

BAVENCIO®
avelumab Injection

適正使用ガイド

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

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

バベンチオ® 点滴静注
200mg

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
注意－医師等の処方箋により使用すること

BAVENCIO®
avelumab Injection

特に注意を要する副作用

- ・infusion reaction
- ・膵炎
- ・大腸炎、重度の下痢
- ・1型糖尿病
- ・心筋炎
- ・腎障害
- ・重症筋無力症
- ・間質性肺疾患
- ・肝不全、肝機能障害、肝炎
- ・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)
- ・神経障害
- ・筋炎、横紋筋融解症
- ・脳炎
- ・免疫性血小板減少症

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。

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

目次

1. 適正使用のお願い	3
2. バベンチオ®の投与に関して	4
(1) 治療の流れ	4
(2) チェックリスト	5
3. 注意すべき副作用とその対策	6
(1) infusion reaction	12
(2) 間質性肺疾患	20
(3) 膵炎	26
(4) 肝不全、肝機能障害、肝炎	30
(5) 大腸炎、重度の下痢	36
(6) 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)	42
1) 甲状腺機能障害	42
2) 副腎機能障害	48
3) 下垂体機能障害	52
(7) 1型糖尿病	54
(8) 心筋炎	60
(9) 神経障害	66
(10) 腎障害	72
(11) 筋炎、横紋筋融解症	78
(12) 重症筋無力症	82
(13) 脳炎	84
(14) 免疫性血小板減少症	88
4. Q&A	91
5. 副作用	92
国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)	92
国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)	96
国際共同第Ⅲ相試験(B9991001試験)	102
6. 参考	106
国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)の試験概要及び臨床成績	106
国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)における検査スケジュール	108
国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)の試験概要及び臨床成績	110
国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)における検査スケジュール	112
国際共同第Ⅲ相試験(B9991001試験)の試験概要及び臨床成績	116
国際共同第Ⅲ相試験(B9991001試験)における検査スケジュール	118
7. 参考文献	121

1. 適正使用のお願い

バベンチオ®点滴静注200mg[一般名：アベルマブ(遺伝子組換え)、以下バベンチオ®]は、2017年9月に「根治切除不能なメルケル細胞癌」の効能・効果で承認されました。2019年12月には、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」の効能・効果を取得しました。2021年2月には、「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、効能・効果が追加されました。

本冊子は適正使用及び患者の安全確保を目的とし、本剤の副作用を中心に解説しました。

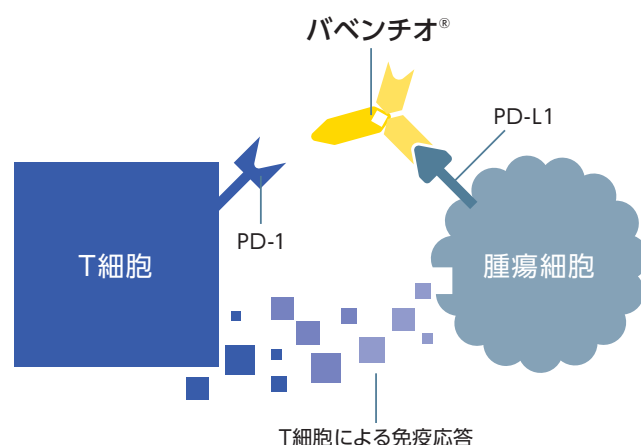
バベンチオ®は、ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体であり、プログラム細胞死リガンド1(programmed cell death 1 ligand 1:PD-L1)に結合し、PD-L1とその受容体であるプログラム細胞死1(programmed cell death 1:PD-1)の相互作用を阻害します。

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を過剰発現しています。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ます。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ます(下図参照)。

一方、本剤の作用機序を鑑みると、過度の免疫反応による副作用があらわれる可能性があります。これらの副作用は、重篤又は死亡に至る可能性があります。患者の観察を十分に行っていただき、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門医と連携して、適切な診断を行い、処置を行うことが必要です。なお、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び安全性(副作用)を十分に説明し、同意を得てから投与するようにしてください。

本剤の使用に際しては、最新の製品添付文書及び本冊子を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

バベンチオ®の作用機序



2. バベンチオ®の投与に関して

効能又は効果/用法及び用量

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

用法及び用量

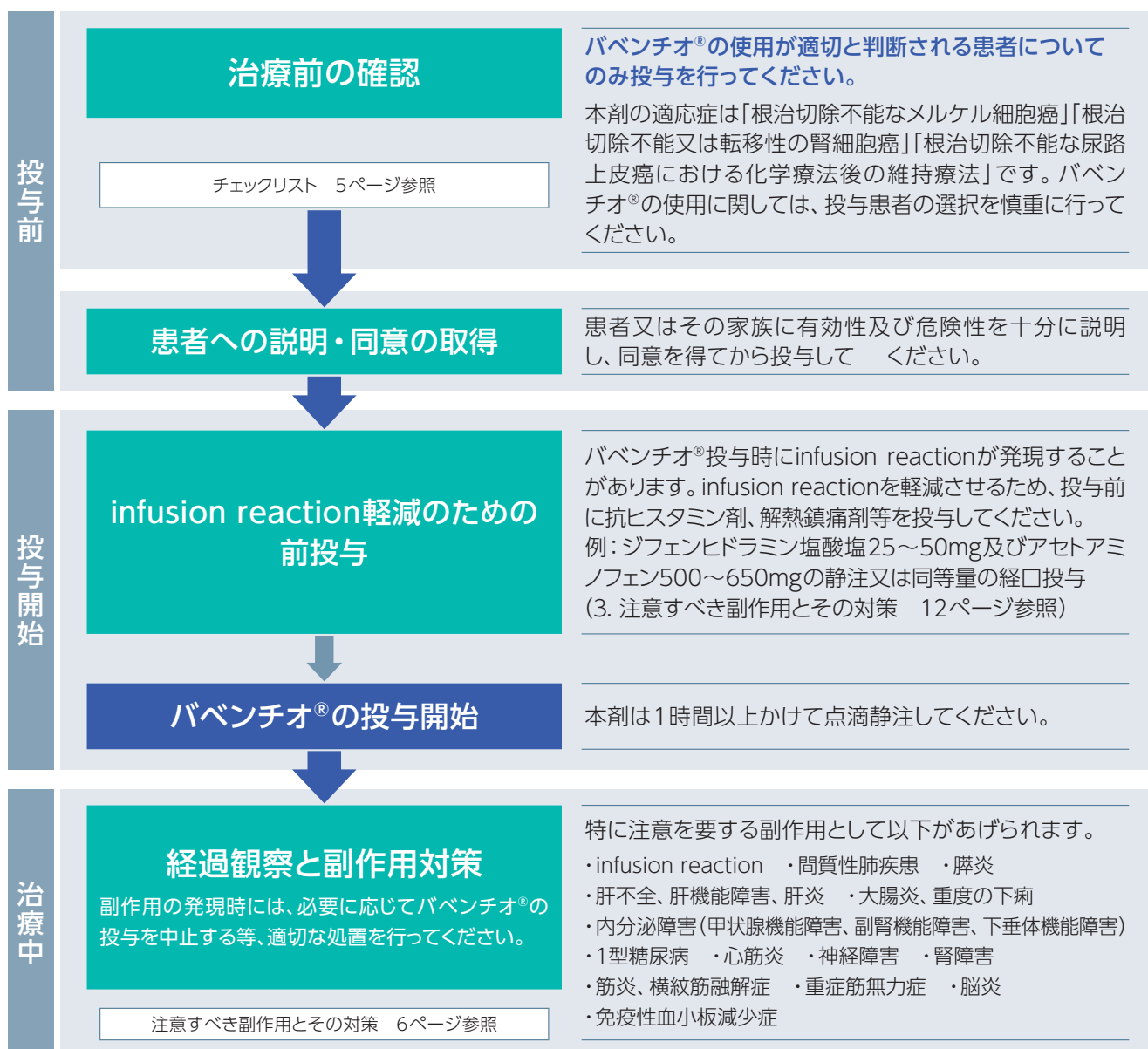
〈根治切除不能なメルケル細胞癌、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法〉

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。

バベンチオ®電子添文2025年3月改訂(第10版)



(2)チェックリスト

バベンチオ®の使用に際しては、投与患者の選択を慎重に行い、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。

対象患者

- 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

 本剤の投与は避けてください。

 本剤の投与の可否について判断し、慎重に投与してください。

取得 同意	インフォームドコンセントを取得した	
	☐ はい	☐ いいえ 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してください。
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	
	☐ いいえ	☐ はい 本剤を投与しないでください。禁忌に該当します。
特定の背景を有する患者への投与時の確認	自己免疫疾患の合併又は慢性的もしくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者	
	☐ いいえ	☐ はい 免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがあります。
	間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者	
	☐ いいえ	☐ はい 間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。
	生殖能を有する患者	
	☐ いいえ	☐ はい 妊娠する可能性のある女性には、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してください。
	妊婦	
	☐ いいえ	☐ はい 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してください。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていません。 ヒトIgG ₁ 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ります。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ります。
	授乳婦	
	☐ いいえ	☐ はい 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してください。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはありませんが、ヒトIgG ₁ はヒト乳汁中に排出されることが知られています。
小児等		
☐ いいえ	☐ はい 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。	
高齢者		
☐ いいえ	☐ はい 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。一般に生理機能が低下しています。	
ECOG PS		
☐ 0～1	☐ 2以上 治験時患者登録基準はPS0～1であったため、PS2以上の患者に対する有効性、安全性は検討されていません。	

3. 注意すべき副作用とその対策

バベンチオ®の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる副作用が起こることがあります。

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発現の可能性を十分に考慮して、適切な処置を行ってください。

(1) infusion reaction

(2) 間質性肺疾患

(3) 膵炎

(4) 肝不全、肝機能障害、肝炎

(5) 大腸炎、重度の下痢

(6) 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)

(7) 1型糖尿病

(8) 心筋炎

(9) 神経障害

(10) 腎障害

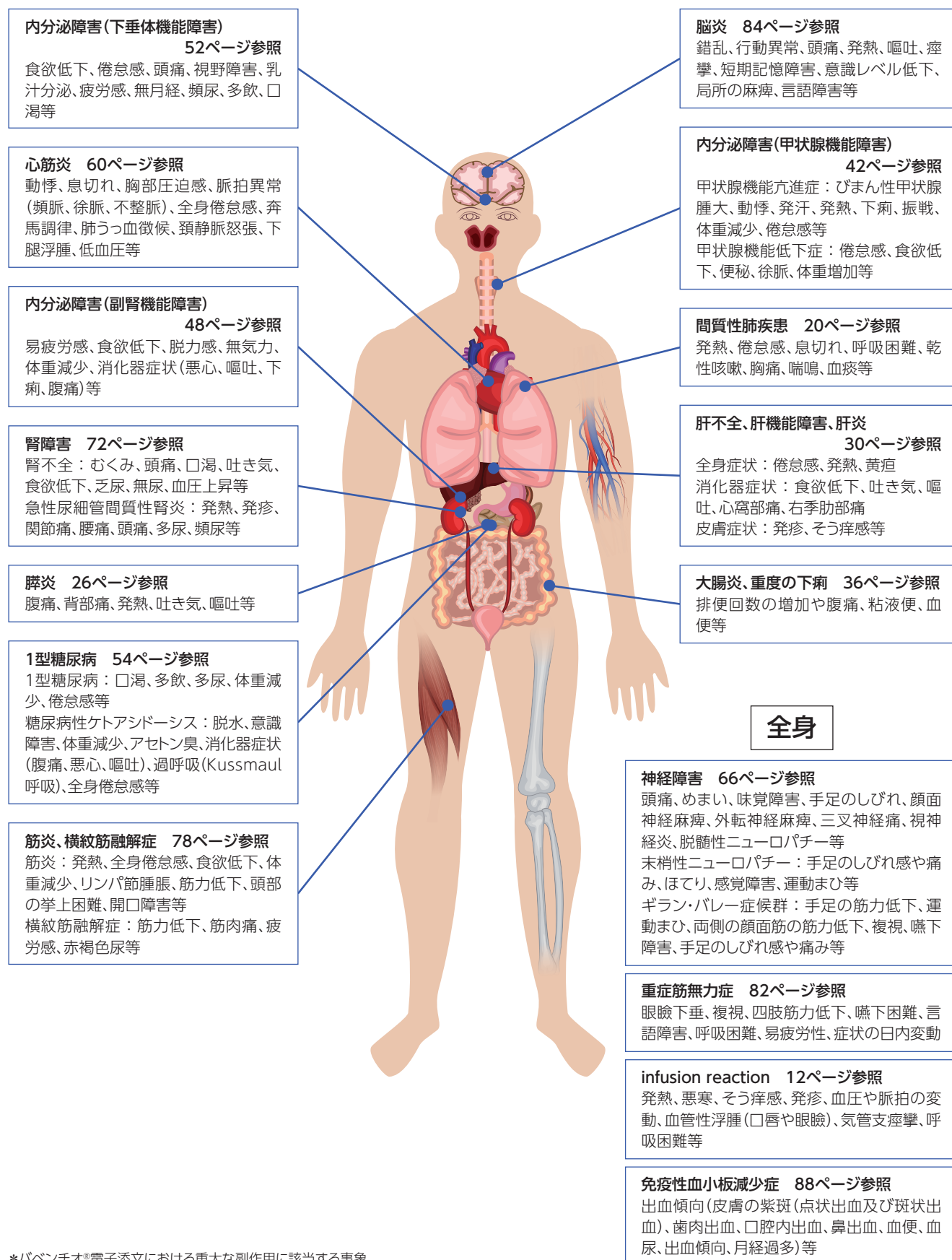
(11) 筋炎、横紋筋融解症

(12) 重症筋無力症

(13) 脳炎

(14) 免疫性血小板減少症

バベンチオ®の特に注意を要する副作用*とその症状



*バベンチオ®電子添文における重大な副作用に該当する事象。

バベンチオ®の特に注意を要する副作用*とその身体所見・検査

内分泌障害(下垂体機能障害)

52ページ参照

血液検査(血中コルチゾール、ACTH、TSH、遊離T4、GH、IGF-1、プロラクチン、LH、FSH、テストステロン、エストロゲン等)、下垂体MRI検査等

心筋炎 60ページ参照

バイタルサイン(頻脈、徐脈、不整脈、心音微弱)、心電図[I~Ⅲ度の房室ブロック、心室内伝導障害(QRS幅の拡大、R波減高)、血液検査(心筋トロポニンT及びIの検出、CK-MB、CRP、白血球)等

内分泌障害(副腎機能障害)

48ページ参照

血液検査(ナトリウム値、血糖値、好酸球値)、迅速ACTH負荷試験、インスリン低血糖試験等

腎障害 72ページ参照

急性腎不全：血液検査(クレアチニン、BUN)、尿検査(尿蛋白、潜血、沈渣)、画像検査(胸部X線、腹部超音波)等
尿細管間質性腎炎：尿検査(尿蛋白、潜血、沈渣、NAG)、血液検査(BUN、クレアチニン、電解質、好酸球数)、画像検査(腹部超音波、腹部CT、⁶⁷Gaシンチグラム)、病理組織検査等

膵炎 26ページ参照

血液検査[膵酵素(アミラーゼ、リパーゼ)、肝胆道系酵素(ALT、AST、ALP、γ-GTP)、総ビリルビン]、腹部CT検査等

1型糖尿病 54ページ参照

1型糖尿病：血糖値、HbA1c、血清・尿中Cペプチド、尿糖等
糖尿病性ケトアシドーシス・ケトosis：血糖値、HbA1c、血清・尿中Cペプチド、尿糖、尿ケトン体、静脈血ケトン体、動脈血液ガス等

筋炎、横紋筋融解症 78ページ参照

血液検査[血中CK、LDH、AST、ALT、BUN、クレアチニン]、必要に応じて画像検査(CT、MRI)、筋電図、病理検査等

脳炎 84ページ参照

髄液検査、MRI 検査、他の原因(感染症、脳転移、腫瘍随伴症候群など)の鑑別のための血液・生化学検査、血清学的検査、脳波検査等

内分泌障害(甲状腺機能障害)

42ページ参照

血液検査(TSH、遊離T3、遊離T4)、甲状腺超音波検査、甲状腺シンチグラフィ等

間質性肺疾患 20ページ参照

臨床所見[呼吸音の左右差や副雑音(特に捻髪音)の有無、深吸気、強制呼吸]、経皮的動脈血酸素飽和度、血液検査[赤沈、CRP、間質性肺疾患のバイオマーカー(KL-6、SP-A、SP-D)]、画像検査(胸部X線、胸部CT)、気管支肺泡洗浄(BAL)等

肝不全、肝機能障害、肝炎

30ページ参照

血液検査(AST、ALT、LDH、ALP、γ-GTP、総ビリルビン、プロトロンビン時間)、画像検査(腹部超音波、CT、MRI等)、肝障害を起こさるウイルス検査(A型、B型、C型、E型肝炎ウイルス検査、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス検査)等

大腸炎、重度の下痢 36ページ参照

便培養、便検査(CDTキシン、ノロウイルス抗原)、単純X線、腹部CT、内視鏡検査等

全身

神経障害 66ページ参照

髄液検査、末梢神経伝導検査、血液検査(血中抗ガングリオシド抗体検査)等

重症筋無力症 82ページ参照

エドロフoniumテスト、筋電図検査、抗アセチルコリン受容体抗体・抗MuSK抗体等の検査

infusion reaction 12ページ参照

徴候及び症状等

免疫性血小板減少症 88ページ参照

既往歴(リンパ球除去化学療法には特に注意、自己免疫疾患、ウイルス性疾患など)、身体所見、CBC、末梢血塗抹標本、網状赤血球数、骨髓検査(上記の検査結果に異常があり、診断のために詳細な検査が必要な場合や、再生不良性貧血やその他の血液疾患との鑑別が必要な場合)、HIV、C型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、及びヘリコバクター・ピロリの検査(新たに免疫性血小板減少症と診断された患者に実施)、直接抗原検査(Evans症候群の併発を除外)、栄養評価

*バベンチオ®電子添文における重大な副作用に該当する事象。

臨床試験における各事象の対処法については、各副作用の対処法をご参照ください。

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してください。(電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	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。
	- 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ロン換算で10mg/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。

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

この項では、下記の臨床試験下で発現した副作用について、承認時評価資料に基づき集計した発現状況及び発現時期を示しています。

国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)試験概要¹⁾

試験デザイン	多施設、国際共同、単群、非盲検、第Ⅱ相試験
対象	パートA：化学療法歴のある転移性メルケル細胞癌症例88例(日本人症例3例を含む) パートB：化学療法歴のない転移性メルケル細胞癌症例29例 安全性解析は、上述の計117例を対象に行った。
投与方法	バベンチオ®10mg/kgを2週間間隔で、1時間かけて静脈内投与した。

海外第Ⅰ相試験(EMR100070-001試験)試験概要²⁾

試験デザイン	多施設、国際共同、用量漸増、非盲検、コホート拡張第Ⅰ相試験
対象	用量漸増パート：転移性又は局所進行性の固形癌を有する症例53例 拡張パート：再発、治療抵抗性又は進行性の固形癌*1を有する症例1,635例 (いずれも日本人症例は含まれない) *1：非小細胞肺癌、胃癌又は胃食道接合部癌、転移性乳癌、結腸直腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、黒色腫、卵巣癌、中皮腫、尿路上皮癌、頭頸部扁平上皮癌、副腎皮質癌、腎細胞癌を含む 安全性解析は、バベンチオ®10mg/kgを投与された症例1,650例を対象に行った。
投与方法	用量漸増パート：バベンチオ®1、3、10又は20mg/kgを2週間間隔で、1時間かけて静脈内投与した。 拡張パート：バベンチオ®10mg/kgを2週間間隔で、1時間かけて静脈内投与した。

国内第Ⅰ相試験(EMR100070-002試験)試験概要³⁾

試験デザイン	用量漸増、非盲検、コホート拡張第Ⅰ相試験
対象	用量漸増パート：転移性又は局所進行性の固形癌を有する日本人症例17例 拡張パート：再発又は治療抵抗性で切除不能のステージⅣの固形癌*2を有する日本人症例34例 *2：胃癌又は胃食道接合部腺癌 安全性解析は、バベンチオ®10mg/kgを投与された症例40例を対象に行った。
投与方法	用量漸増パート：バベンチオ®3、10又は20mg/kgを2週間間隔で、1時間かけて静脈内投与した。 拡張パート：バベンチオ®10mg/kgを2週間間隔で、1時間かけて静脈内投与した。

国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)試験概要⁴⁾

試験デザイン	多施設、国際共同、無作為化、非盲検、並行2群間第Ⅲ相試験
対象	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、未治療の進行又は転移腎細胞癌症例886例
投与方法	試験群：バベンチオ®10mg/kgを2週間間隔で、1時間かけて静脈内投与+アキシチニブ5mgを1日2回経口投与(6週間1サイクル) 対照群：スニチニブ50mgを1日1回経口投与(4週間投与後、2週間休薬)

国際共同第Ⅲ相試験(B9991001試験)試験概要⁵⁾

試験デザイン	多施設、国際共同、無作為化、非盲検、並行2群間第Ⅲ相試験
対象	プラチナ製剤を含む一次化学療法(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)完了後に疾患進行が認められていない、切除不能な局所進行又は転移性の尿路上皮癌成人患者700例
投与方法	試験群：バベンチオ®10mg/kgを2週間間隔で、1時間かけて静脈内投与+ベストサポータティブケア(BSC) 対照群：BSC単独

(1)infusion reaction

- アナフィラキシー反応、発熱、悪寒、呼吸困難等を含むinfusion reactionがあらわれることがあります。臨床試験において、ほとんどのinfusion reactionは初回投与時に発現しています。2回目以降の投与時にあらわれることもあるので、症状及び徴候の観察を十分に行うと共に症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。
- バベンチオ®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してください。
- infusion reactionを軽減させるため、投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与を行ってください。
- 本症を疑った場合には、Gradeに応じてバベンチオ®の投与速度の減速、中断、投与中止を検討すると共に、適切な処置を行ってください(17ページ「対処法」を参照)。



抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンの前投薬について^{1,4,5)}

臨床試験においては、バベンチオ®の投与時に発現することがあるinfusion reactionを軽減させる目的で、バベンチオ®投与前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与を行いました。各試験における前投薬の条件は、以下の通りです。

国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003試験)	・前投薬を必須とした。バベンチオ®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、各地域の標準療法及びガイドラインに基づき適切に調節可能とした。 *：ジフェンヒドラミン塩酸塩25～50mg及びアセトアミノフェン650mg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。バベンチオ®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、各地域の標準治療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塩酸塩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
国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001試験)	・(プロトコル改訂前)前投薬を必須とした。バベンチオ®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*¹を前投薬として投与した。 ・(プロトコル改訂後)前投薬を必須とした。バベンチオ®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*¹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「注入に伴う反応」の有無及び重症度ならびに臨床的判断に従い適宜実施した。 ・前投薬の内容は、各地域の標準療法及びガイドラインに基づき調節可能とした*²。 *¹：ジフェンヒドラミン塩酸塩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 *²：ただしコルチコステロイドの全身投与は不可とする。



主な自覚症状⁶⁾

発熱、悪寒、そう痒感、発疹、血圧や脈拍の変動、血管性浮腫(口唇や眼瞼)、気管支痙攣、呼吸困難等

診断・検査所見

主な自覚症状に記載されている徴候及び症状等から総合的に判断してください。



発現状況

●単独療法

対象疾患 試験名	メルケル細胞癌 国際共同第II相試験 (EMR100070-003試験)				固形癌 海外第I相試験 (EMR100070-001試験)		固形癌 国内第I相試験 (EMR100070-002試験)	
	パートA 88例		パートB 29例		1,650例		40例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
infusion reaction 全体*	19例 (21.6%)	0	5例 (17.2%)	0	403例 (24.4%)	11例 (0.7%)	11例 (27.5%)	0
注入に伴う反応	13例 (14.8%)	0	3例 (10.3%)	0	282例 (17.1%)	10例 (0.6%)	7例 (17.5%)	0
悪寒	2例 (2.3%)	0	1例 (3.4%)	0	84例 (5.1%)	0	1例 (2.5%)	0
発熱	2例 (2.3%)	0	0	0	57例 (3.5%)	0	4例 (10.0%)	0
背部痛	1例 (1.1%)	0	0	0	4例 (0.2%)	0	0	0
薬物過敏症	1例 (1.1%)	0	0	0	3例 (0.2%)	0	0	0
呼吸困難	0	0	1例 (3.4%)	0	3例 (0.2%)	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	4例 (0.2%)	0	0	0
過敏症	1例 (1.1%)	0	0	0	1例 (0.1%)	0	0	0
低血圧	1例 (1.1%)	0	0	0	1例 (0.1%)	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	1例 (0.1%)	0	0	0
アナフィラキシー 反応	0	0	0	0	1例 (0.1%)	1例 (0.1%)	0	0
1型過敏症	0	0	0	0	1例 (0.1%)	0	0	0

*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に該当する副作用を治験薬投与に関連する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、発現日が治験薬投与と同日(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：発現率が高い治験薬の静脈内投与と関連のある徴候及び症状のMedDRA基本語の「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、発現日が治験薬投与と同日(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

infusion reaction

間質性肺疾患

肺炎

肝不全、
肝機能障害、
肝炎

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

対象疾患 試験名	尿路上皮癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001試験)		尿路上皮癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001試験)：日本人全患者集団	
	バベンチオ®+BSC群 (N=344)		バベンチオ®+BSC群 (N=36)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
infusion reaction 全体*	69例 (20.1%)	3例 (0.9%)	10例 (27.8%)	0
注入に伴う反応	35例 (10.2%)	3例 (0.9%)	5例 (13.9%)	0
悪寒	21例 (6.1%)	0	3例 (8.3%)	0
発熱	15例 (4.4%)	0	4例 (11.1%)	0
背部痛	4例 (1.2%)	0	0	0
過敏症	3例 (0.9%)	0	0	0
低血圧	1例 (0.3%)	0	0	0

●併用療法

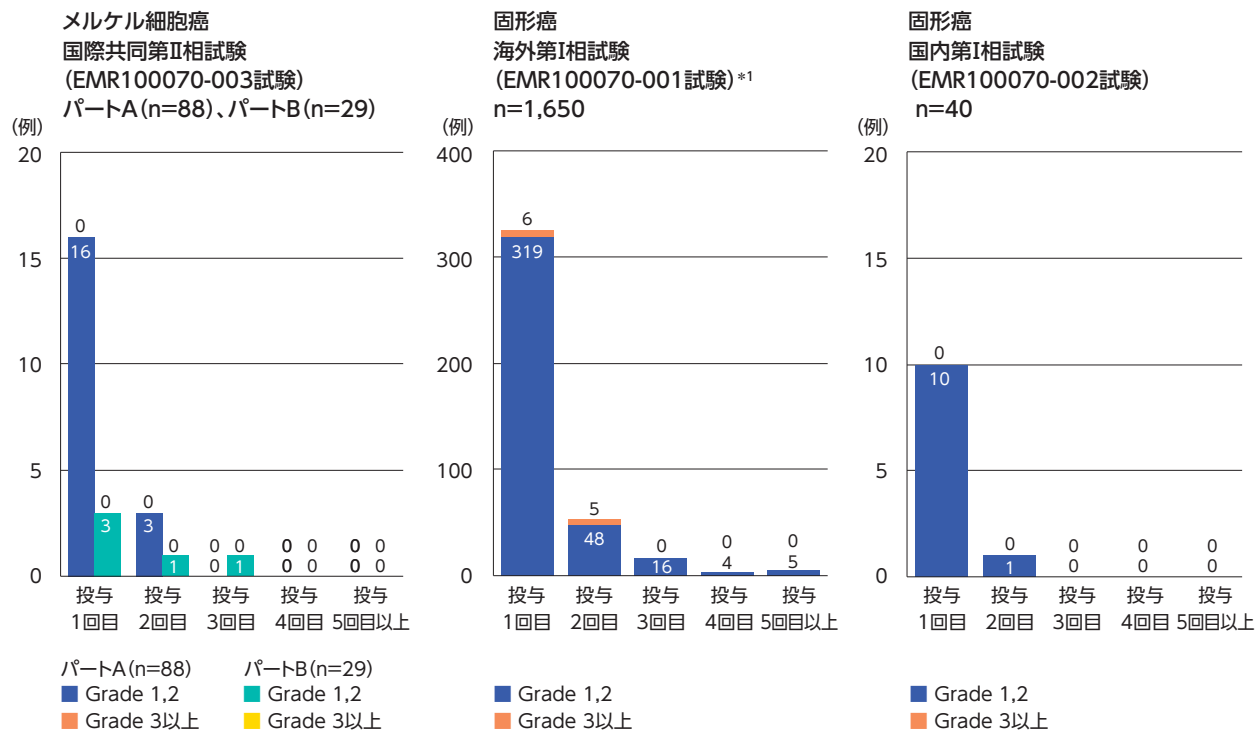
対象疾患 試験名	腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)		腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)：日本人全患者集団	
	バベンチオ®+アキシチニブ群 (N=434)		バベンチオ®+アキシチニブ群 (N=33)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
infusion reaction 全体*	112例 (25.8%)	7例 (1.6%)	13例 (39.4%)	1例 (3.0%)
注入に伴う反応	51例 (11.8%)	6例 (1.4%)	9例 (27.3%)	1例 (3.0%)
悪寒	41例 (9.4%)	1例 (0.2%)	1例 (3.0%)	0
発熱	18例 (4.1%)	0	3例 (9.1%)	0
背部痛	10例 (2.3%)	0	0	0
過敏症	5例 (1.2%)	0	0	0
呼吸困難	3例 (0.7%)	0	0	0
潮紅	2例 (0.5%)	0	0	0
蕁麻疹	1例 (0.2%)	0	0	0

*infusion reactionの集計方法については、単独療法の項(13ページ)参照。

発現時期

●単独療法

infusion reactionの初回発現例数(投与回数別)

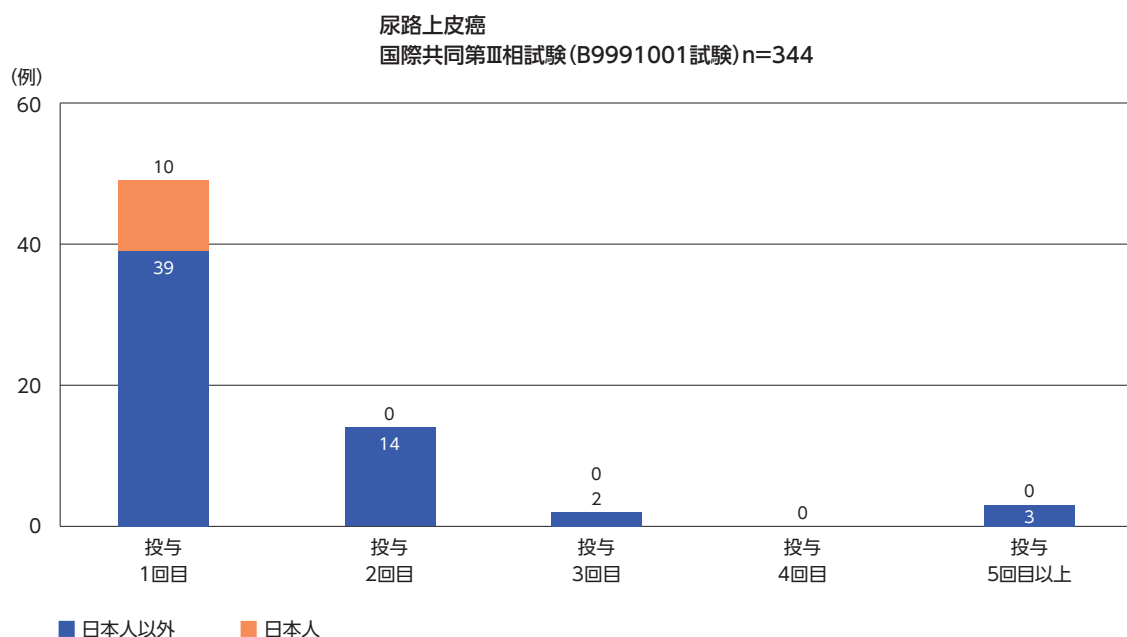


投与回数ごとの投与例数に対する初回発現例数を示す。

*1：海外第I相試験(EMR100070-001試験)では、治験途中より前投薬が規定された。

上記臨床試験においてinfusion reactionを経験した一部の症例では、本剤投与の一時中断又は投与速度の50%の減速が行われました。その結果、一時中断又は投与速度の減速を行ったいずれの症例においても、最終的にinfusion reactionの回復が認められました。また、上記の国内第I相試験(EMR100070-002試験)及び国際共同第II相試験(EMR100070-003試験)において、試験期間中にinfusion reactionを複数回発現した症例が認められ、2回発現した症例は2.5%、5回発現した症例は0.6%でした。

