

審議結果報告書

平成 29 年 9 月 12 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] バベンチオ点滴静注200mg
[一般名] アベルマブ（遺伝子組換え）
[申請者名] メルクセローノ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 3 月 7 日

[審議結果]

平成 29 年 9 月 8 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
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。

審査報告書

平成 29 年 8 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] バベンチオ点滴静注 200 mg
[一 般 名] アベルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] メルクセローノ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 3 月 7 日
[剤形・含量] 1 バイアル（10 mL）中にアベルマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] アベルマブは、ヒトプログラム細胞死リガンド 1（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る。アベルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アベルマブは、450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 216 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

Avelumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human programmed cell death-ligand 1 (PD-L1). Avelumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Avelumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains (λ -chains) consisting of 216 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

```

QSALTQPASV  SGSPGQSITI  SCTGTSSDVG  GYNYVSWYQQ  HPGKAPKLMI
YDVSNRPSGV  SNRFSGSKSG  NTASLTISGL  QAEDEADYYC  SSYTSSSTRV
FGTGTKVTVL  GQPKANPTVT  LFPPSSEELQ  ANKATLVCLI  SDFYPGAQTV
AWKADGSPVK  AGVETTKPSK  QSNKYAASS  YLSLTPEQWK  SHRSYSCQVT
HEGSTVEKTV  APTECS
    
```

H鎖

```

EVQLLESGGG  LVQPGGSLRL  SCAASGFTFS  SYIMMWVRQA  PGKGLEWVSS
IYPSGGITFY  ADTVKGRFTI  SRDNSKNTLY  LQMNSLRAED  TAVYYCARIK
LGTVTTVDYW  GQGTLVTVSS  ASTKGPSVFP  LAPSSKSTSG  GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS  WNSGALTSGV  HTFPAVLQSS  GLYSLSSVVT  VPSSSLGTQT
YICNVNHKPS  NTKVDKKVEP  KSCDKTHTCP  POPAPELLOQ  PSVFLPPPKF
KDTLMISRTP  EVTCVVVDVS  HEDPEVKFNW  YVDGVEVHNA  KTKPREEQYN
STYRVVSVLT  VLHQDWLNGK  EYKCKVSNKA  LPAPIEKTIS  KAKGQPREPQ
VYTLPPSRDE  LTKNQVSLTC  LVKGFYPSDI  AVEWESNGQP  ENNYKTTTPV
LDSGGSFFLY  SKLTVDKSRW  QQGNVFSCSV  MHEALHNHYT  QKSLSLSPGK
    
```

鎖内ジスルフィド結合：実線

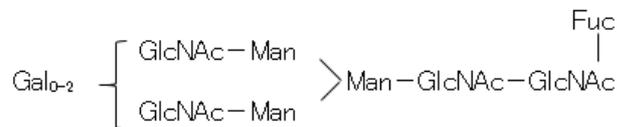
鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C215-H鎖 C223、H鎖 C229-H鎖 C229、H鎖 C232-H鎖 C232

部分的ピログルタミン酸：L鎖 Q1

糖鎖結合：H鎖 N300

部分的プロセシング：H鎖 K450

主な糖鎖構造の推定構造



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

分子式：C₆₃₇₄H₉₈₉₈N₁₆₉₄O₂₀₁₀S₄₄（タンパク部分）

分子量：約 147,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（28薬）第394号、平成28年12月21日付け薬生薬
審発1221第1号）

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の根治切除不能なメルケル細胞癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能・効果]

根治切除不能なメルケル細胞癌

[用法・用量]

通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
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。

審査報告(1)

平成29年7月21日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	バベンチオ点滴静注 200 mg
[一般名]	アベルマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	メルクセローノ株式会社
[申請年月日]	平成29年3月7日
[剤形・含量]	1バイアル（10 mL）中にアベルマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	根治切除不能なメルケル細胞癌
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略20	
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	25
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	60
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	61

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARDS	acute respiratory distress syndrome	急性呼吸促迫症候群
ASGM1	asialoganglioside ganliotetraosylceramide	
Asn	asparagine	アスパラギン

AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{ss}	area under the serum concentration-time curve at steady state	定常状態における血清中濃度-時間曲線下面積
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
C _{coi}	serum concentration at the end of the infusion	注入終了時の血清中濃度
CE-SDS	capillary gel electrophoresis with sodium dodecyl sulfate	キャピラリーSDS ゲル電気泳動
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max,ss}	maximum serum concentration observed postdose at steady state	定常状態における最高血清中濃度
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
C1q	subcomponent of complement C1	補体第1成分 (C1) の亜成分
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	
C _{trough,ss}	serum concentration at the end of the dosing interval at steady state	定常状態における最低血清中濃度
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC ₅₀	half maximal effective concentration	50%効果濃度
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Fab	fragment antigen binding	抗原結合性フラグメント
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント
FcRn	neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
FcγR	Fc γ receptor	Fcγ 受容体
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GGT	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク
HLGT	high level group term	高位グループ用語
HLT	high level term	高位用語
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
iCIEF	imaged capillary isoelectric focusing	画像化キャピラリー等電点電気泳動
IERC	Independent Endpoint Review Committee	独立評価項目レビュー委員会
IEX	ion exchange liquid chromatography	イオン交換クロマトグラフィー
IFN-γ	interferon-γ	インターフェロン-γ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL-2	interleukin-2	インターロイキン-2
IL-6	interleukin-6	インターロイキン-6
IL-8	interleukin-8	インターロイキン-8

IL-10	interleukin-10	インターロイキン-10
IL-1 β	interleukin-1 β	インターロイキン-1 β
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
K _D	dissociation constant	解離定数
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MCC	Merkel cell carcinoma	メルケル細胞癌
MCP-1	monocyte chemotactic protein-1	単球走化性タンパク-1
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Merkel cell carcinoma	
NCI	National Cancer Institute	
NE	not evaluable	評価不能
NEC	not elsewhere classified	
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
OVA	ovalbumin	卵白アルブミン
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed cell death-1	
PDE	permitted daily exposure	1日許容曝露量
PD-L1	programmed cell death ligand-1	
PD-L1-Fc 融合組換えタンパク		ヒト PD-L1 にヒト IgG1 の Fc 部分を融合させた組換えタンパク
PDQ	Physician Data Query	
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PHA	phytohemagglutinin	フィトヘマグルチニン
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
Q	intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QTcF		Fredericia の式で補正した QT 間隔
Δ QTcF		QTcF のベースラインからの変化量
QTcP		試験集団固有の二次補正係数により心拍数補正した QT 間隔
Δ QTcP		QTcP のベースラインからの変化量
QW	quaque 1 week	1週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
SD	stable disease	安定
SEA	<i>Staphylococcal</i> enterotoxin A	ブドウ球菌エンテロトキシン A
SEC	size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー

Ser	serine	セリン
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TNF- α	tumor necrosis factor- α	腫瘍壊死因子- α
V1	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
V2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメント分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
001 試験		EMR100070-001 試験
002 試験		EMR100070-002 試験
003 試験		EMR100070-003 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
抗アベルマブ抗体		アベルマブ (遺伝子組換え) に対する抗体
国内診療ガイドライン		皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン 第 2 版 (日本皮膚悪性腫瘍学会編)
申請		製造販売承認申請
ニボルマブ		ニボルマブ (遺伝子組換え)
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
本薬		アベルマブ (遺伝子組換え)

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

CD274 (PD-L1) は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞) 等に発現する CD279 (PD-1) 及び CD80 (B7-1) と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている (Ann NY Acad Sci 2011; 1217: 45-59)。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること (Int Immunol 2007; 19: 813-24) 等が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本薬は、ドイツ Merck KGaA 社、米国 EMD Serono 社及び米国 Pfizer 社により創製された、ヒト PD-L1 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-L1 の細胞外領域に結合することで、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、ドイツ Merck KGaA 社及び米国 EMD Serono 社により、進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (001 試験) が 2013 年 1 月から実施された。その後、Merck KGaA 社、EMD Serono 社及び申請者により、遠隔転移を有する根治切除不能な MCC 患者を対象とした第 II 相試験 (003 試験) が 2014 年 7 月から実施された。

米国及び EU では、003 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2016 年 9 月及び 10 月に本薬の承認申請が行われ、米国では 2017 年 3 月に「BAVENCIO is a programmed death ligand-1 (PD-L1) blocking antibody indicated for the treatment of adults and pediatric patients 12 years and older with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC). This indication is approved under accelerated approval. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.」を効能・効果として迅速承認され、EU では審査中である。

なお、2017 年 5 月時点において、本薬は、MCC に係る効能・効果にて米国のみで承認されている。

本邦においては、申請者により、進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (002 試験) が 2013 年 9 月から実施された。また、上記の 003 試験の患者登録が 2014 年 1 月から開始された。

今般、003 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は「メルケル細胞癌」を予定される効能・効果として、2016 年 12 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号：(28 薬) 第 394 号)。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ファージディスプレイ法を用いた Fab 抗体ライブラリのスクリーニングにより、PD-L1 に親和性を有する Fab 抗体配列が選択された。得られた重鎖可変領域及び軽鎖可変領域をコードする遺伝子配列を、それぞれヒト IgG1 の重鎖及び軽鎖の定常領域の遺伝子配列と結合することで重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子断片が作製され、コドン最適化が行われた。これらの遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が作製された。当該構成体を CHO 細胞に導入し、得られた細胞株か

初期製法の原薬を用いて製造された製剤が 001 試験及び 002 試験の用量漸増パート及び拡大パート並びに 003 試験のパート A で、申請製法の原薬を用いて製造された製剤が 001 試験及び 002 試験の拡大パート並びに 003 試験のパート B で使用された。

製法の変更前後において、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている (2.3 参照)。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

実施された特性解析は表 2 のとおりである。

表 2 特性解析における評価項目

一次構造	アミノ酸配列、N 末端アミノ酸配列、構造変化体 ()
高次構造	二次構造、三次構造、ジスルフィド結合、遊離チオール基、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、等電点、吸光係数、 (A* 類縁物質、B* 類縁物質、)
糖鎖構造	単糖組成分析、シアル酸分析、糖鎖結合位置解析、N 結合型糖鎖、非グリコシル化重鎖
生物学的性質	PD-L1 結合活性
	FcγR 結合活性 ()、FcRn 結合活性、C1q 結合活性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質について、PD-L1 に対する結合活性は、SPR 法及びヒト PD-L1 を導入した遺伝子組換え を用いた試験系により確認された。また、Fc 受容体に対する結合活性は、SPR 法により評価され、IgG1 に特徴的な結合活性が確認された。ADCC 活性は、PBMC をエフェクター細胞として用いた *in vitro* 試験又は により確認された。C1q に対する結合活性は、 により確認された。CDC 活性は、補体存在下で、ヒト腫瘍由来細胞株を用いた試験系により評価されたが、CDC 活性は認められなかった。なお、PD-L1 と PD-1 との結合に対する阻害活性は、¹²⁵I 標識した PD-L1 と固相化した PD-1 との結合に対する本薬の競合的阻害により評価された (3.1.2 参照)。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、 、 、 、 、 及び が目的物質関連物質とされた。また、A* 類縁物質及び B* 類縁物質が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により適切に管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

