	0
浮腫	1 (0.2)	0
非心臓性胸痛	1 (0.2)	0
活動状態低下	1 (0.2)	0
活動性低下	1 (0.2)	0
全身健康状態低下	1 (0.2)	1 (0.2)
高熱	1 (0.2)	0
治癒不良	1 (0.2)	0
注射部位反応	1 (0.2)	0
粘膜乾燥	1 (0.2)	0
小結節	1 (0.2)	0
突然死	1 (0.2)	1 (0.2)
温度変化不耐症	1 (0.2)	0
口渇	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦 隔障害	191 (44.0)	13 (3.0)
発声障害	116 (26.7)	2 (0.5)
呼吸困難	53 (12.2)	6 (1.4)
咳嗽	33 (7.6)	1 (0.2)

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アベルマブ+アキシチニブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
鼻出血	28 (6.5)	0
口腔咽頭痛	22 (5.1)	0
労作性呼吸 困難	10 (2.3)	0
鼻漏	9 (2.1)	0
鼻乾燥	4 (0.9)	0
肺臓炎	4 (0.9)	0
鼻の炎症	4 (0.9)	0
鼻閉	3 (0.7)	0
肺塞栓症	3 (0.7)	3 (0.7)
上気道咳症候群	3 (0.7)	0
咯血	3 (0.7)	0
アレルギー性鼻炎	3 (0.7)	0
湿性咳嗽	2 (0.5)	0
間質性肺疾患	2 (0.5)	0
鼻部不快感	2 (0.5)	0
副鼻腔うっ血	2 (0.5)	0
咽喉乾燥	1 (0.2)	0
低酸素症	1 (0.2)	1 (0.2)
胸水	1 (0.2)	0
鼻部障害	1 (0.2)	0
咽頭の炎症	1 (0.2)	0
安静時呼吸困難	1 (0.2)	0
喉頭の炎症	1 (0.2)	0
肺毒性	1 (0.2)	1 (0.2)
副鼻腔痛	1 (0.2)	0
咽喉刺激感	1 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害	254 (58.5)	32 (7.4)
手掌・足底発赤知覚不 全症候群	144 (33.2)	25 (5.8)
発疹	54 (12.4)	2 (0.5)
そう痒症	53 (12.2)	0
皮膚乾燥	37 (8.5)	0
斑状丘疹状皮疹	15 (3.5)	1 (0.2)
そう痒性皮疹	13 (3.0)	0
脱毛症	12 (2.8)	0
ざ瘡様皮膚炎	11 (2.5)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アベルマブ+アキシチニブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
全身性そう痒症	10 (2.3)	0
過角化	9 (2.1)	0
紅斑	8 (1.8)	0
水疱	7 (1.6)	1 (0.2)
斑状皮疹	7 (1.6)	0
蕁麻疹	7 (1.6)	1 (0.2)
皮膚剥脱	6 (1.4)	0
寝汗	5 (1.2)	0
紅斑性皮疹	5 (1.2)	0
全身性皮疹	5 (1.2)	2 (0.5)
皮膚病変	2 (0.5)	0
湿疹	4 (0.9)	0
丘疹性皮疹	3 (0.7)	0
皮膚炎	3 (0.7)	0
爪の障害	3 (0.7)	0
皮膚疼痛	3 (0.7)	0
皮膚障害	3 (0.7)	0
乾皮症	3 (0.7)	0
爪変色	3 (0.7)	0
間擦疹	2 (0.5)	0
爪破損	2 (0.5)	0
痂皮	2 (0.5)	0
毛髪変色	2 (0.5)	0
光線過敏性反応	2 (0.5)	0
皮膚色素過剰	2 (0.5)	0
皮膚刺激	2 (0.5)	0
皮膚潰瘍	2 (0.5)	0
皮膚変色	2 (0.5)	0
皮膚色素減少	2 (0.5)	0
線状出血	2 (0.5)	0
多汗症	1 (0.2)	0
ざ瘡	1 (0.2)	0
皮膚亀裂	1 (0.2)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	0
水疱性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)
毛細血管拡張症	1 (0.2)	0
冷汗	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アベルマブ+アキシチニブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
毛髪成長異常	1 (0.2)	0
爪床出血	1 (0.2)	0
爪線状隆起	1 (0.2)	0
爪毒性	1 (0.2)	0
爪甲剥離症	1 (0.2)	0
丘疹	1 (0.2)	0
足底紅斑	1 (0.2)	0
痒疹	1 (0.2)	0
脂腺過形成	1 (0.2)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	0
皮膚灼熱感	1 (0.2)	0
皮膚色素脱失	1 (0.2)	0
皮膚毒性	1 (0.2)	0
臨床検査	205 (47.2)	74 (17.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	57 (13.1)	21 (4.8)
体重減少	49 (11.3)	7 (1.6)
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)
駆出率減少	26 (6.0)	5 (1.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	25 (5.8)	0
リパーゼ増加	19 (4.4)	13 (3.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	18 (4.1)	11 (2.5)
血中クレアチニン増加	16 (3.7)	1 (0.2)
アミラーゼ増加	15 (3.5)	4 (0.9)
血中ビリルビン増加	11 (2.5)	2 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	11 (2.5)	0
血圧上昇	10 (2.3)	7 (1.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (2.1)	2 (0.5)
血中コレステロール増加	8 (1.8)	0
血小板数減少	7 (1.6)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アベルマブ+アキシチニブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (1.6)	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	6 (1.4)	1 (0.2)
血中コルチコトロピ ン増加	6 (1.4)	0
体重増加	5 (1.2)	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	5 (1.2)	0
トランスアミナーゼ 上昇	5 (1.2)	2 (0.5)
血中リン減少	4 (0.9)	1 (0.2)
活性化部分トロンボ プラスチン時間延長	4 (0.9)	1 (0.2)
好中球数増加	4 (0.9)	0
血中尿酸増加	3 (0.7)	0
ヘモグロビン増加	3 (0.7)	0
トロポニン増加	2 (0.5)	0
血中マグネシウム減 少	2 (0.5)	0
免疫学的検査異常	2 (0.5)	0
トロポニンT増加	2 (0.5)	1 (0.2)
駆出率異常	2 (0.5)	0
心電図T波逆転	2 (0.5)	0
リパーゼ異常	2 (0.5)	0
心筋壊死マーカー上昇	2 (0.5)	1 (0.2)
白血球数減少	2 (0.5)	0
白血球数増加	2 (0.5)	0
トロポニンI増加	2 (0.5)	0
ECOGパフォーマンス ステータス悪化	1 (0.2)	1 (0.2)
脳性ナトリウム利尿 ペプチド増加	1 (0.2)	0
血中ナトリウム減少	1 (0.2)	0
アラニンアミノトラ ンスフェラーゼ	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アベルマブ+アキシチニブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ	1 (0.2)	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.2)	0
血中コルチコトロピ ン異常	1 (0.2)	0
血中コルチコトロピ ン減少	1 (0.2)	0
血中クレアチンホス ホキナーゼ減少	1 (0.2)	0
血中フィブリノゲン 増加	1 (0.2)	1 (0.2)
血圧異常	1 (0.2)	1 (0.2)
血小板数増加	1 (0.2)	0
血圧低下	1 (0.2)	0
血中テストステロン 減少	1 (0.2)	0
血中尿素増加	1 (0.2)	0
心電図再分極異常	1 (0.2)	0
好酸球数増加	1 (0.2)	0
グロブリン増加	1 (0.2)	0
心拍数減少	1 (0.2)	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	1 (0.2)
肝触知	1 (0.2)	0
リンパ球数減少	1 (0.2)	0
平均赤血球容積増加	1 (0.2)	0
単球数増加	1 (0.2)	0
好中球数減少	1 (0.2)	0
酸素飽和度低下	1 (0.2)	0
赤血球数増加	1 (0.2)	0
トロンビン時間延長	1 (0.2)	0
サイロキシン増加	1 (0.2)	0
プロトロンビン時間 延長	1 (0.2)	0
血中カルシウム増加	1 (0.2)	0
ヘマトクリット増加	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アベルマブ+アキシチニブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
血管障害	217 (50.0)	110 (25.3)
高血圧	208 (47.9)	106 (24.4)
低血圧	5 (1.2)	0
潮紅	5 (1.2)	0
塞栓症	4 (0.9)	3 (0.7)
ほてり	2 (0.5)	0
表在性血栓性静脈炎	2 (0.5)	0
深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)
起立性低血圧	1 (0.2)	0
循環虚脱	1 (0.2)	1 (0.2)
蒼白	1 (0.2)	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.2)	0
血栓症	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	138 (31.8)	34 (7.8)
食欲減退	86 (19.8)	7 (1.6)
低リン酸血症	16 (3.7)	5 (1.2)
低マグネシウム血症	14 (3.2)	0
高トリグリセリド血症	13 (3.0)	8 (1.8)
脱水	9 (2.1)	3 (0.7)
低カリウム血症	8 (1.8)	3 (0.7)
低ナトリウム血症	7 (1.6)	3 (0.7)
高血糖	7 (1.6)	3 (0.7)
高尿酸血症	5 (1.2)	2 (0.5)
高アミラーゼ血症	1 (0.2)	1 (0.2)
脂質異常症	4 (0.9)	0
高カリウム血症	4 (0.9)	0
低アルブミン血症	3 (0.7)	0
高マグネシウム血症	2 (0.5)	0
低カルシウム血症	2 (0.5)	0
高カルシウム血症	2 (0.5)	0
高コレステロール血症	2 (0.5)	0
高脂血症	2 (0.5)	0
1型糖尿病	2 (0.5)	0
低血糖	1 (0.2)	0
痛風	1 (0.2)	0
高リパーゼ血症	1 (0.2)	0
低コレステロール血症	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アベルマブ+アキシチニブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
過小食	1 (0.2)	0
低蛋白血症	1 (0.2)	0
食欲亢進	1 (0.2)	0
糖尿病	1 (0.2)	0
細胞死	1 (0.2)	0
神経系障害	140 (32.3)	5 (1.2)
味覚異常	56 (12.9)	0
頭痛	43 (9.9)	0
浮動性めまい	19 (4.4)	2 (0.5)
末梢性感覚ニューロパチー	10 (2.3)	0
嗜眠	8 (1.8)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	8 (1.8)	0
振戦	6 (1.4)	0
知覚過敏	6 (1.4)	0
錯感覚	5 (1.2)	0
記憶障害	4 (0.9)	0
感覚鈍麻	3 (0.7)	0
異常感覚	3 (0.7)	0
脳血管発作	2 (0.5)	0
傾眠	2 (0.5)	0
味覚消失	2 (0.5)	0
灼熱感	2 (0.5)	0
体位性めまい	1 (0.2)	0
失声症	1 (0.2)	0
認知障害	1 (0.2)	0
痙攣発作	1 (0.2)	0
失神	1 (0.2)	1 (0.2)
健忘	1 (0.2)	0
注意力障害	1 (0.2)	0
顔面麻痺	1 (0.2)	0
頭部不快感	1 (0.2)	0
不規則睡眠覚醒リズム障害	1 (0.2)	0
ラクナ梗塞	1 (0.2)	0
重症筋無力症	1 (0.2)	0
神経毒性	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アベルマブ+アキシチニブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
嗅覚錯誤	1 (0.2)	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.2)	1 (0.2)
会話障害	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	107 (24.7)	5 (1.2)
関節痛	52 (12.0)	1 (0.2)
筋肉痛	31 (7.1)	2 (0.5)
背部痛	22 (5.1)	0
四肢痛	19 (4.4)	0
筋骨格痛	6 (1.4)	0
筋痙縮	6 (1.4)	0
筋力低下	5 (1.2)	0
関節硬直	4 (0.9)	0
関節腫脹	3 (0.7)	0
筋骨格硬直	2 (0.5)	0
骨痛	2 (0.5)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)
関節炎	1 (0.2)	1 (0.2)
変形性関節症	1 (0.2)	1 (0.2)
側腹部痛	1 (0.2)	0
骨炎	1 (0.2)	0
顎痛	1 (0.2)	0
関節周囲炎	1 (0.2)	0
頸部痛	1 (0.2)	0
外骨腫	1 (0.2)	0
四肢不快感	1 (0.2)	0
筋骨格不快感	1 (0.2)	0
滑液包炎	1 (0.2)	0
足底筋膜炎	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	34 (7.8)	5 (1.2)
上咽頭炎	3 (0.7)	0
毛包炎	3 (0.7)	0
膿疱性皮疹	3 (0.7)	0
皮膚感染	2 (0.5)	0
皮膚真菌感染	2 (0.5)	0
口腔カンジダ症	2 (0.5)	1 (0.2)