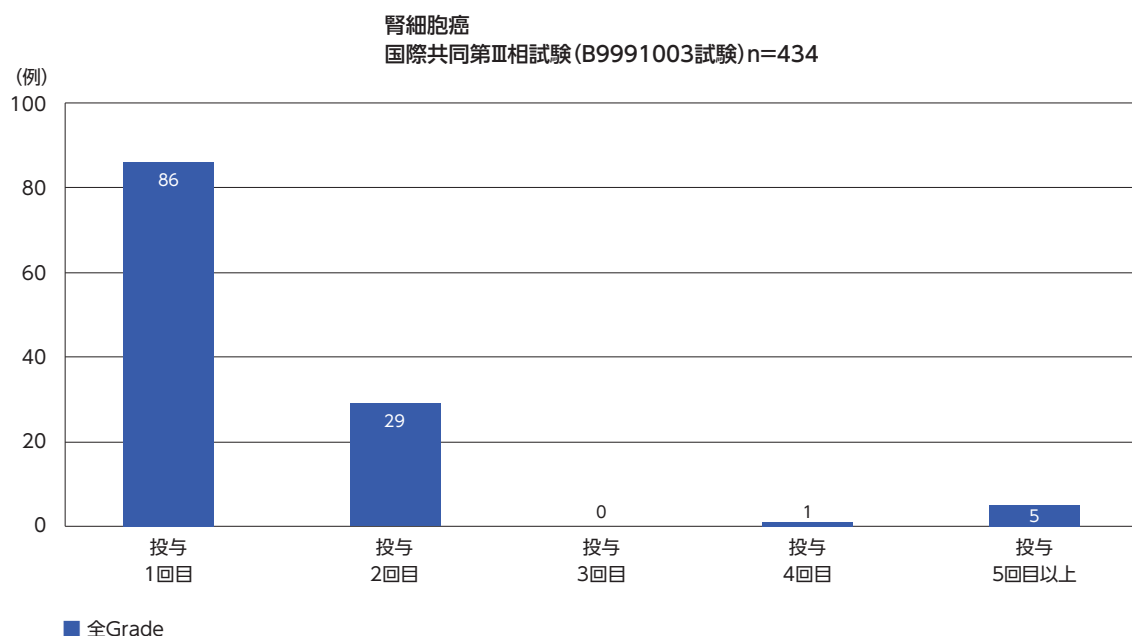
infusion reactionの初回発現例数(投与回数別)



B9991001試験で、22例(6.4%)において投与速度の50%以上の減速が行われました(因果関係を問わない例を含む)。全例でinfusion reactionの回復が認められ、回復までの期間の中央値は1.0日(範囲: 1.0~85.0日)でした。

●併用療法

infusion reactionの初回発現例数(投与回数別)



B9991003試験で41例(9.4%)において、投与速度の50%以上の減速が行われました。全例でinfusion reactionの回復が認められ、回復までの期間の中央値は1.0日(範囲: 1.0~42.0日)でした。



対処法

infusion reactionの徴候及び症状の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、以下を参考に、適切な処置を行ってください。

B9991003試験におけるinfusion reactionの症状に対するバベンチオ®の投与調節と推奨される措置

NCI-CTCAE v4.0 Grade	バベンチオ®の投与調節	推奨される措置
Grade 1 軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない。	・バベンチオ®の投与速度を50%に落とし、悪化が認められないか慎重に観察する。	・症状が回復するまでベッドのそばで患者を観察する。
Grade 2 治療又は点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療(例：抗ヒスタミン剤、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液)には速やかに反応する；24時間以内の予防的投薬を要する。	・バベンチオ®を中断する。注入に伴う反応が消失又は少なくともGrade 1に回復した時点で、50%の投与速度で投与を再開し、悪化が認められないか慎重に観察する。	・症状に応じて治療を行う。 治療の例： ・生理食塩水の静注 ・H ₁ 受容体拮抗薬、ジフェンヒドラミン塩酸塩25～50mg静注(又はそれと同等のもの) ・H ₂ 受容体拮抗薬、ラニチジン塩酸塩50mg静注(又はそれと同等のもの) ・NSAID、イブプロフェン600mg(又はそれと同等のもの) ・Meperidine12.5～50mg静注*1 ・コルチコステロイド、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム100～500mg静注(又はそれと同等のもの) ・気管支拡張薬 ・症状が回復するまでベッドのそばで患者を観察する。
Grade 3又はGrade 4 Grade 3：遷延(例：症状に対する治療及び／又は短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない)；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する。 Grade 4：生命を脅かす；緊急処置を要する。	・直ちにバベンチオ®の点滴を中止し、静注チューブを患者から抜く。 ・バベンチオ®の投与を直ちに中止し、以降バベンチオ®を投与してはならない。	・生理食塩水の点滴を開始し、次に示す治療のうちの一つもしくは複数の治療を行う。 ・気道確保 ・酸素吸入 ・気管支拡張薬 ・エピネフリン0.01mg/kg(1：1000希釈溶液、1mg/mL)を筋肉内注射(最大投与量は0.5mgとする) ・H ₁ 受容体拮抗薬、ジフェンヒドラミン塩酸塩25～50mg静注(又はそれと同等のもの) ・H ₂ 受容体拮抗薬、ラニチジン塩酸塩50mg静注(又はそれと同等のもの) ・コルチコステロイド、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム100～500mg静注(又はそれと同等のもの) ・症状が回復するまでベッドのそばで患者を観察する。

上記各薬剤の詳細については各添付文書を参照ください。

*1：国内未承認

infusion reactionによりバベンチオ®の投与速度を半分に減速した場合、その後の対応は各臨床試験において以下の通りです。

- ・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
その後のすべての投与は半分に減速した投与速度で実施。
- ・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
(プロトコル改訂前)その後のすべての投与は半分に減速した投与速度で実施。
(プロトコル改訂後)その後の投与は半分に減速した投与速度で実施。次の投与回においてinfusion reactionがみられない場合は、医師の判断にて、その後に元の投与速度に戻すことが可能。

Grade 2のinfusion reactionに対する追加処置：

上表に記載の処置(静注速度を半分に減速する処置を含む)の実施後に改善も悪化もしないGrade 2のinfusion reactionが認められた場合、コルチコステロイドによる治療を考慮し、中断したバベンチオ®の投与を再開しないでください。次の投与時(2週後)では、前投薬にH₂受容体拮抗薬を加える、あるいは解熱鎮痛剤をイブプロフェンに変更することを考慮します。副腎皮質ホルモン剤を予防的に投与しないでください。

Grade 3又はGrade 4のinfusion reactionに対する追加処置：

症状に応じて、静脈内輸液、気道確保、酸素吸入、気管支拡張薬、エピネフリン、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤の投与を行ってください。また、症状が回復するまで患者を注意深く観察してください。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象としたB9991003試験でのアキシチニブの投与調節は、すべてのGradeのinfusion reactionに対して、同一用量で投与を継続しました。



ケースレポート

B9991003試験において、本剤との因果関係が否定できないinfusion reactionを発現した症例の経過をご紹介します。

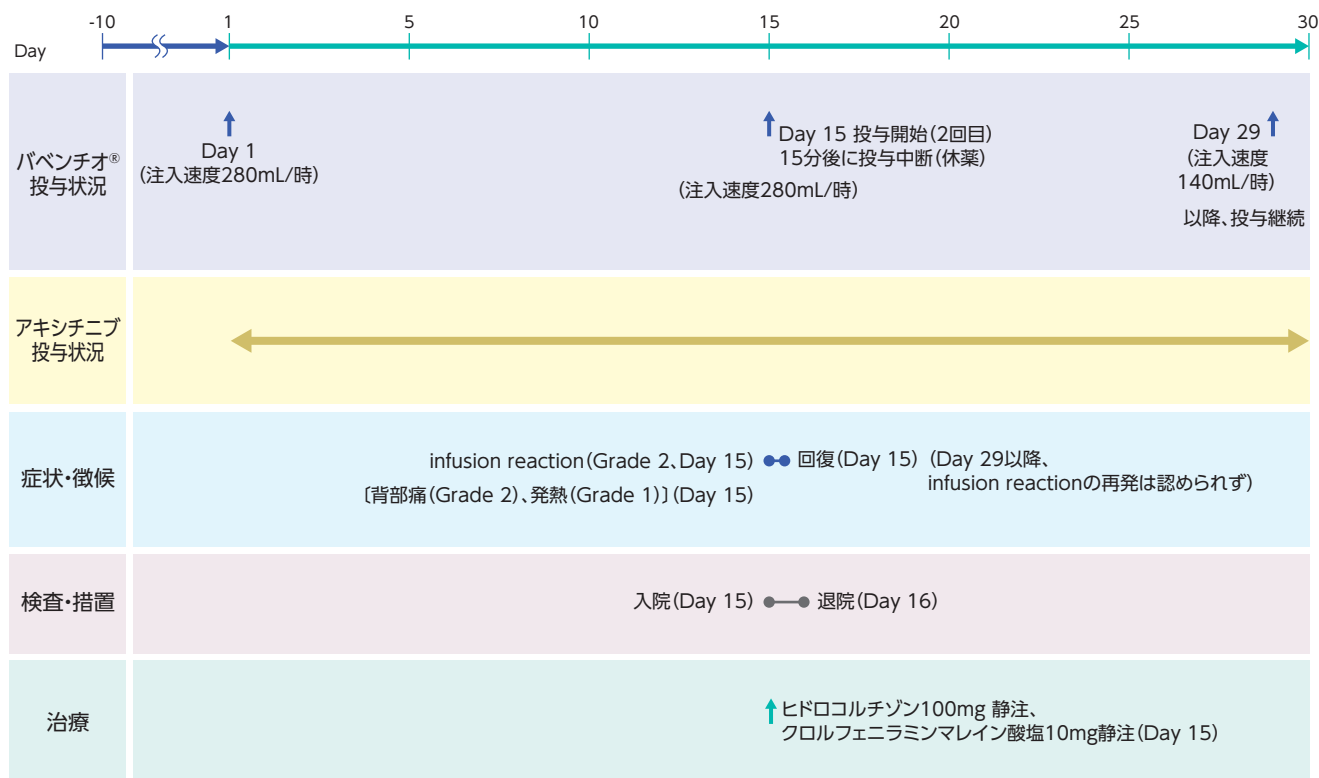
60歳代 女性／infusion reaction(Grade 2)

原疾患：腎細胞癌

用法・用量：バベンチオ® 10mg/kg 2週間隔静注投与、アキシチニブ 5mg 1日2回経口投与

合併症/既往歴：慢性閉塞性肺疾患、便秘、2型糖尿病、関節痛、憩室炎

前治療歴：外科療法(片腎摘)



※バベンチオ®のinfusion reactionに対する前投薬としてアセトアミノフェン1000mg経口投与、クロルフェニラミン10mg静注投与

infusion reaction

間質性肺疾患

肺炎

肝不全、
肝機能障害、肝炎

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

(2)間質性肺疾患

- バベンチオ®により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ます。
- 発熱、倦怠感、息切れ、呼吸困難、咳嗽等の症状があらわれた場合には、担当医に速やかに連絡するよう患者に説明してください。
- 動脈血酸素飽和度(SpO₂)、胸部X線検査、必要に応じて胸部CT検査、血清マーカー検査等を実施してください(21ページ「薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート」を参照)。
- 異常が認められた場合には、バベンチオ®の休薬、投与中止を検討すると共に、呼吸器専門医等と連携し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください(24ページ「対処法」を参照)。



主な自覚症状^{6,7)}

発熱、倦怠感、息切れ、呼吸困難、乾性咳嗽、胸痛、喘鳴、血痰等

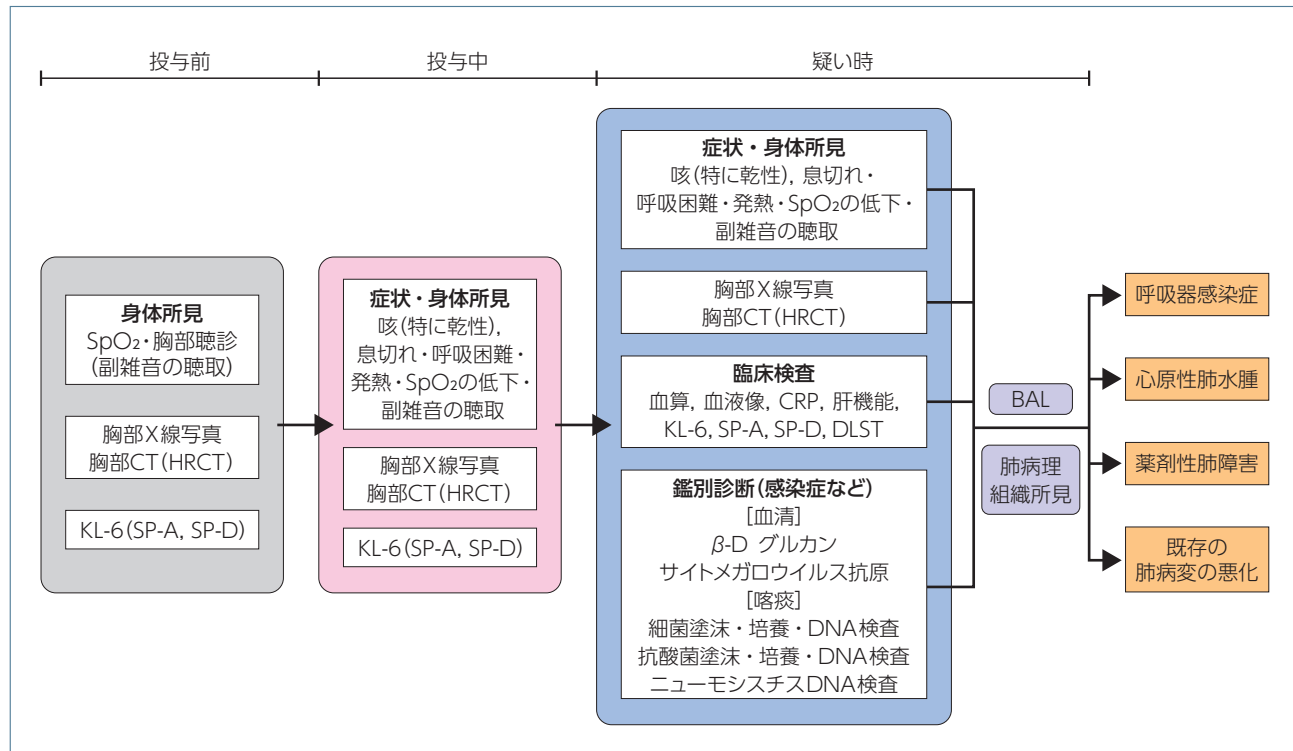
診断・検査所見^{6,7)}

上記の自覚症状のほか、呼吸音の左右差や副雑音(特に捻髪音)の有無を深吸気、強制呼気も含めて確認してください。自覚症状が乏しくても、経皮的動脈血酸素飽和度の低下、新たな胸部異常陰影や胸水貯留が認められる場合、本疾患の疑いがあります。

必要に応じて、血液検査[赤沈、CRP、間質性肺疾患のバイオマーカー(KL-6、SP-A、SP-D)等]、画像検査(胸部X線、胸部CT)、気管支肺泡洗浄(BAL)等を実施し、情報を総合して診断してください。

病勢進行によるリンパ管症や間質性陰影を呈する気道感染等との鑑別を要する場合があります。適宜、呼吸器専門医と協議の上、速やかに対応してください。

薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート



日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会 編・著：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版 メディカルレビュー社：2018



発現状況※

●単独療法

対象疾患 試験名	メルケル細胞癌 国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003試験)				固形癌 海外第Ⅰ相試験 (EMR100070-001試験)		固形癌 国内第Ⅰ相試験 (EMR100070-002試験)	
	パートA 88例		パートB 29例		1,650例		40例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
間質性肺疾患 全体	1例 (1.1%)	0	0	0	29例 (1.8%)	9例 (0.5%)	0	0
肺臓炎	1例 (1.1%)	0	0	0	26例 (1.6%)	7例 (0.4%)	0	0
放射線性肺臓炎	0	0	0	0	2例 (0.1%)	1例 (0.1%)	0	0
急性呼吸窮迫 症候群	0	0	0	0	1例 (0.1%)	1例 (0.1%)	0	0

海外第Ⅰ相試験 (EMR100070-001試験)において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が2例に認められました(次頁の集計対象期間外となる本剤最終投与31日後に、急性呼吸不全を発現した1例を含む)。

対象疾患 試験名	尿路上皮癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001試験)				尿路上皮癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001試験)：日本人全患者集団			
	パベンチオ®+BSC群 (N=344)		対照：BSC群 (N=345)		パベンチオ®+BSC群 (N=36)		対照：BSC群 (N=37)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
間質性肺疾患 全体	12例 (3.5%)	1例 (0.3%)	0	0	2例 (5.6%)	0	0	0
肺臓炎	9例 (2.6%)	1例 (0.3%)	0	0	1例 (2.8%)	0	0	0
間質性肺疾患	3例 (0.9%)	0	0	0	1例 (2.8%)	0	0	0

●併用療法

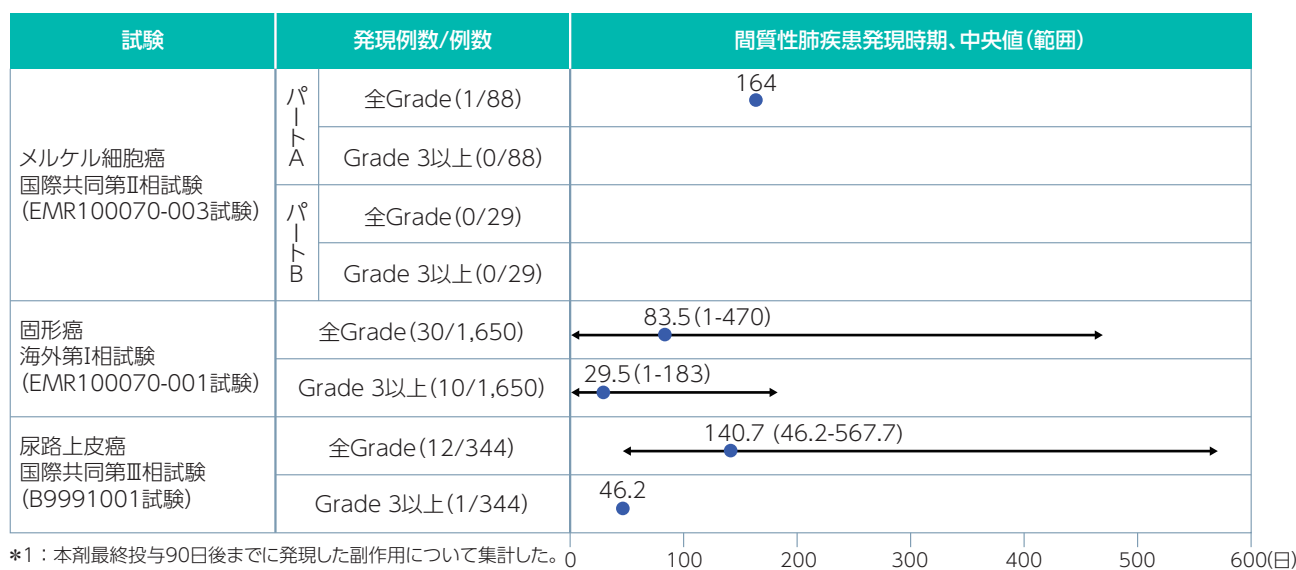
対象疾患 試験名	腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)				腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)：日本人全患者集団			
	パベンチオ®+アキシチニブ群 (N=434)		対照：スニチニブ群 (N=439)		パベンチオ®+アキシチニブ群 (N=33)		対照：スニチニブ群 (N=34)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
間質性肺疾患 全体	8例 (1.8%)	1例 (0.2%)	0	0	1例 (3.0%)	0	0	0
肺臓炎	4例 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	2例 (0.5%)	0	0	0	1例 (3.0%)	0	0	0
細気管支炎	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
肺毒性	1例 (0.2%)	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0	0

※単独療法、併用療法共通

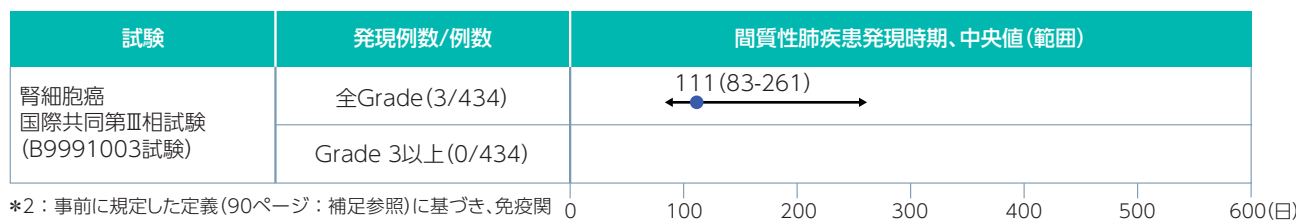
発現状況の集計は、治験実施時の定義に基づき、治験薬投与開始日(1日目)から最終投与30日後あるいは次の抗癌剤治療開始日前日のいずれかのうち、早い時期に発現した副作用(本剤との因果関係が否定できない有害事象)を集計した。

発現時期

●単独療法*1



●併用療法*2





対処法

間質性肺疾患を疑う症状があらわれた場合には、呼吸器専門医等と連携し、速やかに他の疾患との鑑別を行ってください。間質性肺疾患と判断される場合には、下記を参考に、必要に応じて副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

B9991001試験及びB9991003試験における免疫関連の肺臓炎の症状に対するバベンチオ®の投与調節と措置

NCI-CTCAE v4.0 Grade	初期の措置	フォローアップ措置
Grade 1 症状がない；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない	- バベンチオ®の休薬を考慮する。 2、3日ごとに症状を観察する。 - 肺疾患及び感染性疾患の可能性について意見を求めることを考慮する。	- 少なくとも3週ごとに評価する。 - 悪化を認めた場合、Grade 2又はGrade 3/4の事象として対応する。
Grade 2 症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	- バベンチオ®を休薬する。 - 肺疾患及び感染性疾患の可能性について意見を求める。 - 毎日症状を観察し、入院を考慮する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 気管支鏡検査、肺生検の実施を考慮する。	1～3日ごとに評価する。 - 症状がGrade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量した後、バベンチオ®の投与を再開する。 - 副腎皮質ホルモン剤投与2週間後に改善が認められない又は悪化を認めた場合、Grade 3/4の事象として対応する。
Grade 3及びGrade 4 Grade 3：高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；酸素を要する Grade 4：生命を脅かす；緊急処置を要する（例：気管切開／挿管）	- バベンチオ®の投与を中止する。 - 患者を入院させる。 - 肺疾患及び感染性疾患の可能性について意見を求める。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 気管支鏡検査、肺生検の実施を考慮する。	- Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量する。 - 副腎皮質ホルモン剤投与48時間後に改善が認められない又は悪化を認めた場合、新たに免疫抑制剤（インフリキシマブ、シクロホスファミド、免疫グロブリン静注又はミコフェノール酸モフェチル等^{*1}）を追加する。

上記各薬剤の詳細については各添付文書を参照ください。

*1：バベンチオ®投与後に発現した免疫関連の肺臓炎に対しての免疫抑制剤（インフリキシマブ、シクロホスファミド、免疫グロブリン静注、又はミコフェノール酸モフェチル等）の有効性は確立されておらず、いずれも保険適応外です。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象としたB9991003試験でのアキシチニブの投与調節は、Grade 2～4の間質性肺疾患に対してはGrade 1以下に回復するまで休薬し、Grade 2の間質性肺疾患に対しては同一用量で投与を再開し、Grade 3及び4の間質性肺疾患に対しては1レベル減量して投与を再開しました。



ケースレポート

EMR 100070-001 試験において、本剤との因果関係が否定できない肺臓炎を発現した症例の経過をご紹介します。

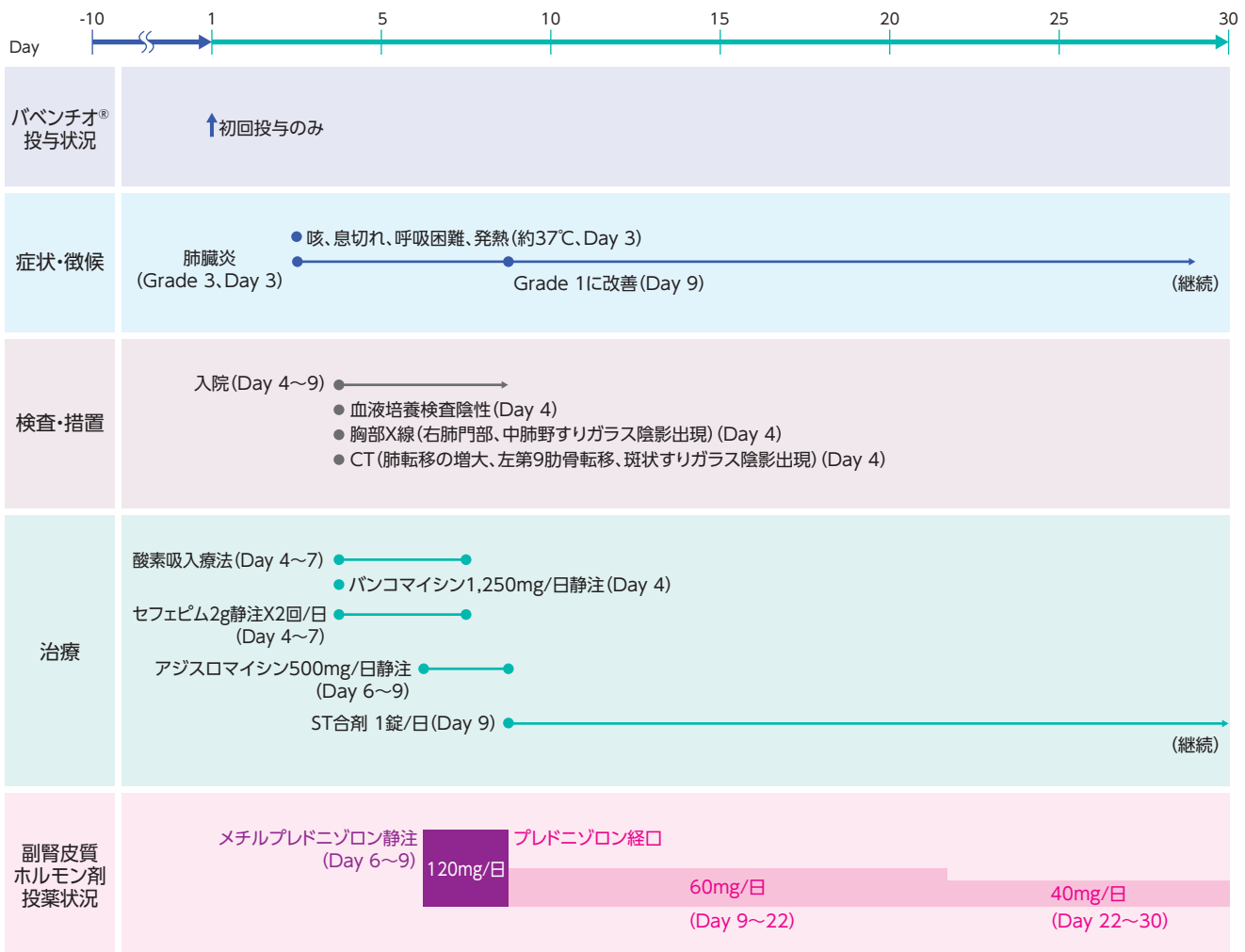
60歳代 男性／肺臓炎(Grade 3)

原疾患：尿路上皮癌

用法・用量：バベンチオ® 10mg/kg 2週間隔静注投与

合併症/既往歴：肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、高脂血症、慢性腎臓病、血小板減少症、胃食道逆流症、良性前立腺肥大症、末梢運動性ニューロパチー、うつ病、アルコール依存症、腰部神経根症、性腺機能低下症、健忘症、基底細胞癌

前治療歴：外科療法(片腎摘)、化学療法、放射線療法(左第9肋骨)



(3) 膵炎

- バベンチオ®により膵炎があらわれ、死亡に至った症例も報告されています。
- 腹痛、背部痛、発熱、吐き気、嘔吐等があらわれることがあります。
- 本症を疑った場合には、膵酵素、肝胆道系酵素、総ビリルビン等の血液検査や腹部CT等の画像検査を行ってください。
- 異常が認められた場合には、Gradeに応じてバベンチオ®の休薬、投与中止を検討すると共に、必要に応じて消化器病専門医と連携し、適切な処置を行ってください(28ページ「対処法」を参照)。



主な自覚症状⁸⁾

腹痛、背部痛、発熱、吐き気、嘔吐等

診断・検査所見⁸⁾

本症を疑った場合には、膵酵素[アミラーゼ(特にpアミラーゼ)、リパーゼ等]、肝胆道系酵素(ALT、AST、ALP、 γ -GTP等)、総ビリルビン等の血液検査や腹部CT等の画像検査を行ってください。



発現状況

●単独療法

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)では認められていませんが、本剤との因果関係が否定できない膵炎がB9991001試験では3例、それ以外の臨床試験において2例認められています。

対象疾患 試験名	尿路上皮癌 国際共同第III相試験 (B9991001試験)				尿路上皮癌 国際共同第III相試験 (B9991001試験)：日本人全患者集団			
	バベンチオ®+BSC群 (N=344)		対照：BSC群 (N=345)		バベンチオ®+BSC群 (N=36)		対照：BSC群 (N=37)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
膵炎 全体	3例 (0.9%)	1例 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
自己免疫性膵炎	1例 (0.3%)	1例 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
膵炎	2例 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0

●併用療法

対象疾患 試験名	腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)				腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)：日本人全患者集団			
	パベンチオ®+アキシチニブ群 (N=434)		対照：スニチニブ群 (N=439)		パベンチオ®+アキシチニブ群 (N=33)		対照：スニチニブ群 (N=34)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肺炎 全体	2例 (0.5%)	2例 (0.5%)	2例 (0.5%)	1例 (0.2%)	0	0	0	0
自己免疫性肺炎	1例 (0.2%)	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
壊死性肺炎	1例 (0.2%)	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	2例 (0.5%)	1例 (0.2%)	0	0	0	0

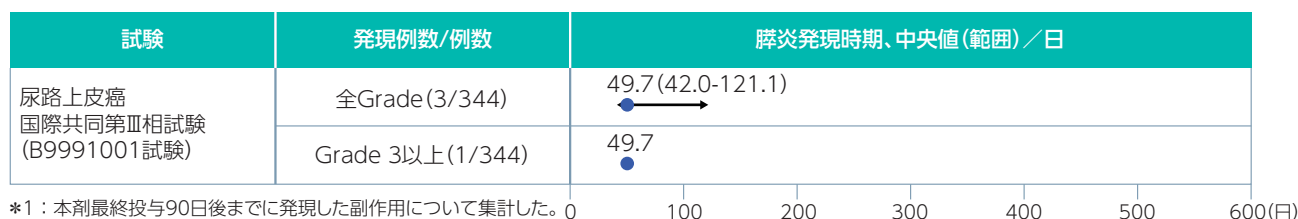
発現状況の集計は、治験実施時の定義に基づき、治験薬投与開始日(1日目)から最終投与30日後あるいは次の抗癌剤治療開始日前日のいずれかのうち、早い時期に発現した副作用(本剤との因果関係が否定できない有害事象)を集計した。

腎細胞癌患者を対象としたB9991003試験の結果、免疫関連の肺炎に分類された事象が2例(0.5%)に認められました。Grade 4及び5(死亡)の事象が各1例(0.2%)に報告されました。また、投与期間終了後にGrade 5(死亡)の肺炎が1例で認められました。

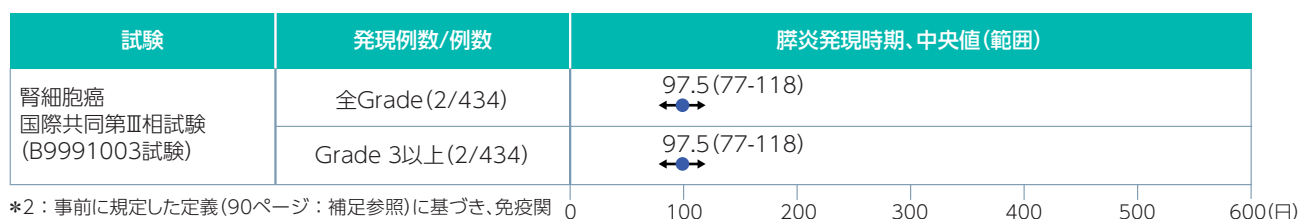
本剤と他の抗癌剤との併用試験で、本剤との因果関係が否定できない肺炎が1例に報告されました。

発現時期

●単独療法*1



●併用療法*2





対処法

消化器病専門医と連携して、適切な処置を行ってください。

B9991001試験及びB9991003試験における免疫関連の膵炎の症状に対する バベンチオ®の投与調節と措置

NCI-CTCAE v4.0 Grade	初期の措置	フォローアップ措置
irAEの可能性を示唆するGrade 2又はGrade 3の臨床的徴候又は症状	臨床検査値結果が得られるまでバベンチオ®を休業する。	- irAEの可能性が排除された場合、診断に従って適宜管理し、バベンチオ®の投与再開を考慮する。 - irAEと確定した場合、Grade 2又は3のirAEとして対応する。
Grade 2又は初回のGrade 3のirAE	- バベンチオ®を休業する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 必要に応じて消化器病専門医の意見を求める。	Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量した後、バベンチオ®の投与を再開する。
Grade 3のirAEの再発	- バベンチオ®の投与を中止する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 消化器病専門医の意見を求める。	Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量する。
Grade 4	- バベンチオ®の投与を中止する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤又は他の免疫抑制剤(必要に応じて)を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 消化器病専門医の意見を求める。	Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量する。
副腎機能不全に対するホルモン補充以外の理由により、10mg/日又はそれを超えるプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤の投与を12週を超えて必要とする場合 12週以上にわたりGrade 2又は3のirAEが持続する場合	- バベンチオ®の投与を中止する。 - 必要に応じて消化器病専門医の意見を求める。	