、 、 、 、 、 、 及び が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (SEC、iCIEF)、pH、電荷バリエーション (iCIEF)、糖鎖プロファイル、純度試験 (A* 類縁物質 (SEC)、 (CE-SDS (還元))、B* 類縁物

質（CE-SDS（非還元））、XXXXXXXXXX（ペプチドマップ）、XXXXXXXXXX（IEX）、HCP（ELISA））、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（PD-L1 結合活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3°C	24 カ月*2	低密度ポリエチレン製バッグ
加速試験	3	25±2°C/60±5%RH	6 カ月	
苛酷試験	2	40±2°C/75±5%RH	3 カ月	

*1：原薬は申請製法で製造された、*2：XXXXカ月まで安定性試験を継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの増加傾向及びXXXXXXXXXXの減少傾向、B*類縁物質の増加傾向、XXXXXXXXXXの増加傾向、並びにXXXXXXXXXXの増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化がより顕著に認められたことに加えて、XXXXXXXXXXにおけるXXXXXXXXXXの減少傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、低密度ポリエチレン製バッグを用いて、2～8°Cで保存するとき、24 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（10 mL）あたり本薬 200 mg を含有する注射剤である。製剤には、D-マンニトール、氷酢酸、ポリソルベート 20、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の貯留及び混合、無菌ろ過及び充填、巻締め、表示及び包装、並びに保管及び試験工程からなる。

重要工程は、無菌ろ過及び充填工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、処方の変更、XXXXXXXXXX系、製造所、製造スケール等の変更が行われた。なお、製剤の製法変更は原薬の製法変更（2.1.4 参照）と同時に実施された。処方の変更は、原薬の調製工程（2.1.2 参照）に含まれる。

初期製法で製造された製剤が 001 試験及び 002 試験の用量漸増パート及び拡大パート並びに 003 試験のパート A で、申請製法で製造された製剤が 001 試験及び 002 試験の拡大パート並びに 003 試験のパート B で使用された。

製法の変更前後において、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製剤の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の概念が利用されている (2.3 参照)。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (SEC、iCIEF)、浸透圧、電荷バリエーション (iCIEF)、pH、純度試験 (A* 類縁物質 (SEC)、██████████ (CE-SDS (還元))、B* 類縁物質 (CE-SDS (非還元))、██████████ (ペプチドマップ)、██████████ (IEX))、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、██████████、生物活性 (PD-L1 結合活性) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	24 カ月*2	ブチルゴム栓及びガラス製バイアル
加速試験	3	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
苛酷試験	1	40±2℃/75±5%RH	3 カ月	
光安定性試験	1	25±2℃、総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上		

*1：原薬及び製剤は申請製法で製造された、*2：██████カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、██████████における██████████の増加傾向及び██████████の減少傾向、B* 類縁物質の増加傾向、██████████の増加傾向、並びに██████████の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化がより顕著に認められたことに加えて、██████████における██████████の減少傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、ブチルゴム栓及びガラス製バイアルを用いて、紙箱による遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の概念が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

- CQA の特定：

目的物質関連物質、製造工程由来不純物及び製剤化に関連する品質特性について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

- ████████ (██████████、██████████、██████████、██████████、██████████)、██████████
- ██████████ (██████████、██████████、██████████、██████████、██████████)、██████████
- ██████████ (██████████、██████████、██████████)、██████████ (外来性感染性物質)、██████████
- ██████████ (██████████、██████████)、██████████ (HCP、██████████、残留 DNA、██████████)
- ██████████、██████████)、██████████ (ポリソルベート濃度、タンパク濃度)
- 並びに██████████ (██████████、██████████、██████████)

- 工程の特性解析：

品質への影響に基づき工程パラメータが特定され、各工程パラメータの許容管理幅等が検討された。

- 管理方法の策定：

上記の工程の特性解析を含む工程知識に基づき、工程パラメータの管理、工程内管理、並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理が策定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質を適切に管理するためには、PD-L1 と PD-1 との相互作用の阻害能及びアミノ酸置換体を適切に管理する必要があり、また、確認試験においてペプチドマップを追加設定する必要があると判断した。なお、これらへの対応については、審査報告 (2) で報告する。

2.R.1 生物活性試験について

申請時の製剤の規格及び試験方法において、生物活性試験として PD-L1 に対する本薬の結合能を評価する試験が設定されていた (2.2.4 参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の重要な作用機序は、本薬が PD-L1 に結合した結果、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害することであり、PD-L1 に対する結合能を評価する試験のみで、PD-L1 と PD-1 との相互作用に対する本薬の阻害能を管理することは困難であると考えことから、製剤の規格及び試験方法において、本薬による PD-L1 と PD-1 との相互作用の阻害能を評価する試験を設定する必要があると判断した。

2.R.2 アミノ酸置換体について

申請者は、原薬の製法変更後にアミノ酸置換体 (■カ所の Asn から Ser への置換) の増加が確認されたものの、アミノ酸置換体の含有率については、アミノ酸置換に影響を及ぼす工程パラメータとして特定された細胞培養工程の工程パラメータを実証済みの許容範囲内に維持することにより管理可能である旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬について、製法変更後の製造経験は限られており、当該工程パラメータによる管理戦略がアミノ酸置換体の含有率の変動に対して堅牢であるとは判断できないことから、アミノ酸置換の変動をモニタリングするための工程内管理試験を設定する必要があると判断した。

2.R.3 確認試験について

申請時の原薬及び製剤の規格及び試験方法において、確認試験として SEC 及び iCIEF が設定されていたが、ペプチドマップは設定されていなかった (2.1.6 及び 2.2.4 参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の確認試験として、目的物質に対する特異性が高く、かつ一次構造の変化が検出可能な試験を設定する必要があると考えことから、原薬又は製剤の規格及び試験方法の確認試験において、ペプチドマップを設定する必要があると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 PD-L1 に対する結合性

3.1.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1, 4.2.1.1.2, 4.2.1.1.5, 4.2.1.1.6)

ヒト、マウス、カニクイザル、イヌ、ラット及びウサギの PD-L1 (組換えタンパク) に対する本薬の結合性が、SPR 法により検討された。その結果、各 PD-L1 に対する本薬の K_D 値は表 5 のとおりであった。

表 5 PD-L1 に対する本薬の結合性

動物種	K_D 値 (nmol/L)	動物種	K_D 値 (nmol/L)
ヒト	0.7 ± 0.09	イヌ	4.5 ± 0.4
マウス	1.1 ± 0.02	ラット	66.8 ± 8.8
カニクイザル	0.9 ± 0.04	ウサギ	105.4 ± 11.2

平均値±標準偏差、n=3

ヒト PD-L1、PD-L2、B7-1、B7-2、B7-H2 及び B7-H3 (組換えタンパク) に対する Optimized F02¹⁾ の結合性が、SPR 法により検討された。その結果、ヒト PD-L1 に対する Optimized F02 の K_D 値 (n=1) が 0.5 nmol/L であった一方、Optimized F02 1 μ mol/L においてヒト PD-L2、B7-1、B7-2、B7-H2 及び B7-H3 に対する Optimized F02 の結合は認められなかった。

IFN- γ 刺激により PD-L1 の発現を増強したヒト類表皮癌由来 A431、ヒト非小細胞肺癌由来 A549、ヒト膀胱癌由来 BxPC3、ヒト結腸・直腸癌由来 HCT116、ヒト悪性黒色腫由来 M24、ヒト前立腺癌由来 PC3mm2 及びヒト膠芽腫由来 U-87 MG 細胞株、並びに PHA 刺激により PD-L1 の発現を誘導したヒト PBMC を用いて、各細胞に対する本薬の結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬はすべての腫瘍由来細胞株及び PBMC に発現している PD-L1 に結合した。

ヒト、マウス及びカニクイザルの PD-L1 をそれぞれ発現させた HEK293 細胞株を用いて、PD-L1 に対する本薬又は MSB0010608H²⁾ の結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、ヒト及びマウスの PD-L1 に対する本薬の EC_{50} 値 (平均値±標準偏差、それぞれ n=12 及び 3) はそれぞれ 0.3 ± 0.02 及び 0.34 ± 0.08 nmol/L であり、また、カニクイザルの PD-L1 に対する MSB0010608H の EC_{50} 値 (平均値±標準偏差、n=3) は 0.94 ± 0.015 nmol/L であった。

ヒト CD3 陽性 T 細胞に発現している PD-L1 に対する本薬の占有率が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値³⁾ (平均値±標準偏差、n=8) は 0.122 ± 0.042 nmol/L であり、本薬 1 μ g/mL において占有率は 95%以上であった。

3.1.1.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.10)

マウス (5 例/群) に本薬 25、50、100、200 及び 400 μ g が単回静脈内投与され、末梢血由来白血球及び脾臓由来白血球に発現している PD-L1 に対する本薬の占有率が算出された。その結果、本薬投与 2 日後における、PD-L1 に対する本薬の占有率はいずれも 75~100%であった。

¹⁾ 本薬と定常領域の 3 つのアミノ酸が異なる抗 PD-L1 抗体。

²⁾ HEK293 細胞株から産生された本薬と同一のアミノ酸配列を有する抗 PD-L1 抗体。

³⁾ 細胞膜上の PD-L1 の 50%が占有される濃度。

3.1.2 PD-L1 と PD-1 及び B7-1 との結合に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.5)

¹²⁵I 標識した PD-L1 と固相化した PD-1 との結合に対する本薬の競合的阻害作用が検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (n=2) は 0.06108 及び 0.08018 nmol/L であった。

PD-L1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、PD-L1 と蛍光標識した B7-1 との結合に対する本薬の競合的阻害作用が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (n=2) は 0.1917 及び 0.0979 nmol/L であった。

3.1.3 免疫系に対する作用 (CTD 4.2.1.1.5)

OVA 特異的 CD8 陽性 T 細胞を用いて、抗原特異的な CD8 陽性 T 細胞の活性化に対する MSB0010608H²⁾ の作用が、マウス PD-L1 を過剰発現させたマウスリンパ腫由来 EL4 細胞株との共培養条件下で、OVA 由来ペプチド刺激による IFN- γ 産生量を指標に、ELISA 法により検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値 (平均値 \pm 標準偏差、n=3) は 0.28 \pm 0.1 nmol/L であった。

ヒト PBMC を用いて、CD4 陽性 T 細胞の活性化に対する本薬の作用が、SEA 刺激による IL-2 産生量を指標に、ELISA 法により検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値 (平均値 \pm 標準偏差、n=3) は 0.08 \pm 0.03 nmol/L であった。

3.1.4 ADCC 及び CDC 活性 (CTD 4.2.1.1.3、4.2.1.1.4)

⁵¹Cr 標識し、IFN- γ 刺激により PD-L1 発現を増強した A431 及び A549 細胞株を用いて、腫瘍細胞に対する本薬の ADCC 活性が、ヒト PBMC をエフェクター細胞として、クロム遊離法により検討された。その結果、いずれの細胞株においても ADCC 活性が認められた。

⁵¹Cr 標識した A431、A549 及びヒト悪性黒色腫由来 M21 細胞株を用いて、腫瘍細胞に対する本薬の CDC 活性が、ヒト補体存在下で、クロム遊離法により検討された。その結果、いずれの細胞株においても CDC 活性は認められなかった。

3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1.7、4.2.1.1.8、4.2.1.1.9、4.3.60)