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アベルマブ+アキシチニブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
歯肉炎	1 (0.2)	0
爪囲炎	1 (0.2)	0
結膜炎	1 (0.2)	0
医療機器関連感染	1 (0.2)	0
喉頭炎	1 (0.2)	0
皮膚カンジダ	1 (0.2)	0
放線菌症	1 (0.2)	1 (0.2)
細気管支炎	1 (0.2)	0
カンジダ感染	1 (0.2)	0
麦粒腫	1 (0.2)	0
口腔真菌感染	1 (0.2)	0
咽頭炎	1 (0.2)	0
口角口唇炎	1 (0.2)	0
手足口病	1 (0.2)	0
鼻前庭炎	1 (0.2)	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0
腹膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)
処置後感染	1 (0.2)	1 (0.2)
唾液腺炎	1 (0.2)	1 (0.2)
軟骨膜炎	1 (0.2)	0
上気道感染	1 (0.2)	0
副鼻腔炎	1 (0.2)	0
肺炎	1 (0.2)	0
歯感染	1 (0.2)	0
内分泌障害	127 (29.3)	8 (1.8)
甲状腺機能低下症	105 (24.2)	1 (0.2)
甲状腺機能亢進症	23 (5.3)	3 (0.7)
副腎機能不全	9 (2.1)	4 (0.9)
甲状腺炎	8 (1.8)	0
自己免疫性甲状腺炎	3 (0.7)	0
下垂体炎	1 (0.2)	0
リンパ球性下垂体炎	1 (0.2)	1 (0.2)
甲状腺障害	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	60 (13.8)	7 (1.6)
注入に伴う反応	52 (12.0)	7 (1.6)
挫傷	2 (0.5)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アベルマブ+アキシチニブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
皮膚擦過傷	1 (0.2)	0
四肢損傷	1 (0.2)	0
創傷	1 (0.2)	0
引っかき傷	1 (0.2)	0
注射に伴う反応	1 (0.2)	0
癬痕	1 (0.2)	0
創離開	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	34 (7.8)	11 (2.5)
蛋白尿	24 (5.5)	7 (1.6)
急性腎障害	5 (1.2)	4 (0.9)
血尿	1 (0.2)	0
頻尿	1 (0.2)	0
排尿困難	1 (0.2)	0
腎不全	1 (0.2)	0
着色尿	1 (0.2)	0
尿意切迫	1 (0.2)	0
精神障害	12 (2.8)	1 (0.2)
不眠症	5 (1.2)	0
不安	2 (0.5)	0
錯乱状態	2 (0.5)	1 (0.2)
激越	2 (0.5)	0
怒り	1 (0.2)	0
易刺激性	1 (0.2)	0
心臓障害	29 (6.7)	6 (1.4)
徐脈	6 (1.4)	0
動悸	4 (0.9)	0
左室機能不全	3 (0.7)	2 (0.5)
頻脈	3 (0.7)	0
期外収縮	2 (0.5)	0
心筋炎	2 (0.5)	2 (0.5)
洞性徐脈	2 (0.5)	0
心房細動	1 (0.2)	0
心不全	1 (0.2)	0
急性冠動脈症候群	1 (0.2)	0
狭心症	1 (0.2)	0
不整脈	1 (0.2)	0
洞性頻脈	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アベルマブ+アキシチニブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
心停止	1 (0.2)	1 (0.2)
心機能障害	1 (0.2)	1 (0.2)
心タンポナーデ	1 (0.2)	1 (0.2)
心血管不全	1 (0.2)	0
洞房ブロック	1 (0.2)	0
心室壁運動低下	1 (0.2)	0
移動性ペースメーカー	1 (0.2)	0
血液およびリンパ系障害	30 (6.9)	3 (0.7)
血小板減少症	12 (2.8)	1 (0.2)
貧血	9 (2.1)	1 (0.2)
好中球減少症	6 (1.4)	1 (0.2)
赤血球増加症	2 (0.5)	0
好酸球増加症	1 (0.2)	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	0
白血球減少症	1 (0.2)	0
リンパ球減少症	1 (0.2)	0
眼障害	14 (3.2)	0
眼乾燥	4 (0.9)	0
眼充血	2 (0.5)	0
視力低下	2 (0.5)	0
眼痛	1 (0.2)	0
視力障害	1 (0.2)	0
眼部腫脹	1 (0.2)	0
流涙増加	1 (0.2)	0
羞明	1 (0.2)	0
網膜出血	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	18 (4.1)	9 (2.1)
肝機能異常	7 (1.6)	5 (1.2)
高ビリルビン血症	4 (0.9)	0
肝毒性	2 (0.5)	2 (0.5)
肝炎	2 (0.5)	0
免疫性肝炎	1 (0.2)	0
肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)
門脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アベルマブ+アキシチニブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
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)
感染性新生物	1 (0.2)	0
脂肪腫	1 (0.2)	0
悪性胸水	1 (0.2)	1 (0.2)
脂漏性角化症	1 (0.2)	0
扁平上皮癌	1 (0.2)	0
耳および迷路障害	6 (1.4)	0
回転性めまい	2 (0.5)	0
耳鳴	1 (0.2)	0
聴力低下	1 (0.2)	0
聴覚不全	1 (0.2)	0
聴覚過敏	1 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	11 (2.5)	0
外陰膺そう痒症	2 (0.5)	0
性器発疹	2 (0.5)	0
勃起不全	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003 試験)	
	アベルマブ+アキシチニブ 併用群 434 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
骨盤痛	1 (0.2)	0
外陰膺不快感	1 (0.2)	0
乳汁漏出症	1 (0.2)	0
性器知覚過敏	1 (0.2)	0
不正子宮出血	1 (0.2)	0
会陰発疹	1 (0.2)	0
陰部そう痒症	1 (0.2)	0
陰嚢痛	1 (0.2)	0
外陰膺の炎症	1 (0.2)	0
免疫系障害	7 (1.6)	0
過敏症	5 (1.2)	0
造影剤アレルギー	1 (0.2)	0
自己免疫障害	1 (0.2)	0
外科および内科処置	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚手術	1 (0.2)	1 (0.2)