上記各薬剤の詳細については各添付文書を参照ください。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象としたB9991003試験でのアキシチニブの投与調節は、Grade 2～4の膵炎に対しては、Grade 1以下に回復するまで休業し、Grade 2の膵炎に対しては同一用量で投与を再開し、Grade 3及び4の膵炎に対しては1レベル減量して投与を再開しました。

infusion reaction

間質性肺疾患

肺炎

肝不全、
肝機能障害、肝炎

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

(4)肝不全、肝機能障害、肝炎

- バベンチオ®により肝機能障害があらわれ、死亡に至った症例も報告されています。
- 肝不全、AST(GOT)、ALT(GPT)、 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ります。
- 倦怠感、発熱、黄疸、食欲低下等の症状があらわれた場合には、担当医に速やかに連絡するよう患者に説明してください。
- 定期的に肝機能検査を実施し、観察を十分に行ってください。
- 異常が認められた場合には、Gradeに応じてバベンチオ®の休薬、投与中止を検討すると共に、消化器病専門医又は肝臓専門医と連携し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください(34ページ「対処法」を参照)。



主な自覚症状⁹⁾

全身症状(倦怠感、発熱、黄疸)、消化器症状(食欲低下、嘔気、嘔吐、心窩部痛、右季肋部痛)、皮膚症状(発疹、掻痒感)等

診断・検査所見^{6,9)}

患者に自覚症状がない場合もあるため、定期的な肝機能検査を実施してください。

肝障害発現時には、消化器病専門医又は肝臓専門医と連携して、画像検査(腹部超音波、CT、MRI等)、肝障害を起こしうるウイルス検査(A型、B型、C型、E型肝炎ウイルス検査、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス検査)等を実施し、感染症、薬剤性、原疾患の悪化、アルコール等によるものを除外する鑑別診断を行ってください。

発現状況※

●単独療法

対象疾患 試験名	メルケル細胞癌 国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003試験)				固形癌 海外第Ⅰ相試験 (EMR100070-001試験)		固形癌 国内第Ⅰ相試験 (EMR100070-002試験)	
	パートA 88例		パートB 29例		1,650例		40例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肝不全、肝機能障害、 肝炎*1 全体	8例 (9.1%)	2例 (2.3%)	2例 (6.9%)	1例 (3.4%)	66例 (4.0%)	30例 (1.8%)	1例 (2.5%)	1例 (2.5%)
AST増加	4例 (4.5%)	0	1例 (3.4%)	1例 (3.4%)	34例 (2.1%)	8例 (0.5%)	1例 (2.5%)	0
ALT増加	3例 (3.4%)	1例 (1.1%)	2例 (6.9%)	1例 (3.4%)	31例 (1.9%)	3例 (0.2%)	1例 (2.5%)	1例 (2.5%)
γ-GTP増加	1例 (1.1%)	1例 (1.1%)	0	0	16例 (1.0%)	9例 (0.5%)	0	0
血中ビリルビン 増加	0	0	0	0	5例 (0.3%)	1例 (0.1%)	0	0
トランスアミナーゼ 上昇	1例 (1.1%)	1例 (1.1%)	0	0	4例 (0.2%)	2例 (0.1%)	0	0
自己免疫性肝炎	0	0	0	0	4例 (0.2%)	4例 (0.2%)	0	0
肝細胞損傷	0	0	0	0	4例 (0.2%)	2例 (0.1%)	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	2例 (0.1%)	1例 (0.1%)	0	0
急性肝不全	0	0	0	0	1例 (0.1%)	1例 (0.1%)	0	0
肝不全	0	0	0	0	1例 (0.1%)	1例 (0.1%)	0	0
肝機能異常	1例 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1例 (0.1%)	1例 (0.1%)	0	0

*1：臨床試験において、ウイルス性肝炎の活性化は認められなかった。

海外第Ⅰ相試験 (EMR100070-001試験)において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が2例に認められました。

対象疾患 試験名	尿路上皮癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001試験)				尿路上皮癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001試験)：日本人全患者集団			
	パベンチオ®+BSC群 (N=344)		対照：BSC群 (N=345)		パベンチオ®+BSC群 (N=36)		対照：BSC群 (N=37)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肝不全、肝機能障害、 肝炎 全体	18例 (5.2%)	6例 (1.7%)	0	0	3例 (8.3%)	0	0	0
AST上昇	8例 (2.3%)	2例 (0.6%)	0	0	2例 (5.6%)	0	0	0
ALT増加	13例 (3.8%)	3例 (0.9%)	0	0	1例 (2.8%)	0	0	0
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	3例(0.9%)	2例 (0.6%)	0	0	0	0	0	0
自己免疫性肝炎	1例 (0.3%)	1例 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
肝毒性	1例 (0.3%)	1例 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	1例 (0.3%)	0	0	0	1例 (2.8%)	0	0	0

発現状況

●併用療法

対象疾患 試験名	腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)				腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)：日本人全患者集団			
	バベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=434)		対照：スニチニブ群 (N=439)		バベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=33)		対照：スニチニブ群 (N=34)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肝不全、肝機能障害、 肝炎 全体	88例 (20.3%)	43例 (9.9%)	84例 (19.1%)	17例 (3.9%)	13例 (39.4%)	11例 (33.3%)	10例 (29.4%)	3例 (8.8%)
ALT増加	57例 (13.1%)	21例 (4.8%)	43例 (9.8%)	9例 (2.1%)	4例 (12.1%)	2例 (6.1%)	3例 (8.8%)	1例 (2.9%)
AST増加	49例 (11.3%)	12例 (2.8%)	48例 (10.9%)	6例 (1.4%)	5例 (15.2%)	4例 (12.1%)	5例 (14.7%)	2例 (5.9%)
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	18例 (4.1%)	11例 (2.5%)	14例 (3.2%)	7例 (1.6%)	3例 (9.1%)	3例 (9.1%)	2例 (5.9%)	1例 (2.9%)
血中ビリルビン増加	11例 (2.5%)	2例 (0.5%)	13例 (3.0%)	1例 (0.2%)	0	0	2例 (5.9%)	0
肝機能異常	7例 (1.6%)	5例 (1.2%)	2例 (0.5%)	1例 (0.2%)	6例 (18.2%)	4例 (12.1%)	2例 (5.9%)	1例 (2.9%)
トランスアミナーゼ上昇	5例 (1.2%)	2例 (0.5%)	3例 (0.7%)	1例 (0.2%)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	4例 (0.9%)	0	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0
肝毒性	2例 (0.5%)	2例 (0.5%)	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0
肝炎	2例 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
肝障害	1例 (0.2%)	1例 (0.2%)	0	0	1例 (3.0%)	1例 (3.0%)	0	0
肝機能検査値上昇	1例 (0.2%)	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
肝触知	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
プロトロンビン時間延長	1例 (0.2%)	0	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0
トロンビン時間延長	1例 (0.2%)	0	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0
腹水	1例 (0.2%)	0	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0
免疫性肝炎	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
黄疸	0	0	9例 (2.1%)	0	0	0	0	0
黄疸眼	0	0	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0

※単独療法、併用療法共通

発現状況の集計は、治験実施時の定義に基づき、治験薬投与開始日(1日目)から最終投与30日後あるいは次の抗癌剤治療開始日前日のいずれかのうち、早い時期に発現した副作用(本剤との因果関係が否定できない有害事象)を集計した。

発現時期

●単独療法*1

試験	発現例数/例数	肝不全、肝機能障害、肝炎発現時期、中央値(範囲)
メルケル細胞癌 国際共同第II相試験 (EMR100070-003試験)	パートA 全Grade(8/88)	15(1-155)
	Grade 3以上(2/88)	157(19-295)
	パートB 全Grade(2/29)	46(36-56)
	Grade 3以上(1/29)	70
固形癌 海外第I相試験 (EMR100070-001試験)	全Grade(69/1,650)	43(1-423)
	Grade 3以上(31/1,650)	62(5-423)
固形癌 国内第I相試験 (EMR100070-002試験)	全Grade(1/40)	28
	Grade 3以上(1/40)	36
尿路上皮癌 国際共同第III相試験 (B9991001試験)	全Grade(18/344)	81.6(13.3-282.8)
	Grade 3以上(6/344)	119.7(86.1-270.9)

*1：本剤最終投与90日後までに発現した副作用について集計した。0 100 200 300 400 500 600(日)

●併用療法*2

試験	発現例数/例数	肝不全、肝機能障害、肝炎発現時期、中央値(範囲)
腎細胞癌 国際共同第III相試験 (B9991003試験)	全Grade(28/434)	71(15-442)
	Grade 3以上(19/434)	57(15-365)

*2：事前に規定した定義(90ページ：補足参照)に基づき、免疫関連の有害事象(irAE)を特定し、これら事象における発現時期を評価した。0 100 200 300 400 500 600(日)



対処法

必要に応じて消化器病専門医又は肝臓専門医と連携して、下記を参考に、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

B9991001試験及びB9991003試験における免疫関連の肝障害に関するパベンチオ®の投与調節と措置

NCI-CTCAE v4.0 Grade	初期の措置	フォローアップ措置
Grade 1 AST又はALT: > 基準値 上限~3.0×基準値上限又は 総ビリルビン: > 基準値 上限~1.5×基準値上限	・パベンチオ®の投与を継続する。	・肝機能の観察を継続する。 ・悪化を認めた場合、Grade 2又はGrade 3/4の事象として対応する。
Grade 2 AST又はALT: > 3.0~≤ 5×基準値上限又は総ビリ ルビン: > 1.5~≤3×基 準値上限	・パベンチオ®を休薬する。 ・3日ごとに観察する。	・Grade 1以下に改善した場合、通常の観 察頻度に戻し、パベンチオ®の投与を再開 する。 ・5~7日を超えて持続又は悪化を認めた場 合、Grade 3/4の事象として対応する。
Grade 3及び4 AST又はALT: > 5×基準 値上限又は総ビリルビン: > 3×基準値上限	・パベンチオ®の投与を中止する。 ・1~2日ごとに観察する。 ・1.0~2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は 同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 ・日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 ・消化器病専門医又は肝臓専門医の意見を 求める。 ・肝MRI/CTの実施及び臨床的に問題ない 場合、肝生検の実施を考慮する。	・Grade 1以下に改善した場合、少なくとも 1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量 を徐々に減量する。 ・3~5日を超えて持続する又は悪化を認め る、もしくは再燃を認めた場合、ミコフェノ ール酸モフェチル*1g1日2回を追加投与する。 ・その後3~5日以内に反応がない場合、ガイ ドラインに従って、他の免疫抑制剤の投与* を考慮する。

上記各薬剤の詳細については各添付文書を参照ください。

*: パベンチオ®投与後に発現した肝不全、肝機能障害、肝炎に対しての免疫抑制剤(ミコフェノール酸モフェチル等)の有効性は確立されておらず、保険適応外です。インフリキシマブは肝毒性があるため、免疫チェックポイント阻害薬による肝障害に対して用いません。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象としたB9991003試験でのアキシチニブの投与調節は、Grade 2~4の免疫関連の肝炎に対してはGrade 1以下に回復するまで休薬し、Grade 2の免疫関連の肝炎に対しては同一用量で投与を再開し、Grade 3及び4の免疫関連の肝炎に対しては1レベル減量して投与を再開しました。



ケースレポート

B9991003試験において、本剤との因果関係が否定できない肝毒性を発現した症例の経過をご紹介します。

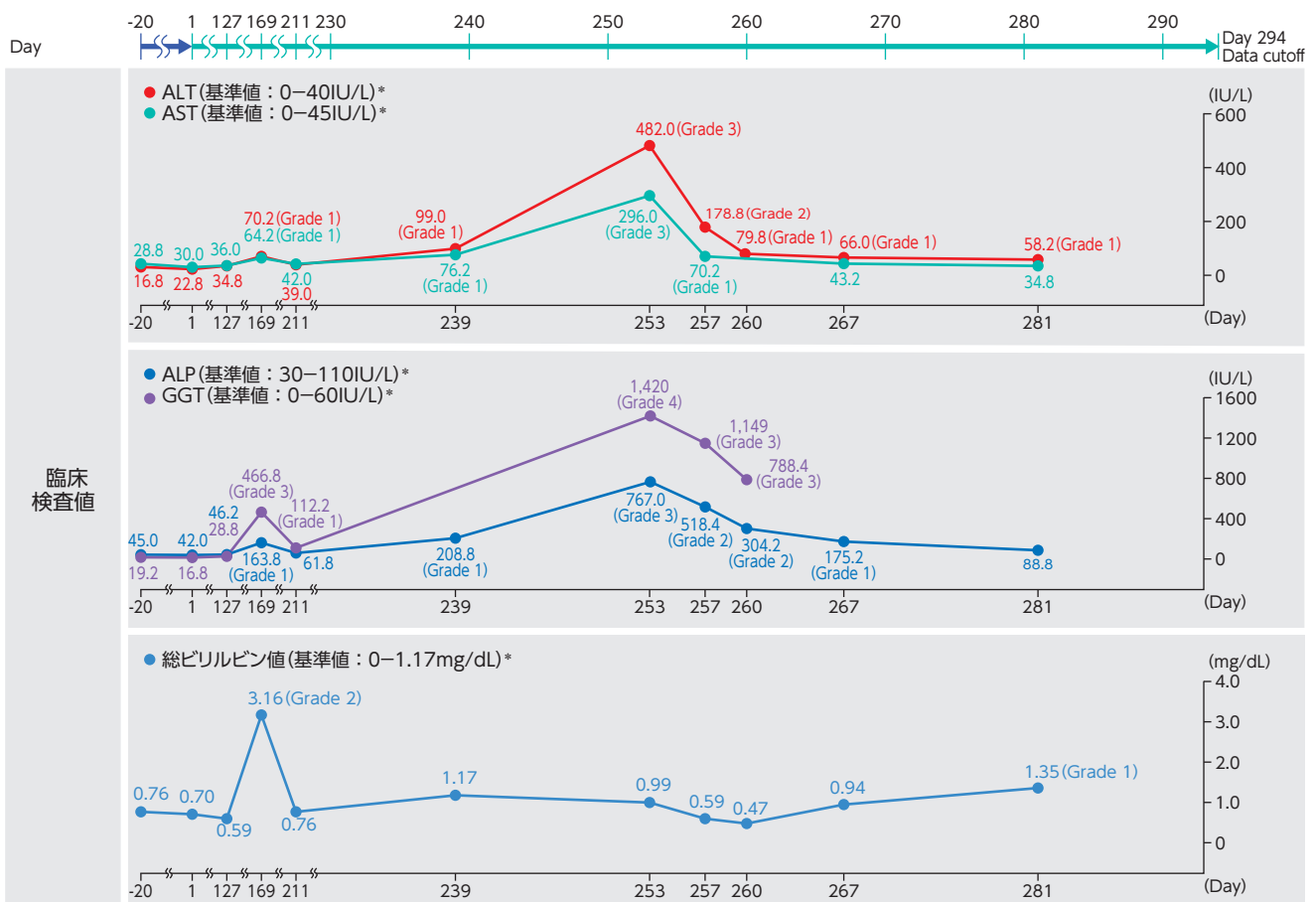
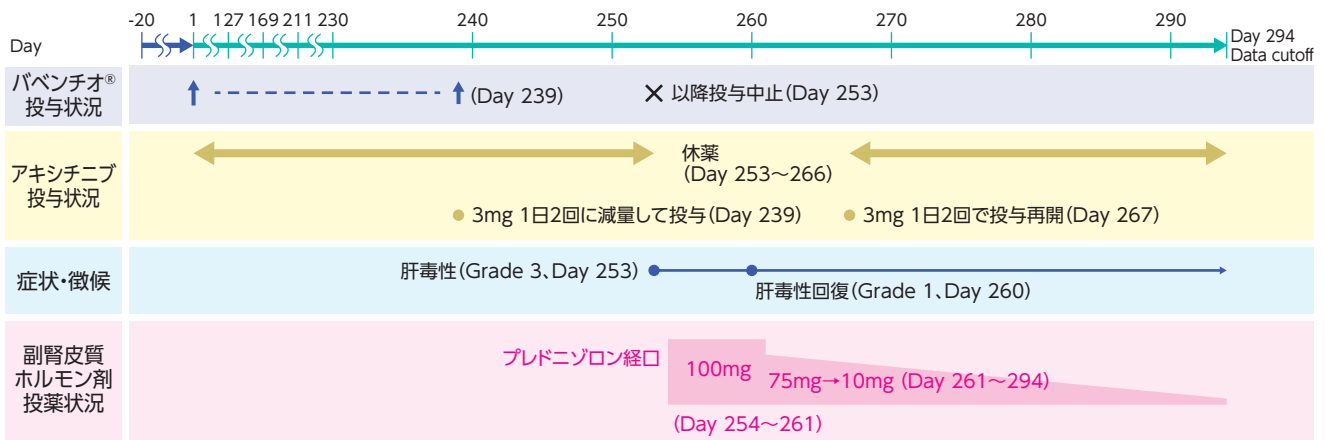
70歳代 男性／肝毒性(Grade 3 治験医判断)

原疾患：腎細胞癌

用法・用量：バベンチオ® 10mg/kg 2週間隔静注投与、アキシチニブ 5mg 1日2回経口投与

合併症/既往歴：喘息、肺気腫、高脂血症、高血圧、胃食道逆流症、変形性脊椎症

前治療歴：外科療法(片腎摘)



*本症例が発現した海外の当該施設での基準値を示しています。

(5)大腸炎、重度の下痢

- 観察を十分に行い、下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合、又はそれらの症状が長引く場合は、担当医に速やかに連絡するよう患者に説明してください。特に、通常時と比べて4回/日以上排便回数の増加がみられる場合は注意してください。
- 異常が認められた場合には、Gradeに応じてバベンチオ®の休薬、投与中止を検討すると共に、必要に応じて消化器病専門医と連携し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください（40ページ「対処法」を参照）。



主な自覚症状⁶⁾

排便回数の増加や腹痛、粘液便又は血便等

診断・検査所見⁶⁾

消化器病専門医との協議の上、中等度以上の下痢を認めた場合には、便培養・便検査（CDトキシン、ノロウイルス抗原）等を実施し、細菌性・ウイルス性腸炎等の鑑別診断を行ってください。腸穿孔、イレウス等の疾患を否定するため、単純X線や腹部CT検査を行ってください。

腸粘膜の生検組織診断による他の炎症性疾患の鑑別のために、3日より長く持続するGrade 2の下痢、粘液便・血液便を伴う下痢の場合は内視鏡検査を考慮してください。

内視鏡検査は、腸穿孔のリスクがあるため全例には推奨されず、その適応については消化器病専門医と協議する必要があります。



発現状況※

●単独療法

対象疾患 試験名	メルケル細胞癌 国際共同第II相試験 (EMR100070-003試験)				固形癌 海外第I相試験 (EMR100070-001試験)		固形癌 国内第I相試験 (EMR100070-002試験)	
	パートA 88例		パートB 29例		1,650例		40例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
大腸炎・下痢 全体	10例 (11.4%)	0	2例 (6.9%)	0	119例 (7.2%)	8例 (0.5%)	2例 (5.0%)	0
下痢	9例 (10.2%)	0	2例 (6.9%)	0	114例 (6.9%)	5例 (0.3%)	1例 (2.5%)	0
大腸炎	0	0	0	0	5例 (0.3%)	3例 (0.2%)	1例 (2.5%)	0
腸炎	1例(1.1%)	0	0	0	1例 (0.1%)	0	0	0
自己免疫性大腸炎	0	0	0	0	1例 (0.1%)	0	0	0
血性下痢	0	0	0	0	1例 (0.1%)	0	0	0

対象疾患 試験名	尿路上皮癌 国際共同第III相試験 (B9991001試験)				尿路上皮癌 国際共同第III相試験 (B9991001試験)：日本人全患者集団			
	パベンチオ®+BSC群 (N=344)		対照：BSC群 (N=345)		パベンチオ®+BSC群 (N=36)		対照：BSC群 (N=37)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
大腸炎・下痢 全体	38例 (11.0%)	2例 (0.6%)	0	0	3例 (8.3%)	0	0	0
下痢	35例 (10.2%)	0	0	0	3例 (8.3%)	0	0	0
大腸炎	5例 (1.5%)	2例 (0.6%)	0	0	1例 (2.8%)	0	0	0

infusion reaction

間質性肺疾患

肺炎

肝不全、
肝機能障害、肝炎

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

●併用療法

対象疾患 試験名	腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)				腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)：日本人全患者集団			
	バベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=434)		対照：スニチニブ群 (N=439)		バベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=33)		対照：スニチニブ群 (N=34)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
大腸炎・下痢 全体	236例 (54.4%)	27例 (6.2%)	196例 (44.6%)	11例 (2.5%)	16例 (48.5%)	3例 (9.1%)	15例 (44.1%)	1例 (2.9%)
下痢	235例 (54.1%)	22例 (5.1%)	196例 (44.6%)	11例 (2.5%)	16例 (48.5%)	3例 (9.1%)	15例 (44.1%)	1例 (2.9%)
大腸炎	6例 (1.4%)	4例 (0.9%)	0	0	0	0	0	0
自己免疫性大腸炎	2例 (0.5%)	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
虚血性大腸炎	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
腸炎	0	0	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	0	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0

※単独療法、併用療法共通

発現状況の集計は、治験実施時の定義に基づき、治験薬投与開始日(1日目)から最終投与30日後あるいは次の抗癌剤治療開始日前日のいずれかのうち、早い時期に発現した副作用(本剤との因果関係が否定できない有害事象)を集計した。

発現時期

●単独療法*1

試験	発現例数/例数	大腸炎、重度の下痢発現時期、中央値(範囲)
メルケル細胞癌 国際共同第II相試験 (EMR100070-003試験)	パートA 全Grade(10/88)	27.5(2-259)
	Grade 3以上(0/88)	
	パートB 全Grade(2/29)	57.5(29-86)
	Grade 3以上(0/29)	
固形癌 海外第I相試験 (EMR100070-001試験)	全Grade(119/1,650)	27(1-362)
	Grade 3以上(8/1,650)	47.5(2-461)
固形癌 国内第I相試験 (EMR100070-002試験)	全Grade(2/40)	6(2-10)
	Grade 3以上(0/40)	
尿路上皮癌 国際共同第III相試験 (B9991001試験)	全Grade(38/344)	54.6(0.7-865.2)
	Grade 3以上(2/344)	416.5(247.8-585.2)

*1：本剤最終投与90日後までに発現した副作用について集計した。0 100 200 300 400 500 600 700 800 900(日)

●併用療法*2

試験	発現例数/例数	大腸炎、重度の下痢発現時期、中央値(範囲)
腎細胞癌 国際共同第III相試験 (B9991003試験)	全Grade(12/434)	166(16-427)
	Grade 3以上(8/434)	296.5(16-427)

*2：事前に規定した定義(90ページ：補足参照)に基づき、免疫関連の有害事象(irAE)を特定し、これら事象における発現時期を評価した。0 100 200 300 400 500 600(日)



対処法

必要に応じて消化器病専門医と連携し、下記を参考に、適切な処置を行ってください。

B9991001試験及びB9991003試験における免疫関連の大腸炎の症状に対するバベンチオ®の投与調節と措置

NCI-CTCAE v4.0 Grade	初期の措置	フォローアップ措置
Grade 1 下痢：ベースラインと比べて4回未満／日の排便回数の増加 大腸炎：症状がない	- バベンチオ®の投与を継続する。 - 対症療法(ロペラミド塩酸塩*1等)を行う。	- 症状悪化がないか慎重に観察する。 - 悪化を認めた場合に直ちに報告するよう患者を指導する。 - 悪化を認めた場合、Grade 2又はGrade 3/4の事象として対応する。
Grade 2 下痢：ベースラインと比べて4～6回／日の排便回数の増加；＜24時間の静脈内輸液を要する；日常生活に支障がない 大腸炎：腹痛；粘液又は血液が便に混じる	- バベンチオ®をGrade 1以下に回復するまで休薬する。 - 対症療法を行う。	- Grade 1に改善した場合、投与を再開する。 5～7日を超えて持続する又は再発した場合、Grade 3/4の事象として対応する。
Grade 3及び4 下痢(Grade 3)：ベースラインと比べて7回以上／日の排便回数の増加；便失禁；≥24時間の静脈内輸液を要する；日常生活に支障あり 大腸炎(Grade 3)：高度の腹痛がある；腸管運動の変化；内科的治療を要する；腹膜刺激症状がある Grade 4：生命を脅かす；緊急処置を要する	- Grade 3の場合、バベンチオ®を休薬する。 - Grade 4又はGrade 3が再発した場合、バベンチオ®の投与を中止する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 下部消化管の内視鏡検査の実施を考慮する。	- 改善した場合、副腎皮質ホルモン剤の投与をGrade 1に改善するまで継続し、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量する。 - 悪化、3～5日を超えて持続又は改善後に再発を認めた場合、5mg/kgのインフリキシマブ*2を追加する(禁忌でない場合)。 - 注)穿孔又は敗血症に対してインフリキシマブを投与しない。

上記各薬剤の詳細については各添付文書を参照ください。

*1：ロペラミド塩酸塩等の止痢薬の投与により、適切な治療開始が遅れ、重症化することがあるため止痢薬の投与には注意が必要です。

*2：バベンチオ®投与後に発現した免疫関連の大腸炎、下痢に対しての免疫抑制剤(インフリキシマブ)の有効性は確立されておらず、保険適応外です。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象としたB9991003試験でのアキシチニブの投与調節は、Grade 2～4の免疫関連の大腸炎に対しては症状がGrade 1以下に回復するまで休薬し、Grade 2の免疫関連の大腸炎に対しては同一用量で投与を再開し、Grade 3及び4の免疫関連の大腸炎に対しては1レベル減量して投与を再開しました。



ケースレポート

B9991003試験において、本剤との因果関係が否定できない大腸炎を発現した症例の経過をご紹介します。

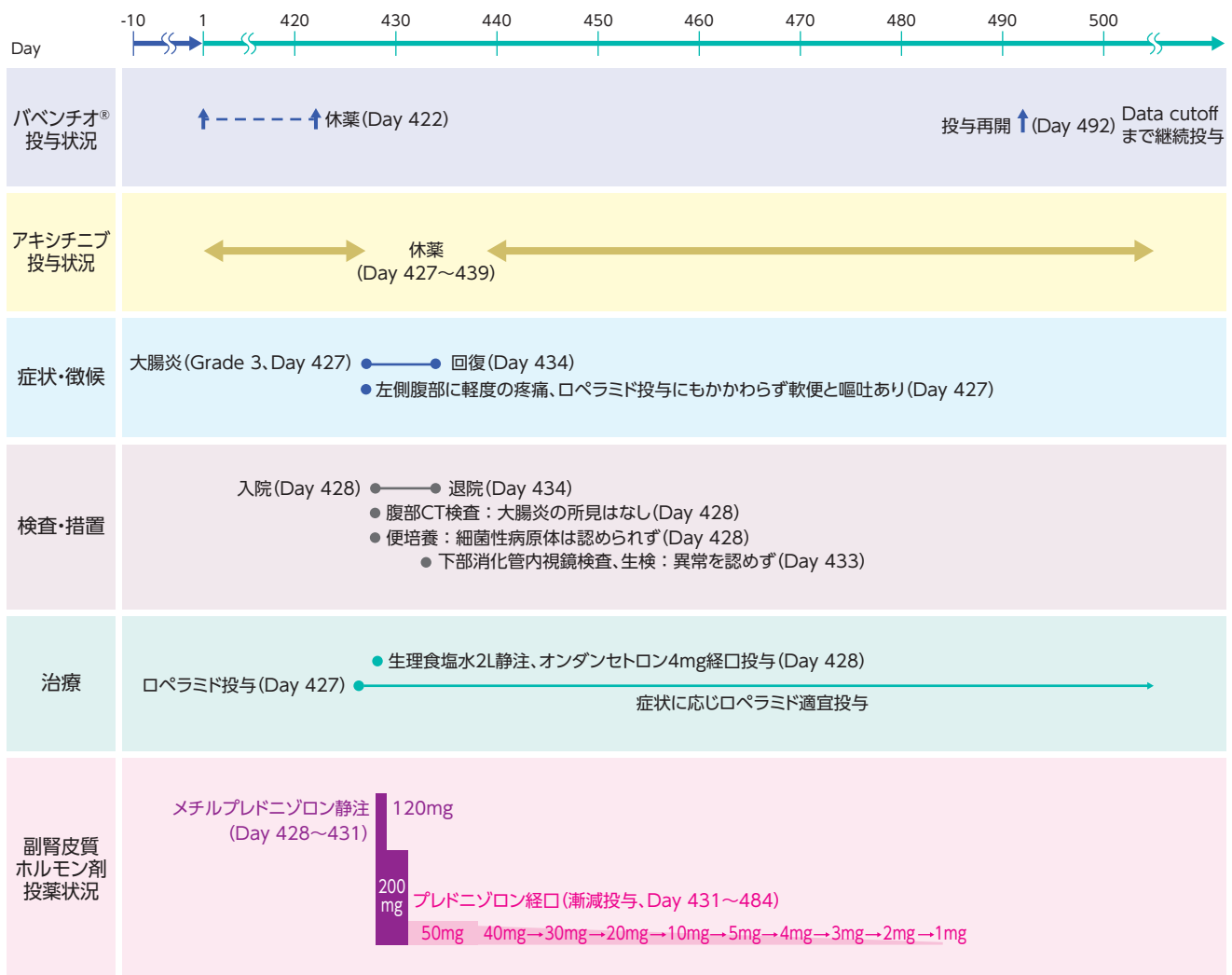
50歳代 男性／大腸炎(Grade 3)

原疾患：腎細胞癌

用法・用量：バベンチオ® 10mg/kg 2週間隔静注投与、アキシチニブ 5mg 1日2回経口投与

合併症/既往歴：高脂血症、抗リン脂質抗体陽性、高血圧

前治療歴：外科療法(片腎摘)



(6)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)甲状腺機能障害

- 甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎等があらわれることがあります。
- 甲状腺機能障害の諸症状に注意し、定期的なTSH、遊離T3、遊離T4等の測定を行ってください。
- 異常が認められた場合には、Gradeに応じてバベンチオ®の休薬を検討すると共に、必要に応じて内分泌代謝科専門医と連携し、適切な処置を行ってください(46ページ「対処法」を参照)。
- 副腎皮質機能不全、脳下垂体機能不全による二次的な甲状腺機能障害の場合、甲状腺ホルモン補充療法により、副腎クリーゼがあらわれることがあるので、副腎皮質機能不全の改善(副腎皮質ホルモンの補充)を十分にはかってから適切な処置を行ってください。



主な自覚症状^{6,10,11)}

甲状腺機能亢進症(甲状腺中毒症): 血中甲状腺ホルモン濃度の上昇による甲状腺ホルモン作用の過剰な出現。

びまん性甲状腺腫大、動悸、発汗、発熱、下痢、振戦、体重減少、倦怠感等

甲状腺機能低下症: 倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加等

診断・検査所見^{10,12)}

甲状腺機能亢進症(甲状腺中毒症)

臨床検査: TSH低値、遊離T3高値、遊離T4高値が認められます。

甲状腺受容体(TRAAb)増加を示すことはまれです。

甲状腺の破壊のため血清サイログロブリン(Tg)の上昇を認めることも多くあります。

甲状腺超音波検査: びまん性甲状腺腫大、内部血流の低下、実質低信号の出現が認められます。

甲状腺シンチグラフィー: 甲状腺摂取率低下が認められます。

甲状腺機能低下症

臨床検査: TSH高値、遊離T3低値、遊離T4低値が認められます。

甲状腺超音波検査: びまん性甲状腺腫大、内部血流低下、実質低信号、萎縮が認められます。

甲状腺シンチグラフィー: 甲状腺摂取率の低下が認められます。

甲状腺機能低下症は、甲状腺の疾患に起因する原発性と視床下部又は下垂体に起因する二次性に分類されます。

免疫チェックポイント阻害薬による甲状腺機能障害では抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(TPOAb)あるいは抗サイログロブリン抗体(TgAb)陽性を示す場合があります。また、免疫チェックポイント阻害薬投与前にTPOAbあるいはTgAbが陽性の場合陰性の場合に比べ甲状腺機能障害の発症率が高いという報告もあります^{6,12)}。