PD-L1 を発現するマウス結腸・直腸癌由来 MC38 細胞株を皮下移植したマウス (14 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 50 mm³ に達した時点で無作為化し、無作為化後第 0、3 及び 6 日目に本薬 100、200、400 又は 800 μ g が静脈内投与され、第 22 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (アイソタイプ抗体) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.0001、二元配置分散分析)。

MC38 細胞株を皮下移植したマウス (8 例/群) を用いて、CD8 陽性 T 細胞の枯渇下における MSB0010294⁴⁾ の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 60 mm³ に達した時点で無作為化し、無作為化後第 0、3 及び 6 日目に MSB0010294 400 μ g、並びに第 0、5、10、15 及び 20 日目に抗 CD8 抗体 100 μ g が腹腔内投与され、第 22 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、抗 CD8 抗体を投与していないマウスでは、対照 (アイソタイプ抗体) 群と比較して、MSB0010294 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p=0.0074、一元配置分散分析)。一方、抗 CD8 抗体を投与したマウスでは、MSB0010294 の腫瘍増殖抑制作用が認められなかった。

MC38 細胞株を皮下移植したマウス (8 例/群) を用いて、本薬及び脱グリコシル化により Fc γ R への

⁴⁾ 本薬と可変領域の 5 つのアミノ酸が異なる抗 PD-L1 抗体。

結合能を消失させた本薬（脱グリコシル化本薬）の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 60 mm³ に達した時点で無作為化し、無作為化後第 0、3 及び 6 日目に本薬又は脱グリコシル化本薬 400 µg が腹腔内投与され、第 17 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、本薬群と比較して、脱グリコシル化本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用の減弱が認められた（ $p=0.001$ 、二元配置分散分析）。

MC38 細胞株を皮下移植したマウス（8 例/群）を用いて、NK 細胞の枯渇下における本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 60 mm³ に達した時点で無作為化し、無作為化後第 0、3 及び 6 日目に本薬 400 µg、並びに第 0、7 及び 14 日目に NK 細胞の除去を目的として抗 ASGM1 血清 50 µL が腹腔内投与され、第 17 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、抗 ASGM1 血清を投与していないマウスの本薬群と比較して、抗 ASGM1 血清を投与したマウスの本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用の減弱が認められた（ $p=0.001$ 、二元配置分散分析）。

3.2 副次的薬理試験（CTD 4.2.1.2.1）

CD3 に対してアゴニスト活性を示す抗 CD3 抗体刺激により PD-L1 の発現を誘導したヒト PBMC を用いて、ヒト PBMC 中の免疫細胞サブセットに対する本薬の ADCC 活性が、ヨウ化プロピジウムの細胞内取込み量を指標に、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、ヒト PBMC 中の CD3、CD4、CD8、CD14、CD19 及び CD56 陽性サブセットに対して本薬は ADCC 活性を示さなかった。

3.3 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験において、本薬 140 mg/kg 投与による心拍数、心電図、動脈圧、呼吸数、一般状態、行動及び直腸温に対する影響が検討された（5.2 参照）。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、MCC に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び MCC に対する有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び MCC に対する有効性について、以下のように説明している。

PD-L1 は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラー T 細胞）等に発現する PD-1 及び B7-1 と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Ann NY Acad Sci 2011; 1217: 45-59）。また、PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Int Immunol 2007; 19: 813-24）等が報告されており、腫瘍細胞に発現する PD-L1 は、腫瘍に対する免疫応答を抑制すると考えられる。

本薬は、ヒト PD-L1 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 及び B7-1 との結合を阻害すること（3.1.1 及び 3.1.2 参照）により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる（3.1.5 参照）。また、本薬は腫瘍由来細胞株に対して ADCC 活性を示したこと（3.1.4 参照）から、ADCC 活性も本薬の腫瘍増殖抑制作用に寄与することが示唆される。

ヒト MCC 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績は得られていないものの、本薬の作用機序に加えて、本薬は PD-L1 を発現する MC38 細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと（3.1.5 参照）、MCC において PD-L1 が発現していること（Cancer Immunol Res 2013; 1: 54-63 及び Clin

Cancer Res 2013; 19: 5351-60) 等を考慮すると、MCC に対して本薬の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、PD-L1 に対する抗体医薬品である本薬と PD-1 に対する抗体医薬品であるニボルマブ及びペムブロリズマブとの間での薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

本薬、ニボルマブ及びペムブロリズマブについて、いずれも PD-L1 と PD-1 との結合を阻害し、両者の相互作用を阻害することで腫瘍免疫応答を増強し、腫瘍増殖抑制作用を示す点は同一である。

一方、ニボルマブ及びペムブロリズマブは PD-L2 と PD-1 との結合を阻害する (Cancer Immunol Res 2014; 2: 846-56 及び Onco Targets Ther 2015; 8: 2535-43) のに対して、本薬は PD-L1 と B7-1 との結合を阻害する点で異なる。また、PD-1 は生体内の免疫細胞に発現する分子であることから、ニボルマブ及びペムブロリズマブでは腫瘍細胞に対する ADCC 活性は期待されないのに対して、PD-L1 は種々の腫瘍細胞に発現する分子であり、本薬では腫瘍細胞に対する ADCC 活性も期待される (3.1.4 参照) 点で異なる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MCC に対する本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は、本薬の作用機序の観点からは理解可能である。ただし、①本薬の腫瘍増殖抑制作用における PD-L1 と B7-1 との結合に対する阻害作用及び ADCC 活性の寄与、②PD-L1 の発現状況と本薬の有効性との関連、並びに③本薬とニボルマブ及びペムブロリズマブとの薬理学的特性の異同については、現時点では不明な点が残されていると考える。当該情報については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、マウス、ラット及びサルにおいて検討された。

4.1 分析法

4.1.1 本薬の測定法

①マウス及びラット血漿中、並びに②サル血清中の本薬の定量は、固相化したストレプトアビジン及びビオチン標識した PD-L1-Fc 融合組換えタンパクに加え、それぞれ①ルテニウム標識した PD-L1-Fc 融合組換えタンパク及び②蛍光標識した PD-L1-Fc 融合組換えタンパクを用いた測定法により行われた。

4.1.2 抗アベルマブ抗体の測定法

①マウス及びラット血漿中、並びに②サル血清中の抗アベルマブ抗体の定量は、それぞれ①SPR 法、並びに②固相化した本薬、ビオチン標識した本薬及び HRP 標識したストレプトアビジンを用いた ELISA 法により行われた。

4.2 吸収

4.2.1 単回投与

雌性マウスに本薬 1.25、2.5、5、10 及び 20 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 6)。本薬の AUC_{288h} について、検討された用量範囲で用量比を上回る増加が認められた。当該理由について、用量の増加に伴い PD-L1 への結合を介した消失経路が飽和し、CL が低下したことに起因す

ると考える、と申請者は説明している。

表 6 本薬の PK パラメータ* (雌性マウス、単回静脈内投与)

投与量 (mg/kg)	AUC _{288h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _z (mL/kg)
1.25	880	15.8	1.42	32.2
2.5	2,000	14.1	1.25	25.4
5	5,640	11.9	0.887	15.3
10	12,300	18.4	0.814	21.6
20	30,900	39.7	0.644	36.9

*: 各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値 (n=5) に基づき算出

4.2.2 反復投与

雌雄マウス及び雌雄ラットにそれぞれ本薬 20、40 及び 140 mg/kg を QW で 5 週間反復静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 7)。マウス及びラットのいずれにおいても、本薬の AUC_{168h} について、検討された用量範囲で概ね用量に比例して増加した。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。また、反復投与による AUC_{168h} への明確な影響は認められなかった。

抗アベルマブ抗体は、マウスにおいて、本薬投与開始後に 20 mg/kg 群の 5/12 例、40 mg/kg 群の 7/13 例、140 mg/kg 群の 3/12 例、ラットにおいて、本薬投与開始後に 20 mg/kg 群の 4/12 例、40 mg/kg 群の 2/12 例、140 mg/kg 群の 3/12 例で検出された。

表 7 本薬の PK パラメータ* (各動物種、5 週間反復静脈内投与)

動物種	測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	AUC _{168h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
マウス	1	20	雄	20,100	78.5	0.771	87.6
			雌	21,800	71.4	0.755	76.2
		40	雄	33,800	66.4	0.976	94.4
			雌	38,900	91.2	0.734	98.0
		140	雄	124,000	59.1	0.965	83.1
			雌	120,000	64.5	0.946	91.1
	29	20	雄	20,700	73.7	0.763	81.9
			雌	22,600	45.3	0.841	57.0
		40	雄	30,000	48.7	1.20	84.4
			雌	38,600	59.3	0.857	76.2
		140	雄	111,000	59.3	1.07	92.9
			雌	117,000	75.9	0.883	103
ラット	1	20	雄	31,605	144	0.375	71.6
			雌	25,284	116	0.517	82.4
		40	雄	48,376	107	0.593	80.7
			雌	40,953	112	0.668	99.3
		140	雄	252,210	132	0.346	61.0
			雌	169,579	92.9	0.578	79.3
	29	20	雄	39,236	111	0.510	72.1
			雌	52,209	144	0.383	73.4
		40	雄	100,600	94.1	0.398	51.7
			雌	89,748	112	0.446	71.5
		140	雄	333,865	102	0.419	66.4
			雌	274,237	137	0.511	95.3

*: 各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値 (n=3) に基づき算出

雌雄サルに本薬 20、60 及び 140 mg/kg を QW で 13 週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (表 8)。本薬の C_{max} 及び AUC_{168h} について、検討された用量範囲で概ね用量に比例して増加した。本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。また、反復投与による C_{max} 及び AUC_{168h} への

明確な影響は認められなかった。

抗アベルマブ抗体は、いずれの投与群においても検出されなかった。

表 8 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、13 週間反復静脈内投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{168h} (µg·h/mL)
1	20	雄	3	496±79.7	1.5 (1.5, 1.5)	24,015±793
		雌	3	431±52.4	1.5 (1.5, 6)	24,379±4,060
	60	雄	3	1,502±247	1.5 (1.5, 1.5)	74,280±14,209
		雌	3	1,854±855	6 (1.5, 6)	82,476±12,377
	140	雄	5	4,660±89.2	1.5 (1.5, 24)	274,427±32,794
		雌	5	4,197±586	1.5 (1.5, 1.5)	223,285±48,175
29	20	雄	3	564±91.7	1.5 (1.5, 6)	30,921±7,861
		雌	3	596±84.6	1.5 (1.5, 1.5)	33,341±7,544
	60	雄	3	2,447±719	1.5 (1.5, 6)	117,728±66,121
		雌	3	1,941±184	1.5 (1.5, 1.5)	128,030±25,941
	140	雄	5	4,445±428	1.5 (1.5, 6)	315,140±77,498
		雌	5	4,349±784	1.5 (1.5, 1.5)	275,122±82,831
85	20	雄	3	562±15.4	1.5 (1.5, 6)	33,785±8,902
		雌	3	610±89.8	1.5 (1.5, 1.5)	33,980±9,275
	60	雄	3	2,210±93.2	1.5 (1.5, 1.5)	110,702±26,708
		雌	3	2,183±68.3	1.5 (1.5, 6)	140,645±32,878
	140	雄	5	4,700±0	1.5 (1.5, 1.5)	356,514±80,009
		雌	5	4,618±184	1.5 (1.5, 1.5)	303,662±80,272