MedDRA Version21.0 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象、Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

*：効能又は効果の追加申請時評価資料に基づき集計した。

国際共同第Ⅲ相試験（根治切除不能な尿路上皮癌を対象に実施した B9991001 試験）

安全性評価対象例数	344例
副作用発現例数（発現率）	266例（77.3%）

MedDRA 器官別大分類及び基本語別副作用発現状況*¹

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験)			国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験)	
	アベルマブ+BSC* ² 併用群 344 例			アベルマブ+BSC 併用群 344 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)		全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
副作用発現症例数	266 (77.3)	57 (16.6)	湿疹	2 (0.6)	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	113 (32.8)	1 (0.3)	多汗症	2 (0.6)	0
無力症	34 (9.9)	0	過角化	2 (0.6)	0
疲労	33 (9.6)	1 (0.3)	乾癬	2 (0.6)	0
悪寒	24 (7.0)	0	紅斑性皮疹	2 (0.6)	0
発熱	23 (6.7)	0	皮膚毒性	2 (0.6)	0
末梢性浮腫	8 (2.3)	0	尋常性白斑	2 (0.6)	0
インフルエンザ様疾患	7 (2.0)	0	乾皮症	2 (0.6)	0
粘膜の炎症	4 (1.2)	0	ざ瘡	1 (0.3)	0
倦怠感	3 (0.9)	0	水疱	1 (0.3)	0
顔面浮腫	2 (0.6)	0	ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3)	0
末梢腫脹	2 (0.6)	0	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3)	0
活動性低下	1 (0.3)	0	多形紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)
注射部位紅斑	1 (0.3)	0	毛髪変色	1 (0.3)	0
注射部位そう痒感	1 (0.3)	0	扁平苔癬	1 (0.3)	0
注射部位反応	1 (0.3)	0	手掌・足底発赤知覚 不全症候群	1 (0.3)	0
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0	光線過敏性反応	1 (0.3)	0
乾燥症	1 (0.3)	0	紫斑	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組 織障害	107 (31.1)	4 (1.2)	斑状皮疹	1 (0.3)	0
そう痒症	47 (13.7)	1 (0.3)	痂皮	1 (0.3)	0
発疹	25 (7.3)	1 (0.3)	脂漏性皮膚炎	1 (0.3)	0
皮膚乾燥	18 (5.2)	0	皮膚亀裂	1 (0.3)	0
斑状丘疹状皮疹	12 (3.5)	1 (0.3)	皮膚局面	1 (0.3)	0
皮膚炎	7 (2.0)	0	胃腸障害	78 (22.7)	7 (2.0)
紅斑	7 (2.0)	0	下痢	35 (10.2)	0
そう痒性皮疹	4 (1.2)	0	悪心	24 (7.0)	1 (0.3)
皮膚病変	3 (0.9)	0	嘔吐	14 (4.1)	1 (0.3)
蕁麻疹	3 (0.9)	0	便秘	13 (3.8)	0
			口内乾燥	8 (2.3)	0
			大腸炎	5 (1.5)	2 (0.6)

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験)	
	アベルマブ+BSC 併用群 344 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
口内炎	5 (1.5)	0
腹痛	3 (0.9)	0
腹部膨満	2 (0.6)	0
消化不良	2 (0.6)	0
膵炎	2 (0.6)	0
上腹部痛	1 (0.3)	0
空気嚥下	1 (0.3)	0
自己免疫性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)
鼓腸	1 (0.3)	0
胃潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.3)	0
イレウス	1 (0.3)	1 (0.3)
口唇腫脹	1 (0.3)	0
口唇潰瘍	1 (0.3)	0
食道炎	1 (0.3)	0
口腔知覚不全	1 (0.3)	0
膵酵素異常	1 (0.3)	1 (0.3)
肛門周囲紅斑	1 (0.3)	0
直腸炎	1 (0.3)	0
直腸分泌物	1 (0.3)	0
臨床検査	69 (20.1)	22 (6.4)
アミラーゼ増加	15 (4.4)	7 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (3.8)	3 (0.9)
リパーゼ増加	13 (3.8)	10 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (3.2)	3 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.3)	2 (0.6)
好中球数減少	7 (2.0)	1 (0.3)
トロポニン T 増加	6 (1.7)	2 (0.6)
体重減少	5 (1.5)	0
血中クレアチニン増加	4 (1.2)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (1.2)	0
血小板数減少	4 (1.2)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.9)	2 (0.6)

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験)	
	アベルマブ+BSC 併用群 344 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.6)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (0.6)	0
トロポニン増加	2 (0.6)	0
体重増加	2 (0.6)	0
白血球数減少	2 (0.6)	0
血中コルチコトロピン増加	1 (0.3)	0
細胞マーカー増加	1 (0.3)	0
心電図異常 Q 波	1 (0.3)	0
心電図 T 波逆転	1 (0.3)	0
遊離サイロキシン減少	1 (0.3)	0
トロポニン I 増加	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	55 (16.0)	5 (1.5)
関節痛	23 (6.7)	1 (0.3)
筋肉痛	14 (4.1)	0
背部痛	7 (2.0)	0
筋骨格痛	4 (1.2)	0
関節炎	3 (0.9)	1 (0.3)
筋力低下	3 (0.9)	0
筋炎	2 (0.6)	2 (0.6)
四肢痛	2 (0.6)	0
多発性関節炎	2 (0.6)	0
尾骨痛	1 (0.3)	0
峯径部痛	1 (0.3)	0
関節硬直	1 (0.3)	0
関節腫脹	1 (0.3)	0
筋萎縮	1 (0.3)	0
筋痙縮	1 (0.3)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0
筋骨格不快感	1 (0.3)	0
少関節炎	1 (0.3)	1 (0.3)
変形性関節症	1 (0.3)	0
顎痛	1 (0.3)	0
関節リウマチ	1 (0.3)	1 (0.3)
シェーグレン症候群	1 (0.3)	0
滑膜炎	1 (0.3)	0
内分泌障害	49 (14.2)	1 (0.3)