発現状況※

●単独療法

対象疾患 試験名	メルケル細胞癌 国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003試験)				固形癌 海外第Ⅰ相試験 (EMR100070-001試験)		固形癌 国内第Ⅰ相試験 (EMR100070-002試験)	
	パートA 88例		パートB 29例		1,650例		40例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
甲状腺機能障害 全体	5例 (5.7%)	1例 (1.1%)	0	0	98例 (5.9%)	2例 (0.1%)	3例 (7.5%)	0
甲状腺機能低下症	4例 (4.5%)	1例 (1.1%)	0	0	83例 (5.0%)	2例 (0.1%)	1例 (2.5%)	0
甲状腺機能亢進症	2例 (2.3%)	0	0	0	13例 (0.8%)	0	3例 (7.5%)	0
自己免疫性 甲状腺機能低下症	0	0	0	0	2例 (0.1%)	0	0	0
自己免疫性 甲状腺炎	0	0	0	0	2例 (0.1%)	0	0	0
甲状腺炎	0	0	0	0	2例 (0.1%)	0	0	0
急性甲状腺炎	0	0	0	0	1例 (0.1%)	0	0	0

対象疾患 試験名	尿路上皮癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001試験)				尿路上皮癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001試験)：日本人全患者集団			
	パベンチオ®+BSC群 (N=344)		対照：BSC群 (N=345)		パベンチオ®+BSC群 (N=36)		対照：BSC群 (N=37)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
甲状腺機能障害 全体	53例 (15.4%)	1例 (0.3%)	0	0	7例 (19.4%)	0	0	0
甲状腺機能低下症	36例 (10.5%)	1例 (0.3%)	0	0	6例 (16.7%)	0	0	0
血中甲状腺刺激 ホルモン増加	4例 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	21例 (6.1%)	0	0	0	4例 (11.1%)	0	0	0
甲状腺炎	1例 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
自己免疫性 甲状腺炎	3例 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激 ホルモン減少	2例 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺 機能低下症	1例 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

infusion reaction

間質性肺疾患

肺炎

肝不全、
肝機能障害、
肝炎

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

●併用療法

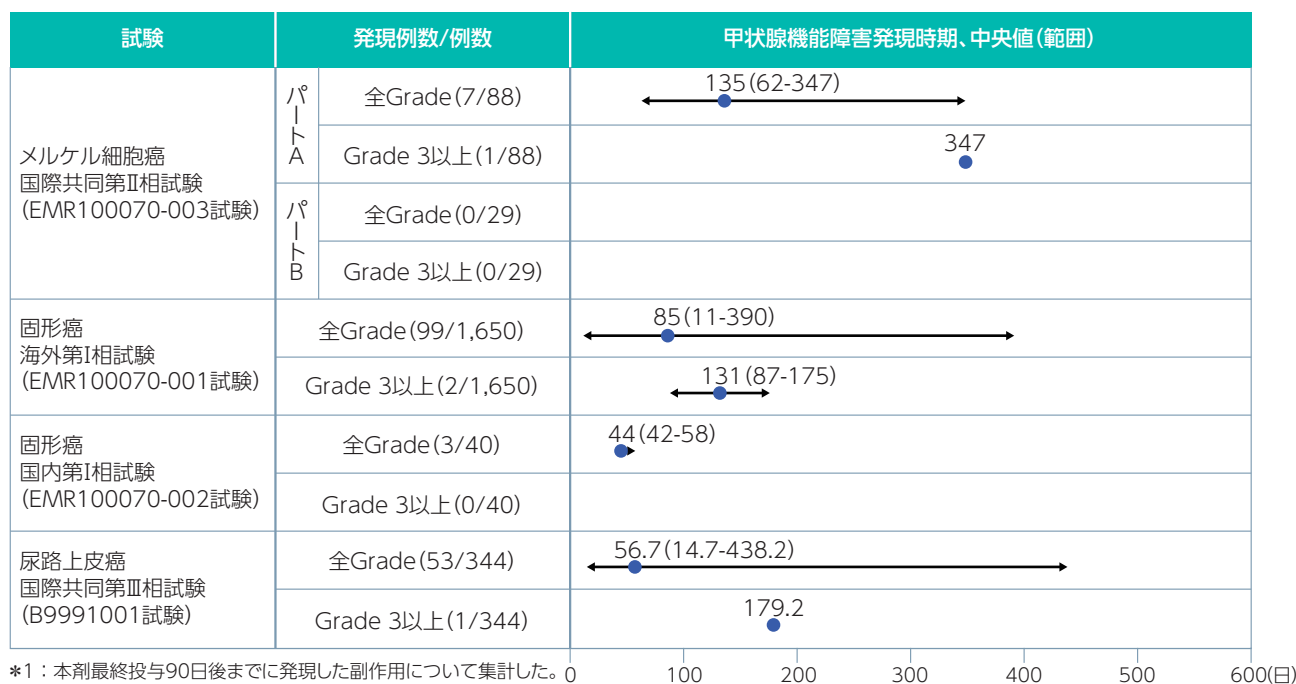
対象疾患 試験名	腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)				腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)：日本人全患者集団			
	バベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=434)		対照：スニチニブ群 (N=439)		バベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=33)		対照：スニチニブ群 (N=34)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
甲状腺機能障害 全体	141例 (32.5%)	4例 (0.9%)	76例 (17.3%)	2例 (0.5%)	20例 (60.6%)	2例 (6.1%)	9例 (26.5%)	0
甲状腺機能低下症	105例 (24.2%)	1例 (0.2%)	59例 (13.4%)	1例 (0.2%)	18例 (54.5%)	0	8例 (23.5%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン 増加	25例 (5.8%)	0	14例 (3.2%)	1例 (0.2%)	1例 (3.0%)	0	1例 (2.9%)	0
甲状腺機能亢進症	23例 (5.3%)	3例 (0.7%)	6例 (1.4%)	0	4例 (12.1%)	2例 (6.1%)	0	0
甲状腺炎	8例 (1.8%)	0	0	0	2例 (6.1%)	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	3例 (0.7%)	0	0	0	1例 (3.0%)	0	0	0
サイロキシン増加	1例 (0.2%)	0	2例 (0.5%)	0	0	0	0	0
甲状腺障害	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン 減少	0	0	3例 (0.7%)	0	0	0	0	0
原発性甲状腺機能低下症	0	0	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0

※単独療法、併用療法共通

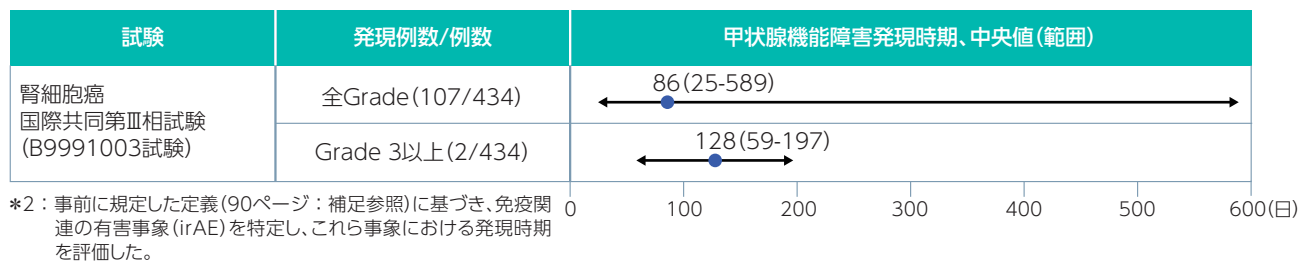
発現状況の集計は、治験実施時の定義に基づき、治験薬投与開始日(1日目)から最終投与30日後あるいは次の抗癌剤治療開始日前日のいずれかのうち、早い時期に発現した副作用(本剤との因果関係が否定できない有害事象)を集計した。

発現時期

●単独療法*1



●併用療法*2





対処法

必要に応じて内分泌代謝科専門医と連携し、下記を参考に、甲状腺ホルモン補充療法等の適切な処置を行ってください。特に、副腎機能不全や下垂体機能障害が同時に認められる場合は、内分泌代謝科専門医と連携し、適切な処置[副腎皮質ホルモン(ヒドロコルチゾン等)の補充を先行]を行ってください。

B9991001試験及びB9991003試験における免疫関連の甲状腺機能障害の症状に対するバベンチオ®の投与調節と措置

NCI-CTCAE v4.0 Grade	初期の措置	フォローアップ措置
Grade 1又は2の 甲状腺機能障害 甲状腺機能亢進症 Grade 1 症状がない；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない Grade 2 症状がある；甲状腺抑制治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限 甲状腺機能低下症 Grade 1 症状がない；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない Grade 2 症状がある；甲状腺ホルモンの補充療法を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	- バベンチオ®の投与を継続する。 - 必要な場合、<u>内分泌代謝科専門医</u>の意見を求める。 - 必要に応じて、甲状腺ホルモン補充療法(甲状腺機能低下症)、抗甲状腺薬(甲状腺機能亢進症)の投与を開始する。 - 二次性内分泌障害(下垂体機能低下症／下垂体炎)の可能性を排除する。	必要に応じて、ホルモン補充／抑制及び内分泌機能のモニタリングを継続する。

Grade 3又は4の 甲状腺機能障害	• バベンチオ®をGrade 1以下に回復するまで休薬する。 • 入院を考慮する。 • 内分泌代謝科専門医の意見を求める。 • 必要に応じて、甲状腺ホルモン補充療法(甲状腺機能低下症)、抗甲状腺薬(甲状腺機能亢進症)の投与を開始する。 • 二次性内分泌障害(下垂体機能低下症／下垂体炎)の可能性を排除する。	• 症状の改善又は臨床検査値のGrade 1への改善を認めた場合(ホルモン補充／抑制の有無にかかわらず)、バベンチオ®の投与を再開する。 • 必要に応じて、ホルモン補充／抑制及び内分泌機能のモニタリングを継続する。
甲状腺機能亢進症 Grade 3 高度の症状がある：身の回りの日常生活動作の制限；入院を要する Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する 甲状腺機能低下症 Grade 3 高度の症状がある：身の回りの日常生活動作の制限；入院を要する Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する		

上記各薬剤の詳細については各添付文書を参照ください。

甲状腺機能低下症に対する甲状腺ホルモン(レボチロキシンナトリウム)補充療法開始前には、副腎機能低下(視床下部又は下垂体機能低下に伴う二次性甲状腺機能低下症、原発性副腎皮質機能低下症の合併)を有しているかどうかを診断するために血中ACTH及びコルチゾールを測定します。副腎機能低下が存在する場合には、副腎クリーゼを引き起こさないために副腎皮質ホルモンの補充(ヒドロコルチゾン等の投与)を先に行い、5～7日後から甲状腺ホルモン補充療法を開始します。なお、遊離T3の低下を認める症例の中には、悪性腫瘍の末期や重症感染症の際に認められる低T3症候群の場合があり注意が必要です^{6,12)}。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象としたB9991003試験でのアキシチニブの投与調節は、Grade 2～4の甲状腺機能障害の症状に対してはGrade 1に回復するまで休薬し、Grade 2の甲状腺機能障害の症状に対しては同一用量で投与を再開し、Grade 3又は4の甲状腺機能障害の症状に対しては1レベル減量して投与を再開しました。

2)副腎機能障害

- 副腎機能不全等があらわれることがあります。
- 副腎機能障害の諸症状に注意し、必要に応じてACTH、血中コルチゾール等の臨床検査、画像検査等を行ってください。
- 異常が認められた場合には、Gradeに応じてバベンチオ®の休薬、投与中止を検討すると共に、内分泌代謝科専門医と連携し、副腎皮質ホルモン補充療法等の適切な処置を行ってください(51ページ「対処法」を参照)。また必要に応じて画像検査等の実施も考慮してください。



主な自覚症状^{6,13)}

易疲労感、食欲低下、脱力感、無気力、体重減少、消化器症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛)等

診断・検査所見^{6,13)}

低ナトリウム血症、低血糖、好酸球上昇等を認めた場合、副腎機能障害が疑われます。内分泌代謝科専門医と連携し適切な治療を行うことが推奨されています。また、確定診断のためには迅速ACTH負荷試験やインスリン低血糖試験等が有用です。



発現状況※

●単独療法

対象疾患 試験名	メルケル細胞癌 国際共同第II相試験 (EMR100070-003試験)				固形癌 海外第I相試験 (EMR100070-001試験)		固形癌 国内第I相試験 (EMR100070-002試験)	
	パートA 88例		パートB 29例		1,650例		40例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
副腎機能障害 全体	0	0	0	0	10例 (0.6%)	3例 (0.2%)	0	0
副腎機能不全	0	0	0	0	10例 (0.6%)	3例 (0.2%)	0	0

対象疾患 試験名	尿路上皮癌 国際共同第III相試験 (B9991001試験)				尿路上皮癌 国際共同第III相試験 (B9991001試験)：日本人全患者集団			
	パベンチオ®+BSC群 (N=344)		対照：BSC群 (N=345)		パベンチオ®+BSC群 (N=36)		対照：BSC群 (N=37)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
副腎機能障害 全体	4例 (1.2%)	0	0	0	1例 (2.8%)	0	0	0
副腎機能不全	4例 (1.2%)	0	0	0	1例 (2.8%)	0	0	0

●併用療法

対象疾患 試験名	腎細胞癌 国際共同第III相試験 (B9991003試験)				腎細胞癌 国際共同第III相試験 (B9991003試験)：日本人全患者集団			
	パベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=434)		対照：スニチニブ群 (N=439)		パベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=33)		対照：スニチニブ群 (N=34)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
副腎機能障害 全体	9例 (2.1%)	4例 (0.9%)	1例 (0.2%)	0	1例 (3.0%)	1例 (3.0%)	0	0
副腎機能不全	9例 (2.1%)	4例 (0.9%)	1例 (0.2%)	0	1例 (3.0%)	1例 (3.0%)	0	0

※単独療法、併用療法共通

発現状況の集計は、試験実施時の定義に基づき、試験薬投与開始日(1日目)から最終投与30日後あるいは次の抗癌剤治療開始日前日のいずれかのうち、早い時期に発現した副作用(本剤との因果関係が否定できない有害事象)を集計した。

infusion reaction

間質性肺疾患

肺炎

肝不全、
肝機能障害、
肝炎

大腸炎、
重度の下痢

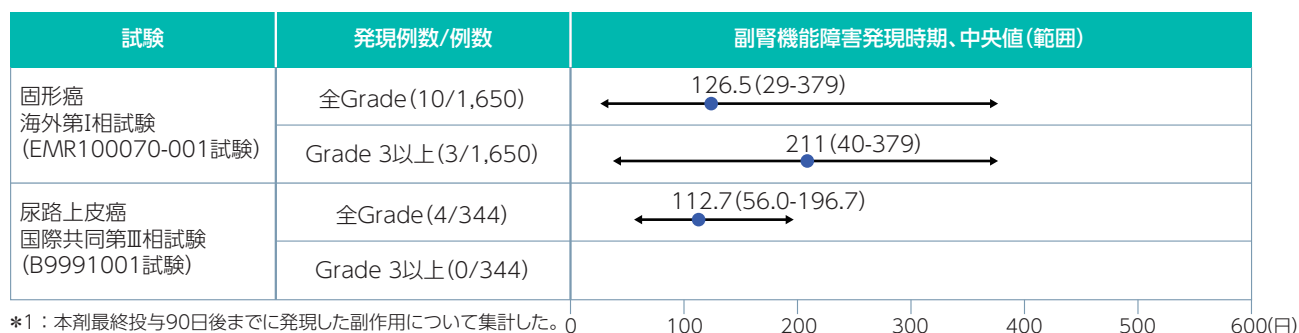
甲状腺機能障害

副腎機能障害

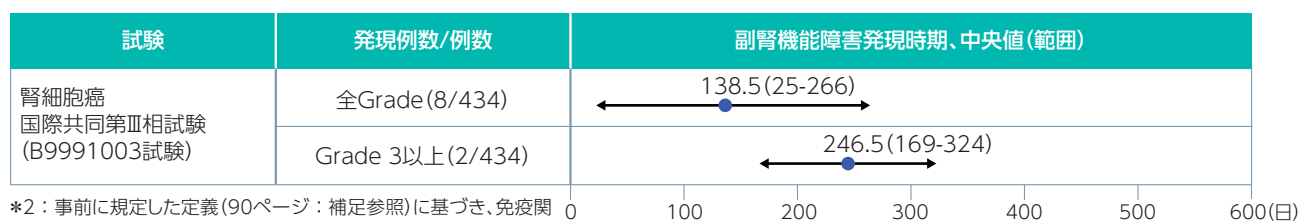
下垂体機能障害

発現時期

●単独療法*1



●併用療法*2





対処法

必要に応じて内分泌代謝科専門医と連携し、下記を参考に、副腎皮質ホルモン補充療法(ヒドロコルチゾン等の投与)等の適切な処置を行ってください。

B9991001試験及びB9991003試験における免疫関連の副腎機能障害の症状に対する パベンチオ®の投与調節と措置

NCI-CTCAE v4.0 Grade	初期の措置	フォローアップ措置
Grade 1又は2の 副腎機能障害 Grade 1 症状がない；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない Grade 2 中等度の症状がある；内科的治療を要する	- パベンチオ®の投与を継続する。 - 必要な場合、<u>内分泌代謝科専門医</u>の意見を求める。 - 必要に応じて、副腎皮質ホルモン補充療法(ヒドロコルチゾン等の投与)を開始する。 - 二次性内分泌障害(下垂体機能低下症／下垂体炎)の可能性を排除する。	必要に応じて、ホルモン補充／抑制及び内分泌機能のモニタリングを継続する。
Grade 3又は4の 副腎機能障害 Grade 3 高度の症状がある；入院を要する Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する	- パベンチオ®の投与をGrade 1以下に回復するまで休業する。 - 入院を考慮する。 - 内分泌代謝科専門医の意見を求める。 - 必要に応じて、副腎皮質ホルモン補充療法(ヒドロコルチゾン等の投与)を開始する。 - 二次性内分泌障害(下垂体機能低下症／下垂体炎)の可能性を排除する。	- 症状の改善又は臨床検査値のGrade 1への改善を認めた場合(ホルモン補充／抑制の有無にかかわらず)、パベンチオ®の投与を再開する。 - 必要に応じて、ホルモン補充／抑制及び内分泌機能のモニタリングを継続する。

上記各薬剤の詳細については各添付文書を参照ください。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象としたB9991003試験でのアキシチニブの投与調節は、Grade 2～4の副腎機能障害の症状に対してはGrade 1以下に回復するまで休業し、Grade 2の副腎機能障害の症状に対しては同一用量で投与を再開し、Grade 3又は4の副腎機能障害の症状に対しては1レベル減量して投与を再開しました。

infusion reaction

間質性肺疾患

肺炎

肝不全、
肝機能障害、
肝炎

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

3)下垂体機能障害

- 食欲低下、倦怠感、下垂体の腫脹による視力や視野の障害、頭痛があらわれることがあります。
- 本症を疑った場合には、血中コルチゾールやACTH、TSH等の血液検査、下垂体MRI検査等を速やかに実施してください。
- 異常が認められた場合には、Gradeに応じてバベンチオ®の休薬を検討すると共に、内分泌代謝科専門医と連携し、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ってください（53ページ「対処法」を参照）。



主な自覚症状^{6,14)}

食欲低下、倦怠感、頭痛、視野障害、乳汁分泌、疲労感、無月経、頻尿、多飲、口渇等

診断・検査所見^{6,14)}

下垂体機能障害が疑われた場合は、血中コルチゾールやACTH、TSH、遊離T4、GH、IGF-1、プロラクチン、LH、FSH、テストステロン、エストロゲン等の血液検査、下垂体MRI検査等を考慮してください。



発現状況

●単独療法

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)では、本剤との因果関係が否定できない下垂体機能障害は認められませんでした。固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験(EMR100070-001試験)では、0.1%(1/1,650例)に認められましたが、Grade 3以上の事象は認められませんでした。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)では、本剤との因果関係が否定できない下垂体機能障害は認められませんでした。

●併用療法

腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)では、バベンチオ®とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない下垂体機能障害が0.5%(2/434例)に認められ、Grade 3以上の事象は0.2%(1/434例)に認められました。

発現時期

●単独療法

固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験(EMR100070-001試験)で認められた1例の発現時期は、初回投与から492日目でした。

●併用療法*

腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)で認められた1例の発現時期は、初回投与から169日目でした。

*事前に規定した定義(90ページ：補足参照)に基づき、免疫関連の有害事象(irAE)を特定し、これら事象における発現時期を評価した。



対処法

内分泌代謝科専門医と連携し、下記を参考に、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ってください。

B9991001試験及びB9991003試験における免疫関連の下垂体機能不全の症状に対する パベンチオ®の投与調節と措置

事象／NCI-CTCAE v4.0 Grade	初期の措置	フォローアップ措置
下垂体機能低下症／ 下垂体炎 (二次性内分泌障害)	- 二次性の甲状腺機能不全又は副腎機能不全が確定した場合 (TSH低値を伴う正常値以下の遊離T4又はACTH低値を伴う血清コルチゾール低値)： - 適用がある場合、内分泌代謝科専門医に各種ホルモン測定について意見を求める。 - 必要に応じて、ホルモン補充／抑制療法を行う。 - 適用がある場合、下垂体MRI及び視野検査を行う。 - 下垂体炎が確定した場合： - 軽度の症状で、MRIの結果が正常の場合、パベンチオ®の投与を継続する。1ヵ月以内に再度MRIを実施する。 - 中等度、重度又は生命を脅かす症状、又はMRIの結果が異常の場合、パベンチオ®を休薬する。入院を考慮する。プレドニゾン1～2mg/kg/日又は同等の副腎皮質ホルモン剤の投与を開始し、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。	- 症状の改善又はホルモン検査値のGrade 1への改善を認めた場合 (ホルモン補充／抑制の有無にかかわらず)、パベンチオ®の投与を再開する。 - MRIでの異常所見を伴う下垂体炎については、MRI/CTにより下垂体の縮小が認められた場合のみ、パベンチオ®の投与を再開する。 - 必要に応じて、ホルモン補充／抑制療法を継続する。

上記各薬剤の詳細については各添付文書を参照ください。

薬理量の副腎皮質ホルモン剤の投与は免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体機能低下症の予後改善効果に対するエビデンスがないためガイドラインで推奨されていませんが、下垂体の腫大が著明で圧迫症状 (視力や視野の障害、頭痛) を早期に改善する必要がある場合は検討してください。

ホルモン補充に際して、甲状腺・副腎機能がともに障害されている場合に甲状腺ホルモンの補充のみを行うとヒドロコルチゾンの代謝回転を亢進させ、副腎機能不全症が悪化 (副腎クリーゼ) するため、副腎皮質ホルモン補充療法 (ヒドロコルチゾン等の投与) を5～7日先行投与します^{6,12)}。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象としたB9991003試験でのアキシチニブの投与調節は、Grade 2～4の下垂体機能不全の症状に対してはGrade 1以下に回復するまで休薬し、Grade 2の下垂体機能不全の症状に対しては同一用量で投与を再開し、Grade 3又は4の下垂体機能不全の症状に対しては1レベル減量して投与を再開しました。

infusion reaction

間質性肺疾患

肺炎

肝機能不全、
肝機能障害、肝炎

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

(7)1型糖尿病

- バベンチオ®により劇症1型糖尿病があらわれ、死亡に至った症例も報告されています。
- 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ります。
- 本剤の投与開始前、及び投与開始後来院日毎に必ず血糖値を測定し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿等)の有無を確認してください。高血糖症状を認めるか検査に異常値(空腹時126mg/dl以上、あるいは随時200mg/dl以上)を認めた場合は、直ちに糖尿病専門医や内分泌専門医に相談してください。
- 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の投与等の適切な処置を行ってください(57ページ「対処法」を参照)。
- 劇症1型糖尿病の場合、数日の経過で急激に悪化する場合があります、重篤なケトアシドーシスに陥り、致命的となる可能性がありますので、発症後直ちに治療を開始してください。



主な自覚症状^{6,15)}

1型糖尿病：口渇、多飲、多尿、体重減少、倦怠感等

糖尿病性ケトアシドーシス：脱水、意識障害、体重減少、アセトン臭、消化器症状(腹痛、悪心、嘔吐)、過呼吸(Kussmaul呼吸)、全身倦怠感等

診断・検査所見^{6,15)}

診断には、血糖値、HbA1c、血清・尿中Cペプチド、尿糖、また、ケトosis・ケトアシドーシスの検査のために尿ケトン体、静脈血ケトン体、動脈血液ガス等の測定を行います。

1型糖尿病：来院日ごとに高血糖症状の有無を確認し、血糖値を測定してください。高血糖症状又は高血糖(空腹時血糖値126mg/dL以上又は随時血糖値200mg/dL以上)を認めた場合にはGradeを問わず、1型糖尿病発症の可能性があり、糖尿病専門医、内分泌代謝科専門医と連携してください。HbA1cは必ずしも高値ではなく、発症早期の場合、HbA1cの上昇が軽度となる場合があります。また、血清・尿中Cペプチドの低下、アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1等膵外分泌酵素上昇を認める場合もあります。高血糖症状発現後1週間前後以内にケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る劇症1型糖尿病があるため、注意してください。

糖尿病性ケトアシドーシスでは、上記の臨床症状のほか、高血糖($\geq 300\text{mg/dL}$)、高ケトン血症、 HCO_3^- の低下(8mEq/L 以下)、アシドーシス($\text{pH}7.3$ 以下)等が認められます。

劇症1型糖尿病診断基準¹⁵⁾

下記1～3のすべての項目を満たすものを劇症1型糖尿病と診断する。

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る。(初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める)
2. 初診時の(随時)血糖値 $\geq 288\text{mg/dL}$ 、かつHbA1c $< 8.7\%$ *。
*劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。
3. 発症時の尿中Cペプチド $< 10\mu\text{g/日}$ 又は空腹時血中Cペプチド $< 0.3\text{ng/mL}$ 、かつグルカゴン負荷後(または食後2時間)血中Cペプチド $< 0.5\text{ng/mL}$ である。

〈参考所見²⁷⁾〉

- A) 原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である。
- B) ケトosisと診断されるまで原則として1週間以内であるが、1～2週間の症例も存在する。
- C) 約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素(アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1など)が上昇している。
- D) 約70%の症例で前駆症状として上気道炎症状(発熱、咽頭痛など)、消化器症状(上腹部痛、悪心・嘔吐など)を認める。
- E) 妊娠に関連して発症することがある。
- F) HLA *DRB1*04:05-DQB1*04:01*との関連が明らかにされている。



発現状況※

●単独療法

対象疾患 試験名	メルケル細胞癌 国際共同第II相試験 (EMR100070-003試験)				固形癌 海外第I相試験 (EMR100070-001試験)		固形癌 国内第I相試験 (EMR100070-002試験)	
	パートA 88例		パートB 29例		1,650例		40例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
1型糖尿病 全体	1例 (1.1%)	0	0	0	6例 (0.4%)	3例 (0.2%)	0	0
高血糖	0	0	0	0	5例 (0.3%)	2例 (0.1%)	0	0
糖尿病	0	0	0	0	1例 (0.1%)	1例 (0.1%)	0	0
1型糖尿病	1例 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0

上記以外の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な糖尿病性ケトアシドーシスが1例に認められました。

対象疾患 試験名	尿路上皮癌 国際共同第III相試験 (B9991001試験)				尿路上皮癌 国際共同第III相試験 (B9991001試験)：日本人全患者集団			
	パベンチオ®+BSC群 (N=344)		対照：BSC群 (N=345)		パベンチオ®+BSC群 (N=36)		対照：BSC群 (N=37)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
1型糖尿病 全体	4例 (1.2%)	1例 (0.3)	0	0	0	0	0	0
高血糖	4例 (1.2%)	1例 (0.3)	0	0	0	0	0	0

●併用療法

対象疾患 試験名	腎細胞癌 国際共同第III相試験 (B9991003試験)				腎細胞癌 国際共同第III相試験 (B9991003試験)：日本人全患者集団			
	パベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=434)		対照：スニチニブ群 (N=439)		パベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=33)		対照：スニチニブ群 (N=34)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
1型糖尿病 全体	9例 (2.1%)	3例 (0.7%)	3例 (0.7%)	1例 (0.2%)	0	0	0	0
高血糖	7例 (1.6%)	3例 (0.7%)	3例 (0.7%)	1例 (0.2%)	0	0	0	0
1型糖尿病	2例 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0

※単独療法、併用療法共通

発現状況の集計は、治験実施時の定義に基づき、治験薬投与開始日(1日目)から最終投与と30日後あるいは次の抗癌剤治療開始日前日のいずれかのうち、早い時期に発現した副作用(本剤との因果関係が否定できない有害事象)を集計した。

1
型
糖
尿
病

心
筋
炎

神
経
障
害

腎
障
害

筋
炎、
横
紋
筋
融
解
症

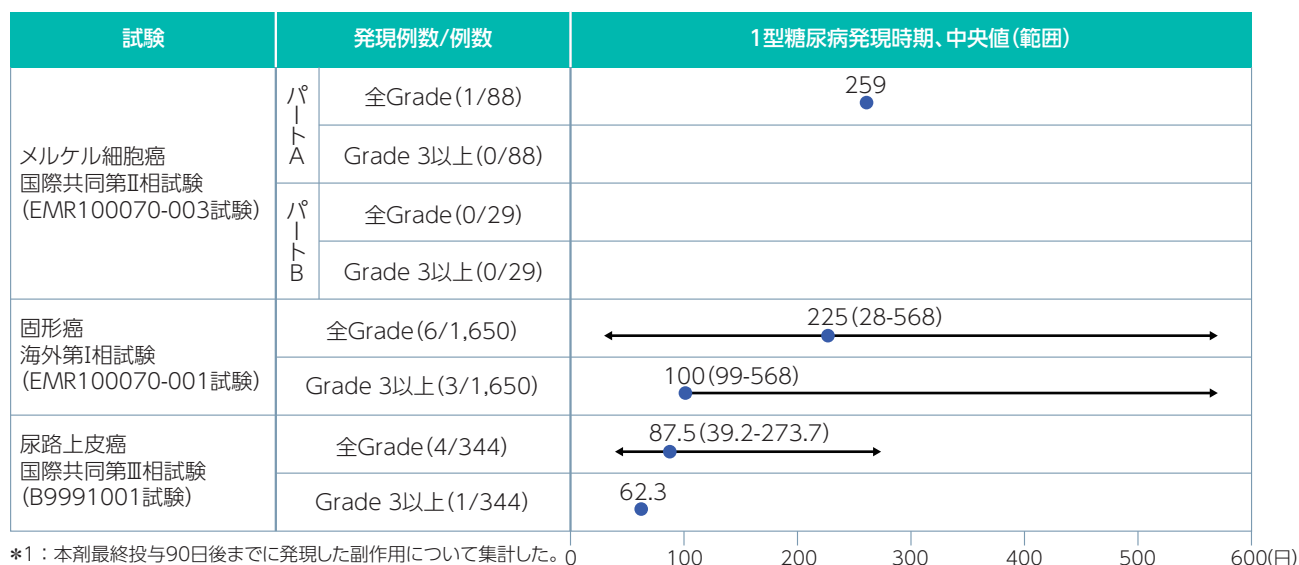
重
症
筋
無
力
症

脳
炎

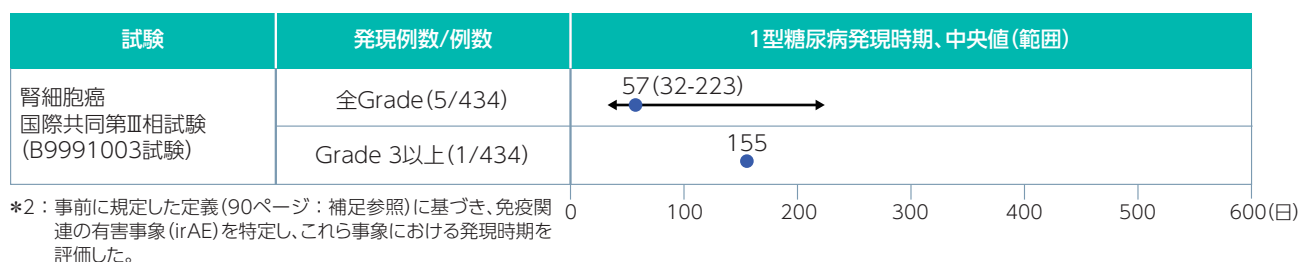
免
疫
性
血
小
板
減
少
症

発現時期

●単独療法*1



●併用療法*2





対処法

糖尿病専門医、内分泌代謝科専門医と連携し、下記を参考にインスリンの投与等の適切な処置を行ってください。

B9991001試験及びB9991003試験における免疫関連の1型糖尿病の症状に対する バベンチオ®の投与調節と措置

NCI-CTCAE v4.0 Grade	初期の措置	フォローアップ措置
Grade 1又は2	- バベンチオ®の投与を継続する。 - 必要な場合、糖尿病・内分泌代謝科専門医の意見を求める。 - 必要に応じて、インスリンの投与を開始する。	必要に応じて、ホルモン補充／抑制及び内分泌機能のモニタリングを継続する。
Grade 3又は4	- バベンチオ®の投与を休業する。 - 入院を考慮する。 - 糖尿病・内分泌代謝科専門医の意見を求める。 - 必要に応じて、インスリンの投与を開始する。	- 症状の改善又は臨床検査値のGrade 1への改善を認めた場合(ホルモン補充／抑制の有無にかかわらず)、バベンチオ®の投与を再開する。 - 必要に応じて、ホルモン補充／抑制及び内分泌機能のモニタリングを継続する。