算術平均値±標準偏差、*：中央値 (範囲)

4.3 分布

雌雄サルに本薬 20、60 及び 140 mg/kg を QW で 4 週間反復静脈内投与した際の第 22 日目における本薬の V_{ss} (それぞれ 58.6、40.8 及び 47.7 mL/kg⁵⁾) は、サルの血漿量 (44.8 mL/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と同程度であったことを考慮すると、本薬は、主に循環血中へ分布すると考えられることから、本薬の組織分布に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

また、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、ヒト IgG が FcRn を介して胎盤を通過し、胎児に移行することが報告されていること (J Reprod Immunol 1997; 37: 1-23) から、IgG1 サブクラスのヒト型抗体である本薬についても胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.4 代謝及び排泄

本薬は抗体医薬品であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えることから、「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」(平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号)に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

また、本薬の乳汁中への移行について、ヒト IgG が乳汁中に排泄される旨が報告されていること (Nutrients 2011; 3: 442-74) から、IgG1 サブクラスのヒト型抗体である本薬についても乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の考察は受入れ可能

⁵⁾ PK パラメータに明確な性差が認められなかったことから、雌雄の個別値を合わせて平均値を算出した。

と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は、マウス 4 週間反復静脈内投与毒性試験において死亡を含む重篤なアナフィラキシー反応が認められたこと及びラットの PD-L1 に対する本薬の結合性が乏しいこと（3.1.1.1 参照）、並びに本薬はサル PD-L1 に対して、ヒトの PD-L1 と概ね同等の親和性を示すこと（3.1.1.1 参照）から、本薬の毒性はサルを用いた試験に基づき評価された。

また、本項では、*in vivo* 試験において、特記しない限り、溶媒として 280 mmol/L マンニトール、10 mmol/L 酢酸ナトリウム、1.4 mmol/L メチオニン及び 0.05%ポリソルベート 20 を含有する溶液（pH5.5）が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていないものの、サル反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）における初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された。最高用量である 140 mg/kg 投与後においても本薬の投与に関連する一般状態の変化及び死亡は認められなかった。

以上より、概略の致死量は 140 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 サル 4 週間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 2 例/群）に本薬 0（溶媒）、20、60 及び 140 mg/kg が QW で 4 週間反復静脈内投与された。なお、末梢血の免疫表現型検査、血清中のケモカイン及びサイトカイン濃度の測定⁶⁾ 等も実施された。

本薬の投与に関連する死亡は認められなかった。140 mg/kg 群で総リンパ球数の減少並びに投与部位の皮下、血管周囲及び血管の変化（出血、混合性炎症性細胞浸潤、線維芽細胞増殖並びに血管内皮の肥厚及び壊死）が認められた。60 mg/kg 群、140 mg/kg 群及び臨床使用時（体重 40～120 kg の場合）における本薬の最終投与濃度は、それぞれ 4、9.3 及び 1.5～3.9 mg/mL であることから、臨床使用時に本薬投与により投与部位の変化が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

また、フローサイトメトリー法による末梢血の免疫表現型検査では、140 mg/kg 群で総リンパ球数並びに NK 細胞数及び NK 細胞比率に減少が認められたものの、いずれも試験実施施設の背景データの範囲内の変動であったこと、及び 13 週間反復静脈内投与毒性試験（5.2.2 参照）では認められていないことから、本薬投与との関連は低いと判断された。血清中のケモカイン及びサイトカイン濃度に対する本薬の影響は認められなかった。

以上より、本試験における局所性及び全身性の無毒性量は、それぞれ 60 及び 140 mg/kg/週と判断された。

5.2.2 サル 13 週間反復静脈内投与毒性試験

カニクイザル（雌雄各 3～5 例/群）に本薬 0（溶媒⁷⁾）、20、60 及び 140 mg/kg が QW で 13 週間反復静脈内投与された。また、対照群及び 140 mg/kg 群の雌雄各 2 例では、投与期間終了後に 8 週間の回復

⁶⁾ 免疫表現型検査並びにケモカイン及びサイトカイン濃度の測定は、GLP 適用下では実施されなかった。

⁷⁾ 8 週目までに用いられた溶媒中のポリソルベート 20 の含有量は 0.0025%であった。

期間が設けられ、回復性が確認された。なお、末梢血の免疫表現型検査⁸⁾、血清中のケモカイン及びサイトカイン濃度の測定等も実施された。

本薬の投与に関連する死亡は認められなかった。20 mg/kg 以上の群で投与部位の皮下の赤色化、皮下出血及び皮下の線維増殖、60 mg/kg 群で投与部位の皮下の単核細胞浸潤、140 mg/kg 群で副腎重量の減少が認められた。これらの投与部位の変化はいずれも軽度であったことから、毒性とは判断されなかった。副腎重量の減少については、病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。また、すべての所見について、8 週間の回復期間後に回復性が認められた。

以上より、本試験における局所性及び全身性の無毒性量は、いずれも 140 mg/kg/週と判断された。なお、本試験の無毒性量における AUC_{0-168h} (330,088 µg·h/mL) は、臨床曝露量⁹⁾ の約 16 倍であった。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であること及び薬理作用から胚・胎児発生に対して流産や胎児死亡等の影響が予想されることから、生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.5.1 受胎能への影響について

申請者は、本薬の受胎能への影響について、以下のように説明している。

サル反復静脈内投与毒性試験 (5.2 参照) で、本薬を投与された性成熟に達した動物 (雌 17 例及び雄 1 例) において、生殖器に本薬の投与に関連した病理組織学的所見は認められなかったこと、並びに *PD-1* 及び *PD-L1* 遺伝子欠損マウスはいずれも受胎能を有する旨が報告されていること (J Exp Med 2005; 202: 231-7 及び Int Immunol 1998; 10: 1563-72) から、本薬が雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

5.5.2 胚・胎児発生への影響及び妊婦への投与について

申請者は、本薬の胚・胎児発生に対する影響及び妊婦への投与について、以下のように説明している。

下記の報告を考慮すると、本薬も母体から胎児に移行する可能性があると考えられることから、本薬を妊娠中の女性に投与した場合には流産や死産の発生率が増加する可能性があると考えられる。

- PD-L1 と PD-1 との相互作用の阻害は、妊娠中の母体の免疫寛容を抑制することにより、妊娠中の流産及び新生児死亡のリスクを著しく増加させること (J Exp Med 2005; 202: 231-7 等)。
- ヒト IgG1 は胎盤を通過すること (British J Pharma 2009; 157: 220-3) 。

⁸⁾ 免疫表現型検査は、GLP 適用下では実施されなかった。

⁹⁾ 日本人の進行固形癌患者を対象とした 002 試験において、本薬 10 mg/kg を初回静脈内投与した際の AUC_{0-336h} は 20,131 µg·h/mL であった。

したがって、原則として妊婦に対して本薬を投与すべきでないと考えるが、MCCは予後不良の疾患であること及びMCCに対する治療選択肢は極めて限られていることを考慮すると、本薬投与による流産等のリスクについて添付文書で十分に注意喚起した上で、本薬投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、本薬の臨床使用は許容可能と考える。

5.6 その他の試験

5.6.1 ヒトPBMCのサイトカイン放出試験（参考資料）

ヒトPBMCをPHA刺激した後、本薬（2～2,000 µg/mL）を添加した際のサイトカイン放出が検討された。本薬2 µg/mL以上の曝露により、ヒトPBMCからIL-6、MCP-1、TNF-α、GM-CSF、IL-10、IL-8及びIL-1βの放出が認められた。

臨床使用時のC_{max}の中央値は224 µg/mLであることから、上記を考慮すると、本薬投与によりサイトカインが放出される可能性がある、と申請者は説明している。なお、本薬投与によるinfusion reactionについては、「7.R.3.6 infusion reactionについて」の項において議論する。

5.6.2 カニクイザル正常組織を用いた組織交差反応性試験

カニクイザルの正常組織切片を用いて、本薬の組織交差反応性試験が実施された。その結果、様々な組織の上皮細胞、中皮細胞、小腸の平滑筋細胞、膵島細胞、甲状腺の傍ろ胞細胞、胎盤の脱落膜細胞の細胞膜、神経細胞のニューロフィラメント及び細胞突起（脊髄及び視神経）等において、本薬による染色が認められた。

5.6.3 ヒト正常組織を用いた組織交差反応性試験

ヒトの正常組織切片を用いて、本薬の組織交差反応性試験が実施された。その結果、PD-L1の発現が報告されている脂肪細胞、様々な組織の上皮、単核白血球、肺胞マクロファージ、平滑筋細胞、膵島細胞、胎盤の脱落膜細胞の細胞膜、神経細胞のニューロフィラメント及び細胞突起（小脳、大脳皮質、脊髄、結腸及び小腸の神経叢、並びに神経下垂体）等において（Clin Cancer Res 2008; 14: 4800-8, J Immunol 2003; 170: 1257-66等）、本薬による染色が認められた。一方、PD-L1の発現が報告されていない様々な組織の中皮細胞、甲状腺の傍ろ胞細胞、卵巣の顆粒膜細胞、精巣の間質細胞の細胞膜及び細胞質並びに骨髄の巨核球等の細胞質において、本薬による染色が認められた。

細胞質のみに染色が認められた組織について、生体内において、抗体が細胞質の成分に直接結合することはないこと（MAbs 2011; 3: 3-16）から、本薬が当該組織に直接結合することにより影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

また、申請者は、細胞膜に本薬の染色が認められた組織について、以下のように説明している。

カニクイザルを用いた組織交差反応性試験（5.6.2参照）において細胞膜に本薬の結合が認められた組織については、サル反復静脈内投与毒性試験（5.2参照）において、毒性所見が認められていないことから、これらの組織に対して本薬が毒性を示す可能性は低いと考える。また、サルでは交差反応性が認められなかった卵巣の顆粒膜細胞及び精巣の間質細胞については、臨床試験（001試験、002試験及び003試験（男性：計785例、女性：計795例））において、これらの細胞への影響に関連すると考えられる性ホルモンの分泌異常を示唆する有害事象は認められていないことから、卵巣の顆粒膜細胞及び精巣の間質細胞に対して本薬が毒性を示す可能性は低いと考える。

5.6.4 不純物に関する安全性評価

申請者は、容器及び栓から製剤中に溶出する可能性のある不純物1*、不純物2* 及び 不純物3* について、いずれも遺伝毒性の懸念がないこと及び臨床使用時における曝露量が PDE 値未満であることから、当該不純物の安全性は確認された旨を説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血清中の本薬の定量は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識したPD-L1-Fc融合組換えタンパク及び蛍光標識したPD-L1-Fc融合組換えタンパクを用いた測定法により行われ、定量下限値は0.2 µg/mLであった。

6.1.1.2 抗アベルマブ抗体の測定法

ヒト血清中の抗アベルマブ抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いたECL法により行われた。当該測定法の検出感度は15.5 ng/mLであり、抗アベルマブ抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は31.3 µg/mLであった。

上記の測定法が用いられた海外第 I 相試験（001試験）、国内第 I 相試験（002試験）及び国際共同第 II 相試験（003試験）において、抗アベルマブ抗体が測定された時点における血清中本薬濃度の最高値がそれぞれ129、426及び363 µg/mLであったことを考慮すると、検体中の本薬が抗アベルマブ抗体の測定に影響を及ぼした可能性がある、と申請者は説明している。

