

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。

添付文書改訂のお知らせ

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

2021年2月

製造販売元

 MERCK

メルクバイオフーマ株式会社

東京都目黒区下目黒1丁目8番1号 アルコタワー

販売提携

 Pfizer

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

謹啓

平素は弊社製品につきましては格別のご愛顧を賜り、厚くお礼申し上げます。

さて、この度標記製品の添付文書の記載内容を改訂しましたのでお知らせ致します。

今後のご使用に際しましては、以下の内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

謹白

改訂内容

バベンチオ点滴静注 200mg

改訂後	改訂前
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	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

(_____ : 下線部改訂箇所)

改訂後	改訂前
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]	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。

(_____ : 下線部改訂箇所)

改訂後	改訂前
<p>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〉 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。</p>	<p>6. 用法及び用量 〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉 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〉 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。</p>

(_____ : 下線部改訂箇所)

改訂後	改訂前
<p>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以降省略</p>	<p>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〉 7.1以降省略</p>

(_____ : 下線部改訂箇所)

改訂後	改訂前
<p>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。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 間質性肺疾患 (2.1%) [1.2、8.2、9.1.2 参照]</p> <p>11.1.2 肺炎 (0.6%)</p> <p>11.1.3 肝不全 (頻度不明)、肝機能障害 (12.7%)、肝炎 (0.4%) 肝不全、AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎があらわれることがある。[8.3 参照]</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>11.1.8 1型糖尿病 (0.3%) 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]</p> <p>11.1.9 心筋炎 (0.2%) [8.6 参照]</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>11.1.12 筋炎 (0.2%)、横紋筋融解症 (頻度不明) [8.7 参照]</p> <p>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]</p> <p>11.1.14 重症筋無力症 (0.1%) 重症筋無力症によるクリ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]</p>	<p>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。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 間質性肺疾患 (1.3%) [1.2、8.2、9.1.2 参照]</p> <p>11.1.2 肺炎 (0.4%)</p> <p>11.1.3 肝不全 (頻度不明)、肝機能障害 (17.6%)、肝炎 (0.5%) 肝不全、AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎があらわれることがある。[8.3 参照]</p> <p>11.1.4 大腸炎 (1.6%)、重度の下痢 (4.0%) 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。</p> <p>11.1.5 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症 (20.0%)、甲状腺機能亢進症 (4.5%)、甲状腺炎 (1.8%) 等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]</p> <p>11.1.6 副腎機能障害 副腎機能不全 (1.6%) 等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]</p> <p>11.1.7 下垂体機能障害 下垂体炎 (0.4%)、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]</p> <p>11.1.8 1型糖尿病 (0.5%) 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]</p> <p>11.1.9 心筋炎 (0.4%) [8.6 参照]</p> <p>11.1.10 神経障害 末梢性ニューロパチー (3.4%)、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。</p> <p>11.1.11 腎障害 急性腎障害 (0.9%)、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]</p> <p>11.1.12 筋炎 (頻度不明)、横紋筋融解症 (頻度不明) [8.7 参照]</p> <p>11.1.13 infusion reaction (24.7%) 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]</p> <p>11.1.14 重症筋無力症 (0.2%) 重症筋無力症によるクリ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]</p>

(_____ : 下線部改訂箇所)

改訂後					改訂前						
11.2 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	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		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		心臓障害			駆出率減少、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	眼障害				眼痛、流涙増加、眼そう痒症、眼刺激、霧視	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			胃腸障害	下痢 (44.6%)、口内炎 (22.3%)、悪心 (21.2%)、嘔吐、口内乾燥、腹痛	消化不良、便秘、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、鼓腸、腹部不快感、舌痛、口腔知覚不全、歯肉出血、肛門の炎症	腹部膨満、腸炎、イレウス、下腹部痛、過敏性腸症候群		
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			全身障害	疲労 (33.6%)、悪寒、粘膜の炎症、無力症、発熱	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ALP増加	胆管炎			肝胆道系障害		血中ALP増加	胆管炎		
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			感染症			カンジダ感染、毛包炎、インフルエンザ、帯状疱疹		
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、遊離サイロキシン減少			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
代謝及び栄養障害	食欲減退、体重減少	高リパーゼ血症、高アマラーゼ血症、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	血中コレチコトロピン増加、高カリウム血症、体重増加、低カルシウム血症			代謝及び栄養障害	食欲減退(16.7%)、体重減少	高リパーゼ血症、低リン酸血症、高トリグリセリド血症、高アマラーゼ血症、低マグネシウム血症、高コレステロール血症、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、高尿酸血症、高血糖、血中コレチコトロピン増加	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、鼠径部痛、滑液嚢腫、関節リウマチ、少関節炎、軟骨石灰化症			筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、四肢痛、筋痙縮、筋骨格痛	筋力低下、頸部痛、滑液嚢腫、滑膜炎、軟骨石灰化症、鼠径部痛		
精神・神経系障害	頭痛、味覚不全	浮動性めまい、味覚障害、錯覚、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			精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、錯覚、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			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				呼吸器、胸郭及び縦隔障害	発声障害(21.1%)、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			皮膚及び皮下組織障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群 (26.1%)、そう痒症、発疹、皮膚乾燥	斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、過角化、水疱、斑状皮疹、蕁麻疹、寝汗、皮膚剥脱	紅斑性皮疹、湿疹、全身性皮疹、皮膚炎、丘疹性皮疹、皮膚病変、多汗症、斑状出血、毛孔性角化症		
血管障害	高血圧 (24.7%)		低血圧、潮紅			血管障害	高血圧 (39.2%)	低血圧、潮紅			
その他			挫傷、腫瘍随伴症候群、腫瘍疼痛			その他			挫傷、腫瘍随伴症候群、腫瘍疼痛		