上記各薬剤の詳細については各添付文書を参照ください。

Grade 3以上、特にケトーシス、ケトアシドーシス合併例では、生理食塩水の輸液及び速効型インスリン少量持続静脈内投与、電解質管理等を行います。ケトーシス、ケトアシドーシス改善後は皮下注射による強化インスリン療法に移行します。

過度の免疫反応による副作用が疑われる場合に投与される副腎皮質ホルモン剤は、血糖値を著しく上昇させる危険があるため1型糖尿病・劇症1型糖尿病重症化予防に対しては推奨されていません。また、他の副作用抑制のために副腎皮質ホルモン剤を投与する場合は、血糖値をさらに著しく上昇させる危険があるため、最大限の注意を払ってください^{6,15)}。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象としたB9991003試験でのアキシチニブの投与調節は、Grade 2～4の1型糖尿病の症状に対しては症状がGrade 1以下に改善するまで休業し、Grade 2の1型糖尿病の症状に対しては同一用量で投与を再開し、Grade 3又は4の1型糖尿病の症状に対しては1レベル減量して投与を再開しました。

1
型
糖
尿
病

心
筋
炎

神
経
障
害

腎
障
害

筋
炎、
横
紋
筋
融
解
症

重
症
筋
無
力
症

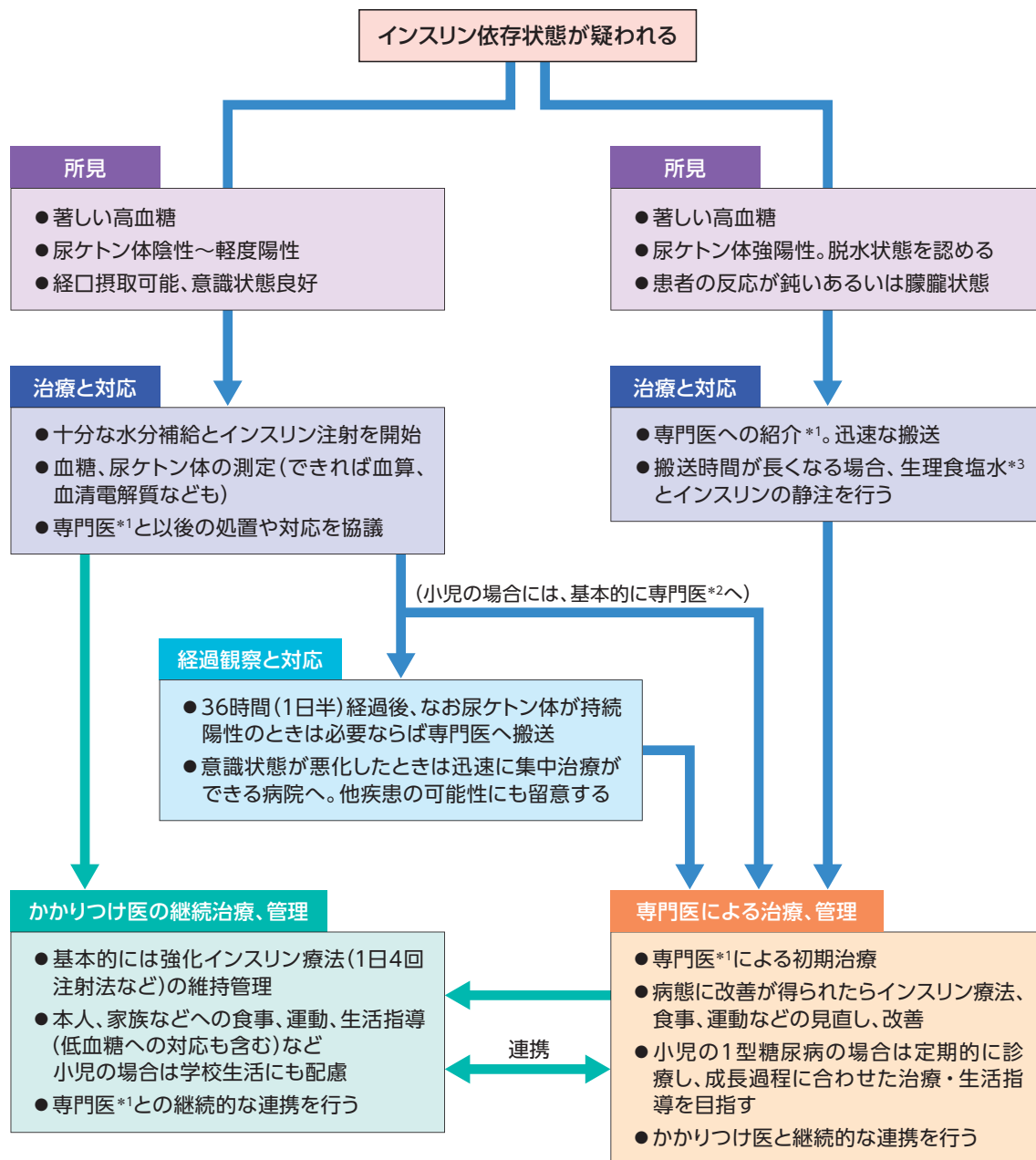
脳
炎

免
疫
性
血
小
板
減
少
症

[参考]

インスリン依存状態の治療

- ・1型糖尿病の継続治療は専門医*1との継続的な病診連携が望まれる。
- ・小児の1型糖尿病の治療は、小児糖尿病の専門医*2により行われることが望ましい。



*1：糖尿病専門医及び認定教育施設は日本糖尿病学会のホームページ(<http://www.jds.or.jp/>)上で都道府県別に検索できる。地域ごとの情報については地域医師会や糖尿病専門外来をもつ病院などに問い合わせるとよい。

*2：日本小児内分泌学会ホームページ(<http://jspe.umin.jp/>)を参照。

*3：生理食塩水1～2Lの点滴をし、尿量を少なくとも1L/日に維持する。高齢者については、心予備能などに注意しつつ行う。



ケースレポート

市販後に報告された、本剤との因果関係が否定できない劇症1型糖尿病を発現した症例の経過をご紹介します。
なお、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6例報告され
(2024年10月31日時点)、死亡に至った症例が1例認められました。

60歳代 女性/劇症1型糖尿病(Grade 3)

原疾患：腎細胞癌

用法・用量：バベンチオ® 10mg/kg 2週間隔静注投与、アキシチニブ8mg/日

合併症/既往歴：高血圧、高脂血症(糖尿病の既往なし)

前治療歴：外科療法(片腎摘、左肺部分切除)

Day	経過
1	本剤及びアキシチニブ投与開始。
43	HbA1c：5.7%。
85	多飲、多尿、口渇感、全身倦怠感、脱水症状及び悪心を認める。
91	体動困難を主訴に来院。 代謝性アシドーシス、尿中ケトン(2+)を認め、糖尿病性ケトアシドーシスと診断。 血中Cペプチド0.38ng/mL、尿中CPR 2.9μg/日と内因性インスリン分泌能はほぼ枯渇しており、劇症1 型糖尿病と診断され入院となる。 HbA1c：8.5%、随時血糖：1182mg/dL、Na：134mmol/L、K：6.0mmol/L、Cl：92mmol/L 血液ガス[pH：7.157、HCO₃⁻：11.2mmol/L、BE：-16.3mmol/L] 尿糖4+、抗GAD抗体は陰性 劇症1型糖尿病に対して、インスリン持続静注療法開始。 本剤及びアキシチニブ投与は休業。 インスリンによる処置を実施したのち、アシドーシス及び高血糖は改善。 Na：145mmol/L、K：4.8mmol/L、Cl：109mmol/L 血液ガス[pH：7.361、BE：-3.4mmol/L]
104	持続インスリン及び脱水補正等により、全身状態は改善したため、強化インスリン療法を導入して退院。 アキシチニブ投与再開(投与量変更なし)。
107	アベルマブ投与再開(投与量変更なし)。インスリン療法は継続。
379	インスリン療法は継続。HbA1c：7.4%
1094	本剤及びアキシチニブは投与継続。インスリン療法は継続。

(8)心筋炎

- バベンチオ®により心筋炎があらわれ、死亡に至った症例も報告されています。
- 胸痛、CK(CPK)、心電図異常等の観察を十分に行ってください。
- 異常が認められた場合には、直ちにバベンチオ®の休薬、投与中止を検討すると共に、循環器専門医と連携し、適切な処置を行ってください(62ページ「対処法」を参照)。



主な自覚症状^{6,16)}

動悸、息切れ、胸部圧迫感、脈拍異常(頻脈、徐脈、不整脈)、全身倦怠感、奔馬調律、肺うっ血徴候、頸静脈怒張、下腿浮腫、低血圧等

診断・検査所見^{6,16)}

頻脈、徐脈、不整脈、心音微弱等のバイタルサインの変化のほか、心電図の異常所見[I～Ⅲ度の房室ブロック、心室内伝導障害(QRS幅の拡大)、R波減高]、血液検査値異常[心筋トロポニン(心筋トロポニンT又は心筋トロポニンI)の検出やCK、CK-MB、AST、LDH、CRPの上昇、白血球の増多]等が認められます。ベースライン時の心電図と比較することで、心電図の異常所見に気付くこともありますので、投与開始前に心電図検査を行うことは有用です。

心エコー検査では、局所的あるいはびまん性に壁肥厚や壁運動低下が認められ、心腔狭小化や心膜液貯留が認められます。これらの所見は数時間単位で変動するため、経時的な観察を行い、臨床症状、検査結果等から総合的に診断してください。

急性心筋梗塞との鑑別が重要です。必要に応じて、心臓CT検査や心臓カテーテル検査による冠動脈造影及び心内膜心筋生検をご検討ください。さらに、うっ血性心不全も伴うことが多く、心臓全体の負荷の評価にBNPの測定が有用です。



発現状況

●単独療法

固形癌を対象とした海外第Ⅰ相試験(EMR100070-001試験)の安全性解析対象集団において、本剤との因果関係が否定できない心筋炎は認められませんでした。安全性解析対象外の集団で1例(Grade 3)認められました。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)では、本剤との因果関係が否定できない心筋炎は認められませんでした。

●併用療法

対象疾患 試験名	腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)				腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)：日本人全患者集団			
	バベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=434)		対照：スニチニブ群 (N=439)		バベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=33)		対照：スニチニブ群 (N=34)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
心筋炎 全体	2例 (0.5%)	2例 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
心筋炎	2例 (0.5%)	2例 (0.5%)	0	0	0	0	0	0

発現状況の集計は、試験実施時の定義に基づき、試験薬投与開始日(1日目)から最終投与30日後あるいは次の抗癌剤治療開始日前日のいずれかのうち、早い時期に発現した副作用(本剤との因果関係が否定できない有害事象)を集計した。

腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)において心筋炎を発現した2例のうち1例の転帰は死亡でした。

また、他の臨床試験において本剤との因果関係が否定できない心筋炎で死亡に至った症例が1例認められました。

発現時期

●併用療法*

試験	発現例数/例数	心筋炎発現時期、中央値(範囲)
腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)	全Grade(2/434)	29(29-29)
	Grade 3以上(2/434)	29(29-29)

*：事前に規定した定義(90ページ：補足参照)に基づき、免疫関連の有害事象(irAE)を特定し、これら事象における発現時期を評価した。



対処法

循環器専門医と連携し、下記を参考に、適切な処置を行ってください。

B9991001試験及びB9991003試験における免疫関連の心筋炎の症状に対する バベンチオ®の投与調節と措置

事象／NCI-CTCAE v4.0 Grade	初期の措置	フォローアップ措置
心臓に関連した徴候又は症状の新たな発現又は心臓のバイオマーカー(BNP、トロポニン、CK-MB等)の新たな上昇、又は心筋炎が疑われる心臓画像の異常所見	・バベンチオ®を休薬する。 ・患者を入院させる。 ・生命を脅かす心不全を認めている場合、高度の心不全及び不整脈の管理に精通した施設に患者を移送することを考慮する。 ・循環器専門医に意見を求め、病因を特定し、免疫介在性の心筋炎の可能性を評価する。 ・循環器専門医の意見に従い、ガイドライン*1に基づく対症療法を実施する。 ・循環器専門医の意見から推奨される場合、心筋生検の実施を考慮する。	・症状が改善し、病因が免疫介在性である可能性が排除された場合、バベンチオ®の投与を再開する。 ・症状が改善せず、又は悪化し、ウイルス性心筋炎である可能性が排除され、循環器専門医との協議の結果、病因に免疫介在性が疑われる又はそれが確定した場合、免疫介在性の心筋炎として対応する。
免疫介在性の心筋炎	・バベンチオ®の投与を中止する。 ・循環器専門医の意見に従い、適宜、ガイドライン*1に基づく対症療法を実施する。 ・1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 ・日和見感染予防のため抗生剤を追加する。	・改善が認められたら、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量する。 ・改善も悪化も認められない場合、免疫抑制剤(アザチオプリン、シクロスポリンA等*)の追加を考慮する。

上記各薬剤の詳細については各添付文書を参照ください。

*1：日本循環器学会ガイドライン、又は欧州心臓病学会ガイドライン、米国心臓協会ガイドライン等を参照ください。

日本循環器学会ガイドラインのホームページ：[急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン(2009年改訂版)]

https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2009_izumi_h.pdf(2022/7/27参照)

欧州心臓病学会ガイドラインのホームページ：

<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>(2022/7/27参照)

米国心臓協会ガイドラインのホームページ：

http://professional.heart.org/professional/GuidelinesStatements/UCM_316885_Guidelines-Statements.jsp(2022/7/27参照)

*2：バベンチオ®の投与後に発現した心筋炎に対しての免疫抑制剤(アザチオプリン、シクロスポリンA等)の有効性は確立されておらず、保険適応外です。

副腎皮質ホルモン剤不応性・難治性の場合、効果は不明ですがインフリキシマブ*3やミコフェノール酸モフェチル、免疫グロブリン静注等*4の投与も検討してください⁶⁾。

*3：インフリキシマブは、中等度から重度のうっ血性心不全症例(左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度)で禁忌です。

*4：バベンチオ®投与後に発現した免疫関連の心筋炎に対してのインフリキシマブやミコフェノール酸モフェチル、免疫グロブリン静注の有効性は確立されておらず、いずれも保険適応外です。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象としたB9991003試験でのアキシチニブの投与調節は、Grade 2～4の心筋炎の症状に対してはGrade 1以下に回復するまで休薬し、Grade 2の心筋炎の症状に対しては同一用量で投与を再開し、Grade 3又は4の心筋炎の症状に対しては1レベル減量して投与を再開しました。

1
型
糖
尿
病

心
筋
炎

神
經
障
害

腎
障
害

筋
炎、
橫
紋
筋
融
解
症

重
症
筋
無
力
症

腦
炎

免
疫
性
血
小
板
減
少
症



ケースレポート

B9991003試験において、本剤との因果関係が否定できない心筋炎を発現した症例の経過をご紹介します。

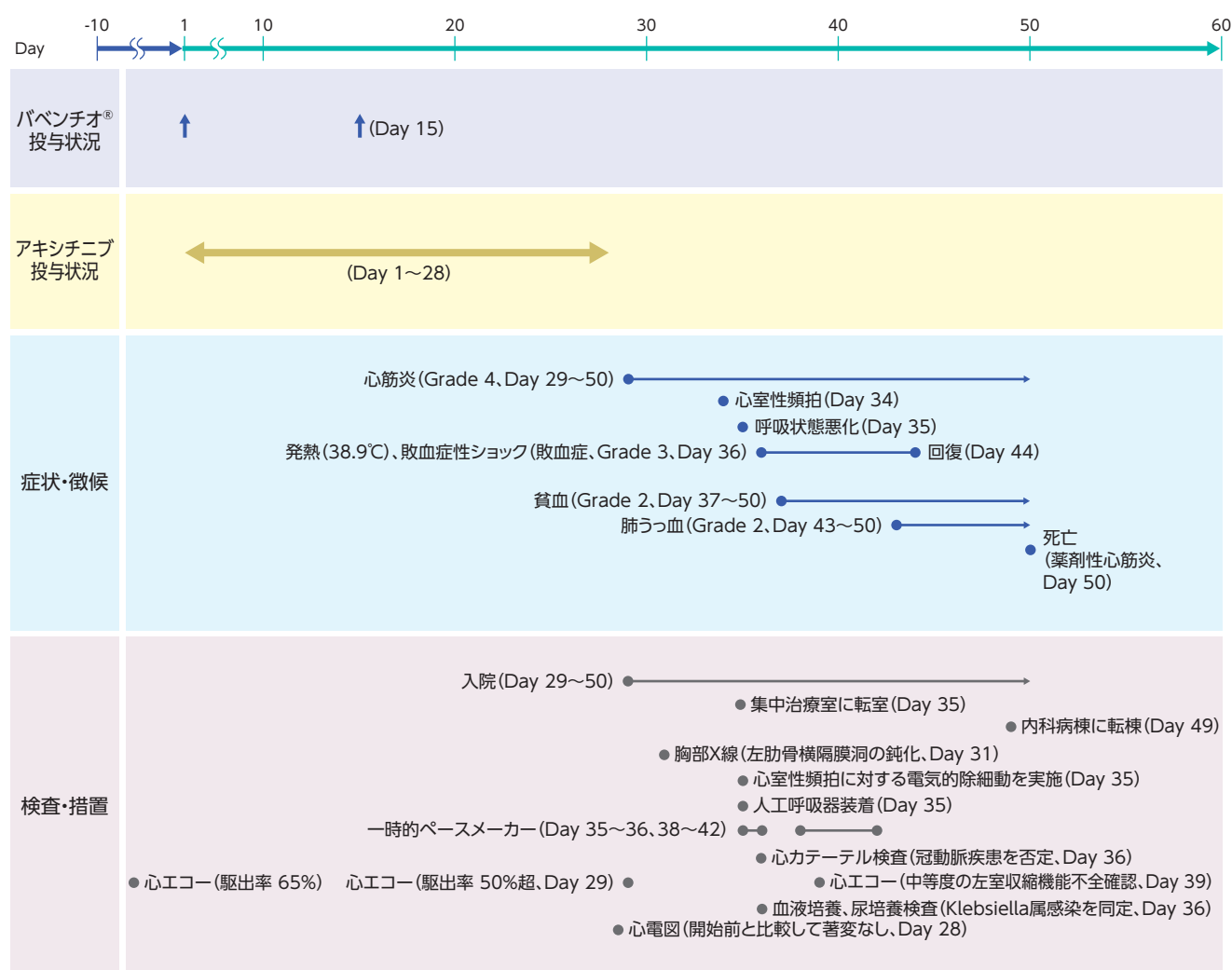
80歳代 女性／心筋炎(Grade 5)

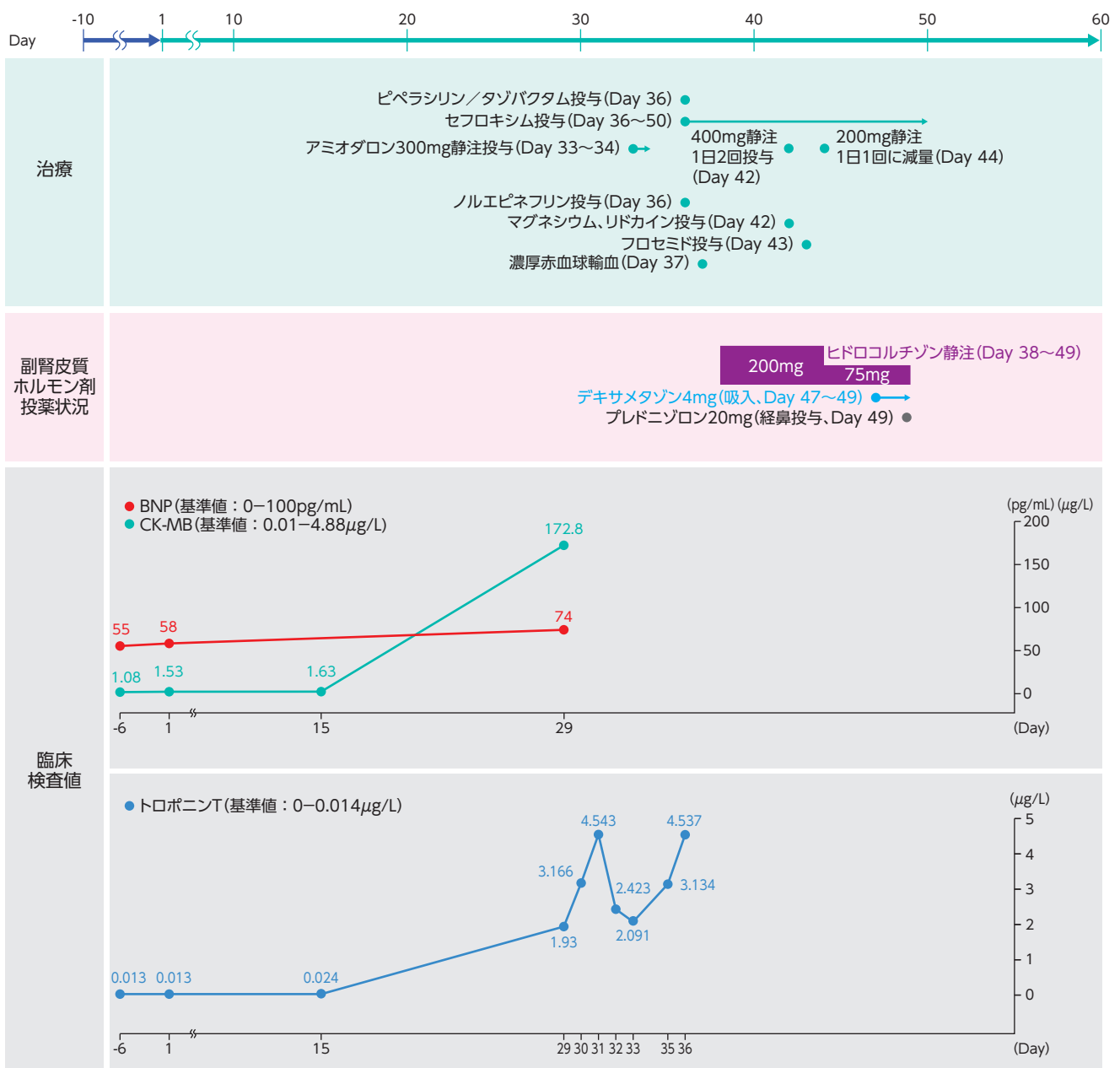
原疾患：腎細胞癌

用法・用量：バベンチオ® 10mg/kg 2週間隔静注投与、アキシチニブ 5mg 1日2回経口投与

合併症/既往歴：心房細動、高血圧、高脂血症、緑内障、胆管閉塞

前治療歴：外科療法(片腎摘)





(9)神経障害

- 末梢性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群などの神経障害があらわれることがあります。
- 異常が認められた場合には速やかに神経内科専門医と連携し、Gradeに応じてバベンチオ®の休薬、投与中止を検討すると共に、適切な処置を行ってください(71ページ「対処法」を参照)。



主な自覚症状^{6,17,18)}

頭痛、めまい、味覚障害、手足のしびれ、顔面神経麻痺、外転神経麻痺、三叉神経痛、視神経炎、脱髄性ニューロパチー等

末梢性ニューロパチー：手足のしびれ感や痛み、ほてり、感覚障害、運動まひ等

ギラン・バレー症候群：手足の筋力低下、運動まひ、両側の顔面筋の筋力低下、複視、嚥下障害、手足のしびれ感や痛み等

診断・検査所見^{6,17,18)}

上記の自覚症状に注意し、患者の臨床症状等を十分に観察して、髄液検査、末梢神経伝導検査等を検討してください。

Grade 2以上の場合には、神経内科専門医と協議してください。

ギラン・バレー症候群については、髄液検査、末梢神経伝導検査、血中抗ガングリオシド抗体検査等を実施し、情報を総合して診断してください。



発現状況※

●単独療法

対象疾患 試験名	メルケル細胞癌 国際共同第II相試験 (EMR100070-003試験)				固形癌 海外第I相試験 (EMR100070-001試験)		固形癌 国内第I相試験 (EMR100070-002試験)	
	パートA 88例		パートB 29例		1,650例		40例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
神経障害 全体 (ギラン・バレー症候群を含む)	11例 (12.5%)	0	2例 (6.9%)	0	121例 (7.3%)	7例 (0.4%)	6例 (15.0%)	0
末梢性ニューロパチー及びギラン・バレー症候群に関連する副作用								
末梢性感覚 ニューロパチー	0	0	0	0	8例 (0.5%)	0	2例 (5.0%)	0
末梢性 ニューロパチー	1例 (1.1%)	0	0	0	3例 (0.2%)	0	0	0
末梢性運動 ニューロパチー	0	0	0	0	3例 (0.2%)	1例 (0.1%)	0	0
ギラン・バレー 症候群	0	0	0	0	1例 (0.1%)	1例 (0.1%)	0	0
3試験で合計した発現頻度が0.3%以上の上記以外の副作用								
頭痛	2例 (2.3%)	0	0	0	39例 (2.4%)	0	2例 (5.0%)	0
味覚異常	2例 (2.3%)	0	0	0	21例 (1.3%)	0	3例 (7.5%)	0
浮動性めまい	3例 (3.4%)	0	1例 (3.4%)	0	16例 (1.0%)	0	1例 (2.5%)	0
感覚鈍麻	1例 (1.1%)	0	0	0	5例 (0.3%)	0	0	0
振戦	0	0	1例 (3.4%)	0	5例 (0.3%)	0	0	0

1
型
糖
尿
病

心
筋
炎

神
経
障
害

腎
障
害

筋
炎、
横
紋
筋
融
解
症

重
症
筋
無
力
症

脳
炎

免
疫
性
血
小
板
減
少
症

対象疾患 試験名	尿路上皮癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001試験)				尿路上皮癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991001試験)：日本人全患者集団			
	バベンチオ®+BSC群 (N=344)		対照：BSC群 (N=345)		バベンチオ®+BSC群 (N=36)		対照：BSC群 (N=37)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
神経障害 全体	36例 (10.5%)	3例 (0.9%)	1例 (0.3%)	0	2例 (5.6%)	0	0	0
末梢性ニューロパチー								
末梢性感覚 ニューロパチー	4例 (1.2%)	0	0	0	1例 (2.8%)	0	0	0
バベンチオ®+BSC群で発現頻度が0.8%以上の上記以外の副作用								
発声障害	4例 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	4例 (1.2%)	0	0	0	1例 (2.8%)	0	0	0
頭痛	8例 (2.3%)	1例 (0.3%)	1例 (0.3%)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	3例 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	3例 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	3例 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0

●併用療法

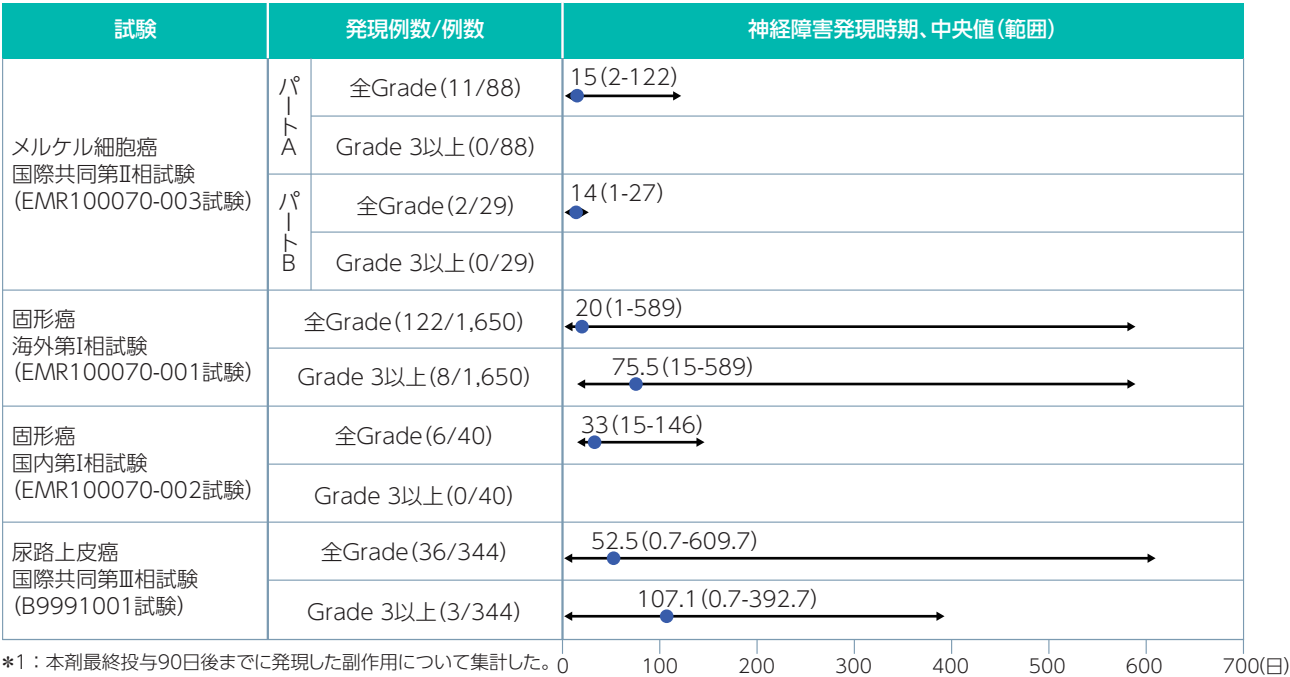
対象疾患 試験名	腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)				腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)：日本人全患者集団			
	バベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=434)		対照：スニチニブ群 (N=439)		バベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=33)		対照：スニチニブ群 (N=34)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
神経障害 全体	267例 (61.5%)	34例 (7.8%)	279例 (63.6%)	27例 (6.2%)	26例 (78.8%)	3例 (9.1%)	30例 (88.2%)	4例 (11.8%)
末梢性ニューロパチー								
末梢性感覚ニューロパチー	10例 (2.3%)	0	8例 (1.8%)	0	1例 (3.0%)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	8例 (1.8%)	0	5例 (1.1%)	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	2例 (0.5%)	0	0	0	0	0
バベンチオ®+アキシチニブ群で発現頻度が0.8%以上の上記以外の副作用								
手掌・足底発赤知覚不全 症候群	144例 (33.2%)	25例 (5.8%)	148例 (33.7%)	19例 (4.3%)	21例 (63.6%)	3例 (9.1%)	24例 (70.6%)	3例 (8.8%)
発声障害	116例 (26.7%)	2例 (0.5%)	12例 (2.7%)	0	15例 (45.5%)	0	2例 (5.9%)	0
味覚異常	56例 (12.9%)	0	141例 (32.1%)	0	7例 (21.2%)	0	19例 (55.9%)	0
頭痛	43例 (9.9%)	0	43例 (9.8%)	0	0	0	2例 (5.9%)	0
浮動性めまい	19例 (4.4%)	2例 (0.5%)	26例 (5.9%)	1例 (0.2%)	0	0	3例 (8.8%)	0
嗜眠	8例 (1.8%)	1例 (0.2%)	9例 (2.1%)	0	0	0	0	0
知覚過敏	6例 (1.4%)	0	7例 (1.6%)	0	0	0	0	0
口腔知覚不全	6例 (1.4%)	1例 (0.2%)	4例 (0.9%)	0	0	0	0	0
振戦	6例 (1.4%)	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	5例 (1.2%)	0	11例 (2.5%)	0	0	0	0	0
錯感覚	5例 (1.2%)	0	7例 (1.6%)	0	0	0	0	0
筋力低下	5例 (1.2%)	0	4例 (0.9%)	0	0	0	0	0
記憶障害	4例 (0.9%)	0	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0

※単独療法、併用療法共通

発現状況の集計は、治験実施時の定義に基づき、治験薬投与開始日(1日目)から最終投与と30日後あるいは次の抗癌剤治療開始日前日のいずれかのうち、早い時期に発現した副作用(本剤との因果関係が否定できない有害事象)を集計した。

発現時期

●単独療法*1





対処法

神経内科専門医と連携し、下記の基準を目安として、適切な処置を行ってください。

B9991001試験及びB9991003試験における免疫関連の神経障害の症状に対する バベンチオ®の投与調節と措置

NCI-CTCAE v4.0 Grade	初期の措置	フォローアップ措置
irAEの可能性を示唆するGrade 2又はGrade 3の臨床的徴候又は症状	臨床検査結果が得られるまでバベンチオ®を休薬する。	- irAEの可能性が排除された場合、診断に従って適宜管理し、バベンチオ®の投与再開を考慮する。 - irAEと確定した場合、Grade 2又は3のirAEとして対応する。
Grade 2又は初回のGrade 3のirAE	- バベンチオ®を休薬する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 必要に応じて神経内科専門医の意見を求める。	Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量した後、バベンチオ®の投与を再開する。
Grade 3のirAEの再発	- バベンチオ®の投与を中止する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 神経内科専門医の意見を求める。	Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量する。
Grade 4	- バベンチオ®の投与を中止する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤又は他の免疫抑制剤(必要に応じて)を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 神経内科専門医の意見を求める。	Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量する。
副腎機能不全に対するホルモン補充以外の理由により、10mg/日又はそれを超えるプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤の投与を12週を超えて必要とする場合 12週以上にわたりGrade 2又は3のirAEが持続する場合	- バベンチオ®の投与を中止する。 - 神経内科専門医の意見を求める。	