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験)	
	アベルマブ+BSC 併用群 344 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
甲状腺機能低下症	36 (10.5)	1 (0.3)
甲状腺機能亢進症	21 (6.1)	0
副腎機能不全	4 (1.2)	0
自己免疫性甲状腺炎	3 (0.9)	0
自己免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0
甲状腺炎	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	36 (10.5)	3 (0.9)
注入に伴う反応	35 (10.2)	3 (0.9)
皮膚擦過傷	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	34 (9.9)	4 (1.2)
食欲減退	15 (4.4)	0
高血糖	4 (1.2)	1 (0.3)
高尿酸血症	4 (1.2)	0
低リン酸血症	4 (1.2)	2 (0.6)
高トリグリセリド血症	3 (0.9)	0
低ナトリウム血症	3 (0.9)	1 (0.3)
高カルシウム血症	2 (0.6)	0
高コレステロール血症	2 (0.6)	0
高カリウム血症	2 (0.6)	0
低アルブミン血症	1 (0.3)	0
低カルシウム血症	1 (0.3)	0
低カリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)
低マグネシウム血症	1 (0.3)	0
神経系障害	23 (6.7)	1 (0.3)
頭痛	8 (2.3)	1 (0.3)
味覚不全	4 (1.2)	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (1.2)	0
浮動性めまい	3 (0.9)	0
錯感覚	3 (0.9)	0
末梢性ニューロパチー	2 (0.6)	0
嗜眠	1 (0.3)	0
傾眠	1 (0.3)	0
中毒性ニューロパチー	1 (0.3)	0
振戦	1 (0.3)	0
血液およびリンパ系障害	22 (6.4)	6 (1.7)
貧血	11 (3.2)	5 (1.5)

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験)	
	アベルマブ+BSC 併用群 344 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
血小板減少症	10 (2.9)	0
好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸器、胸部および縦隔障害	22 (6.4)	2 (0.6)
肺臓炎	9 (2.6)	1 (0.3)
発声障害	4 (1.2)	0
咳嗽	3 (0.9)	0
呼吸困難	3 (0.9)	0
間質性肺疾患	3 (0.9)	0
失声症	1 (0.3)	1 (0.3)
上気道分泌増加	1 (0.3)	0
喉頭障害	1 (0.3)	0
鼻閉	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	19 (5.5)	4 (1.2)
尿路感染	4 (1.2)	1 (0.3)
毛包炎	3 (0.9)	0
帯状疱疹	2 (0.6)	1 (0.3)
結膜炎	1 (0.3)	0
インフルエンザ	1 (0.3)	0
腎感染	1 (0.3)	1 (0.3)
上咽頭炎	1 (0.3)	0
鼻炎	1 (0.3)	0
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚カンジダ	1 (0.3)	0
白癬感染	1 (0.3)	0
癩風	1 (0.3)	0
気管炎	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	13 (3.8)	0
腎炎	3 (0.9)	0
急性腎障害	2 (0.6)	0
蛋白尿	2 (0.6)	0
アルブミン尿	1 (0.3)	0
排尿困難	1 (0.3)	0
血尿	1 (0.3)	0
水腎症	1 (0.3)	0
白血球尿	1 (0.3)	0
頻尿	1 (0.3)	0
腎不全	1 (0.3)	0
腎機能障害	1 (0.3)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験)	
	アベルマブ+BSC 併用群 344 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
尿細管間質性腎炎	1 (0.3)	0
尿道痛	1 (0.3)	0
血管障害	10 (2.9)	2 (0.6)
高血圧	5 (1.5)	2 (0.6)
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0
ほてり	1 (0.3)	0
低血圧	1 (0.3)	0
末梢冷感	1 (0.3)	0
表在性静脈炎	1 (0.3)	0
眼障害	6 (1.7)	0
眼の障害	2 (0.6)	0
霧視	2 (0.6)	0
流涙増加	1 (0.3)	0
硝子体浮遊物	1 (0.3)	0
心臓障害	4 (1.2)	0
狭心症	1 (0.3)	0
冠動脈疾患	1 (0.3)	0
心筋梗塞	1 (0.3)	0
動悸	1 (0.3)	0

	国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験)	
	アベルマブ+BSC 併用群 344 例	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
耳および迷路障害	3 (0.9)	0
耳痛	1 (0.3)	0
耳そう痒症	1 (0.3)	0
耳鳴	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	3 (0.9)	2 (0.6)
自己免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)
肝機能異常	1 (0.3)	0
肝毒性	1 (0.3)	1 (0.3)
免疫系障害	3 (0.9)	0
過敏症	3 (0.9)	0
精神障害	3 (0.9)	0
錯乱状態	1 (0.3)	0
抑うつ気分	1 (0.3)	0
不眠症	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	3 (0.9)	1 (0.3)
女性化乳房	1 (0.3)	0
乳頭痛	1 (0.3)	0
骨盤痛	1 (0.3)	1 (0.3)

MedDRA Version22.1 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象、Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

*1：効能又は効果の追加申請時評価資料に基づき集計した。

*2：Best Supportive Care

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 目視による確認を行い、外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。
- 14.1.2 希釈液として日局生理食塩液を使用すること。
- 14.1.3 本剤の必要量を注射筒で抜き取り、通常 250 mL の日局生理食塩液に添加して希釈すること。
- 14.1.4 泡立たないように、静かに転倒混和し、激しく攪拌しないこと。
- 14.1.5 本剤は保存剤を含まないため、希釈後、速やかに使用すること。希釈後すぐに使用せず保存する場合には、25℃以下で 4 時間又は 2～8℃で 24 時間以内に投与を完了すること。希釈液を冷蔵保存した場合には、投与前に室温に戻すこと。また、バイアル中及び希釈後の残液は廃棄すること。
- 14.1.6 希釈液は凍結させないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 他剤との混注はしないこと。
- 14.2.2 本剤は、0.2 μm のインラインフィルターを通して投与すること。

<解説>

- 14.1 臨床試験における本剤の希釈方法、調製方法を参考に設定した。本剤と希釈後溶液の長期の安定性は確保できておらず、安定性及び無菌性の維持の観点から使用後の残存液は破棄し、再使用や保存を避けること。
- 14.2 他の製剤との混注に関しては、本剤の安定性、有効性及び安全性は確立していないため、注意喚起した。
本剤は高分子の抗体製剤であり、溶解時に激しく振盪すると凝集体が生成し、微粒子が生成する可能性がある。そのため、本剤の投与において、インラインフィルターの使用は必須であるため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

<解説>

本剤に対する抗体の産生による安全性及び有効性への明らかな影響は認められていない。国内外で実施した臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告された症例が存在している。引き続きこれらの症例に関しては、検討が必要と考えられるため設定した。

<参考>

国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003 試験）では、有効な測定結果を有する 88 例のうち、抗薬物抗体が 1 回以上陽性であった症例は 3 例（3.4%）であり、いずれも外国人であった。海外第Ⅰ相試験（EMR100070-001 試験）では、有効な測定結果を有する 1396 例のうち、抗薬物抗体が 1 回以上陽性であった症例は 53 例（3.8%）、国内第Ⅰ相試験（EMR100070-002 試験）では、40 例のうち 2 例（5.0%）であった。有効な測定結果を有する日本人症例全 43 例のうち、抗薬物抗体が 1 回以上陽性であった症例は 2 例（4.7%）であった。

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）では、有効な測定結果を有する 426 例のうち、抗薬物抗体が 1 回以上陽性であった症例は 69 例（16.2%）であった。有効な測定結果を有する日本人症例 33 例のうち、抗薬物抗体発現が 1 回以上陽性であった症例は 10 例（30.3%）であった。

国際共同第Ⅲ相試験（B9991001 試験）では、有効な測定結果を有する 344 例のうち、抗薬物抗体が 1 回以上陽性であった症例は 66 例（19.2%）であった。また、有効な測定結果を有する日本人症例 36 例のうち、抗薬物抗体発現が 1 回以上陽性であった症例は 12 例（33.3%）であった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