(_____ : 下線部改訂箇所、 : 点線部削除箇所)

17. 臨床成績

17.1 省略

17.1.1 省略

17.1.2 省略

〈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〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001 試験)

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) を対象として、本剤 (10mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与) と Best Supportive Care (BSC) の併用療法と BSC 単独療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした、非盲検無作為化国際共同第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目は PD-L1 の発現を問わない全患者及び PD-L1 陽性^{注 6)} 患者における OS であった。事前に計画した中間解析 (2019 年 10 月 21 日データカットオフ) において、本剤と BSC の併用療法は、全患者及び PD-L1 陽性患者のいずれにおいても BSC 単独療法に対して統計学的に有意な OS の延長を示した⁴⁾。

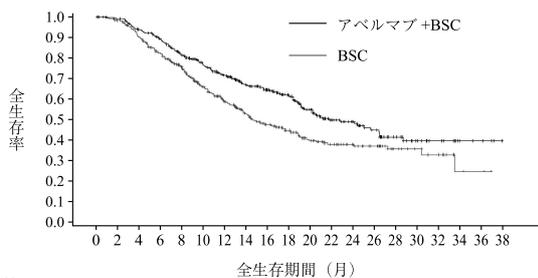
注 6) 次のいずれかを満たす場合を PD-L1 陽性と判定した。

- ・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。

表4 全生存期間の結果

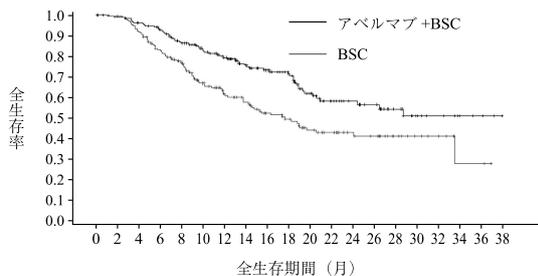
	全患者集団		PD-L1陽性患者集団	
	本剤+BSC (n=350)	BSC (n=350)	本剤+BSC (n=189)	BSC (n=169)
OS				
中央値 (月)	21.4	14.3	NE	17.1
(95%信頼区間)	(18.9, 26.1)	(12.9, 17.9)	(20.3, NE)	(13.5, 23.7)
ハザード比 ^{注7)}	0.69		0.56	
(95%信頼区間)	(0.56, 0.86)		(0.40, 0.79)	
片側p値 ^{注7)}	0.0005		0.0003	

BSC : Best Supportive Care, NE : 推定不能、注7) 一次化学療法の最良総合効果 (完全奏効又は部分奏効、安定) 及び内臓転移 (あり、なし) による層別Cox比例ハザードモデル及び層別log-rank検定



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

図6 全患者集団における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

図7 PD-L1陽性患者集団におけるOSのKaplan-Meier曲線

改 訂 後	改 訂 前
<p>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。[5.4参照]</p>	

(_____ : 下線部改訂箇所)

【改訂理由】

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する効能追加（承認事項の一部変更承認）に伴う改訂

1) 「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」、「6. 用法及び用量」「7. 用法及び用量に関連する注意」

効能追加承認に伴い追記しました。

2) 「11. 副作用」

根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B9991001試験）で報告された副作用を既存の根治切除不能なメルケル細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験（EMR100070-003試験）および根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B9991003試験）の副作用と合算し、再集計しました。

① 「11.1 重大な副作用」：集計に基づき副作用の発現頻度を更新しました。

② 「11.2 その他の副作用」：集計に基づき副作用を発現頻度別に更新しました。

3) 「17. 臨床成績」

B9991001 試験の結果を追記しました。

「添付文書」改訂の内容は、医薬品安全対策情報（DSU）に掲載されます。

医薬品添付文書改訂情報は機構のインターネット情報提供ページ（<https://www.pmda.go.jp/>）に最新添付文書並びにDSUが掲載されます。併せてご利用ください。

お問合せ先

メルクバイオファーマ株式会社
 メディカル・インフォメーション
 東京都目黒区下目黒1丁目8番1号 アルコタワー
 0120-870-088

ファイザー株式会社 製品情報センター
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
 学術情報ダイヤル 0120-664-467
 FAX 03-3379-3053

2021年2月
 BV001G2101PC308
 MED27L006