6.1.2 開発過程における原薬及び製剤の製造工程の変更

開発過程において、原薬及び製剤の製造工程の変更が行われた（2.1.4及び2.2.3参照）。今般の申請で提出された海外第 I 相試験（001試験）及び国内第 I 相試験（002試験）の用量漸増パート及び拡大パート並びに国際共同第 II 相試験（003試験）のパートAにおいては初期製法で製造された製剤、海外第 I 相試験（001試験）及び国内第 I 相試験（002試験）の拡大パート並びに国際共同第 II 相試験（003試験）のパートBにおいては申請製法で製造された製剤がそれぞれ用いられた。

申請者は、以下の理由から、原薬及び製剤の製造工程の変更は本薬の PK に影響を及ぼさないと考える旨を説明している。

- 原薬及び製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、製法の変更前後で原薬及び製剤は同等/同質であることが確認されていること（2.1.4 及び 2.2.3 参照）。
- 海外第 I 相試験（001 試験）、国内第 I 相試験（002 試験）及び国際共同第 II 相試験（003 試験）か

ら得られた本薬 10 mg/kg 投与時の血清中本薬濃度のデータを投与回数ごとに統合し、製法別に比較した結果、初期製法と申請製法との間で血清中本薬濃度に明確な差異は認められなかったこと（表 9）。

- PPK 解析において、本薬の PK に対する有意な共変量として製剤は選択されなかったこと（6.2.4 参照）。

表 9 本薬 10 mg/kg 投与時の血清中本薬濃度 (µg/mL)

投与回	製法	n	C _{coi}	n	C _{trough}
1	初期	134	240±109	641	21.8±19.2
	申請	425	228±63.2	454	19.5±10.6
3	初期	44	264±75.2	440	26.8±21.6
	申請	0	—	331	25.9±17.6
4	初期	80	264±75.1	329	26.3±17.6
	申請	249	251±82.2	260	25.1±17.5

算術平均値±標準偏差、—：算出せず

6.2 臨床薬理試験

癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 002 試験<2013 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2015 年 11 月 20 日] >)

用量漸増パートでは進行固形癌患者 17 例 (PK 解析対象は 17 例)、拡大パートでは治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 34 例 (PK 解析対象は 34 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、用量漸増パートでは本薬 3、10 又は 20 mg/kg を Q2W で静脈内投与、拡大パートでは本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

用量漸増パートにおける初回投与時の本薬の PK パラメータは表 10 のとおりであった。本薬の C_{max}、AUC_{336h} 及び AUC_{inf} について、検討された用量範囲で概ね用量に比例して増加した。用量漸増パートの 10 mg/kg 群において、本薬の C_{coi} (幾何平均値 (幾何変動係数%)) について、初回投与時及び 2 回目投与時においてそれぞれ 170 (20.8) 及び 202 (26.0) µg/mL であり、2 回目投与以降は概ね一定であった。

抗アベルマブ抗体の測定が実施された 51 例のうち、3 例 (5.9%) で本薬投与後に抗アベルマブ抗体が検出された。

表 10 初回投与時の本薬の PK パラメータ

用量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} *1 (h)	AUC _{336h} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _z (mL/kg)
3	5	64.0 (22.2)	1.68 (0.97, 2.07)	5,632*2 (28.7)	6,055*2 (32.0)	94.0 (31.7)	0.496*2 (32.0)	61.0*2 (25.3)
10	6	179 (19.6)	1.53 (1.00, 3.08)	18,729*2 (36.5)	21,510*2 (45.4)	122 (33.1)	0.471*2 (44.1)	73.8*2 (17.2)
20	6	459 (13.6)	1.68 (1.00, 4.92)	46,966 (22.8)	53,717 (24.3)	112 (11.6)	0.373 (24.2)	60.6 (21.7)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*1 : 中央値 (範囲)、*2 : n=4

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 001 試験<2013 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016

年 6 月 9 日] >)

進行固形癌患者 1,490 例 (PK 解析対象は 86 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、用量漸増パートでは本薬 1、3、10 又は 20 mg/kg を Q2W で静脈内投与、拡大パートでは本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された (表 11)。

本薬の C_{max} 、 AUC_{336h} 及び AUC_{inf} について、1~3 mg/kg の用量範囲で用量比を上回って増加し、3~20 mg/kg の用量範囲で概ね用量に比例して増加した。本薬の PK が非線形を示した理由について、本薬の用量増加に伴い PD-L1 への結合を介した消失経路が飽和したことに起因した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

抗アベルマブ抗体の測定が実施された 1,336 例のうち、48 例 (3.6%) で本薬投与後に抗アベルマブ抗体が検出された。

表 11 初回投与時の本薬の PK パラメータ

用量 (mg/kg)	n	C_{max} (µg/mL)	t_{max}^{*2} (h)	AUC_{336h} (µg·h/mL)	AUC_{inf} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)
1	4	18.4 (21.8)	1.50 (1.02, 13.0)	833, 1,669	828, 1,747	46.1, 76.8	1.21, 0.563	80.3, 62.4
3	13	78.9 (29.5)	1.50 (1.00, 13.0)	6,078 ^{*3} (32.1)	6,521 ^{*3} (34.8)	81.2 ^{*3} (30.3)	0.461 ^{*3} (34.2)	54.1 ^{*3} (27.8)
10 ^{*1}	48	294 (32.5)	1.50 (1.00, 25.0)	25,154 ^{*4} (25.3)	27,654 ^{*4} (27.0)	94.6 ^{*4} (22.0)	0.362 ^{*4} (27.3)	49.4 ^{*4} (25.5)
20	21	470 (29.9)	1.72 (0.95, 13.0)	38,298 ^{*5} (42.0)	42,710 ^{*5} (47.6)	99.1 ^{*5} (29.9)	0.469 ^{*5} (47.3)	67.1 ^{*5} (30.0)

幾何平均値 (幾何変動係数%) (n=2 の場合は個別値)、*1: 用量漸増パート及び拡大パートを併合した結果、*2: 中央値 (範囲)、*3: n=12、*4: n=39、*5: n=15

6.2.3 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討

海外第 I 相試験 (001 試験)、国内第 I 相試験 (002 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (003 試験) において、心電図測定時点の血清中本薬濃度が測定可能であった 689 例を対象に、血清中本薬濃度と $\Delta QTcF$ 及び $\Delta QTcP$ の関係について、線形混合効果モデルを用いて解析された。その結果、血清中本薬濃度と $\Delta QTcF$ 及び $\Delta QTcP$ との間に明確な関連は認められなかった。

以上より、申請用法・用量で本薬を投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔延長を引き起こす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.4 PPK 解析

海外第 I 相試験 (001 試験)、国内第 I 相試験 (002 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (003 試験) で得られた本薬の PK データ (1,629 例、10,220 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM version 7.3.0)。なお、本薬の PK は、2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の CL、Q、V1 及び V2 に対する共変量として、年齢、体重、性別、人種、eGFR、血清アルブミン、血清ビリルビン、AST、ALT、Ig、PD-L1 (カットオフ値 1%) の発現、総タンパク、プロトロンビン国際標準比、全身の腫瘍量、抗悪性腫瘍剤による治療回数、本薬の用量、ECOG PS、癌腫、免疫原性、製剤、併用薬 (アセトアミノフェン、オピオイド、全身性の副腎皮質ホルモン、イブプロフェン、生物学的製剤又はアスピリン)、生物学的製剤による前治療歴及び前投与 (アセトアミノフェン又はジフェンヒドรามミン) が検討された。その結果、①CL、②Q、③V1 及び④V2 に対する有意な共変量として、

それぞれ①体重、性別、血清アルブミン、全身の腫瘍量、本薬の用量及び癌腫、②癌腫及びアセトアミノフェンの前投与、③体重及び性別、並びに④eGFR、癌腫、免疫原性及びアセトアミノフェンの前投与が選択された。申請者は、上記の検討結果について、以下のように説明している。

- 体重、性別、eGFR、血清アルブミン、全身の腫瘍量、免疫原性及びアセトアミノフェンの前投与が本薬の曝露量 (AUC_{ss}) に及ぼす影響は、概ね CL の個体間変動 (25.2%) の範囲内であったこと等から、当該共変量が本薬の PK に及ぼす影響は限定的である。
- 3 mg/kg 投与時と比較して 10 mg/kg 投与時において、本薬の CL が 26%低下した。当該結果について、10 mg/kg 投与時において、PD-L1 への結合を介した消失経路が飽和したことに起因すると考える。
- MCC 患者において、他の癌腫と比較して本薬の AUC_{ss} が個体間変動の範囲を上回って高値を示した。当該結果について、国際共同第 II 相試験 (003 試験) における測定時点数が少なく、ばらつきの大きい PK データに基づき AUC_{ss} を推定したことを考慮すると、有意な変動ではないと考える。

6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第 II 相試験 (003 試験) から得られたデータに基づき、本薬の曝露量 (初回投与後における C_{trough}、C_{trough,ss}、AUC_{ss} 及び平均血清中本薬濃度の推定値¹⁰⁾、並びに C_{trough,ss} の実測値¹¹⁾) と最良総合効果との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、C_{trough,ss} の推定値と最良総合効果との間に関連が認められ、C_{trough,ss} の増加に伴い、奏効率が上昇することが示唆された。

国際共同第 II 相試験 (003 試験) から得られたデータに基づき、本薬の曝露量 (初回投与後における C_{max}、C_{trough} 及び AUC、並びに C_{max,ss}、C_{trough,ss} 及び AUC_{ss}、いずれも推定値¹⁰⁾) と PFS 及び OS との関連について、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、PFS 及び OS のいずれにおいても、C_{trough,ss} 及び AUC_{ss} との間に関連が認められ、C_{trough,ss} 及び AUC_{ss} の増加に伴い、PFS 及び OS が延長することが示唆された。

6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

海外第 I 相試験 (001 試験)、国内第 I 相試験 (002 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (003 試験) から得られたデータに基づき、①本薬の曝露量 (初回投与後における C_{trough}、C_{trough,ss} 及び AUC_{ss} の推定値¹⁰⁾) と本薬投与後に発現した有害事象 (Grade 1 以上、Grade 2 以上及び Grade 3 以上) 及び免疫関連有害事象 (Grade 1 以上) の発現率との関連、及び②本薬の曝露量 (初回投与後における C_{max}、C_{trough} 及び AUC の推定値¹⁰⁾) と infusion reaction の発現率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、C_{trough,ss} と免疫関連有害事象 (Grade 1 以上) の発現率との間に関連が認められ、C_{trough,ss} の増加に伴い、免疫関連有害事象 (Grade 1 以上) の発現率が上昇することが示唆された。

6.2.6 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の点等を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性

¹⁰⁾ PPK 解析 (6.2.4 参照) により推定された。

¹¹⁾ 各患者における、①投与後 43 日目、②最終投与から 300 時間超かつ 360 時間未満及び③投与後 336 時間後の C_{trough} (実測値) の中央値が用いられた。