<参考>⁴⁶⁾

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) S6 (R1) 及び S9 ガイドラインに基づき、アベルマブの安全性薬理試験は実施せず、カニクイザルの 4 週間及び 13 週間反復静脈内投与毒性試験の一部として評価した。

カニクイザル (雌雄各 2~5/群) にアベルマブ 140 mg/kg を週 1 回、4 週間及び 13 週間投与し、心血管系パラメータ [心拍数、QT 間隔を含む心電図 (ECG) 及び動脈圧]、直腸温及び呼吸数の測定を、投与開始前、投与後 8 日及び 29 日、並びに 85 日 (13 週間試験のみ) に、麻酔下で測定した。中枢神経系に対する影響の評価は、機能観察総合評価法を用いて、覚醒下で実施した。

その結果、いずれの試験でも、心拍数、ECG、動脈圧、呼吸数、中枢神経系パラメータ及び直腸温に対して影響を与えなかった。

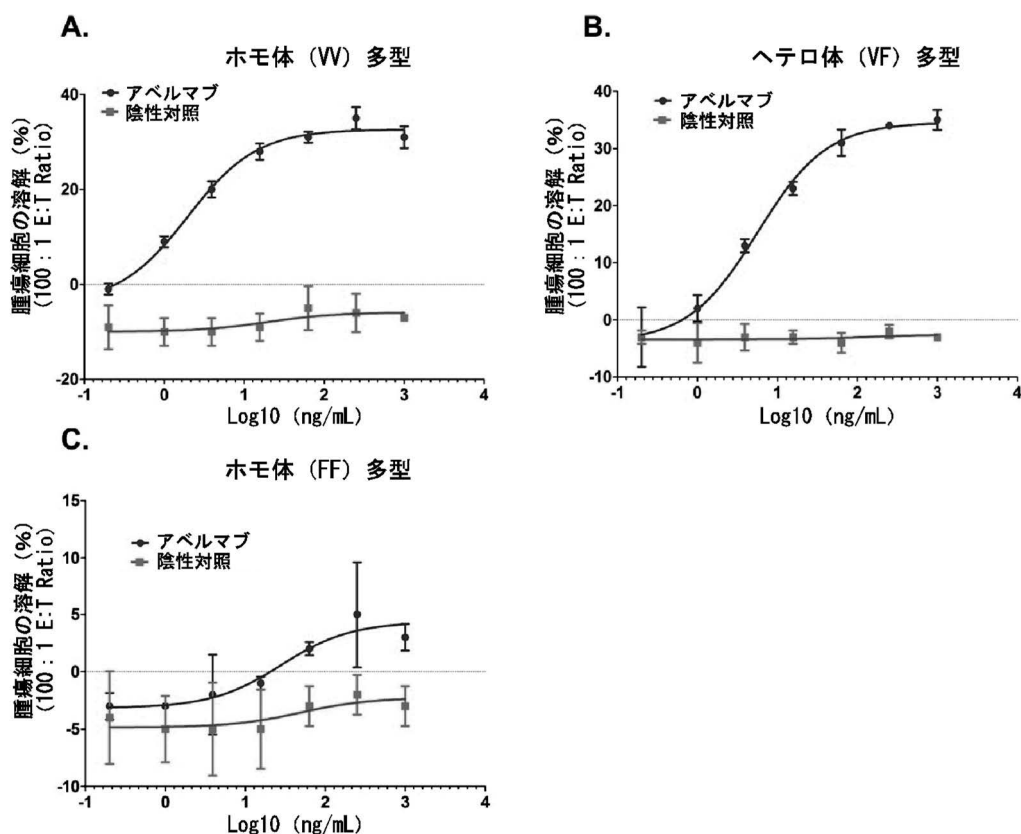
(3) その他の薬理試験

1) ヒト腫瘍細胞に対する抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性 (*in vitro*)⁴⁷⁾

ヒト腫瘍細胞株 (A431 類表皮癌細胞株及び A549 肺癌細胞株) に対するアベルマブの ADCC 誘導能を、アベルマブ 0.25~10000 ng/mL の濃度範囲で検討した。高親和性、中親和性及び低親和性の結晶化可能フラグメント (Fc) γ RIIIa を有するエフェクター細胞を用いて、標的細胞からの ^{51}Cr の放出を指標として ADCC を介した細胞溶解を測定した。その結果、十分に測定可能な腫瘍細胞の溶解が両細胞株で認められた。このことは、アベルマブが ADCC を介して間接的に腫瘍細胞を殺傷することを示す。

また、アベルマブを介した ADCC の感受性は、エフェクター細胞上の γ RIIIa 遺伝子多型に依存することが示され、低親和性のフェニルアラニン (F) のホモ体 (FF) 多型を有するエフェクター細胞では、腫瘍細胞に対する ADCC 活性は低く、高親和性のバリン (V) のホモ体 (VV) 多型を有するエフェクター細胞及びヘテロ体 (VF) 多型を有するエフェクター細胞では、高い ADCC 活性が認められた。

ヒト A431 腫瘍細胞に対する ADCC 活性



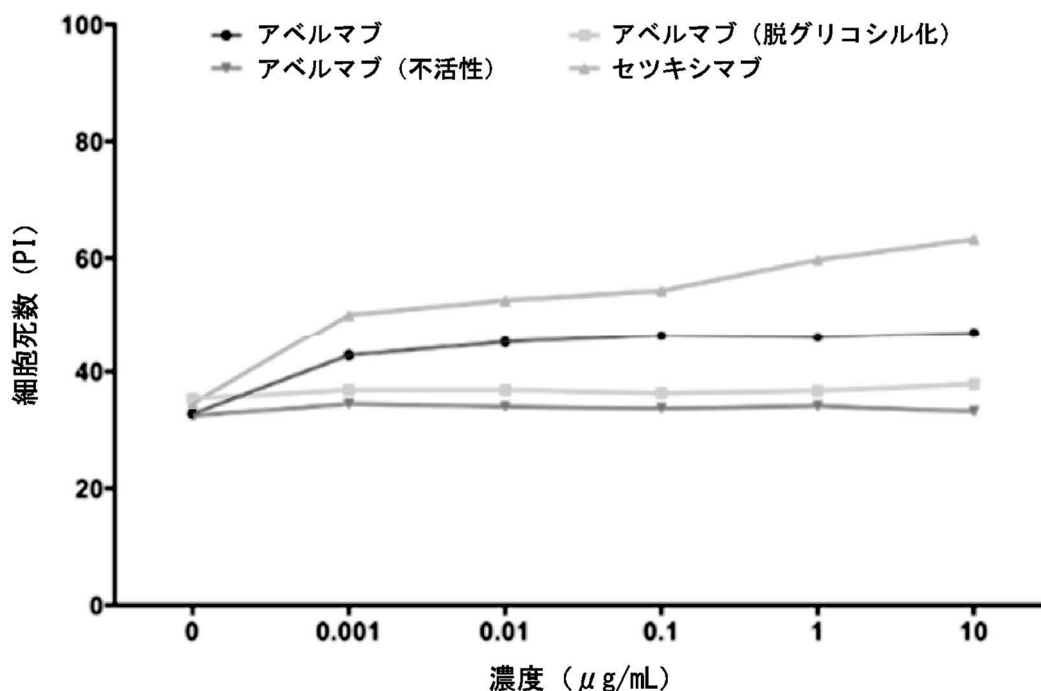
データは平均±標準偏差 (n=3) を示す。

V: バリン、F: フェニルアラニン、E:T Ratio: 標的細胞 (T) に対するエフェクター細胞 (E) の混合比

2) ヒト自己免疫細胞に対する ADCC 活性 (*in vitro*)⁴⁸⁾

アベルマブのヒト末梢血単核球 (PBMC) に対する ADCC 誘導能の有無を、フローサイトメトリー法を用いて評価した。その結果、アベルマブは、免疫細胞上のヒト PD-L1 発現を誘導した条件下で、抗腫瘍効果発現に必須である CD8⁺ 細胞傷害性 T 細胞を含む免疫細胞サブセットに対して細胞死を誘導せず、PD-L1 を高発現した腫瘍細胞に対して ADCC を介した細胞死を誘導した。