上記各薬剤の詳細については各添付文書を参照ください。

追加治療として、免疫グロブリン静注、ステロイドパルス療法、血液浄化療法、カルシニューリン阻害薬が考慮されます*。専門医と連携し、適切な治療を行ってください。また対症療法で効果不十分な関節痛の場合には、関節炎の可能性も考えリウマチ・膠原病内科医との連携を行ってください⁶⁾。

*バベンチオ®投与後に発現した免疫関連の神経障害に対してのこれらの有効性は確立されておらず、いずれも保険適外です。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象としたB9991003試験でのアキシチニブの投与調節は、Grade 2～4の神経障害の症状に対してはGrade 1以下に回復するまで休薬し、Grade 2の神経障害の症状に対しては同一用量で投与を再開し、Grade 3又は4の神経障害の症状に対しては1レベル減量して投与を再開しました。

1
型
糖
尿
病

心
筋
炎

神
経
障
害

腎
障
害

筋
炎、
横
紋
筋
融
解
症

重
症
筋
無
力
症

脳
炎

免
疫
性
血
小
板
減
少
症

(10)腎障害

- バベンチオ®により腎障害があらわれ、死亡に至った症例も報告されています。
- 急性腎障害、尿細管間質性腎炎などの腎障害があらわれることがあります。
- 定期的な腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合には、Gradeに応じてバベンチオ®の休薬、投与中止を検討すると共に、必要に応じて腎臓専門医と連携し、適切な処置を行ってください(76ページ「対処法」を参照)。



主な自覚症状^{6,19,20)}

急性腎障害：むくみ、頭痛、口渇、吐き気、食欲低下、乏尿、無尿、血圧上昇等

急性尿細管間質性腎炎：発熱、発疹、関節痛、腰痛、頭痛、多尿、頻尿等

診断・検査所見^{19,20)}

急性腎障害：上記の自覚症状のほか、血液検査において、クレアチニン、尿素窒素(BUN)の上昇で示される高窒素血症が、発症早期にみられる症状です。本疾患が疑われた場合には、生化学検査(肝機能・腎機能検査、CKなど)、血糖値測定、尿検査(尿蛋白、潜血、沈渣など)、画像検査(胸部レントゲン、腹部超音波検査など)を実施してください。また、血清クレアチニン、尿素窒素、一般検尿を定期的に実施してください。

尿細管間質性腎炎：発熱、皮疹、関節痛、悪心・嘔吐、下痢、体重減少などの非特異的なアレルギー症状の後に、尿量減少、浮腫、体重増加、呼吸困難などが認められます。確定診断は腎生検により行われますが、本疾患が疑われた場合には、早期に尿検査(尿蛋白、潜血、沈渣、NAGなど)及び血液検査(BUN、クレアチニン、電解質、好酸球数など)を実施してください。そのほか、リンパ球刺激試験、画像検査(腹部超音波、腹部CT、⁶⁷Gaシンチグラム)、病理組織検査等を実施してください。



発現状況※

●単独療法

対象疾患 試験名	メルケル細胞癌 国際共同第II相試験 (EMR100070-003試験)				固形癌 海外第I相試験 (EMR100070-001試験)		固形癌 国内第I相試験 (EMR100070-002試験)	
	パートA 88例		パートB 29例		1,650例		40例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腎障害 全体	2例 (2.3%)	0	1例 (3.4%)	1例 (3.4%)	19例 (1.2%)	2例 (0.1%)	3例 (7.5%)	1例 (2.5%)
蛋白尿	0	0	0	0	8例 (0.5%)	1例 (0.1%)	2例 (5.0%)	0
血中クレアチニン 増加	1例 (1.1%)	0	0	0	6例 (0.4%)	0	0	0
急性腎障害	0	0	0	0	4例 (0.2%)	1例 (0.1%)	1例 (2.5%)	1例 (2.5%)
自己免疫性腎炎	0	0	1例 (3.4%)	1例 (3.4%)	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	1例 (0.1%)	0	0	0
尿細管間質性腎炎	1例 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0

国内第I相試験 (EMR100070-002試験)において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が1例に認められました。

対象疾患 試験名	尿路上皮癌 国際共同第III相試験 (B9991001試験)				尿路上皮癌 国際共同第III相試験 (B9991001試験)：日本人全患者集団			
	バベンチオ®+BSC群 (N=344)		対照：BSC群 (N=345)		バベンチオ®+BSC群 (N=36)		対照：BSC群 (N=37)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腎障害 全体	10例 (2.9%)	0	0	0	1例 (2.8%)	0	0	0
血中クレアチニン 増加	4例 (1.2%)	0	0	0	1例 (2.8%)	0	0	0
蛋白尿	2例 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
尿細管間質性腎炎	1例 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
アルブミン尿症	1例 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腎炎	3例 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0

1
型
糖
尿
病

心
筋
炎

神
経
障
害

腎
障
害

筋
炎、
横
紋
筋
融
解
症

重
症
筋
無
力
症

脳
炎

免
疫
性
血
小
板
減
少
症

●併用療法

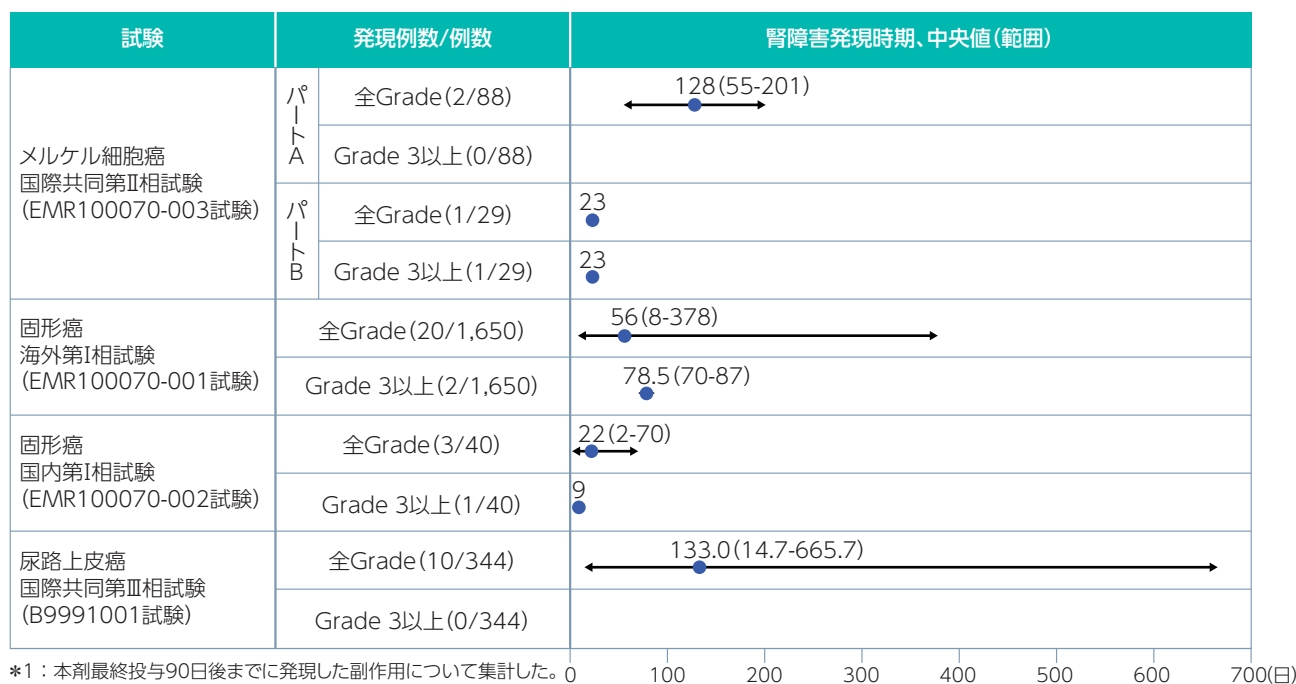
対象疾患 試験名	腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)				腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)：日本人全患者集団			
	バベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=434)		対照：スニチニブ群 (N=439)		バベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=33)		対照：スニチニブ群 (N=34)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腎障害 全体	37例 (8.5%)	8例 (1.8%)	37例 (8.4%)	6例 (1.4%)	6例 (18.2%)	0	6例 (17.6%)	2例 (5.9%)
血中クレアチニン増加	16例 (3.7%)	1例 (0.2%)	19例 (4.3%)	0	0	0	0	0
蛋白尿	24例 (5.5%)	7例 (1.6%)	13例 (3.0%)	4例 (0.9%)	6例 (18.2%)	0	6例 (17.6%)	2例 (5.9%)
血中尿素増加	1例 (0.2%)	0	3例 (0.7%)	0	0	0	0	0
糸球体濾過率減少	0	0	2例 (0.5%)	1例 (0.2%)	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0
尿細管間質性腎炎	0	0	1例 (0.2%)	1例 (0.2%)	0	0	0	0

※単独療法、併用療法共通

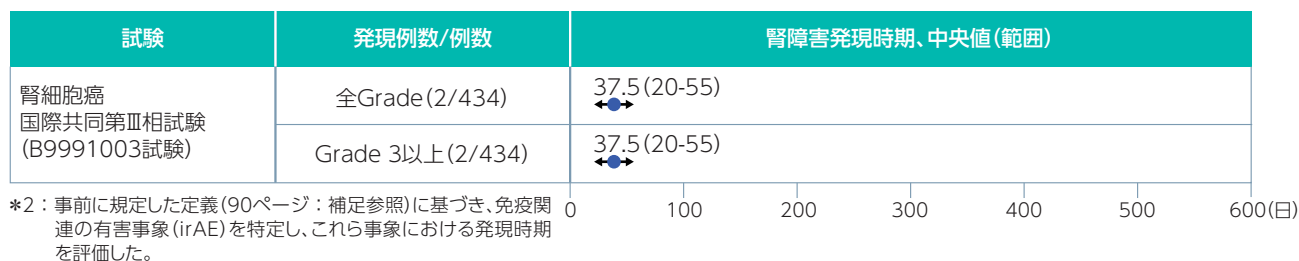
発現状況の集計は、治験実施時の定義に基づき、治験薬投与開始日(1日目)から最終投与30日後あるいは次の抗癌剤治療開始日前日のいずれかのうち、早い時期に発現した副作用(本剤との因果関係が否定できない有害事象)を集計した。

発現時期

●単独療法*1



●併用療法*2





対処法

必要に応じて腎臓専門医と連携し、下記を参考に、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。

B9991001試験及びB9991003試験における免疫関連の腎炎及び腎機能障害の症状に対するバベンチオ®の投与調節と措置

NCI-CTCAE v4.0 Grade	初期の措置	フォローアップ措置
Grade 1 クレアチニン増加：>基準値上限～1.5×基準値上限	バベンチオ®の投与を継続する。	- 腎機能の観察を継続する。 - 悪化を認めた場合、Grade 2/3又はGrade 4の事象として対応する。
Grade 2及び3 クレアチニン増加：>1.5～≤6×基準値上限	- バベンチオ®をGrade 1以下に回復するまで休薬する。 3日ごとに観察する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 腎生検の実施を考慮する。	- 症状がGrade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量した後、Grade 2で休薬した場合はバベンチオ®の投与を再開する。 - 悪化を認めた場合、Grade 4の事象として対応する。
Grade 4 クレアチニン増加：>6×基準値上限	- バベンチオ®の投与を中止する。 - クレアチニンのモニタリングを毎日実施する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 腎生検の実施を考慮する。 - 腎臓専門医に意見を求める。	Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量する。

上記各薬剤の詳細については各添付文書を参照ください。

腎生検のために副腎皮質ホルモン剤投与を遅らせることは避けてください²¹⁾。

プレドニゾロンを投与することが一般的ですが、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤の投与を行うこともあります。

腎不全状態では、水電解質代謝の維持及び栄養管理を行ってください。

これらの治療によっても状態が進行する場合には、透析療法を考慮してください¹⁹⁾。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象としたB9991003試験でのアキシチニブの投与調節は、Grade 2～4の腎炎及び腎機能障害の症状に対してはGrade 1以下に回復するまで休薬し、Grade 2の腎炎及び腎機能障害の症状に対しては同一用量で投与を再開し、Grade 3又は4の腎炎及び腎機能障害の症状に対しては1レベル減量して投与を再開しました。

1
型
糖
尿
病

心
筋
炎

神
經
障
害

腎
障
害

筋
炎、
橫
紋
筋
融
解
症

重
症
筋
無
力
症

腦
炎

免
疫
性
血
小
板
減
少
症

(11)筋炎、横紋筋融解症

- 筋力低下、筋肉痛、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇などの観察を十分に行ってください。
- 異常が認められた場合には、Gradeに応じてバベンチオ®の休薬、投与中止を検討すると共に、膠原病を専門とする医師又は神経内科専門医等と連携し、適切な処置を行ってください(81ページ「対処法」を参照)。



主な自覚症状^{22,23)}

筋炎：発熱、全身倦怠感、食欲低下、体重減少、リンパ節腫脹、筋力低下、頭部の挙上困難、開口障害等
横紋筋融解症：筋力低下、筋肉痛、疲労感、赤褐色尿等

診断・検査所見^{22,23)}

上記の自覚症状が認められた場合には、血液生化学的検査を実施し、血中CKの上昇の有無を確認してください。血中CKの上昇に加えて、LDH、AST、ALTが上昇することがあります。また、横紋筋融解症により、血中に流出した大量のミオグロビンが尿細管を閉塞し、急性腎不全を併発することが多いため、腎障害の評価が重要です。必要に応じて画像検査、筋電図、病理検査等を実施してください。心筋炎等の心疾患の合併の確認、鑑別が必要です。



発現状況※

●単独療法

対象疾患 試験名	メルケル細胞癌 国際共同第II相試験 (EMR100070-003試験)				固形癌 海外第I相試験 (EMR100070-001試験)		固形癌 国内第I相試験 (EMR100070-002試験)	
	パートA 88例		パートB 29例		1,650例		40例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
筋炎・横紋筋融解症 全体	3例 (3.4%)	2例 (2.3%)	1例 (3.4%)	0	17例 (1.0%)	5例 (0.3%)	0	0
血中クレアチンホ スホキナーゼ増加	3例 (3.4%)	2例 (2.3%)	1例 (3.4%)	0	14例 (0.8%)	4例 (0.2%)	0	0
筋炎	0	0	0	0	3例 (0.2%)	1例 (0.1%)	0	0

対象疾患 試験名	尿路上皮癌 国際共同第III相試験 (B9991001試験)				尿路上皮癌 国際共同第III相試験 (B9991001試験)：日本人全患者集団			
	バベンチオ®+BSC群 (N=344)		対照：BSC群 (N=345)		バベンチオ®+BSC群 (N=36)		対照：BSC群 (N=37)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
筋炎・横紋筋融解症 全体	13例 (3.8%)	5例 (1.5%)	0	0	2例 (5.6%)	1例 (2.8%)	0	0
血中クレアチンホ スホキナーゼ増加	11例 (3.2%)	3例 (0.9%)	0	0	2例 (5.6%)	1例 (2.8%)	0	0
筋炎	2例 (0.6%)	2例 (0.6%)	0	0	0	0	0	0

●併用療法

対象疾患 試験名	腎細胞癌 国際共同第III相試験 (B9991003試験)				腎細胞癌 国際共同第III相試験 (B9991003試験)：日本人全患者集団			
	バベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=434)		対照：スニチニブ群 (N=439)		バベンチオ®+ アキシチニブ群 (N=33)		対照：スニチニブ群 (N=34)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
筋炎・横紋筋融解症 全体	7例 (1.6%)	1例 (0.2%)	3例 (0.7%)	1例 (0.2%)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナー ゼ増加	7例 (1.6%)	1例 (0.2%)	3例 (0.7%)	1例 (0.2%)	0	0	0	0

※単独療法、併用療法共通

発現状況の集計は、治験実施時の定義に基づき、治験薬投与開始日(1日目)から最終投与30日後あるいは次の抗癌剤治療開始日前日のいずれかのうち、早い時期に発現した副作用(本剤との因果関係が否定できない有害事象)を集計した。

1
型
糖
尿
病

心
筋
炎

神
経
障
害

腎
障
害

筋
炎、
横
紋
筋
融
解
症

重
症
筋
無
力
症

脳
炎

免
疫
性
血
小
板
減
少
症

発現時期

●単独療法*1

試験	発現例数/例数		筋炎、横紋筋融解症発現時期、中央値(範囲)
メルクセル細胞癌 国際共同第II相試験 (EMR100070-003試験)	パートA	全Grade(3/88)	82(41-341)
		Grade 3以上(2/88)	211.5(82-341)
	パートB	全Grade(1/29)	44
		Grade 3以上(0/29)	
固形癌 海外第I相試験 (EMR100070-001試験)	全Grade(17/1,650)		69(8-423)
	Grade 3以上(5/1,650)		169(27-423)
固形癌 国内第I相試験 (EMR100070-002試験)	全Grade(0/40)		
	Grade 3以上(0/40)		
尿路上皮癌 国際共同第III相試験 (B9991001試験)	全Grade(13/344)		83.3(14.7-725.2)
	Grade 3以上(5/344)		28.7(14.7-212.1)

*1：本剤最終投与90日後までに発現した副作用について集計した。0 100 200 300 400 500 600 700 800(日)



対処法

膠原病を専門とする医師又は神経内科専門医等と連携して、下記の基準を目安として、適切な処置を行ってください。

B9991001試験及びB9991003試験における免疫関連の筋炎及び横紋筋融解症の症状に対するバベンチオ®の投与調節と措置

NCI-CTCAE v4.0 Grade	初期の措置	フォローアップ措置
irAEの可能性を示唆するGrade 2又はGrade 3の臨床的徴候又は症状	臨床検査結果が得られるまでバベンチオ®を休業する。	- irAEの可能性が排除された場合、診断に従って適宜管理し、バベンチオ®の投与再開を考慮する。 - irAEと確定した場合、Grade 2又は3のirAEとして対応する。
Grade 2又は初回のGrade 3のirAE	- バベンチオ®を休業する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 必要に応じて膠原病を専門とする医師又は神経内科専門医の意見を求める。	Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量した後、バベンチオ®の投与を再開する。
Grade 3のirAEの再発	- バベンチオ®の投与を中止する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 膠原病を専門とする医師又は神経内科専門医の意見を求める。	Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量する。
Grade 4	- バベンチオ®の投与を中止する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤又は他の免疫抑制剤(必要に応じて)を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 膠原病を専門とする医師又は神経内科専門医の意見を求める。	Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量する。
副腎機能不全に対するホルモン補充以外の理由により、10mg/日又はそれを超えるプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤の投与を12週を超えて必要とする場合 12週以上にわたりGrade 2又は3のirAEが持続する場合	- バベンチオ®の投与を中止する。 - 膠原病を専門とする医師又は神経内科専門医の意見を求める。	

上記各薬剤の詳細については各添付文書を参照ください。

筋炎：軽症例を除き、通常副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で1mg/kgを2～4週間投与し、軽快が認められた場合、2週間に10%を目処に漸減してください。

副腎皮質ホルモン剤減量時に再燃傾向が認められる場合には、メトレキサートあるいは免疫抑制剤(アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス等)との併用を考慮してください*。

これらの治療に対して抵抗を示す場合、γ-グロブリン大量静注療法も考慮してください²²⁾。

横紋筋融解症：本疾患が疑われる場合には、可能性のある原因医薬品を同定し、速やかに投与を中止してください。

初期において、腎機能がまだ障害されていない場合は輸液を積極的に行い、1時間尿量を100mL以上に保つ等、腎保護を行ってください。

ミオグロビンによる二次的な腎障害の予防・治療が重要です²³⁾。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象としたB9991003試験でのアキシチニブの投与調節は、Grade 2～4の筋炎及び横紋筋融解症の症状に対してはGrade 1以下に回復するまで休業し、Grade 2の筋炎及び横紋筋融解症の症状に対しては同一用量で投与を再開し、Grade 3又は4の筋炎及び横紋筋融解症の症状に対しては1レベル減量して投与を再開しました。

*バベンチオ®投与後に発現した免疫関連の筋炎に対する有効性は確立されておらず、いずれも保険適応外です。

(12)重症筋無力症

- 筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害などの観察を十分に行ってください。
- 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してください。
- 異常が認められた場合には、Gradeに応じてバベンチオ®の休薬、投与中止を検討すると共に、神経内科専門医と連携し、適切な処置を行ってください(83ページ「対処法」を参照)。



主な自覚症状²⁴⁾

眼瞼下垂、複視、四肢筋力低下、嚥下困難、言語障害、呼吸困難、易疲労性、症状の日内変動等

診断・検査所見²⁴⁾

眼球運動障害、顔面筋力低下、頸部筋力低下、四肢筋力低下、嚥下障害、咀嚼障害、構音障害、呼吸障害、反復運動による症状増悪(易疲労性)、休憩で一時的に回復、症状の日内変動(朝が夕方より軽い)などがみられます。

エドロホニウム(テンシロン)試験陽性(症状軽快)、抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体陽性などを確認します。



発現状況

●単独療法

国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)及び海外第Ⅰ相試験(EMR100070-001試験)では認められていませんが、海外の製造販売後において本剤との因果関係が否定できない重篤例が1例認められています(2019年4月30日時点)。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)では、本剤との因果関係が否定できない重症筋無力症は認められませんでした。

●併用療法

対象疾患 試験名	腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験)				腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 (B9991003試験):日本人全患者集団			
	バベンチオ®+アキシチニブ群 (N=434)		対照:スニチニブ群 (N=439)		バベンチオ®+アキシチニブ群 (N=33)		対照:スニチニブ群 (N=34)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
重症筋無力症	1例 (0.2%)	0	0	0	0	0	0	0

発現状況の集計は、治験実施時の定義に基づき、治験薬投与開始日(1日目)から最終投与30日後あるいは次の抗癌剤治療開始日前日のいずれかのうち、早い時期に発現した副作用(本剤との因果関係が否定できない有害事象)を集計した。

発現時期

●併用療法*

腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)で認められた1例の発現時期は、初回投与から57日目でした。

*事前に規定した定義(90ページ:補足参照)に基づき、免疫関連の有害事象(irAE)を特定し、これら事象における発現時期を評価した。



対処法

神経内科専門医と連携し、下記の基準を目安として、適切な処置を行ってください。

B9991001試験及びB9991003試験における免疫関連の重症筋無力症の症状に対する バベンチオ®の投与調節と措置

NCI-CTCAE v4.0 Grade	初期の措置	フォローアップ措置
irAEの可能性を示唆するGrade 2又はGrade 3の臨床的徴候又は症状	臨床検査値結果が得られるまでバベンチオ®を休薬する。	- irAEの可能性が排除された場合、診断に従って適宜管理し、バベンチオ®の投与再開を考慮する。 - irAEと確定した場合、Grade 2又は3のirAEとして対応する。
Grade 2又は初回のGrade 3のirAE	- バベンチオ®を休薬する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 必要に応じて神経内科専門医の意見を求める。	Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量した後、バベンチオ®の投与を再開する。
Grade 3のirAEの再発	- バベンチオ®の投与を中止する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 神経内科専門医の意見を求める。	Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量する。
Grade 4	- バベンチオ®の投与を中止する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤又は他の免疫抑制剤(必要に応じて)を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 神経内科専門医の意見を求める。	Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量する。
副腎機能不全に対するホルモン補充以外の理由により、10mg/日又はそれを超えるプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤の投与を12週を超えて必要とする場合 12週以上にわたりGrade 2又は3のirAEが持続する場合	- バベンチオ®の投与を中止する。 - 必要に応じて神経内科専門医の意見を求める。	

眼瞼下垂や複視、嚥下障害等により重症筋無力症が疑われる場合には、速やかに神経内科専門医と連携し、エドロホニウム試験、筋電図検査、抗アセチルコリン受容体抗体等の検査を行ってください。

異常が認められた場合には、バベンチオ®の休薬、投与中止を検討すると共に、患者の状態に応じて、抗コリンエステラーゼ薬、副腎皮質ホルモン剤、免疫抑制剤の投与や、血液浄化療法、免疫グロブリン静注等により治療を開始してください。

呼吸困難が認められた場合には、患者の状態に応じて気管内挿管・人工呼吸管理等の処置を行ってください。

1
型
糖
尿
病

心
筋
炎

神
経
障
害

腎
障
害

筋
炎、
横
紋
筋
融
解
症

重
症
筋
無
力
症

脳
炎

免
疫
性
血
小
板
減
少
症

(13)脳炎

- 脳炎があらわれることがあります。
- 異常が認められた場合には速やかに神経内科専門医と連携し、Gradeに応じてバベンチオ®の休薬、投与中止を検討すると共に、適切な処置を行ってください(86ページ「対処法」を参照)。



主な自覚症状^{21,25,26)}

錯乱、行動異常、頭痛、発熱、嘔吐、痙攣、短期記憶障害、意識レベル低下、局所の麻痺、言語障害等

診断・検査所見^{21,25)}

上記の自覚症状に注意し、患者の臨床症状等を十分に観察して、MRI検査や髄液検査等を検討してください。髄液検査で、リンパ球優位の白血球数の上昇、蛋白上昇がみられます。MRI 検査で、T2/FLAIRの変化を示す場合もありますが、正常の場合もあります。他の原因(感染症、脳転移、腫瘍随伴症候群等)の鑑別のため、血液・生化学検査、血清学的検査、脳波等の検査も重要です。



発現状況

●単独療法

対象疾患 試験名	メルケル細胞癌 国際共同第II相試験 (EMR100070-003試験)				固形癌 海外第I相試験 (EMR100070-001試験)		固形癌 国内第I相試験 (EMR100070-002試験)	
	パートA 88例		パートB 29例		1,650例		40例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
脳炎 全体	0	0	0	0	1例 (0.1%)	0	0	0
非感染性脳炎	0	0	0	0	1例 (0.1%)	0	0	0

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) では、本剤との因果関係が否定できない脳炎に関連する有害事象は認められませんでした。

上記以外の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な脳炎が1例に認められました。

●併用療法

腎細胞癌患者を対象とした国際共同第III相試験 (B9991003試験) では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない脳炎に関連する有害事象は認められませんでした。

発現状況の集計は、治験実施時の定義に基づき、治験薬投与開始日(1日目)から最終投与30日後あるいは次の抗癌剤治療開始日前日のいずれかのうち、早い時期に発現した副作用(本剤との因果関係が否定できない有害事象)を集計した。

発現時期

●単独療法*

固形癌患者を対象とした海外第I相試験 (EMR100070-001試験) で認められた1例の発現時期は、初回投与から58日目でした。

*本剤最終投与90日後までに発現した副作用について集計した。

1
型
糖
尿
病

心
筋
炎

神
経
障
害

腎
障
害

筋
炎、
横
紋
筋
融
解
症

重
症
筋
無
力
症

脳
炎

免
疫
性
血
小
板
減
少
症



対処法

神経内科専門医と連携し、下記の基準を目安として、適切な処置を行ってください。

B9991001試験及びB9991003試験における免疫関連の脳炎の症状に対する バベンチオ®の投与調節と措置

NCI-CTCAE v4.0 Grade	初期の措置	フォローアップ措置
irAEの可能性を示唆するGrade 2又はGrade 3の臨床的徴候又は症状	臨床検査結果が得られるまでバベンチオ®を休業する。	- irAEの可能性が排除された場合、診断に従って適宜管理し、バベンチオ®の投与再開を考慮する。 - irAEと確定した場合、Grade 2又は3のirAEとして対応する。
Grade 2又は初回のGrade 3のirAE	- バベンチオ®を休業する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 必要に応じて神経内科専門医の意見を求める。	Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量した後、バベンチオ®の投与を再開する。
Grade 3のirAEの再発	- バベンチオ®の投与を中止する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 神経内科専門医の意見を求める。	Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量する。
Grade 4	- バベンチオ®の投与を中止する。 1.0～2.0mg/kg/日のプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤又は他の免疫抑制剤(必要に応じて)を投与する。 - 日和見感染予防のため抗生剤を追加する。 - 神経内科専門医の意見を求める。	Grade 1以下に改善した場合、少なくとも1ヵ月かけて副腎皮質ホルモン剤の投与量を徐々に減量する。
副腎機能不全に対するホルモン補充以外の理由により、10mg/日又はそれを超えるプレドニゾロン又は同等の副腎皮質ホルモン剤の投与を12週を超えて必要とする場合	- バベンチオ®の投与を中止する。 - 神経内科専門医の意見を求める。	
12週以上にわたりGrade 2又は3のirAEが持続する場合		

上記各薬剤の詳細については各添付文書を参照ください。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象としたB9991003試験でのアキシチニブの投与調節は、Grade 2～4の脳炎の症状に対してはGrade 1以下に回復するまで休業し、Grade 2の脳炎の症状に対しては同一用量で投与を再開し、Grade 3又は4の脳炎の症状に対しては1レベル減量して投与を再開しました。



ケースレポート

市販後に報告された、本剤との因果関係が否定できない脳炎を発現した症例の経過をご紹介します。なお、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3例報告されました(2022年4月20日時点)。

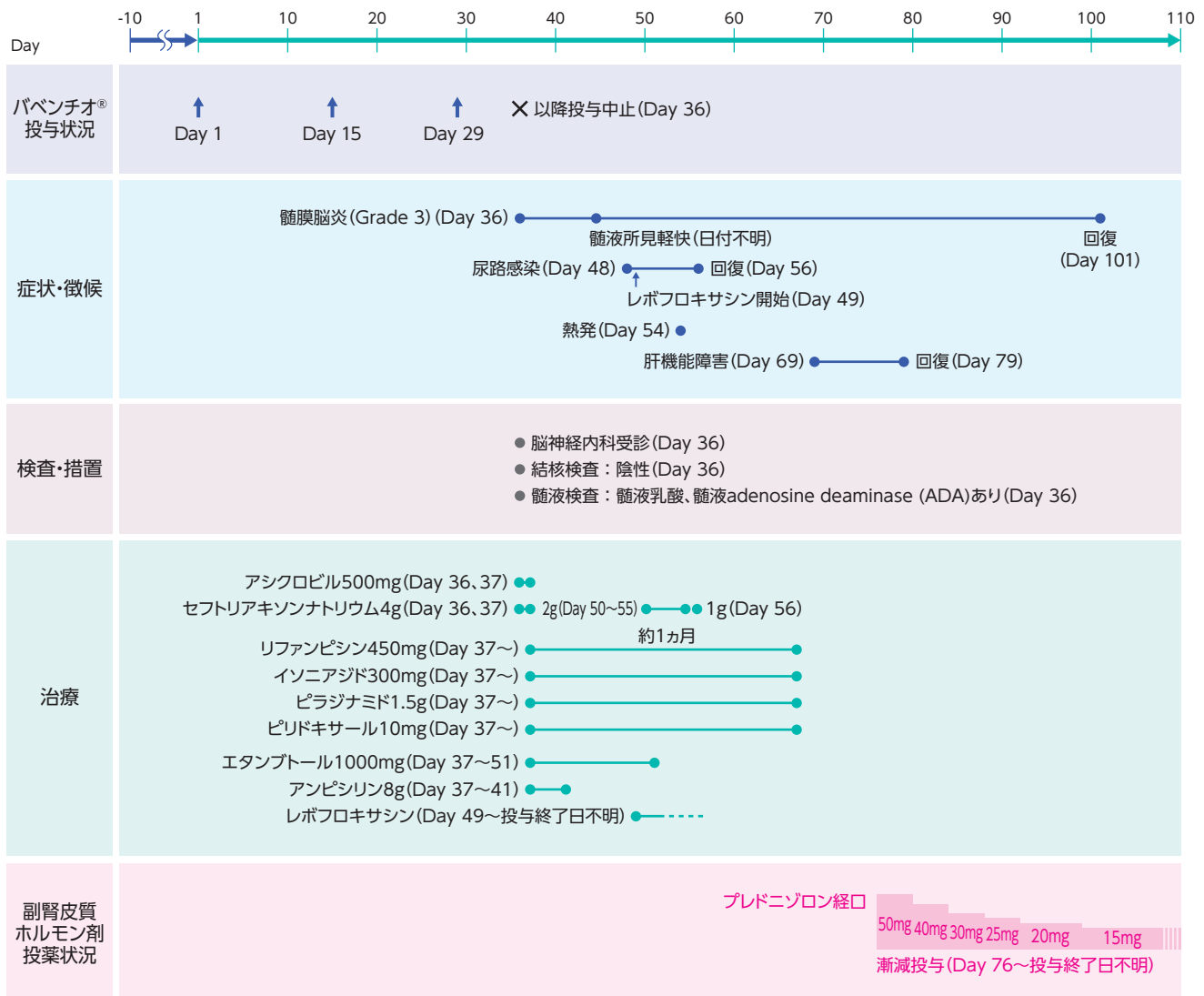
60歳代 男性／髄膜脳炎(Grade 3)

原疾患：膀胱癌

用法・用量：バベンチオ® 10mg/kg 2週間隔静注投与

合併症：リンパ節転移、クレアチニン増加

前治療歴：ゲムシタビン+シスプラチン 4サイクル投与



(14)免疫性血小板減少症

- 免疫性血小板減少症があらわれることがあります。
- 免疫性血小板減少症が疑われた場合には、血液内科専門医と連携し、Gradeに応じてバベンチオ®の休薬、投与中止を検討すると共に、適切な処置を行ってください(89ページ「対処法」を参照)。