は低いと考える、と申請者は説明している。

- 本薬は、標的抗原との結合を介した経路及びタンパク分解経路により消失すると考えられることから、肝機能の低下が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 本薬は、高分子化合物（分子量：約 147,000）であることから、腎排泄されないと考えること。
- PPK 解析において、血清アルブミン、血清ビリルビン、AST、ALT 及び eGFR が本薬の PK に及ぼす影響は限定的であったこと（6.2.4 参照）。

6.2.7 本薬の PK における国内外差

国内第 I 相試験（002 試験）及び海外第 I 相試験（001 試験）から得られた本薬 3、10 及び 20 mg/kg 投与時の PK パラメータに、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと（6.2.1.1 及び 6.2.2.1 参照）等を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える、と申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 抗アベルマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

抗アベルマブ抗体の発現状況は、海外第 I 相試験（001 試験）、国内第 I 相試験（002 試験）及び国際共同第 II 相試験（003 試験）において検討され、本薬初回投与後に検体が採取された患者（1,577 例）のうち、61 例（3.9%）で抗アベルマブ抗体が検出された。

申請者は、抗アベルマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（001 試験）、国内第 I 相試験（002 試験）及び国際共同第 II 相試験（003 試験）において、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与した際の C_{trough} は、いずれの抗アベルマブ抗体の測定時点においても、抗アベルマブ抗体陰性例と比較して陽性例で低値を示した（表 12）。しかしながら、抗アベルマブ抗体が陽性の患者数は限定的であったこと、上記の臨床試験で用いられた抗アベルマブ抗体の測定法では、検体中に共存する本薬が抗アベルマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性があること（6.1.1.2 参照）等を考慮すると、抗アベルマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難であると考ええる。

表 12 本薬 10 mg/kg 投与時の本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

測定日 (日)	抗アベルマブ抗体陽性例		抗アベルマブ抗体陰性例	
	n	C_{trough}	n	C_{trough}
15	15	16.4±13.2	1,279	21.3±16.4
29	13	13.5±15.2	1,181	24.7±16.4
43	6	19.5±25.9	951	27.1±19.5
57	2	定量下限値未満、25.6	480	26.4±18.5
71	3	0.103±0.179	416	28.6±25.6
85	7	5.28±6.87	533	31.1±19.8
127	6	18.2±19.3	208	38.0±32.8
169	4	21.2±22.2	201	36.8±21.8

算術平均値±標準偏差（n=2 の場合は個別値）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、抗アベルマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響については引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 13 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第 II 相試験 1 試験及び海外第 I 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。

表 13 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 (すべて静脈内投与)	主な評価項目
評価	国内	002	I	① 進行固形癌患者 ② 治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	51 ①17 ②34	① 本薬 3、10 又は 20 mg Q2W ② 本薬 10 mg/kg Q2W	安全性 PK
	国際共同	003	II	遠隔転移を有する根治切除不能な MCC 患者のうち、 パート A：化学療法歴のある患者 パート B：化学療法歴のない患者	パート A 88 パート B 29	本薬 10 mg/kg Q2W	有効性 安全性 PK
	海外	001	I	進行固形癌患者	1,688 ①53 ②1,635	① 本薬 1、3、10 又は 20 mg/kg Q2W ② 本薬 10 mg/kg Q2W	安全性 PK

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 002 試験 <2013 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2015 年 11 月 20 日] >)

用量漸増パートでは進行固形癌患者 (目標症例数 : 18 例)、拡大パートでは治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 (目標症例数 : 40 例) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 12 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増パートでは本薬 3、10 又は 20 mg/kg を Q2W で静脈内投与、拡大パートでは本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 51 例全例 (用量漸増パート : 17 例、拡大パート : 34 例) に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

用量漸増パートにおいて、本薬投与開始後 3 週までが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された結果、本薬が投与された 17 例 (3 mg/kg 群 5 例、10 mg/kg 群 6 例、20 mg/kg 群 6 例) において、DLT は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、拡大パート 2/34 例 (5.9%) に認められた。死因は、心筋梗塞及び急性腎障害/TLS¹²⁾ 各 1 例であった。このうち、急性腎障害/TLS 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 003 試験 <2014 年 7 月～実施中 (パート A) [有効性の

¹²⁾ データカットオフ後、剖検報告書に基づき、治験担当医師により急性腎不全/TLS は多臓器不全 (本薬との因果関係なし) に変更された。

データカットオフ日：2016年3月3日、安全性のデータカットオフ日：2016年6月9日]、
2016年3月～実施中（パートB） [データカットオフ日：2016年12月30日] >)

遠隔転移を有する根治切除不能な MCC 患者のうち、パート A では化学療法歴¹³⁾のある患者（目標症例数：84例）、パート B では化学療法歴のない患者（目標症例数：112例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 8 カ国、38 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 166 例（パート A 125 例、パート B 41 例）のうち、本薬が投与されなかった 49 例を除く 117 例（パート A 88 例、パート B 29 例）が有効性の解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象集団とされた。

パート A の主要評価項目は、RECIST ver1.1 に基づく IERC 判定による奏効率¹⁴⁾とされ、2 回の中間解析が計画された。1 回目の中間解析は、本薬が投与され、少なくとも 3 カ月以上観察された患者が 20 例に達した時点で無益性の評価を目的として、2 回目の中間解析は、本薬が投与され、少なくとも 6 カ月以上観察された患者が 56 例に達した時点で早期有効中止の評価を目的として、実施することとされた。また、最終解析は、本薬が投与された全例が少なくとも 6 カ月以上観察された時点で実施することが計画された。なお、2 回目の中間解析では 56 例中 20 例以上、最終解析では 88 例中 26 例以上で奏効が認められた場合に有効性が示されたと判断することとされ、全体の第一種の過誤確率は 0.025 となるように制御されていた¹⁵⁾。

有効性について、1 回目の中間解析（データカットオフ日：20■■年■■月■■日）の結果、IERCにより本試験を継続することが勧告された。2 回目の中間解析時点（データカットオフ日：20■■年■■月■■日）の結果、RECIST ver1.1 に基づく IERC 判定による奏効率 [99.1%CI] (%) の結果は 30.4 [15.7, 48.5] (17/56 例) であり、奏効率の 99.1%CI 下限が事前に設定された閾値奏効率 (20%) を満たさなかったことから、IERC により最終解析まで試験を継続することが勧告された。

最終解析時点（データカットオフ日：2016年3月3日）における、RECIST ver1.1 に基づく IERC 判定による奏効率の結果は、表 14 のとおりであった。全体集団における奏効例は 28 例であり、奏効率の 95.9%CI の下限が事前に設定された閾値奏効率 (20%) を上回った。

¹³⁾ 以下の抗悪性腫瘍剤（MCC に対して、いずれも本邦未承認）を用いた少なくとも 1 レジメン以上の化学療法歴のある患者が組入れ可能とされた。

シクロホスファミド水和物、ノグテカン塩酸塩、ドキシソルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、カルボプラチン、シスプラチン及びエトポシド

¹⁴⁾ 閾値奏効率について、試験の開始時点において参考となる公表論文等が存在しなかったため、臨床的意義があると考えられる値として、20%と設定された。

¹⁵⁾ Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials (Chapman & Hall/CRC 2000, Boca Raton, USA) 12.1.2 節より、中間解析 (2 回目) 及び最終解析における名目上の有意水準は片側 0.0045 及び 0.0211 であり、全体の第一種の過誤確率は 0.0223 と算出された。なお、最終解析における奏効率の CI については、片側 0.025 から中間解析 (2 回目) における名目上の有意水準 0.0045 を差し引いた有意水準片側 0.0205 を用いて、95.9%CI を算出することとされた。

表 14 最良総合効果及び奏効率の最終解析の結果
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象集団、IERC 判定、2016 年 3 月 3 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	全体集団 88 例	日本人集団 3 例
CR	8 (9.1)	1 (33.3)
PR	20 (22.7)	0
SD	9 (10.2)	1 (33.3)
PD	32 (36.4)	1 (33.3)
NE	19 (21.6)	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95.9%CI*] (%))	28 (31.8 [21.9, 43.1])	1 (33.3 [0.8, 90.6])

* : Clopper-Pearson 法

なお、パート B の主要評価項目として RECIST ver.1.1 に基づく IERC 判定による持続的奏効率¹⁶⁾、副次評価項目として RECIST ver.1.1 に基づく IERC 判定による奏効率が設定され、試験の開始時点では計画されていなかったものの、米国及び EU における申請に際して、FDA 及び EMA の要請に応じて当該副次評価項目についての中間解析（データカットオフ日：2016 年 12 月 30 日）が実施された。有効性の解析対象集団のうち、本薬の投与開始後 13 週以上観察された 16 例における結果は表 15 のとおりであった（現時点において日本人患者は登録されていない）。

表 15 最良総合効果及び奏効率の中間解析の結果
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象集団、IERC 判定、2016 年 12 月 30 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	16 例
CR	3 (18.8)
PR	7 (43.8)
SD	2 (12.5)
PD	3 (18.8)
NE	1 (6.3)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	10 (62.5 [35.4, 84.8])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、パート A 8/88 例 (9.1%)、パート B 1/29 例 (3.4%) に認められた。疾患進行（パート A : 5 例）を除く死因は、パート A でイレウス、肺炎及び肝不全各 1 例、パート B で大腸穿孔/敗血症/呼吸不全/脳症 1 例であり、いずれの患者も本薬との因果関係が否定された。

7.1.3 海外試験

7.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 001 試験 < 2013 年 1 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 6 月 9 日] >)

進行固形癌患者（目標症例数：用量漸増パート 18~60 例、拡大パート 1,610 例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 11 の国又は地域、134 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増パートでは本薬 1、3、10 又は 20 mg/kg を Q2W で静脈内投与、拡大パートでは本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 1,688 例（用量漸増パート：53 例、拡大パート：1,635 例）に本薬が投与され、安

¹⁶⁾ RECIST ver.1.1 に基づく IERC 判定による奏効 (CR+PR) が 6 カ月以上持続する率。

全性の解析対象とされた。

用量漸増パートにおいて、本薬投与開始後 3 週までが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された結果、本薬が投与された 53 例（1 mg/kg 群 4 例、3 mg/kg 群 13 例、10 mg/kg 群 15 例、20 mg/kg 群 21 例）において、DLT の発現は 1 例（20 mg/kg 群、Grade 3 の血中 CPK 増加及び自己免疫障害）に認められたのみであり、MTD には達しなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、用量漸増パート 9/53 例（17.0%：1 mg/kg 群：2/4 例、3 mg/kg 群：4/13 例、10 mg/kg 群：2/15 例、20 mg/kg 群：1/21 例）、拡大パート 218/1,635 例（13.3%）に認められた。疾患進行（用量漸増パート：6 例、拡大パート：144 例）を除く死因は、用量漸増パートで十二指腸閉塞/腹水（1 mg/kg 群）、低酸素血症（1 mg/kg 群）及び呼吸不全（20 mg/kg 群）各 1 例、拡大パートで呼吸不全 9 例、肺炎 5 例、敗血症及び全身健康状態低下各 4 例、胃腸出血、死亡及び心停止各 3 例、肝不全、肺感染、腸管穿孔、腸閉塞、腹痛、嚥下障害、E 型肝炎、尿路性敗血症、敗血症性ショック、急性肝不全、動脈破裂、末梢動脈閉塞性疾患、安静時呼吸困難、急性呼吸不全、呼吸窮迫、誤嚥、喉頭出血、肺高血圧症、肺塞栓症、肺臓炎、心タンポナーデ、心肺停止、心不全、くも膜下出血、頭蓋内出血、脳血管発作、脳損傷、急性腎障害、自殺企図、自殺既遂、成長障害、悪性胸水、胃癌、遠隔転移を伴う胃癌、腫瘍出血、腫瘍性血栓症、中枢神経系転移、中皮腫、腹膜転移、扁桃癌、肺感染/低酸素症/塞栓症、敗血症/呼吸窮迫及び肝不全/自己免疫性肝炎各 1 例であった。このうち、拡大パートの肝不全/自己免疫性肝炎、急性肝不全、呼吸窮迫及び肺臓炎各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、遠隔転移を有する MCC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第 II 相試験（003 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、遠隔転移を有する根治切除不能な MCC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、化学療法歴のある遠隔転移を有する根治切除不能な MCC 患者を対象とした 003 試験のパート A における主要評価項目として奏効率を設定した理由について、予後不良であり、かつ OS の延長を示した標準的な治療がないこと等を考慮すると、当該患者において奏効が得られることには臨床的意義があると考え、奏効率を設定した旨を説明している。