A431 腫瘍細胞の細胞死



データは 7 例の健康成人ドナー由来 PBMC での平均値を示す。

A431 : PD-L1⁺ ヒト上皮様細胞癌由来細胞株、PI : ヨウ化プロピジウム

陰性対照

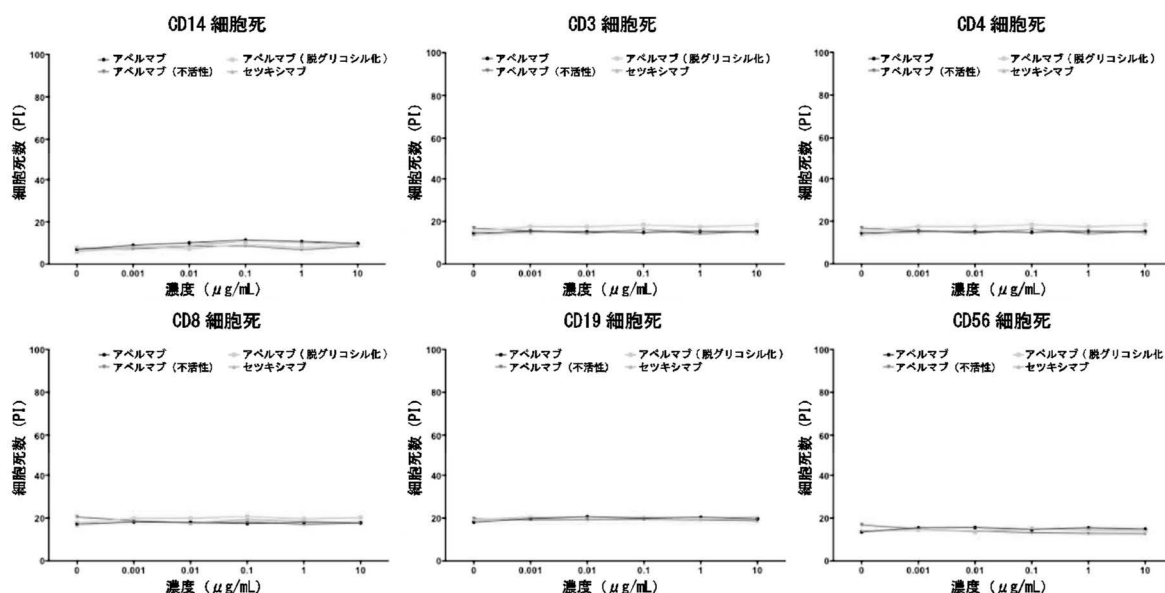
アベルマブ (不活性) : PD-L1 結合能を欠くアベルマブの不活性アイソタイプ抗体

アベルマブ (脱グリコシル化) : エフェクター細胞の Fc γ 受容体への結合を除去するために脱グリコシル化されたアベルマブ

陽性対照

セツキシマブ : A431 腫瘍細胞に対して ADCC を誘導することが知られる抗 EGFR 抗体

各免疫細胞サブセットの細胞死



データは7例の健康成人ドナー由来PBMCでの平均値を示す。

A431: PD-L1⁺ヒト上皮様細胞癌由来細胞株、PI: ヨウ化プロピジウム

陰性対照

アベルマブ (不活性): PD-L1 結合能を欠くアベルマブの不活性アイソタイプ抗体

アベルマブ (脱グリコシル化): エフェクター細胞のFc γ 受容体への結合を除去するために脱グリコシル化されたアベルマブ

陽性対照

セツキシマブ: A431 腫瘍細胞に対してADCCを誘導することが知られる抗EGFR抗体

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

アベルマブの急性毒性は、カニクイザルの4週間及び13週間反復静脈内投与毒性試験⁴⁹⁾の初回投与後に評価した。その結果、アベルマブの概略の致死量は、140 mg/kg 超であった。

動物種	投与方法	投与量	概略の致死量	主な所見
カニクイザル (雌雄各2/群) (雌雄各3/群、対照群及び 140 mg/kg 投与群は雌雄各5/群)	静脈内	0 (対照群)、20、60 及び 140 mg/kg	>140 mg/kg	特記すべき 所見なし

(2) 反復投与毒性試験⁴⁹⁾

動物種	投与方法	投与量/投与期間	無毒性量	主な所見
カニクイザル (雌雄各2/群)	静脈内	0 (対照群)、20、60 及び 140 mg/kg (週1回、4週間)	140 mg/kg	特記すべき 所見なし
カニクイザル (雌雄各3/群、対照群及び 140 mg/kg 投与群は雌雄各5/ 群)		0 (対照群)、20、60 及び 140 mg/kg (週1回、13週間)		

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

<参考>

ICH S6 (R1) ガイドラインに基づき、遺伝毒性試験は実施しなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

ICH S6 (R1) ガイドライン、ICH S1A ガイドライン、ICH S9 ガイドラインに基づき、がん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>

生殖発生毒性試験は実施しなかった。カニクイザル及びヒトの正常組織を用いた組織交差反応性試験⁵⁰⁾のデータから、アベルマブが雌雄生殖組織に結合することが確認された。

アベルマブを用いたカニクイザルの13週間反復静脈内投与毒性試験⁴⁹⁾の雌雄生殖器の病理組織学的検査では、最高用量の140 mg/kg (最大投与可能量) まで毒性は認められなかった。すなわち、雌雄の生殖能にアベルマブによる直接的影響を示唆する所見は得られなかったが、多くの雄で精巣が未成熟であった。

PD-1/PD-L1 に関する公表文献に基づき、細菌による性感染症、すなわち、クラミジア・トラコマチス感染症へのPD-L1 阻害の関与、不妊を含む生殖能への影響の可能性が示唆された⁵¹⁾。PD-1/PD-L1 の相互作用の阻害が妊娠中の流産や出生児の死亡のリスクを増加させることが報告されている⁵²⁻⁵⁶⁾。出生児の奇形を増加させるリスクを示唆するデータは得られていないが、アベルマブ投与が胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性は否定できない。

また、乳汁中への分泌についての試験は実施しなかった。IgG 抗体の乳汁中への分泌が知られていることから、アベルマブも乳汁中に分泌され得ると考えられた⁴²⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

<参考>

ICH S6 (R1) 及び M3 (R2) ガイドラインに基づき、独立した *in vivo* 局所刺激性試験は実施せず、カニクイザルの4週間及び13週間反復静脈内投与毒性試験⁴⁹⁾の一部として評価した。カニクイザルにアベルマブ0、20、60及び140 mg/kg を週1回、4週間及び13週間投与した結果、投与部位局所の皮下、血管周囲及び血管の変化(出血、混合性炎症性細胞浸潤、線維芽細胞増殖及び血管内皮の肥厚並びに壊死等)が認められたが、用量依存性はなく、アベルマブの局所忍容性は良好であることが示された。

(7) その他の特殊毒性

組織交差反応性試験⁵⁰⁾

ヒト及びカニクイザル正常組織の交差反応性を検討した結果、ヒト及びカニクイザル組織の PD-L1 発現を検出する染色の結果が類似していた。ヒト組織交差反応性試験では、PD-L1 の発現が知られている種々の上皮細胞、内皮細胞、単核細胞（樹状細胞、リンパ球、単球及びマクロファージを含む）、脾臓の島細胞、胎盤の栄養膜及び脱落膜細胞、平滑筋細胞、神経細胞並びに間葉系幹細胞に強い染色が認められた。さらに、PD-L1 発現に関する報告のない中皮細胞、甲状腺の傍濾胞細胞、卵巣の顆粒膜細胞、精巣の間質細胞及び巨核球にも染色が認められたことから、これまでに知られていなかった PD-L1 発現の存在又は PD-L1 と類似性が高い別のエピトープによる想定外の交差反応の可能性が示唆された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：パベンチオ点滴静注 200 mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アベルマブ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

（「IV-5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

（「VIII-11. 適用上の注意」の項参照）

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資料：パベンチオによる治療を受ける患者さんへ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資料）