免疫性血小板減少症は血小板の免疫学的破壊を特徴とする自己免疫疾患の総称であり、原発性、続発性(ウイルス感染及び特定の薬剤等が原因で起こる)に分類されます。



主な自覚症状²⁸⁾

出血傾向(皮膚の紫斑(点状出血及び斑状出血)、歯肉出血、口腔内出血、鼻出血、血便、血尿、月経過多)など

診断・検査所見²¹⁾

薬剤性以外の原因(併用薬、感染症、自己免疫疾患、血小板減少をきたす他の疾患等)を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

既往歴(リンパ球除去化学療法には特に注意、自己免疫疾患、ウイルス性疾患など)、身体所見、CBC、末梢血塗抹標本、網状赤血球数、骨髓検査(上記の検査結果に異常があり、診断のために詳細な検査が必要な場合や、再生不良性貧血やその他の血液疾患との鑑別が必要な場合)、HIV、C型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、及びヘリコバクター・ピロリの検査(新たに免疫性血小板減少症と診断された患者に実施)、直接抗原検査(Evans症候群の併発を除外)、栄養評価



発現状況

●単独療法

固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験(EMR100070-001試験)では、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が1例に認められました(2017年4月27日時点)。

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)では、本剤との因果関係が否定できない免疫性血小板減少症が1例に認められました。

上記以外の臨床試験において、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が2例に認められました。

●併用療法

腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない免疫性血小板減少症に関連する有害事象は認められませんでした。

上記以外の臨床試験において、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が2例に認められました。

発現時期

●単独療法

固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験(EMR100070-001試験)及び、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、認められた各1例の発現時期は、初回投与からそれぞれ62、1,148日目でした。上記以外の臨床試験において、認められた2例の発現時期は、初回投与から168、203日目でした。

●併用療法

腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)以外の併用治療の臨床試験で認められた2例の発現時期は、初回投与から、それぞれ17、83日目でした。



対処法

血液内科専門医と連携し、下記の基準を目安として、適切な処置を行ってください。

電子添文 7. 用法及び用量に関連する注意 7.3 副作用発現時の用量調節基準

Grade ^{注)}	処置
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	• バベンチオ®の投与を中止する。
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ロン換算で10mg/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	

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

補足：免疫関連の有害事象(irAE)の特定⁴⁾

1. MedDRA PTが事前に規定した各irAEカテゴリーのirAEの可能性のあるMedDRA PTと一致する有害事象
2. 治験薬の初回投与から最終投与後90日までの期間中に発現した有害事象
3. 治療を要した有害事象
4. 副腎皮質ホルモン剤もしくはその他の免疫抑制剤又はホルモン療法(内分泌障害の場合のみ)による治療を要した有害事象
5. 免疫応答を介した原因以外ではその有害事象を明確に説明することができない、あるいは免疫応答を介した機序と合致する病理組織学的所見又は生検所見が認められたこと。

上記の手順でirAEと特定されたすべての事象について医学的評価を行い、また事前に規定したirAEに含まれない事象についても医学的評価を行った。これらの医学的評価により最終的にirAEか否かの判定を行った。

4. Q&A

Q 1 妊娠する可能性のある患者に投与できますか？

A 1 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(約2ヵ月間*1)は、適切な避妊法を用いるように指導してください。

ヒトIgG₁は胎盤を通過することが報告されています。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていませんが、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可能性があります。また、本剤の臨床試験において、妊婦に対する使用経験がなく、安全性は確立していません。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してください。

*1：本剤の血中半減期(約5日間)の10倍に相当する期間

Q 2 本剤の副作用について、いつまで観察する必要がありますか？

A 2 最終投与後にも重篤な副作用があらわれることがありますので、投与終了後も観察を十分に行ってください。

Q 3 本剤の使用に際して、本冊子「3. 注意すべき副作用とその対策」で挙げられた事項のほか、特に注意しておくべき副作用等がありますか？

A 3 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ため、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た対応が必要です。なお、現時点において「髄膜炎」及び「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」が医薬品リスク管理計画書(RMP)の重要な潜在的リスクに設定されており、特に注意しておく必要があると考えます。

5. 副作用

国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)¹⁾

本項目では、承認申請時評価資料に基づき集計された、国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)で認められた治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象(副作用)について示します。本剤が投与された117例(日本人3例を含む)中85例(72.6%)に副作用*¹が認められました。(根治切除不能なメルケル細胞癌の承認時)

*1: 試験実施時の定義に基づき、本剤投与開始日(1日目)から最終投与30日後あるいは次の抗癌剤治療開始日前日のいずれかのうち、早い時期に発現した副作用(本剤との因果関係が否定できない有害事象)を集計した。

副作用一覧

安全性評価対象例数	117例
副作用発現例数(発現率)	85例(72.64%)

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(%)
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	2 (2.3)	2 (2.3)	2 (6.9)	0
リンパ球減少症	2 (2.3)	2 (2.3)	0	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	2 (2.3)	0	0	0
動悸	2 (2.3)	0	0	0
内分泌障害	5 (5.7)	1 (1.1)	0	0
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	2 (2.3)	0	1 (3.4)	0
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	20 (22.7)	1 (1.1)	5 (17.2)	0
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

	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(%)
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	32 (36.4)	0	9 (31.0)	1 (3.4)
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	1 (1.1)	0	1 (3.4)	1 (3.4)
胆管炎	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
肝機能異常	1 (1.1)	0	0	0
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

	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(%)
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
腓径部痛	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 (嚢胞及びポリープを含む)	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
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

	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(%)
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

国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)⁴⁾

本項目では、承認申請時評価資料に基づき集計された、国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)で認められた副作用について示します。

バベンチオ®とアキシチニブの併用投与を受けた434例中414例(95.4%)に副作用が認められました。(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承認時)

副作用一覧

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※

	バベンチオ®+アキシチニブ群 (N=434)	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
全副作用	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

	バベンチオ®+アキシチニブ群 (N=434)	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	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
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	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)
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
皮膚及び皮下組織障害	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

※基本語別副作用については、主な副作用(頻度が0.9%以上)を示し、それらの副作用においてGrade 3以上の事象の発現頻度を付記

	バベンチオ®+アキシチニブ群 (N=434)	
	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)
湿疹	4 (0.9)	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
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

	バベンチオ®+アキシチニブ群 (N=434)	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
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)
代謝及び栄養障害	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)
脂質異常症	4 (0.9)	0
高カリウム血症	4 (0.9)	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

	バベンチオ®+アキシチニブ群 (N=434)	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
知覚過敏	6 (1.4)	0
錯感覚	5 (1.2)	0
記憶障害	4 (0.9)	0
筋骨格系及び結合組織障害	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
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
傷害、中毒及び処置合併症	60 (13.8)	7 (1.6)
注入に伴う反応	52 (12.0)	7 (1.6)
腎及び尿路障害	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)
精神障害	12 (2.8)	1 (0.2)
不眠症	5 (1.2)	0
心臓障害	29 (6.7)	6 (1.4)
徐脈	6 (1.4)	0
動悸	4 (0.9)	0
血液及びリンパ系障害	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)

	バベンチオ®+アキシチニブ群 (N=434)	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
眼障害	14 (3.2)	0
眼乾燥	4 (0.9)	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
免疫系障害	7 (1.6)	0
過敏症	5 (1.2)	0

MedDRA ver 21.0 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。

国際共同第Ⅲ相試験(B9991001試験)⁵⁾

本項目では、承認申請時評価資料に基づき集計された、国際共同第Ⅲ相試験(B9991001試験)で認められた副作用について示します。

バベンチオ®とベストサポータティブケア(BSC)を受けた344例中266例(77.3%)に副作用が認められました。(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の効能又は効果追加承認時)

副作用一覧

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※

	バベンチオ®+BSC群 (N=344)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
副作用発現症例数	266 (77.3)	57 (16.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	113 (32.8)	1 (0.3)
無力症	34 (9.9)	0
疲労	33 (9.6)	1 (0.3)
悪寒	24 (7.0)	0
発熱	23 (6.7)	0
末梢性浮腫	8 (2.3)	0
インフルエンザ様疾患	7 (2.0)	0
粘膜の炎症	4 (1.2)	0
倦怠感	3 (0.9)	0
皮膚及び皮下組織障害	107 (31.1)	4 (1.2)
そう痒症	47 (13.7)	1 (0.3)
発疹	25 (7.3)	1 (0.3)
皮膚乾燥	18 (5.2)	0
斑状丘疹状皮疹	12 (3.5)	1 (0.3)
皮膚炎	7 (2.0)	0
紅斑	7 (2.0)	0
そう痒性皮疹	4 (1.2)	0
皮膚病変	3 (0.9)	0
蕁麻疹	3 (0.9)	0
胃腸障害	78 (22.7)	7 (2.0)
下痢	35 (10.2)	0
悪心	24 (7.0)	1 (0.3)
嘔吐	14 (4.1)	1 (0.3)
便秘	13 (3.8)	0
口内乾燥	8 (2.3)	0
大腸炎	5 (1.5)	2 (0.6)
口内炎	5 (1.5)	0
腹痛	3 (0.9)	0

	バベンチオ®+BSC群 (N=344)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
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)
筋骨格系及び結合組織障害	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
内分泌障害	49 (14.2)	1 (0.3)
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
傷害、中毒及び処置合併症	36 (10.5)	3 (0.9)
注入に伴う反応	35 (10.2)	3 (0.9)
代謝及び栄養障害	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)
神経系障害	23 (6.7)	1 (0.3)
頭痛	8 (2.3)	1 (0.3)

※基本語別副作用については、主な副作用(頻度が0.9%以上)を示し、それらの副作用においてGrade 3以上の事象の発現頻度を付記

	バベンチオ®+BSC群 (N=344)	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
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
血液及びリンパ系障害	22 (6.4)	6 (1.7)
貧血	11 (3.2)	5 (1.5)
血小板減少症	10 (2.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	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
感染症及び寄生虫症	19 (5.5)	4 (1.2)
尿路感染	4 (1.2)	1 (0.3)
毛包炎	3 (0.9)	0
腎及び尿路障害	13 (3.8)	0
腎炎	3 (0.9)	0
血管障害	10 (2.9)	2 (0.6)
高血圧	5 (1.5)	2 (0.6)
免疫系障害	3 (0.9)	0
過敏症	3 (0.9)	0

MedDRA ver 22.1 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。

6. 参考

国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)¹⁾の試験概要及び臨床成績

試験概要

対象	パートA 化学療法歴を有する転移性メルケル細胞癌症例88例(うち日本人症例3例) (Stage Ⅳの転移性メルケル細胞癌に対して1ライン以上の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病勢進行が認められた症例) パートB 化学療法歴のない転移性メルケル細胞癌症例29例
主な選択基準	以下のすべての基準を満たす症例を選択した。 - 組織学的に診断されたメルケル細胞癌である。 - 免疫組織化学的検査(実施医療機関の検査室で実施)で腫瘍細胞中のCK20(又はパンサイトケラチン、AE1/AE3、Cam5.2など他の適切なサイトケラチンの発現)が検出されることによる確定診断が必須である。 - 転移性癌であること。メルケル細胞癌が、再発性又は切除不能であるのみで、非転移性の場合は不適格とする。パートBでは、遠隔転移(M1)が認められるかどうかを治験組入れ時に確認しなければならない。 - パートAの場合：被験者は、転移性メルケル細胞癌の治療として少なくとも一次化学療法の施行を受けており、また直近の化学療法後に進行していること。転移性メルケル細胞癌の治療として、以下の化学療法を少なくとも1レジメン受けていること：シクロホスファミド、topotecan、ドキシゾビシン、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、カルボプラチン又はシスプラチンとエトポシドの併用。 - パートBの場合：被験者は、転移性メルケル細胞癌に対する前治療としての全身治療を施行されていないこと。補助化学療法としての治療歴(臨床的に検出不可能な疾患、非転移性疾患)は、治療が治験開始の6ヵ月前までに終了している場合は許容とする。 - パートAの場合：生検試料の収集が必要である[生検の実施又は最近実施した生検(組入れ前4週間以内のもの)、新たな生検組織又は最近の生検で得た組織が利用できない被験者については保存検体でも良い]。 パートBの場合：1) 優先順位：最近(望ましくは6ヵ月以内に)採取された腫瘍組織のホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)ブロック。利用可能な腫瘍組織がない場合、新たな生検組織が必要となる。 2) 優先順位：FFPEの腫瘍組織をブロックとして入手できない場合は、新た(1週間以内)に作製したブロックの切片を入手すること。切片スライドは25枚入手することが望ましいが、不可の場合は、Medical Monitorと協議した上で10枚以上入手する必要がある。 - 治験組入れ時のECOG PSが0～1である。 - 余命が12週間を超えると推定される。 - RECIST 1.1に従って、少なくとも1方向で測定可能病変(皮膚病変を含む)が認められる。
主な除外基準	以下のいずれかの基準に該当する症例は除外した。 - 抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体又は抗細胞傷害性Tリンパ球抗原4抗体(CTLA-4)などのT細胞調節蛋白(免疫チェックポイント)をターゲットとする抗体/薬剤を用いた治療歴がある。パートBでは、治験担当医師はMedical Monitorと協議し、4-1BBなど他の副調節ターゲットも検討する。 - 抗癌治療の併用が必要である[たとえば、細胞減少療法、放射線療法(緩和療法としての骨への放射線療法や、非標的病変である表在性病変への放射線照射は除く)、免疫療法、又はエリスロポエチンを除くサイトカイン療法]。表在性病変に対する放射線療法は、当該病変が本治験薬の有効性評価の標的病変であるとみなされる場合、又は有効性評価に影響を及ぼす可能性がある場合は認められない。 - ステロイドもしくは他の免疫抑制剤による全身性治療の併用、又は治験治療開始前28日以内の何らかの治験薬の使用。治験期間中の全身性ステロイドの短期投与(すなわち、アレルギー反応やirAEに対する治療)は認められる。また、副腎機能不全に対しコルチコステロイドによるホルモン補充療法を必要とする被験者は、1日10mg以下のステロイド又は同等量のprednisoneをホルモン補充療法のためだけに投与する場合、適格とする。 注：ビスホスホネート剤又はデノスマブを投与されている被験者は適格とする。 - パートAの場合：過去5年以内の悪性疾患(メルケル細胞癌を除く)。ただし、皮膚の基底細胞癌と有棘細胞癌、子宮頸部上皮内癌は除く。 パートBの場合：過去5年以内の悪性疾患(メルケル細胞癌を除く)。ただし、皮膚の基底細胞癌と有棘細胞癌、又は上皮内癌(皮膚、膀胱、子宮頸部、結腸直腸、乳房、又は低Gradeの前立腺上皮内新生物もしくはGrade 1の前立腺癌)は除く。 - 同種幹細胞移植を含む臓器移植を受けている。 - パートAの場合、HIV陽性の既往歴、後天性免疫不全症候群(AIDS)の既往歴、B型肝炎ウイルス(HBV)又はC型肝炎ウイルス(HCV)検査が陽性で、急性又は慢性の肝炎ウイルス感染が認められる。パートBの場合、HIV陽性の既往歴、AIDSの既往歴、スクリーニング時におけるHBV又はHCVへの感染が認められる(抗HCV抗体スクリーニング検査で陽性の場合は、HBV表面抗原又はHCV RNAが陽性であること)。

有効性

■最良総合効果(BOR)*¹[パートA：主要評価項目、パートB：副次評価項目]

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ヵ月時点の主要評価項目である奏効率^{†1}は31.8%(95.9%信頼区間：21.9%, 43.1%)を示した^{†1}。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^{†2}は62.5%(95%信頼区間：35.4%, 84.8%)を示した^{†2}。

	パートA(化学療法歴あり)	パートB(化学療法歴なし)
	治療開始6ヵ月時点 ^{†1} 症例数 88例	治療開始13週時点 ^{†2} 症例数 16例 ^{*2}
奏効率 (CR又はPR)	28例(31.8%) [21.9%, 43.1%]	10例(62.5%) [35.4%, 84.8%]
完全奏効(CR) 部分奏効(PR)	8例(9.1%) 20例(22.7%)	3例(18.8%) 7例(43.8%)
安定(SD)	9例(10.2%)	2例(12.5%)
進行(PD)	32例(36.4%)	3例(18.8%)
評価不能	19例(21.6%)	1例(6.3%)

例数(%) [95.9%信頼区間]

例数(%) [95%信頼区間]

*1：RECIST 1.1を基準に判定したCR又はPR。なお、抗腫瘍効果はRECIST 1.1に基づき、独立評価項目レビュー委員会により実施した。

*2：対象症例29例中13週間以上の追跡調査に参加した16例を対象に解析した。

データカットオフ日：

†1：2016年3月3日 †2：2016年12月30日

国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)¹⁾における検査スケジュール

パートA

実施及び評価項目	治療開始前	治療期間 (Day) ^a										進行まで
		Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29	Day 36	Day 43	Day 57	Day 71	Day 85	
身体的診察(スクリーニング時の身長測定を含む)	○	○		○		○		○	○	○	○	6週ごと
バイタルサイン	○	○		○		○		○	○	○	○	2週ごと
ECOG PS	○ ^b	○		○		○		○	○	○	○	2週ごと
ECG検査 ^c	○	○		○		○		○	○	○	○	6週ごと
血液学検査・血液凝固能検査	○	○		○		○		○	○	○	○	2週ごと
主要な血液生化学検査 ^d		○	○ ^d		○ ^d		○ ^d	○	○	○		2週ごと
すべての血液生化学検査 ^e	○			○		○					○	6週ごと
尿検査 ^f	○	○		○		○		○	○	○	○	2週ごと
β-HCG妊娠検査 ^g	○	○		○		○		○	○	○	○	2週ごと
腫瘍評価/ステージング(CT/MRI/皮膚病変マッピング/腫瘍マーカー/確立されたその他の方法) ^{h, i}	○							○			○	12ヵ月目までは6週ごと、以降は12週ごと
AE及び併用療法の記録	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	2週ごと
ACTH、ANA、ANCA、RF、T4及びTSH	○										○	25週目及び必要に応じて

ACTH：副腎皮質刺激ホルモン、ANA：抗核抗体、ANCA：抗好中球細胞質抗体、β-HCG：βヒト絨毛性ゴナドトロピン、RF：リウマチ因子、T4：遊離サイロキシシン、TSH：甲状腺刺激ホルモン

- a すべての治療手順について、規定来院日の3日前から1日後まで(−3/+1日)の期間を許容期間とした。
- b スクリーニングECOG PSをDay 1前3日以内に実施する場合、治療1回目で再度実施する必要はなしとした。
- c 12誘導心電図は、スクリーニング中、治療期間中はDay 1、15、29、43、57、71、85、及びその後6週ごとの治療日(18ヵ月まで、その後投与期間中は心電図を実施する必要はない)の投与前と投与終了時から2時間±20分、ならびに治療中止/治療終了日、及び安全性追跡調査日で実施した。
- d 主要な血液生化学検査には、肝機能パネル[アルカリホスファターゼ、ALT(GPT)、AST(GOT)、ビリルビン]、急性化学検査パネル(ナトリウム、カリウム、クロール、BUN/総尿素、クレアチニン、グルコース)及び無機質パネル(マグネシウム、リン、カルシウム)が含まれた。ベースライン時に肝転移が認められた被験者では、2、4、6週に追加採血を実施し、ALT(GPT)、AST(GOT)、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼを測定した。
- e すべての血液生化学検査(主要な血液生化学検査を含む)及びその他の臨床検査の詳細は表(114ページ)に示す。該当する場合、スクリーニング時に卵巣刺激ホルモンを検査した。
- f すべての尿検査(ディップスティックに加えて顕微鏡検査)は、スクリーニング時と治療終了日のみで実施し、簡易尿検査(ディップスティックのみ)は各治療薬投与前に実施した。簡易尿検査で異常があった場合は、すべての項目に対し尿検査を実施する必要があるとした。
- g スクリーニング時に血清で、その後は尿検体でβ-HCGを測定した。次の治療薬投与前に直近の妊娠検査の結果を入手しておくこととした。
- h 通常、投与の5日前に腫瘍評価検査を行った。治療期間中に、RECIST 1.1に従った腫瘍縮小効果が記録された場合、腫瘍縮小効果の確定はRECIST 1.1に従って、6週間隔の定期的な評価で行われることが望ましいが、最初にCR又はPRが記録されてから少なくとも5週間の間隔を置いて実施した。PRの確定は、最初にPRが記録された後の次の評価で実施できることとした。CT又はMRI(MRIを用いる場合にも、胸部に関してはCTの実施を必須とした)を、皮膚病変のマッピングに加えて常に使用した。腫瘍評価には、投与前5日間(−5日)の腫瘍評価日用の許容期間をもった。

パートB

実施及び評価項目	治療 開始前	治療期間 (Day) ^a							進行まで
		Day 1	Day 15	Day 29	Day 43	Day 57	Day 71	Day 85	
HBV、HCV及びHIV検査	○								
身体的診察(スクリーニング時の 身長測定を含む) ^j	○	○	○	○	○	○	○	○	6週ごと
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	2週ごと
ECOG PS ^b	○ ^b	○	○	○	○	○	○	○	2週ごと
ECG検査 ^k	○								
血液学検査・血液凝固能検査	○	○	○	○	○	○	○	○	2週ごと
主要な血液生化学検査 ^l		○	○	○	○	○	○	○	2週ごと
すべての血液生化学検査 ^e	○								
尿検査 ^m	○	○							
β-HCG妊娠検査 ^g	○	○		○		○		○	4週ごと
腫瘍評価/ステージング (CT/MRI/皮膚病変マッピング/ 腫瘍マーカー/確立されたその他 の方法) ^{h, i, n}	○				○			○	12ヵ月目までは6週ごと、 以降は12週ごと
AE及び併用療法の記録	○	○	○	○	○	○	○	○	2週ごと
ACTH、ANA、ANCA 及びRF	○							○	25週目及び 必要に応じて
T4及びTSH	○	○				○		○	6週ごと

ACTH：副腎皮質刺激ホルモン、ANA：抗核抗体、ANCA：抗好中球細胞質抗体、β-HCG：βヒト絨毛性ゴナドトロピン、RF：リウマチ因子、
T4：遊離サイロキシン、TSH：甲状腺刺激ホルモン

- i 脳に対するCT/MRIスキャンが過去6週以内に実施されていない場合、スクリーニング時及びその後も臨床的に必要であれば実施する必要があるとした。臨床的に必要であれば、骨スキャンをスクリーニング時及びその後も実施した。スクリーニング時に骨転移が認められた場合には、各腫瘍評価日で骨転移に対する評価を継続した。
- j すべての身体的診察をスクリーニング時及び必要に応じて治療中止日に実施した。その他の治療日での身体的診察は、徴候及び症状に応じて実施した。ベースライン時に肝転移が認められた被験者のみ、4週及び6週にも身体的診察を受ける必要があるとした。
- k 12誘導心電図は、スクリーニング中、及び治療中止/治療終了日で実施した。
- l 主要な血液生化学検査の詳細は表(114ページ)に示す。
- m すべての尿検査(ディップスティックに加えて顕微鏡検査)は、スクリーニング時と治療終了日のみで実施し、簡易尿検査(ディップスティックのみ)はDay 1の検査時の治療薬投与前、治療中止日及び安全性追跡調査日で実施した。簡易尿検査で異常があった場合は、すべての項目に対し尿検査を実施する必要があるとした。Day 1以降の尿検査は、臨床的な必要に応じて実施した。
- n すべての被験者は、治療中止の決定から7日以内に治療中止の検査を行った。治療終了日で副作用が継続している被験者ならびに/パベンチオ®の最終投与後3ヵ月まで及びそれ以降に治療との関連が疑われる副作用が発現した被験者は引き続き追跡調査を行った。治療終了日で進行が認められない被験者は、PDまで疾患進行の有無を追跡調査した(CT/MRIにより治療開始から1年後までは6週ごと、以降は12週ごとに実施した)。治療終了日後は、被験者の生存状況を3ヵ月ごとに追跡調査した(後治療についての評価も含む)。生存状況の追跡は、最後の被験者のパベンチオ®の最終投与から5年後、又は最後の被験者の死亡のいずれか早い方まで継続した。

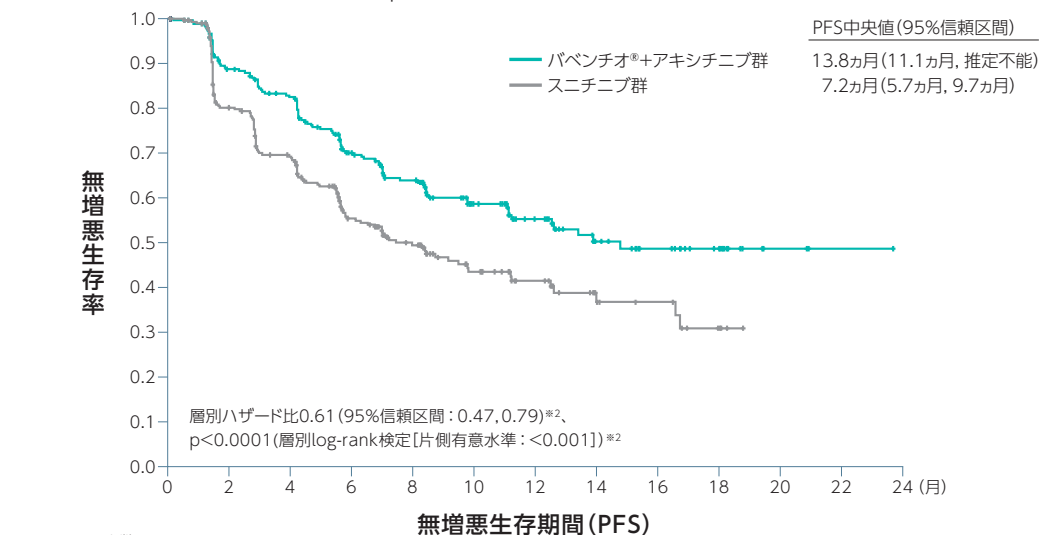
国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)⁴⁾の試験概要及び臨床成績

試験概要

試験デザイン	● 進行腎細胞癌に対する一次治療としてのバベンチオ®とアキシチニブの併用投与をスニチニブ単剤投与を対照として比較検討した、無作為化、非盲検、並行群間比較、国際共同第Ⅲ相試験 未治療の進行又は転移腎細胞癌886例 主な組み入れ基準 ● 未治療の進行又は転移腎細胞癌 ● 18歳以上(日本人は20歳以上) ● 評価可能病変数≥1 ● 腫瘍組織のPD-L1染色評価可能 ● ECOG PS*1 0又は1 層別因子 ● ECOG PS ● 地域 米国 vs カナダ/西欧 vs その他の地域 N=886 無作為化 1:1 バベンチオ®+アキシチニブ群442例 バベンチオ®10mg/kgを2週間に1回静脈内投与 +アキシチニブ5mgを1日2回経口投与 スニチニブ群444例 スニチニブ50mgを1日1回経口投与 (4週投与後2週休薬)																																												
目的	● 一次治療としてのバベンチオ®とアキシチニブの併用投与の有効性と安全性を、スニチニブ単剤投与と比較																																												
主な選択基準	● 未治療の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進行腎細胞癌 ● 18歳以上 ● 少なくとも3カ月の生存が期待される ● ECOG PSが0又は1 ● コントロール不能な高血圧が認められず、収縮期血圧140mmHg以下かつ拡張期血圧90mmHg以下 ● 適切な骨髄機能、腎機能、肝機能、左室駆出率を有する																																												
主要評価項目	● PD-L1 陽性患者集団におけるPFS及びOS																																												
重要な副次評価項目	● PD-L1 発現を問わない全患者集団におけるPFS及びOS																																												
有効性	● 無増悪生存期間及び全生存期間の結果 事前に計画した中間解析(2018年6月20日データカットオフ)において、バベンチオ®+アキシチニブ群はPD-L1 陽性*患者集団におけるPFS及びPD-L1の発現を問わない全患者集団におけるPFSのいずれについてもスニチニブ群に対して統計学的に有意な延長を示しました。 ※：腫瘍組織における免疫細胞のPD-L1 発現率1%以上 ■ 無増悪生存期間及び全生存期間の結果 <table><tr><th colspan="2"></th><th colspan="2">PD-L1 陽性患者集団</th><th colspan="2">全患者集団</th></tr><tr><th colspan="2"></th><th>バベンチオ®+アキシチニブ群(N=270)</th><th>スニチニブ群(N=290)</th><th>バベンチオ®+アキシチニブ群(N=442)</th><th>スニチニブ群(N=444)</th></tr><tr><td rowspan="3">PFS*1</td><td>中央値(月) (95%信頼区間)</td><td>13.8 (11.1, NE)</td><td>7.2 (5.7, 9.7)</td><td>13.8 (11.1, NE)</td><td>8.4 (6.9, 11.1)</td></tr><tr><td>ハザード比*2 (95%信頼区間)</td><td colspan="2">0.61 (0.47, 0.79)</td><td colspan="2">0.69 (0.56, 0.84)</td></tr><tr><td>片側p値*2</td><td colspan="2"><0.0001</td><td colspan="2">0.0001</td></tr><tr><td rowspan="3">OS</td><td>中央値(月) (95%信頼区間)</td><td>NE (21.3, NE)</td><td>NE (21.0, NE)</td><td>NE (NE, NE)</td><td>NE (21.0, NE)</td></tr><tr><td>ハザード比*2 (95%信頼区間)</td><td colspan="2">0.82 (0.53, 1.28)</td><td colspan="2">0.78 (0.55, 1.08)</td></tr><tr><td>片側p値*2</td><td colspan="2">0.1911</td><td colspan="2">0.0679</td></tr></table> NE: 推定不能、※1: 独立効果判定に基づく、※2: ECOG performance status(0, 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Cox比例ハザードモデル及び層別log-rank検定			PD-L1 陽性患者集団		全患者集団				バベンチオ®+アキシチニブ群(N=270)	スニチニブ群(N=290)	バベンチオ®+アキシチニブ群(N=442)	スニチニブ群(N=444)	PFS*1	中央値(月) (95%信頼区間)	13.8 (11.1, NE)	7.2 (5.7, 9.7)	13.8 (11.1, NE)	8.4 (6.9, 11.1)	ハザード比*2 (95%信頼区間)	0.61 (0.47, 0.79)		0.69 (0.56, 0.84)		片側p値*2	<0.0001		0.0001		OS	中央値(月) (95%信頼区間)	NE (21.3, NE)	NE (21.0, NE)	NE (NE, NE)	NE (21.0, NE)	ハザード比*2 (95%信頼区間)	0.82 (0.53, 1.28)		0.78 (0.55, 1.08)		片側p値*2	0.1911		0.0679	
		PD-L1 陽性患者集団		全患者集団																																									
		バベンチオ®+アキシチニブ群(N=270)	スニチニブ群(N=290)	バベンチオ®+アキシチニブ群(N=442)	スニチニブ群(N=444)																																								
PFS*1	中央値(月) (95%信頼区間)	13.8 (11.1, NE)	7.2 (5.7, 9.7)	13.8 (11.1, NE)	8.4 (6.9, 11.1)																																								
	ハザード比*2 (95%信頼区間)	0.61 (0.47, 0.79)		0.69 (0.56, 0.84)																																									
	片側p値*2	<0.0001		0.0001																																									
OS	中央値(月) (95%信頼区間)	NE (21.3, NE)	NE (21.0, NE)	NE (NE, NE)	NE (21.0, NE)																																								
	ハザード比*2 (95%信頼区間)	0.82 (0.53, 1.28)		0.78 (0.55, 1.08)																																									
	片側p値*2	0.1911		0.0679																																									

有効性

■ PD-L1陽性患者集団におけるPFSのKaplan-Meier曲線

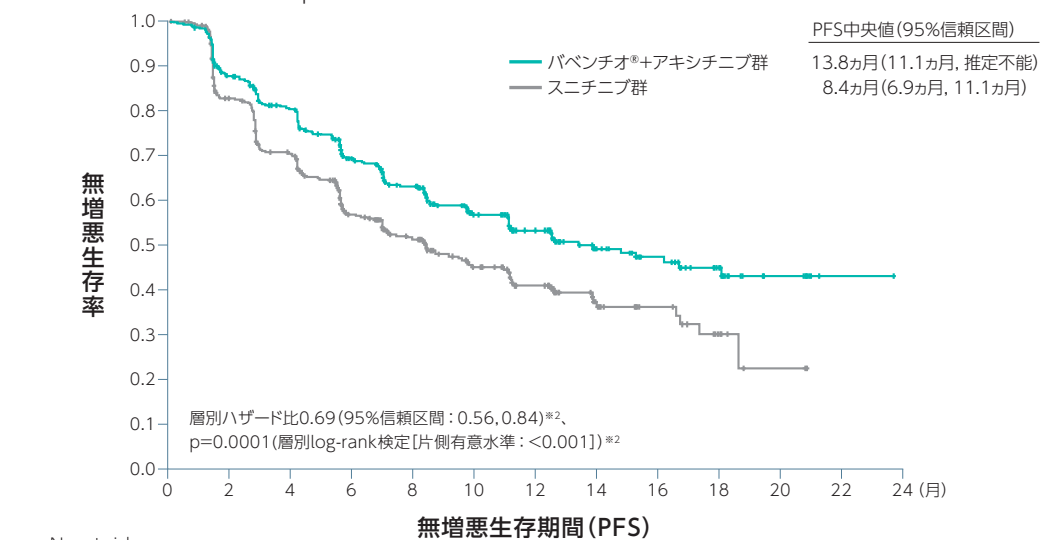


At risk数														
バベンチオ® +アキシチニブ群	270	227	205	154	120	76	53	32	23	13	3	1	0	
スニチニブ群	290	210	174	119	85	49	35	16	13	5	0			