また、申請者は、遠隔転移を有する根治切除不能な MCC 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

遠隔転移を有する根治切除不能な MCC 患者のうち、化学療法歴のある患者において、003 試験のパート A の最終解析の結果、主要評価項目とされた奏効率について、奏効率の 95.9%CI の下限が臨床的に意義があると考えて事前に設定された閾値奏効率（20%）を有意に上回った（7.1.2.1 参照）。加えて、003

試験のパート A に登録された日本人集団においても奏効例が認められた。なお、試験の開始時点において、当該閾値奏効率の参考となる公表論文等が存在しなかったため、臨床的意義があると考えられる値を推定して閾値奏効率を設定したが、試験の開始後に利用可能となった公表論文（Cancer Med 2016; 5: 2294-301¹⁷⁾）等に基づいて後方視的に検討を行った場合でも当該閾値奏効率の設定は適切であったと考える。

さらに、化学療法歴のない患者において、003 試験のパート B の副次評価項目とされた奏効率について、一定数の奏効例が認められた（7.1.2.1 参照）。

以上の結果に加えて、遠隔転移を有する根治切除不能な MCC 患者においては、化学療法歴の有無を問わず、OS の延長を示した標準的な治療がないこと等を考慮すると、いずれの患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、MCC 患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、肝機能障害、ILD、腎障害、infusion reaction、消化管障害（特に大腸炎・重度の下痢）、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、神経障害（特にギラン・バレー症候群、脳炎・髄膜炎）、心臓障害（特に心筋炎）及び筋炎・横紋筋融解症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の観察や管理、本薬の休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、003 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

003 試験における、安全性の概要は表 16 のとおりであった。

表 16 安全性の概要（003 試験）

	例数 (%)	
	パート A	パート B
	88 例	29 例
全有害事象	86 (97.7)	28 (96.6)
Grade 3 以上の有害事象	55 (62.5)	12 (41.4)
死亡に至った有害事象	8 (9.1)	1 (3.4)
重篤な有害事象	37 (42.0)	8 (27.6)
投与中止に至った有害事象	5 (5.7)	6 (20.7)
休薬に至った有害事象*	21 (23.9)	8 (27.6)

* : infusion reaction による休薬又は投与中断を除く。

003 試験のパート A において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、疲労 33 例（37.5%）、下

¹⁷⁾ MCC 患者を対象に、日常臨床で行われている化学療法の有効性を評価した後方視的研究。二次治療の MCC 患者（30 例）における日常臨床で行われている化学療法による奏効率 [95%CI] (%) は 23.3 [9.9, 42.3] であったことが報告されている。

痢 20 例 (22.7%)、悪心 19 例 (21.6%)、食欲減退 18 例 (20.5%)、末梢性浮腫 17 例 (19.3%)、咳嗽 16 例 (18.2%)、便秘 15 例 (17.0%)、関節痛及び四肢痛各 14 例 (15.9%)、貧血、infusion reaction 及び体重減少各 13 例 (14.8%)、浮動性めまい及び発疹各 12 例 (13.6%)、高血圧、腹痛、嘔吐及び無力症各 11 例 (12.5%)、背部痛、頭痛及びそう痒症各 9 例 (10.2%) であった。発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、貧血 9 例 (10.2%)、リンパ球減少症 6 例 (6.8%)、高血圧 5 例 (5.7%) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、疾患進行及び急性腎障害各 4 例 (4.5%)、貧血 3 例 (3.4%)、イレウス、腹痛、全身健康状態低下、無力症及び蜂巣炎各 2 例 (2.3%) であった。発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

003 試験のパート B において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、疲労 9 例 (31.0%)、便秘 8 例 (27.6%)、リパーゼ増加及び体重減少各 5 例 (17.2%)、貧血、腹痛、infusion reaction 及び低ナトリウム血症各 4 例 (13.8%)、悪心、下痢、気管支炎、高血圧、咳嗽、呼吸困難、高カリウム血症、高血糖、皮膚乾燥、アミラーゼ増加及び ALT 増加各 3 例 (10.3%) であった。発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、高血圧 3 例 (10.3%)、肺塞栓症及び AST 増加各 2 例 (6.9%) であった。発現率が 5%以上の重篤な有害事象は認められなかった。発現率が 5%以上の投与中止に至った有害事象は、infusion reaction 2 例 (6.9%) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

003 試験において、発現率が高かった有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、使用時には本薬との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があると考える。また、本薬の安全性情報は極めて限られることから、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、速やかに医療現場へ提供する必要があると考える。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

本薬の安全性を検討した MCC 患者数が極めて限られることから、003 試験と同一の用法・用量 (10 mg/kg、Q2W) で本薬投与を行った国内外の臨床試験 (003 試験、001 試験及び 002 試験) の併合データを用いて検討を行った。日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 17 のとおりであった。

表 17 安全性の概要 (003 試験、001 試験及び 002 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 43 例	外国人患者 1,764 例
全有害事象	41 (95.3)	1,722 (97.6)
Grade 3 以上の有害事象	20 (46.5)	1,018 (57.7)
死亡に至った有害事象	2 (4.7)	229 (13.0)
重篤な有害事象	10 (23.3)	783 (44.4)
投与中止に至った有害事象	7 (16.3)	249 (14.1)
休薬に至った有害事象*	10 (23.3)	369 (20.9)

* : infusion reaction による休薬又は投与中断を除く。

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、皮膚乾燥 (日本人患者 : 6 例 (14.0%)、外国人患者 : 69 例 (3.9%)、以下、同順) であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (8 例 (18.6%)、105 例 (6.0%)) 及びイレウス (3 例 (7.0%)、4 例 (0.2%)) であった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、イレ

ウス（3例（7.0%）、5例（0.3%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が3%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬が投与された患者数は限られており、本薬の安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、下記の点を考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率の高かった①皮膚乾燥、②貧血及び③イレウスについて、それぞれ①いずれも Grade 2 以下であったこと、②日本人患者で重篤例は認められていないこと、及び③重篤なイレウスはいずれの患者においても本薬との因果関係が否定されていること。
- 投与中止に至った有害事象の発現状況に国内外で明確な差異はなかったこと。

機構は、以下の項では、主に 003 試験における安全性の結果を基に、本薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象、本薬と同様に PD-L1 と PD-1 との結合を阻害するニボルマブ及びペムブロリズマブで注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 肝機能障害について

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA の「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝障害（SMQ 狭域）」、「非感染性肝炎（SMQ 狭域）」、「良性の肝新生物（嚢胞及びポリープを含む（SMQ 狭域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状（SMQ 狭域）」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸（SMQ 狭域）」及び「肝臓に関連する凝固及び出血障害（SMQ 狭域）」に該当する事象を集計した。

003 試験における肝機能障害の発現状況は表 18 のとおりであった。

表 18 肝機能障害の発現状況（003 試験）

PT	例数 (%)			
	パート A (MedDRA/J ver.19.0) 88 例		パート B (MedDRA/J ver.19.1) 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	20 (22.7)	10 (11.4)	4 (13.8)	2 (6.9)
ALT 増加	6 (6.8)	3 (3.4)	3 (10.3)	1 (3.4)
AST 増加	6 (6.8)	1 (1.1)	2 (6.9)	2 (6.9)
GGT 増加	5 (5.7)	4 (4.5)	0	0
国際標準比増加	2 (2.3)	1 (1.1)	0	0
腹水	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
肝不全	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
肝損傷	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
高ビリルビン血症	1 (1.1)	0	0	0
胆汁うっ滞	1 (1.1)	0	0	0
肝機能異常	1 (1.1)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (3.4)	0

003 試験のパート A において、死亡に至った肝機能障害は 1 例（肝不全）に認められ、本薬との因果関係が否定された。重篤な肝機能障害は 3 例（トランスアミナーゼ上昇、肝不全及び肝損傷各 1 例）に認められ、うち、トランスアミナーゼ上昇 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至

った肝機能障害は2例（ALT増加、GGT増加及びトランスアミナーゼ増加各1例（重複あり））に認められた。

003試験のパートBにおいて、死亡に至った又は重篤な肝機能障害は認められなかった。投与中止に至った肝機能障害は1例（AST増加及びALT増加）に認められた。

001試験の本薬（10 mg/kg、Q2W）群において、肝機能障害は255/1,650例（15.5%）に認められた。001試験において、死亡に至った肝機能障害は7例（肝不全3例、急性肝不全、肝性脳症、自己免疫性肝炎/肝不全及び腹水各1例）に認められ、うち、急性肝不全及び自己免疫性肝炎/肝不全各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。001試験において、重篤な肝機能障害は54例（複数例で認められた事象：腹水20例、血中ビリルビン増加及びトランスアミナーゼ上昇各5例、AST増加及び肝不全各4例、ALT増加及び自己免疫性肝炎各3例、高ビリルビン血症、肝性脳症、肝細胞損傷及び胆汁うっ滞各2例（重複あり））に認められ、うち、自己免疫性肝炎3例、AST増加及びトランスアミナーゼ増加各2例、ALT増加、急性肝不全、血中ビリルビン増加、GGT増加、肝細胞損傷、肝酵素上昇及び肝不全各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

002試験の本薬（10 mg/kg、Q2W）群において、肝機能障害は4/40例（10.0%）に認められた。002試験において、死亡に至った又は重篤な肝機能障害は認められなかった。

また、国内外の臨床試験（003試験のパートA及びB、001試験並びに002試験）で本薬（10 mg/kg、Q2W）投与後に肝機能障害を発現した283/1,807例（15.7%）において、本薬投与開始から肝機能障害の初回発現までの期間（中央値及び範囲）は40（1～489）日であり、235/283例（83.0%）は本薬投与開始後3カ月以内に発現しており、特に本薬投与開始後40日前後までの期間が好発時期と考えられた。転帰は、回復97/283例（34.3%）、未回復181/283例（64.0%）、死亡5/283例（1.8%）であった。肝機能障害による本薬の投与中止例は31/283例（11.0%）であり、投与中止後、肝機能障害が回復するまでの期間（中央値及び範囲）は57（1～529）日であった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬を用いた臨床試験¹⁸⁾において、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009に基づき定義）に該当する肝機能障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬投与により肝機能障害が発現し、自己免疫性肝炎や肝不全により死亡に至った患者が認められていることから、本薬の投与に際しては肝機能障害の発現に注意が必要である。肝機能障害の発現時期は投与開始後3カ月以内の発現が多かったものの、3カ月以降でも継続的に発現例が認められていることから、本薬投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を実施し、観察を十分に行う必要がある。また、003試験で設定されていた肝機能障害が発現した際に推奨される本薬の休薬又は中止の目安及び処置方法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 ILD について