「I. 概要」「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同 効 薬：

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

該当しない

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

ニボルマブ（遺伝子組換え）

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

<根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法>

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

ゲムシタビン塩酸塩

シスプラチン

7. 国際誕生年月日

2017年3月23日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
バベンチオ 点滴静注 200 mg	2017年9月27日	22900AMX00990000	2017年11月22日	2017年11月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能追加及び用法用量の追加 2019年12月20日

追加された効能・効果

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

追加された用法・用量

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合>

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。

効能追加 2021年2月24日

追加された効能・効果

根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

根治切除不能なメルケル細胞癌

10年：2017年9月27日～2027年9月26日（希少疾病用医薬品）

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

5年10ヵ月：2019年12月18日～2025年10月19日

根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法

残余期間：2021年2月24日～2025年10月19日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
バベンチオ 点滴静注 200 mg	4291438A1022	4291438A1022	125824001	622582401

14. 保険給付上の注意

最適使用推進ガイドライン策定に伴う保険適用に係る留意事項

抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について（平成 29 年 11 月 21 日 保医発 1121 第 12 号）、抗 PD-1 抗体抗悪性腫瘍剤及び抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について（令和元年 12 月 20 日 保医発 1220 第 5 号）、抗 PD-L1 抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項の一部改正について（令和 3 年 2 月 24 日 保医発 0224 第 1 号）抜粋

バベンチオ点滴静注 200 mg

- (1) 本製剤については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

(2) メルケル細胞癌

- ① 本製剤を根治切除不能なメルケル細胞癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

- 1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）

ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）

イ 特定機能病院

ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）

エ 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設

オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

- 2) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）

ア 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行なっていること。

イ 医師免許取得後 2 年の初期研修を終了した後に 5 年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること。

(3) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

本製剤を根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

- 1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）

- ア厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- イ特定機能病院
- ウ都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- エ外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設
- オ抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設
- 2) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）
- ア医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
- イ医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の泌尿器科学の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、腎細胞癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。
- (4) 根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法
- 本製剤を根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
- 1) 次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載）
- ア厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- イ特定機能病院
- ウ都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- エ外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設
- オ抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設
- 2) 次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載）
- ア医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
- イ医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の泌尿器科学の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、尿路上皮癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Jaeger, T. et al. : J Skin Cancer 2012 May 7. doi : 10.1155/2012/983421 [Epub] (PMID: 22649735)
- 2) Albores-Saavedra, J. et al. : J Cutan Pathol 37(1) : 20, 2010 (PMID:19638070)
- 3) Reichgelt, B.A. et al. : Eur J Cancer 47(4) : 579, 2011 (PMID:21144740)
- 4) Hussain, S.K. et al. : J Invest Dermatol 130(5) : 1323, 2010 (PMID:20090766)
- 5) 小野 友道ほか : Merkel 細胞・Merkel 細胞癌—この謎多き細胞たち 金原出版 : 115, 2005
- 6) Cassler, N.M. et al. : Curr Treat Options Oncol 17(7) : 36, 2016 (PMID:27262710)
- 7) Gupta, K. et al. : Cancer Treat Rev 34 (3) : 193, 2008 (PMID:18313224)
- 8) Znaor, A. et al. : Eur Urol 67 (3) : 519, 2015 (PMID:25449206)
- 9) Bray, F. et al. : CA Cancer J Clin 68 (6) : 394, 2018 (PMID:30207593)
- 10) Rossi, S.H. et al. : World J Urol 36 (9) : 1341, 2018 (PMID:29610964)
- 11) 国立研究開発法人国立がん研究センター がん対策情報センター がん情報サービス 最新がん統計. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html 2021年2月10日更新版
- 12) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer, version 2, 2019 ; NCCN ガイドライン
- 13) Malats N and Real FX. : Hematol Oncol Clin North Am 29(2) : 177, 2015 (PMID:25836927)
- 14) 日本泌尿器科学会編 : 膀胱癌診療ガイドライン 2019年版, 医学図書出版, 2019
- 15) Von der Maase H, et al. : Clin Oncol 23(21) : 4602, 2005 (PMID:16034041)
- 16) 社内資料 : 海外第 I 相試験 (EMR100070-001 試験) 承認申請時評価資料
- 17) 社内資料 : 国内第 I 相試験 (EMR100070-002 試験) 承認申請時評価資料
- 18) 社内資料 : 国際共同第 I b 相試験 (B9991002 試験)
- 19) Choueiri, T.K. et al. : Lancet Oncol 19 (4) : 451, 2018 (PMID:29530667)
- 20) 社内資料 : 国際共同第 II 相試験 (EMR100070-003 試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2)
- 21) Kaufman, H.L. et al. : Lancet Oncol 17(10) : 1374, 2016 (PMID:27592805)
- 22) Kaufman, H.L. et al. : J Immunother Cancer 6(1) : 7, 2018 (PMID:29347993)
- 23) D 'Angelo, S.P. et al. : JAMA Oncol 4(9) : e180077, 2018 (PMID:29566106)
- 24) Eisenhauer, E.A. et al. : Eur J Cancer 45(2) : 228, 2009 (PMID:19097774)
- 25) 社内資料 : 国際共同第 III 相試験 (B9991003 試験) (2019年12月20日承認、CTD2.7.3.3、2.7.6.1)
- 26) Motzer, R.J. et al. : N Engl J Med 380 (12) : 1103, 2019 (PMID:30779531)
- 27) 社内資料 : 国際共同第 III 相試験 (B9991001 試験) (2021年2月承認、CTD2.7.3.3、2.7.6.1)
- 28) Powles, T : N Engl J Med : 383(13) : 1218, 2020 (PMID:32945632)
- 29) 社内資料 : 作用機序 (2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 30) 社内資料 : 非臨床試験 ヒト、マウス、カンクイザル、イヌ、ラット、ウサギの PD-L1 に対する結合親和性 (*in vitro*) 承認申請時評価資料
- 31) 社内資料 : 非臨床試験 B7 ファミリーに対する結合特異性 (*in vitro*) 承認申請時評価資料
- 32) 社内資料 : 非臨床試験 PD-L1 発現細胞への結合 (*in vitro*) 承認申請時評価資料
- 33) 社内資料 : 非臨床試験 PD-L1/PD-1 及び B7. 1/PD-L1 相互作用の阻害 (*in vitro*) 承認申請時評価資料
- 34) 社内資料 : 非臨床試験 ヒト PBMC スーパー抗原刺激試験 (*in vitro*) 承認申請時評価資料
- 35) 社内資料 : 非臨床試験 MC38 結腸癌モデルに対する抗腫瘍効果 (*in vivo*) 承認申請時評価資料

- 36) 社内資料：国内第 I 相試験（薬物動態）（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.2.2）
- 37) 社内資料：B9991002 薬物動態
- 38) 社内資料：母集団薬物動態解析 承認申請時評価資料
- 39) 社内資料：アキシチニブ併用時の本剤の母集団薬物動態解析
- 40) 社内資料：尿路上皮癌患者投与時のポピュレーション薬物動態解析（2021 年 2 月承認、CTD2.5.3、2.7.2.3）
- 41) 社内資料：妊娠及び授乳時の使用 承認申請時評価資料
- 42) Hurley, W.L. et al. : Nutrients 3(4) : 442, 2011 (PMID:22254105)
- 43) 社内資料：薬物動態 分布 承認申請時評価資料
- 44) 社内資料：薬物動態 代謝 承認申請時評価資料
- 45) 社内資料：薬物動態 排泄 承認申請時評価資料
- 46) 社内資料：一般薬理試験 承認申請時評価資料
- 47) 社内資料：非臨床試験 ヒト腫瘍細胞に対する ADCC 活性 (*in vitro*) 承認申請時評価資料
- 48) 社内資料：非臨床試験 ヒト自己免疫細胞に対する ADCC 活性 (*in vitro*) 承認申請時評価資料
- 49) 社内資料：毒性試験 承認申請時評価資料
- 50) 社内資料：毒性試験(その他の特殊毒性) 承認申請時評価資料
- 51) Fankhauser S, et al. : J Immunol 192(3) : 1079, 2014 (PMID:24353266)
- 52) Taglauer, E.S. et al. : J Reprod Immunol 80(1-2) : 12, 2009 (PMID:19368976)
- 53) Guleria I, et al : J Exp Med 202(2) : 231, 2005 (PMID:16027236)
- 54) Schjenken, J.E., et al : InTech : 211, 2012
- 55) Wafula P, et al : Am J Reprod Immunol 62(5) : 283, 2009 (PMID:19811462)
- 56) Zhang Y-H. et al. : Am J Reprod Immunol 74(3) : 201, 2015 (PMID:25640631)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2020年10月30日現在、本剤は転移性メルケル細胞癌の効能・効果にて米国、欧州、スイス、カナダ、オーストラリア、イスラエル、ブラジル等で承認され、進行腎細胞癌の効能・効果にて米国、欧州、アルゼンチンで承認され、根治切除不能な尿路上皮癌の効能・効果にて米国、イスラエル、カナダ及びレバノンで承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