追跡期間の中央値: バベンチオ®+アキシチニブ群9.9ヵ月、スニチニブ群8.4ヵ月

※2: ECOG performance status (0, 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Cox比例ハザードモデル及び層別log-rank検定

■ 全患者集団におけるPFSのKaplan-Meier曲線



No. at risk														
バベンチオ® +アキシチニブ群	442	364	321	250	193	127	94	57	42	24	8	1	0	
スニチニブ群	444	326	271	192	144	90	64	29	20	8	2	0		

追跡期間の中央値: バベンチオ®+アキシチニブ群10.8ヵ月、スニチニブ群8.6ヵ月

※2: ECOG performance status (0, 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Cox比例ハザードモデル及び層別log-rank検定

国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)⁴⁾における検査スケジュール

実施及び評価項目	治療開始前	治療期間 (1サイクル=6週=42日)					
		第1サイクル			第2サイクル以降		
		Day 1	Day 15 (±3日)	Day 29 (±3日)	Day 1 (±3日)	Day 15 (±3日)	Day 29 (±3日)
身体的診察(スクリーニング時の身長測定を含む)	○	○	○	○	○		
ECOG PS	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン ^a	○	○	○	○	○	○	○
自宅での血圧測定 ^b		○			○		
血液学検査・血液凝固能検査 ^c	○	○(-3日)	○	○	○	○	○
すべての血液生化学検査 ^c	○	○(-3日)			○		
主要な血液生化学検査 ^d			○	○		○	○
甲状腺機能検査	○				○(第2、3 サイクル、 以降2サイ クルごと)		
副腎皮質刺激ホルモン	○				○(第3サイ クル、以降2 サイクルご と)		
HBV, HCV検査	○	臨床的に必要な場合			臨床的に必要な場合		
妊娠検査(血清/尿) ^e	○	○(-3日)	○	○	○	○	○
尿検査 ^f	○	臨床的に必要な場合			臨床的に必要な場合		
ECG検査 ^g	○	○	○	○	臨床的に必要な場合		
MUGAスキャン又は心エコー ^h	○				○(2サイクル ごと)		
心筋酵素 ⁱ	○	○(-3日)	○	○	○(第2、3 サイクル)	○(第2、3 サイクル)	○(第2、3 サイクル)
腫瘍評価(CT/MRI/皮膚病変マッピング/腫瘍マーカー/確立されたその他の方法) ^j	○	○[無作為割り付けから18ヵ月までは6週ごと(+7日)、以降12週ごと(+7日)]					
アキシチニブの服薬状況の確認		○ (Day 5)			アキシチニブの用法・用量調節に基づき必要に応じて行う		
AE及び併用療法の記録		○	○	○	○	○	○

- a バイタルサイン：血圧と脈拍を含むバイタルサインを、5分間座って安静にした後、座位にて測定した。少なくとも1時間間隔を置いて2回の血圧測定を実施した。
- b 自宅での血圧測定：患者は少なくとも1日1回(午前のアキシチニブ服用前に測定した)自宅にて、血圧を測定し、測定した値を患者日記に記録した。収縮期血圧が150mmHg又は拡張期血圧が100mmHgを超えて上昇した場合、又は血圧の上昇によって考えられる症状(頭痛、視覚障害等)が発現した場合は、直ちに担当医師に連絡して指示を仰ぐよう、患者を指導した。
- c 血液学検査、すべての血液生化学検査及び血液凝固能検査：スクリーニング時及び各サイクルのDay 1での血液生化学検査では、すべての検査項目(114ページ参照)を実施した。
- d 主要な血液生化学検査：各サイクルのDay 15及びDay 29での血液生化学検査では、主要項目のみ(114ページ参照)を実施した。
- e 妊娠検査(血清/尿)：妊娠可能な女性患者の場合、少なくとも25mIU/mLの感度を有する血清妊娠検査を治験薬投与開始前に2回(スクリーニング時及びベースライン来院時の治験薬投与直前)に実施した。治験薬投与期間中は各投与サイクルのDay 1、Day 15及びDay 29に妊娠検査(血清又は尿)を実施した。さらに、1度でも月経がなかった場合又は妊娠の可能性が疑われる場合には、追加で妊娠検査を実施した。
- f 尿検査(114ページ参照)：半定量法(尿試験紙等)により尿タンパクが2以上の場合、24時間蓄尿による定量を実施した。
- g ECG検査：すべての患者に対してスクリーニング時に心電図を3回連続して測定した。治験薬投与期間中は、第1サイクルDay 1、Day 15及びDay 29のバベンチオ®静注前及び静注終了時に測定した。各測定時点で、心電図を約2分間隔で3回連続測定し、3回のQTc間隔の平均値を求めた。患者に心血管系又は神経系の有害事象(失神、浮動性めまい、痙攣発作又は脳卒中等)が認められた場合には、その事象が発現した時点で3回連続で心電図を測定した。臨床的に必要と判断される場合、3回連続心電図を追加で測定し、追加の心電図の評価とともにクレアチンキナーゼ及びトロポニン値を測定した。
- h MUGAスキャン又は心エコー：スクリーニング以降の左室駆出率の評価には、試験期間を通じてスクリーニング時に用いた手法を用いた。
- i 心筋酵素：B型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、トロポニン、クレアチンキナーゼMB(CK-MB)をスクリーニング時、第1、第2及び第3サイクルのDay 1、Day 15ならびにDay 29に測定した。臨床的に必要な場合にも、心筋酵素の測定を実施した。トロポニン値の陽性の定義には99パーセンタイル値を用いた。検査結果が陽性の場合は再度検査を実施した。医師は、各バベンチオ®投与前に必ずトロポニン値の測定結果について確認した。
- j 腫瘍評価：すべての評価時点において胸部、腹部及び骨盤のCT又はMRIを実施した。医学的に禁忌とされない場合、CT及びMRIの撮影は造影剤を用いて行った。造影剤投与前の前投与レジメンに関しては各国のガイドラインに従って実施した。各国の治療方針で骨シンチグラフィ/骨スキャンが推奨される場合は、無作為割り付け以降12週ごとに再評価した。臨床的に必要な場合(患者が新たな骨痛又は骨痛の悪化を訴えた場合、アルカリホスファターゼ値が上昇した場合、又は新規の骨病変又は骨病変の進行に伴うその他の徴候及び症状が認められた場合)、又はCRを確定する際にも骨スキャンを実施した。スクリーニング時に脳転移が認められた場合は、その後の腫瘍評価で脳の評価を実施するが、それ以外の場合は臨床的に必要な場合に実施した。放射線画像評価による抗腫瘍効果の評価をスクリーニング時、無作為割り付けから18ヵ月までは6週ごと、その後は盲検下での独立中央判定による腫瘍の進行が確定するまで新たな抗癌剤治療の開始の有無にかかわらず12週ごとに実施した。CR及びPRについては、最初に奏効を認めてから少なくとも4週後に再度、画像評価を実施し、確定を行った。放射線画像から腫瘍の進行が認められた場合、少なくとも4週後に再度、画像評価を実施し、腫瘍の進行の確定を行った。奏効の評価はRECIST 1.1及び免疫治療のRECIST[irRECIST(Nishino 2014)]に基づき実施した。

血液生化学検査及びその他の臨床検査

血液学検査	血液生化学検査 (*主要な検査項目)	尿検査	血液凝固能検査	妊娠検査
ヘモグロビン	ALT*	尿蛋白、尿糖、尿中血 尿試験紙又はその他の半定量法：尿タンパクが2+以上の場合は24時間蓄尿を実施	PT、INR	妊娠可能な女性患者の場合、血清又は尿を用いて実施する。
血小板数	AST*		PTT又はaPTT	
白血球数	アルカリホスファターゼ*			
好中球絶対数	ナトリウム(Na)*			
リンパ球絶対数	カリウム(K)*			
単球絶対数	マグネシウム(Mg)*			
好酸球絶対数	塩素(Cl)*			
好塩基球絶対数	総カルシウム(Ca)*			
	補正カルシウム(スクリーニング時のみ) ⁵			
	総ビリルビン*			
	BUN又は尿素*			
	クレアチニン*			
	グルコース(随時)*			
	リン又はリン酸*			
	アルブミン			
	総タンパク			
	尿酸			
	アミラーゼ			
	GGT			
	コレステロール			
	クレアチンキナーゼ			
	CRP			
	LDH			
	リパーゼ			
	トリグリセリド			
	HBV、HCV検査			
	甲状腺機能検査：TSH、free T4			
	その他の検査：ACTH			
	心筋酵素： BNP、トロポニン、CK-MB(治験実施スケジュールに従う)			

薬剤誘発性肝障害の可能性がある(Hy's Lawの適用となる)場合、AST及びALTの再検査に加え、アルブミン、クレアチンキナーゼ、総ビリルビン、直接及び間接ビリルビン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、PT又はaPT/INR、アルカリホスファターゼを測定する。

⁵補正カルシウム(mg/dL)=カルシウム(mg/dL)-0.8 [アルブミン(g/dL)-4]

ACTH:副腎皮質刺激ホルモン、ALT:アラニンアミノトランスフェラーゼ、aPT:活性化プロトロンビン時間、aPTT:活性化部分トロンボプラスチン時間、AST:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BNP:B型ナトリウム利尿ペプチド、BUN:血中尿素窒素、CK-MB:クレアチンキナーゼMB、CRP:C反応性タンパク質、GGT:γ-グルタミルトランスフェラーゼ、HBV:B型肝炎ウイルス、HCV:C型肝炎ウイルス、INR:国際標準比、LDH:乳酸脱水素酵素、TSH:甲状腺刺激ホルモン

国際共同第Ⅲ相試験(B9991001試験)⁵⁾の試験概要及び臨床成績

試験概要

試験デザイン

- プラチナ製剤を含む一次化学療法完了後に疾患進行が認められていない、切除不能な局所進行又は転移性の成人尿路上皮癌患者に対する一次化学療法後の維持療法として、バベンチオ®とベストサポータティブケア(BSC)の併用療法とBSC単独療法の有効性及び安全性を比較した、無作為化、非盲検、並行群間比較、多施設、国際共同第Ⅲ相試験

切除不能な局所進行又は転移性の尿路上皮癌患者700例

主な組み入れ基準

- 一次化学療法開始時にStage IVで開始前の測定可能病変 ≥ 1
- プラチナ製剤を含む一次化学療法を4~6サイクル実施し、完了後に進行(PD)が認められていない
- 18歳以上(日本人は20歳以上)
- ECOG PS 0又は1

層別因子

- 一次化学療法の最良総合効果(CR/PR vs SD)
- 転移部位(内臓 vs 非内臓)

N=700

無作為化

1:1

バベンチオ®+BSC群
10mg/kg 静脈内投与 2週間に1回
+ベストサポータティブケア

BSC単独群
ベストサポータティブケア単独

目的

- プラチナ製剤を含む一次化学療法を実施中又は完了後に進行が認められていない、切除不能な局所進行又は転移性の尿路上皮癌患者集団(全患者集団及びPD-L1陽性患者集団)を対象とした維持療法として、BSC単独療法に対するバベンチオ®とベストサポータティブケア(BSC)の併用療法のOS延長効果のベネフィットを検証すること

主な選択基準

- 組織学的に確認された、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)
- 一次化学療法開始時にStage IV(American Joint Committee on Cancer/International Union for Cancer ControlのTNM分類の第7版に基づく)で、開始前の測定可能病変 ≥ 1
- 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+カルボプラチンを4~6サイクル実施し、完了後に、RECIST v1.1に基づくPDが認められていない(CR、PR又はSDを持続している)
- 18歳以上(日本では20歳以上)
- 少なくとも3ヵ月の生存が期待される
- ECOG PSが0又は1
- 適切な骨髓機能、腎機能、肝機能を有する

主要評価項目

- 全患者集団(ITT集団)及びPD-L1陽性集団におけるOS

副次評価項目

- PFS、奏効(OR)、奏効までの期間(TTR)、奏効期間(DR)及び病勢コントロール(DC) など

有効性

- 全生存期間及び無増悪生存期間の結果

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、全患者集団、PD-L1陽性^{*1}患者集団のいずれにおいても、バベンチオ®+BSC群では、BSC群と比べて有意なOSの延長が認められました。

※1: 次のいずれかを満たす場合をPD-L1陽性と判定した。

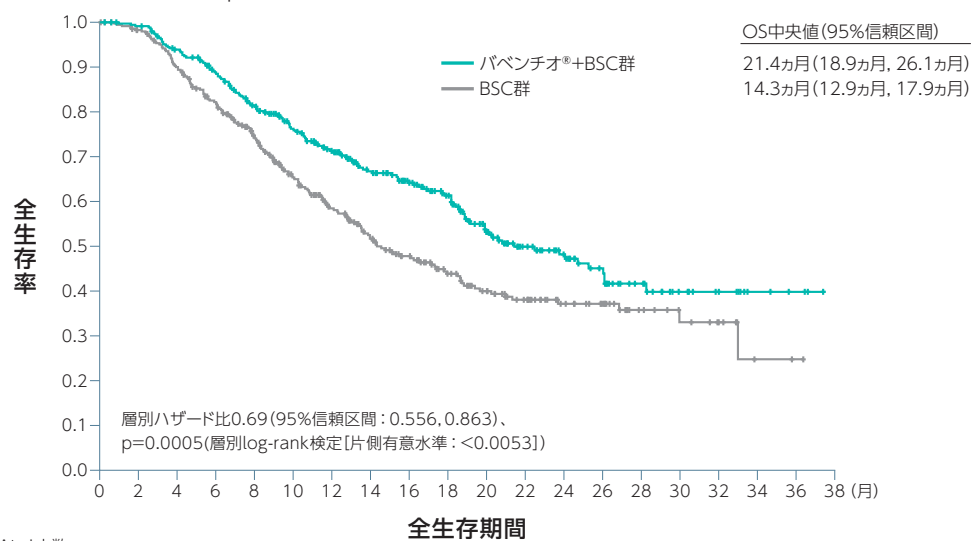
腫瘍細胞の25%以上に膜染色が認められる。/腫瘍に浸潤した免疫細胞の割合が1%かつ免疫細胞の25%以上に染色が認められる。/腫瘍に浸潤した免疫細胞の割合が1%かつ免疫細胞の100%に染色が認められる。

- 全生存期間及び無増悪生存期間の結果

		全患者集団		PD-L1陽性患者集団	
		バベンチオ®+ BSC群 (N=350)	BSC群 (N=350)	バベンチオ®+ BSC群 (N=189)	BSC群 (N=169)
OS	中央値(月) (95%信頼区間)	21.4 (18.9, 26.1)	14.3 (12.9, 17.9)	NE (20.3, NE)	17.1 (13.5, 23.7)
	ハザード比 ^{*2} (95%信頼区間)	0.69 (0.556, 0.863)		0.56 (0.404, 0.787)	
	片側p値 ^{*2}	0.0005		0.0003	

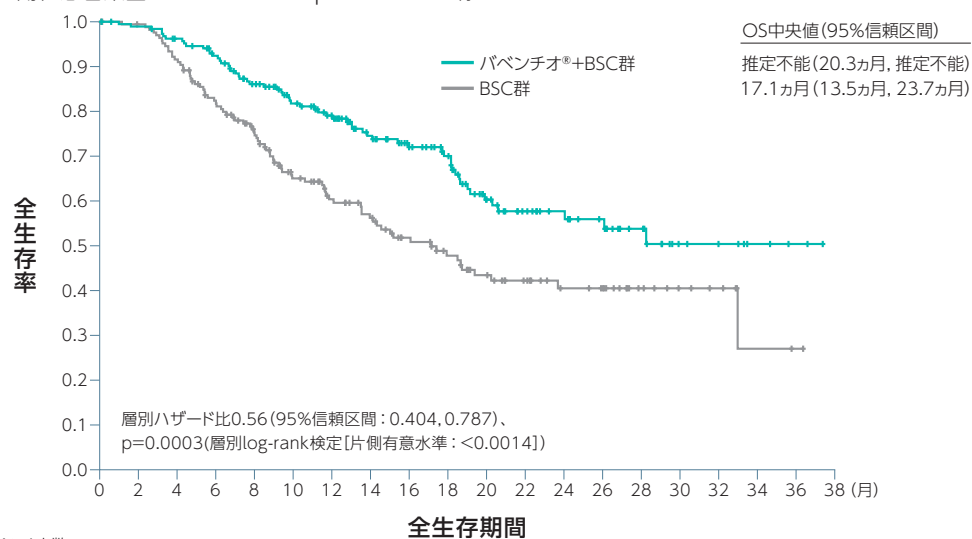
NE: 推定不能、※2: 一次化学療法の最良総合効果(完全奏効又は部分奏効、安定)及び内臓転移(あり、なし)による層別Cox比例ハザードモデル及び層別log-rank検定

■ 全患者集団におけるOSのKaplan-Meier曲線



		主生付期間																			
At risk数																					
パベンチオ® +BSC群	350	342	318	294	259	226	196	167	145	122	87	65	51	39	26	15	11	5	3	0	
BSC群	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OSのKaplan-Meier曲線



		主生付期間																		
At risk数																				
パベンチオ® +BSC群	189	185	177	165	146	129	114	95	81	70	49	38	32	26	18	9	8	4	2	0
BSC群	169	165	152	132	113	89	76	67	54	45	37	30	23	21	12	8	6	2	1	0

国際共同第Ⅲ相試験(B9991001試験)⁵⁾における検査スケジュール

実施及び評価項目	スクリーニング	治療期間 (1サイクル=4週間)			
		バベンチオ®+BSC群		BSC群	
		第1サイクルDay 1 第2サイクル以降Day 1 (±3日)	全サイクルDay 15 (±3日)	第1サイクルDay 1 第2サイクル以降Day 1 (±3日)	全サイクル Day 15 (±3日)
身体的診察(スクリーニング時の身長測定を含む) ^a	○	○		○	
ECOG PS	○	○		○	
バイタルサイン及び体重 ^b	○	○	○	○	
血液学的検査・血液凝固検査 ^c	○	○	○	○	
血液生化学検査 ^{c,d}	○	○ ^{c,d}	○ ^{c,d}	○ ^{c,d}	
甲状腺機能検査及びACTH検査 ^e	○	○ (第3、5、7サイクル等)		○ (第3、5、7サイクル等)	
妊娠検査(血清/尿) ^f	○	○	○		
トロポニン ^g	○	○ (第1～4サイクル及び臨床的に必要な場合)	○ (第1～3サイクル及び臨床的に必要な場合)	○ (第1～4サイクル及び臨床的に必要な場合)	
HBV検査・HCV検査	○	臨床的に必要な場合		臨床的に必要な場合	
HIV検査 ^h	○				
尿検査 ⁱ	○	臨床的に必要な場合		臨床的に必要な場合	
12誘導心電図 ^j	○	臨床的に必要な場合		臨床的に必要な場合	
腫瘍評価(画像評価を含む) ^k	○	○ (無作為化から1年まで8週ごと；その後12週ごと)		○ (無作為化から1年まで8週ごと；その後12週ごと)	
有害事象		○	○	○	○ ^l
併用薬/併用療法 ^m	○	○	○	○	○ ^l

- a 身体所見：主要器官の検査(身長はスクリーニング時にのみ測定)を含む。
- b バイタルサイン及び体重：バイタルサインには、血圧及び脈拍数を含む。患者は他の手順(例：PKのための採血、前投薬の投与)の前に、5分間以上座って安静にした後、座位で血圧及び脈拍数を測定する。体重は規定された各来院時に測定する。パベンチオ®+BSC群の患者は、パベンチオ®の投与量(mg)を算出するため、パベンチオ®投与前3日以内に体重を測定する。
- c 血液学的検査、血液凝固検査及び血液生化学検査(全項目)：必要な検査を120ページに示す。血液生化学検査(全項目)は、スクリーニング、第1サイクルDay 1、Day 15(パベンチオ®+BSC群の患者のみ)、第2サイクルDay 1、第3サイクルDay 1及びその後2サイクル(8週間)ごとDay 1に実施する。これらの検査は臨床的に必要な場合にも実施する。1回の来院で血液生化学検査の全項目及び主要な項目が両方規定されている場合、全項目を測定する。
- d 血液生化学検査(主要な項目)：血液生化学検査の主要な項目(必要な検査を120ページに示す)は、全項目の検査が規定されていないすべての来院時に実施する。
- e 甲状腺機能検査及びACTH検査：遊離T4、TSH及びACTH検査は、スクリーニング時、第3サイクルDay 1及びその後2サイクル(8週間)ごとのDay 1に実施する。臨床的に必要な場合、追加の検査を実施する(120ページ参照)。
- f 妊娠検査(血清/尿)：妊娠が可能な女性患者の場合、少なくとも25mIU/mLの感度が保証された血清妊娠検査を治験薬投与開始前に2回(スクリーニング開始時に1回及びパベンチオ®+BSC群の患者は、第1サイクルDay 1の治験薬投与直前に1回)実施する。パベンチオ®+BSC群の患者は、追加の妊娠検査(血清又は尿)を治験薬投与期間中及び投与期間終了/中止時のパベンチオ®投与前に実施し、1度でも月経が認められなかった場合又は妊娠の可能性が疑われる場合にも実施する。治験審査委員会(IRB)/倫理委員会(EC)の要請又は各国の規制に従って追加の妊娠検査を実施することがある。各投与前に妊娠検査の結果を評価する。パベンチオ®+BSC群の患者のみ、無作為化後の妊娠検査を実施する。
- g トロポニン(cTn)：cTnTの測定が推奨されるが、治験実施医療機関の検査室でcTnTの測定ができない場合、cTnIの測定で代用できる。それぞれの患者において、治験期間を通じてスクリーニング時に測定したサブユニット(cTnT又はcTnI)と同一のサブユニットを測定する。スクリーニング時に臨床的に意義のある陽性の結果が得られた場合は、除外基準に従い患者が本治験に不適格となるような心臓関連の合併症を除外するため、治験実施医療機関で通常行われる追加の評価を行う。治験期間中に心筋炎が疑われるような臨床的に意義のある検査値の新たな上昇が認められた場合は、62ページの対処法に従って評価を行う。臨床的に必要な場合は追加検査を実施する(120ページ)。
- h HIV検査：各国の法律又は規制により認められない場合を除き、スクリーニング時にHIV検査を実施する。HIV感染を確認するための標準的な検査方法として、追加検査が必要な場合は、追加検査も実施する。
- i 尿検査：スクリーニング時及び投与期間終了時にのみ実施する。臨床的に必要な場合、他の時点でも実施する(必要な検査を120ページに示す)。
- j 12誘導心電図：すべての患者は、スクリーニング時に心電図を1回測定する。臨床的に必要な場合、追加の心電図検査を実施する。追加の心電図検査で臨床的に意義のある所見が新たに認められた場合は、有害事象として記録する。
- k 腫瘍評価：画像診断には、胸部、腹部及び骨盤のCT又はMRIスキャンが含まれる。ベースライン時に実施した骨スキャンで骨転移が認められた場合、各治験実施医療機関で通常実施している方法に従い、CT又はMRIによる追加の評価を行う。スクリーニング時に脳転移の既往のある患者又は脳転移が疑われる患者については、ベースライン時の頭部の腫瘍評価を実施する必要がある。ベースライン時に脳転移が認められた場合、その後の腫瘍評価においても脳転移の評価を行う。一次化学療法開始前の直近の腫瘍評価から進行(PD)が認められるまでのすべての画像データを盲検下での独立中央判定(BICR)に提出する。すべての患者について、画像評価(胸部、腹部、及び骨盤のCT又はMRIスキャンが含まれる)による抗腫瘍効果の評価を次の抗腫瘍治療開始の有無にかかわらず、BICR評価による進行が確認されるまで実施する。PDが疑われた場合(例：症状の悪化が認められた場合)は、追加の画像評価を行う。効果の判定は、固形癌の治療効果判定規準(RECIST 1.1)に基づき行う。完全奏効(CR)及び部分奏効(PR)が認められた場合は、奏効の確定のため最初に奏効が確認してから4週間以上間を空けて再度画像診断を実施しなければならない。
- l 各サイクルDay 15の評価(BSC群のみ)：電話連絡等又は来院により有害事象及び併用薬/併用療法の変更があれば確認する。臨床的に必要な場合は、来院を設定する。
- m 併用薬/併用療法：すべての患者について、治験薬投与開始の28日前から治験薬最終投与の90日後まで(パベンチオ®+BSC群)又は投与期間終了/中止時来院の90日後まで(BSC群)併用薬及び併用療法を記録する。新たな抗腫瘍治療を開始する場合、併用薬の報告期間は新たな抗腫瘍治療の開始時点までとする。
支持療法(例：制吐治療及び予防)、有害事象又は慢性疾患の治療に使用した薬剤及び非薬物的介入(例：輸血)を含むすべての併用薬/併用療法を症例報告書に記録する。各来院時に併用薬を確認し、併用禁止薬及び併用禁止療法についても患者に説明の上、適切に管理する。

血液生化学検査及びその他の臨床検査

血液学検査	血液生化学検査 (*主要な検査項目)	尿検査	血液凝固能検査	妊娠検査
ヘモグロビン	ALT*	尿蛋白、尿糖、尿潜血	PT又はINR	血清又は尿検査 (妊娠可能な女性のみ)
血小板数	AST*		PTT又はaPTT	
白血球数	アルカリホスファターゼ*			
好中球絶対数	ナトリウム(Na)*			
リンパ球絶対数	カリウム(K)*			
単球絶対数	マグネシウム(Mg)*			
好酸球絶対数	塩素(Cl)*			
好塩基球絶対数	総カルシウム(Ca)*			
	総ビリルビン*、 [§]			
	BUN又は尿素*			
	クレアチニン*			
	血糖*			
	リン又はリン酸*			
	アルブミン			
	総タンパク			
	尿酸			
	アミラーゼ			
	GGT			
	コレステロール			
	クレアチンキナーゼ			
	CRP			
	LDH			
	リパーゼ			
	トリグリセリド			
	HBV、HCV検査			
	HIV検査			
	甲状腺機能検査：TSH、遊離T4			
	心筋バイオマーカー： トロポニン(cTnT又はcTnI) [†]			
	その他の検査：ACTH			

[§] Hy's Lawの適用となる可能性がある場合、AST及びALTの再検査に加え、アルブミン、クレアチンキナーゼ、総ビリルビン、直接及び間接ビリルビン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、PT/INR、アルカリホスファターゼを測定する。

[†] cTnTの測定が推奨されるが、治験実施医療機関の検査室でcTnTの測定ができない場合、cTnIの測定で代用できる。それぞれの患者において、治験期間を通じてスクリーニング時に測定したサブユニット(cTnT又はcTnI)と同一のサブユニットを測定する。

ACTH：副腎皮質刺激ホルモン、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、aPTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BUN：血中尿素窒素、CRP：C反応性蛋白、cTnI：心筋トロポニンI、cTnT：心筋トロポニンT、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、HBV：B型肝炎ウイルス(例：HBsAg、B型肝炎コア抗体)、HCV：C型肝炎ウイルス(例：C型肝炎抗体)、INR：国際標準比、LDH：乳酸脱水素酵素、PT：プロトロンビン時間、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、PTT：部分トロンボプラスチン時間、T4：サイロキシン、TSH：甲状腺刺激ホルモン

7.参考文献

- 1) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)(2017年9月承認、CTD2.7.6)承認時評価資料
- 2) 社内資料：海外第Ⅰ相試験(EMR100070-001試験)(2017年9月承認、CTD2.7.6)承認時評価資料
- 3) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(EMR100070-002試験)(2017年9月承認、CTD2.7.6)承認時評価資料
- 4) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)(2019年12月承認、CTD2.7.6.1)承認時評価資料
- 5) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(B9991001試験)(2021年2月承認)承認時評価資料
- 6) 日本臨床腫瘍学会編：がん免疫療法ガイドライン第3版 金原出版, 2023
- 7) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会編・著：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き[第2版] 2018. メディカルレビュー社, 2018
- 8) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性膵炎(薬剤性膵炎), 2021
- 9) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害, 2019
- 10) 日本甲状腺学会：甲状腺疾患診断ガイドライン2013(2021年6月2日改定), 2022
- 11) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 甲状腺中毒症, 2022
- 12) 日本内分泌学会：免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン 日本内分泌学会雑誌：94(Suppl)：1-11, 2018
- 13) 柳瀬敏彦ほか：日本内分泌学会雑誌：91(Suppl)：1-78, 2015
- 14) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班(主任研究者：大磯ユタカ)より診断と治療の手引き自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き(平成21年度改訂)
- 15) 日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2024 文光堂, 2024
- 16) 日本循環器学会学術委員会合同研究班：循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告)急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン(2009年改訂版)
- 17) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 末梢神経障害, 2009
- 18) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル ギラン・バレー症候群, 2009
- 19) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎障害, 2018
- 20) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性腎炎(尿細管間質性腎炎)(平成30年6月改定), 2018
- 21) Brahmer JR et al: J Clin Oncol. 36: 1714-1768, 2018
- 22) 難病情報センター「皮膚筋炎／多発性筋炎」(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4080>)
- 23) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症, 2006
- 24) 日本神経学会：重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン2022 南江堂, 2022
- 25) Puzanov I et al: J Immunother Cancer. 5: 95, 2017
- 26) 伊藤 悟：神経治療 34: 215-218, 2017
- 27) 1型糖尿病調査研究委員会 劇症および急性発症1型糖尿病分科会 糖尿病 55: 815-820, 2012
- 28) 難病情報センター「特発性血小板減少性紫斑病」最終更新日：平成27年1月1日

監修：国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 科長 山崎直也先生
静岡がんセンター 支持療法センター長 清原祥夫先生
新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎泌尿器病態学・分子腫瘍学分野 教授 富田善彦先生
近畿大学医学部 泌尿器科学教室 特別招聘研究教授 植村天受先生
慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室 教授 大家基嗣先生

Drug Information

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

バベンチオ[®]点滴静注200mg

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
注意－医師等の処方箋により使用すること



BAVENCIO[®]
avelumab Injection

最適使用推進ガイドライン対象品目

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 間質性肺炎患があらわれ、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]
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

3. 組成・性状

成 分		1 バイアル(10 mL)中の分量
有効成分	アベルマブ(遺伝子組換え)	200 mg
	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

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。

3.2 製剤の性状

剤形	注射剤(バイアル)
性状	無色～微黄色澄明の液
pH	5.0～5.6
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

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

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]

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。

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、11.1.1.3 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、本剤の休業等を考慮すること。

副作用発現時の用量調節基準		
副作用	程度 ^{注)}	処置
間質性肺炎患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休業する。
	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業する。
	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。

製 品 名	和 名	バベンチオ®点滴静注200mg
	洋 名	BAVENCIO® intravenous infusion
一 般 名	和 名	アベルマブ(遺伝子組換え)
	洋 名	Avelumab (Genetical Recombination)
日本標準商品分類番号	874291	
承認番号	22900AMX00990000	
承認年月	〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉 2017年9月	
	〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 2019年12月	
	〈根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法〉 2021年2月	
薬価基準収載年月	2017年11月	
販売開始年月	2017年11月	
国際誕生年月	2017年3月	
再審査期間	〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉 10年(2027年9月)	
	〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 5年10ヵ月(2025年10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〉 残余期間(2025年10月)	

副作用	程度 ^{注)}	処置
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業する。
	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業する。
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	休業又は投与中止する。
腎障害	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休業する。
	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業する。
	・ 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 10mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 ・ 12 週間を超える休業後も 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。

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 間質性肺炎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、口渴、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に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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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 間質性肺炎患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺炎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]
- 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。

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。

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。

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。

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 肺炎 (0.6%)

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]

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業又は中止すること。

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]

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)

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	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	
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	

種類 \ 頻度	5% 以上	1～5% 未満	1% 未満	頻度不明
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、筋痙攣、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	
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、瘰癧汗、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	

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 250mL 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、0.2μm のインラインフィルターを通して投与すること。

15. その他の注意

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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：アベルマブ (遺伝子組換え) Avelumab (Genetical Recombination)

分子量：約 147,000

分子式：C₆₃₇₄H₉₈₉₈N₁₆₉₄O₂₀₁₀S₄₄

重鎖 C₂₁₉₄H₃₄₁₀N₅₇₆O₆₇₀S₁₆

軽鎖 C₉₉₃H₁₅₄₃N₂₆₉O₃₃₅S₆

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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈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〉

21.2 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。

22. 包装

10mL：1 バイアル (ガラスバイアル)

●詳細は電子添文をご参照ください。 ●電子添文の改訂に留意してください。

*2025年3月改訂 (第10版)

製造販売元

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

【文献請求先及び問い合わせ先】

メディカル・インフォメーション

(TEL) 0120-870-088

製造販売元

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

[文献請求先及び問い合わせ先]
メディカル・インフォメーション
(TEL) 0120-870-088