4. 効能又は効果

- 根治切除不能なメルケル細胞癌
- 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法

6. 用法及び用量

＜根治切除不能なメルケル細胞癌、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法＞
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。

＜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。

主な外国での効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

米国の添付文書

国名	米国
会社名	EMD Serono, Inc.
販売名	BAVENCIO injection
剤形・規格	注射剤・200 mg/10 mL(20 mg/mL)
承認年月日	2017年3月23日
効能又は効果	転移性メルケル細胞癌の成人患者及び12歳以上の小児患者の治療 局所進行又は転移尿路上皮癌患者の維持療法 進行腎細胞癌患者の一次治療（アキシチニブと併用）
用法及び用量	転移性メルケル細胞癌及び局所進行又は転移尿路上皮癌： 本剤の推奨用量は800 mgで、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで2週間間隔で60分以上かけて点滴静注する。 進行腎細胞癌： 本剤の推奨用量は800 mgで、アキシチニブ5 mgの空腹時又は食後の1日2回（12時間ごと）経口投与と併用して、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで2週間間隔で60分以上かけて点滴静注する

(2020年11月)

欧州のSPC

国名	欧州
会社名	Merck Europe B. V.
販売名	Bavencio 20 mg/mL concentrate for solution for infusion
剤形・規格	注射剤・200 mg/10 mL(20 mg/mL)
承認年月	2017年9月18日
効能又は効果	転移性メルケル細胞癌の成人患者における単独治療 進行腎細胞癌患者の成人患者における一次治療（アキシチニブと併用）
用法及び用量	癌治療の経験がある医師が投与を開始及び管理すること。 転移性メルケル細胞癌： 本剤の推奨用量は800 mgで疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで2週間間隔で60分以上かけて点滴静注する。 進行腎細胞癌： 本剤の推奨用量は800 mgで、アキシチニブ5 mgの空腹時又は食後の1日2回（12時間ごと）経口投与と併用して、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで2週間間隔で60分以上かけて点滴静注する。

(2020年9月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類、米国の添付文書）

日本の電子添付の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの分類、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。

ヒト IgG₁ は胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加するおそれがある。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG₁ はヒト乳汁中に排出されることが知られている。

	分類
オーストラリアの分類： (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2020年9月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年11月)	<p>Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on its mechanism of action, BAVENCIO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of BAVENCIO in pregnant women. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-1/PD-L1 pathway can lead to increased risk of immune-mediated rejection of the developing fetus resulting in fetal death. Human IgG1 immunoglobulins (IgG1) are known to cross the placenta. Therefore, BAVENCIO has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, advise the patient of the potential risk to a fetus.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Animal reproduction studies have not been conducted with BAVENCIO to evaluate its effect on reproduction and fetal development. A central function of the PD-1/PD-L1 pathway is to preserve pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the fetus. In murine models of pregnancy, blockade of PD-L1 signaling has been shown to disrupt tolerance to the fetus and to result in an increase in fetal loss; therefore, potential risks of administering BAVENCIO during pregnancy include increased rates of abortion or stillbirth. As reported in the literature, there were no malformations related to the blockade of PD-1/PD-L1 signaling in the offspring of these animals; however, immune-mediated disorders occurred in PD-1 and PD-L1 knockout mice. Based on its mechanism of action, fetal exposure to BAVENCIO may increase the risk of developing immune-related disorders or altering the normal immune response.</p> <p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of avelumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Since many drugs including antibodies are excreted in human milk, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment and for at least one month after the last dose of BAVENCIO due to the potential for serious adverse reactions in breastfed infants.</p> <p>Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Contraception</u></p> <p>Based on its mechanism of action, BAVENCIO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BAVENCIO and for at least 1 month after the last dose of BAVENCIO.</p>

<p>欧州の SPC (2020年9月)</p>	<p><u>Women of childbearing potential/Contraception</u> Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving avelumab and should use effective contraception during treatment with avelumab and for at least 1 month after the last dose of avelumab.</p> <p><u>Pregnancy</u> There are no or limited data from the use of avelumab in pregnant women. Animal reproduction studies have not been conducted with avelumab. However, in murine models of pregnancy, blockade of PD-L1 signalling has been shown to disrupt tolerance to the foetus and to result in an increased foetal loss. These results indicate a potential risk, based on its mechanism of action, that administration of avelumab during pregnancy could cause foetal harm, including increased rates of abortion or stillbirth. Human IgG1 immunoglobulins are known to cross the placental barrier. Therefore, avelumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. It is not recommended to use avelumab during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with avelumab.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether avelumab is excreted in human milk. Since it is known that antibodies can be secreted in human milk, a risk to the newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding women should be advised not to breast-feed during treatment and for at least 1 month after the last dose due to the potential for serious adverse reactions in breast-fed infants.</p> <p><u>Fertility</u> The effect of avelumab on male and female fertility is unknown. Although studies to evaluate the effect of avelumab on fertility have not been conducted, there were no notable effects in the female reproductive organs in monkeys based on 1-month and 3-month repeat-dose toxicity studies.</p>
------------------------------	---

(2) 小児に関する海外情報

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、欧州のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年11月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of BAVENCIO have been established in pediatric patients aged 12 years and older for metastatic MCC. Use of BAVENCIO in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of BAVENCIO in adults with additional population pharmacokinetic data demonstrating that age and body weight had no clinically meaningful effect on the steady state exposure of avelumab, that drug exposure is generally similar between adults and pediatric patients age 12 years and older for monoclonal antibodies, and that the course of MCC is sufficiently similar in adult and pediatric patients to allow extrapolation of data in adults to pediatric patients. The recommended dose in pediatric patients 12 years of age or greater is the same as that in adults. Safety and effectiveness of BAVENCIO have not been established in pediatric patients less than 12 years of age.
欧州のSPC (2020年9月)	Paediatric population The safety and efficacy of Bavencio in children and adolescents below 18 years of age have not been established.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

本剤に関しては、最適使用推進ガイドラインが策定されている（平成 29 年 11 月 21 日 薬生薬審発 1121 第 1 号、令和元年 12 月 20 日 薬生薬審発 1220 第 1 号、令和 3 年 2 月 24 日 薬生薬審発 0224 第 1 号）。

- ・医療従事者向け資料：適正使用ガイド
https://www.hcpmrk.jp.com/wp-content/uploads/product/bvx_pug.pdf 参照
- ・患者向け資料：バベンチオによる治療を受ける患者さんへ
https://www.hcpmrk.jp.com/wp-content/uploads/patient/bvx_patguide.pdf 参照
- ・メルクバイオファーマ株式会社 医療関係者向けホームページ
<https://www.hcpmrk.jp.com/> 参照

医薬品情報検索サイト（社内）

最新のバベンチオに関するQ&Aはバベンチオ専用Chatbotにて検索可能です。

https://www.smartbot.jp/webchat/smbo_0502_81qh9/



- ・ 会員登録不要でスマートフォンからのご利用可能です。
- ・ ご要望にあうQ&Aがない場合にはChatbot内の専用フォームからお問い合わせが可能です。

医薬品情報検索サイト（社外）

PhindMI（横断的FAQ検索サイト）

<https://www.phindmi.com/FAQ/>



医療用医薬品 添付文書等情報検索 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

MERCK

メルクバイオフーマ株式会社

東京都港区麻布台一丁目3番1号

メディカル・インフォメーション TEL 0120-870-088（フリーダイヤル）

2025年8月改訂
IF-AVE-202508