申請者は、本薬投与によるILDについて、以下のように説明している。

ILDとして、MedDRAの「間質性肺疾患（SMQ 狭域）」、「急性呼吸窮迫症候群（PT）」及び「急性

¹⁸⁾ 003試験、001試験及び002試験以外の臨床試験におけるデータカットオフ日は20■■年■■月■■日。

呼吸不全 (PT) 」に該当する事象を集計した。

003 試験のパート A において、ILD は 2/88 例 (2.3% : 肺臓炎及び放射線性肺臓炎各 1 例) に認められた。死亡、重篤、Grade 3 以上又は投与中止に至った ILD は認められなかった。

003 試験のパート B において、ILD の発現は認められなかった。

001 試験の本薬 (10 mg/kg、Q2W) 群において、ILD は 57/1,650 例 (3.5%) に認められた。001 試験において、死亡に至った ILD は 3 例 (急性呼吸不全 2 例、肺臓炎 1 例) に認められ、うち、急性呼吸不全及び肺臓炎各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。001 試験において、重篤な ILD は 25 例 (肺臓炎 12 例、急性呼吸不全 11 例、肺浸潤、放射線性肺臓炎及び ARDS 各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、肺臓炎 11 例、急性呼吸不全、放射線性肺臓炎及び ARDS 各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

002 試験の本薬 (10 mg/kg、Q2W) 群において、ILD は認められなかった。002 試験において、死亡に至った又は重篤な ILD は認められなかった。

また、国内外の臨床試験 (003 試験のパート A 及び B、001 試験並びに 002 試験) で本薬 (10 mg/kg、Q2W) 投与後に ILD を発現した 59/1,807 例 (3.3%) において、本薬投与開始から ILD の初回発現までの期間 (中央値及び範囲) は 52 (1~500) 日であり、44/59 例 (74.6%) は本薬投与開始後 3 カ月以内に発現した。転帰は、回復 34/59 例 (57.6%)、未回復 23/59 例 (39.0%)、死亡 2/59 例 (3.4%) であった。ILD による本薬の投与中止例は 7/59 例 (11.9%) であり、投与中止後、ILD が回復するまでの期間 (中央値及び範囲) は 32 (1~391) 日であった。

臨床試験¹⁹⁾ において、重篤な ILD を発現した患者の詳細は表 19 のとおりであった。

表19 重篤なILDを発現した患者一覧

年齢	性別	本薬の 1 回投与量	原疾患	有害事象 (MedDRA PT)	Grade	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
001 試験								
88	女	10 mg/kg	NSCLC	急性呼吸不全	4	1	なし	回復
69	男	10 mg/kg	NSCLC	ARDS	4	1	あり	未回復
65	男	10 mg/kg	尿路上皮癌	肺臓炎	3	3	あり	未回復
69	女	10 mg/kg	NSCLC	急性呼吸不全	5	7	なし	死亡
65	女	10 mg/kg	尿路上皮癌	急性呼吸不全	4	10	なし	不明
71	女	10 mg/kg	NSCLC	放射線性肺臓炎	4	11	あり	未回復
66	男	10 mg/kg	中皮腫	肺臓炎	2	15	あり	回復
74	男	10 mg/kg	中皮腫	急性呼吸不全	3	16	なし	回復
32	女	10 mg/kg	乳癌	肺臓炎	3	20	あり	回復
54	男	10 mg/kg	尿路上皮癌	肺臓炎	5	20	あり	死亡
51	男	10 mg/kg	胃癌又は食道癌	肺臓炎	2	22	あり	回復
37	女	10 mg/kg	乳癌	肺臓炎	1	31	あり	回復
74	男	10 mg/kg	胃癌又は食道癌	肺臓炎	3	39	あり	未回復
63	女	10 mg/kg	卵巣癌	肺浸潤	3	41	なし	回復
76	女	10 mg/kg	NSCLC	急性呼吸不全	5	46	あり	死亡
51	女	10 mg/kg	卵巣癌	急性呼吸不全	3	47	なし	回復
64	男	10 mg/kg	NSCLC	肺臓炎	4	51	あり	未回復

¹⁹⁾ 003 試験、002 試験及び 001 試験以外の臨床試験 (尿路上皮癌患者を対象とした B9991001 試験 (本薬単独投与)、腎細胞癌患者を対象とした B9991002 試験 (本薬とアキシチニブとの併用投与) 及び B9991003 試験 (本薬とアキシチニブとの併用投与)、進行固形癌患者を対象とした B9991004 試験 (本薬とその他の薬剤 (Utomilumab、PF-04518600 又は PD0360324 (いずれも本邦未承認)) との併用投与)、卵巣癌患者を対象とした B9991009 試験 (本薬とドキシソルビン塩酸塩 リボソーム製剤との併用投与)、NSCLC 患者を対象とした B9991005 試験 (本薬とクリゾチニブ又は PF 06463922 (本邦未承認) との併用投与)、EMR100070-004 試験 (本薬単独投与) 及び EMR100070-005 試験 (本薬単独投与)、胃癌患者を対象とした EMR100070-007 試験 (本薬単独投与)、並びに胃癌又は食道癌患者を対象とした EMR100070-008 試験 (本薬単独投与)) を含む。

年齢	性別	本薬の 1回投与量	原疾患	有害事象 (MedDRA PT)	Grade	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
49	男	10 mg/kg	頭頸部癌	急性呼吸不全	4	56	なし	回復
47	女	10 mg/kg	NSCLC	急性呼吸不全	3	56	なし	回復
74	男	10 mg/kg	NSCLC	肺臓炎	2	75	あり	回復
63	男	10 mg/kg	胃癌又は食道癌	肺臓炎	2	80	なし	未回復
56	女	10 mg/kg	副腎皮質癌	肺臓炎	3	156	あり	回復
52	女	10 mg/kg	NSCLC	急性呼吸不全	4	157	なし	回復
80	女	10 mg/kg	NSCLC	肺臓炎	3	183	あり	回復
				急性呼吸不全	3	200	あり	回復
49	女	10 mg/kg	NSCLC	急性呼吸不全	3	191	なし	回復
B9991004 試験								
50	男	10 mg/kg	NSCLC	肺臓炎	不明	21	あり	回復
B999105 試験								
56	男	10 mg/kg	NSCLC	肺臓炎	不明	21	あり	回復
77	男	10 mg/kg	NSCLC	肺臓炎	不明	32	あり	回復
B9991009 試験								
56*	女	10 mg/kg	卵巣癌	肺臓炎	不明	35	あり	未回復
EMR100070-004 試験								
63*	男	10 mg/kg	NSCLC	ILD	不明	不明	あり	未回復
71	男	10 mg/kg	NSCLC	急性呼吸不全	不明	22	なし	死亡
53	女	10 mg/kg	NSCLC	肺臓炎	不明	27	あり	回復
64	男	10 mg/kg	NSCLC	肺臓炎	不明	28	あり	回復
66	男	10 mg/kg	NSCLC	ARDS	不明	28	なし	未回復
63	男	10 mg/kg	NSCLC	急性呼吸不全	不明	35	なし	回復
59	男	10 mg/kg	NSCLC	肺臓炎	不明	35	不明	不明
62*	男	10 mg/kg	NSCLC	ILD	不明	78	あり	死亡
68	男	10 mg/kg	NSCLC	ILD	不明	183	あり	回復
51*	男	10 mg/kg	NSCLC	ILD	不明	255	あり	死亡
EMR100070-005 試験								
86	男	10 mg/kg	NSCLC	肺臓炎	不明	41	あり	未回復
81	男	10 mg/kg	NSCLC	肺臓炎	不明	53	あり	回復
76	男	10 mg/kg	NSCLC	肺臓炎	不明	99	あり	回復
EMR100070-007 試験								
50	男	10 mg/kg	胃癌	肺臓炎	不明	30	なし	回復

*：日本人患者

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬投与によりILDが発現し、死亡に至った患者が認められていることから、本薬の投与に際してはILDの発現に注意が必要である。本薬を投与する際には、ILDの合併及び既往歴の有無等を確認し、適応患者の選択を慎重に行うとともに、本薬の投与中は継続的にILDの発現に注意し、ILDが疑われる臨床症状等が発現した場合には、適切な対応を行う必要がある旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。また、003試験で設定されていたILDが発現した際に推奨される本薬の休薬又は中止の目安及び処置方法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 腎障害について

申請者は、本薬投与による腎障害について、以下のよう説明している。

腎障害として、MedDRAの「急性腎不全 (SMQ 広域)」、「自己免疫性腎炎 (PT)」、「ループス腎炎 (PT)」、「出血性腎炎 (PT)」、「腎周囲炎 (PT)」及び「尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎症候群 (PT)」に該当する事象を集計した。

003 試験における腎障害の発現状況は表 20 のとおりであった。

表 20 腎障害の発現状況 (003 試験)

PT	例数 (%)			
	パート A (MedDRA/J ver.19.0) 88 例		パート B (MedDRA/J ver.19.1) 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎障害	9 (10.2)	2 (2.3)	5 (17.2)	1 (3.4)
血中クレアチニン増加	5 (5.7)	0	2 (6.9)	0
急性腎障害	4 (4.5)	1 (1.1)	2 (6.9)	0
無尿	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
腎不全	1 (1.1)	0	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (1.1)	0	0	0
自己免疫性腎炎	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)

003 試験のパート A において、死亡に至った腎障害は認められなかった。重篤な腎障害は 5 例（急性腎障害 4 例、尿細管間質性腎炎 1 例）に認められ、うち、尿細管間質性腎炎 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った腎障害は認められなかった。

003 試験のパート B において、死亡、重篤又は投与中止に至った腎障害は認められなかった。

001 試験の本薬 (10 mg/kg、Q2W) 群において、腎障害は 146/1,650 例 (8.8%) に認められた。001 試験において、死亡に至った腎障害は 1 例（急性腎障害）に認められ、本薬との因果関係が否定された。001 試験において、重篤な腎障害は 28 例（急性腎障害 23 例、腎不全 4 例、腎前性腎不全 1 例）に認められ、うち、急性腎障害 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

002 試験の本薬 (10 mg/kg、Q2W) 群において、腎障害は 3/40 例 (7.5%) に認められた。002 試験において、死亡に至った腎障害は 1 例（急性腎障害）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬投与により急性腎障害等の重篤な腎障害が認められており、死亡に至った患者も認められていることから、本薬の投与に際しては腎障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験等における腎障害の発現状況、及び本薬を投与する際には腎機能のモニタリングを行い、異常が認められた場合には本薬の休薬等の適切な対応を行う必要がある旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 infusion reaction について

申請者は、本薬投与による infusion reaction に関して、①臨床試験における infusion reaction の発現状況及び発現時期、②投与速度の管理、並びに③前投与について、それぞれ以下のように説明している。

infusion reaction として、診断に関する infusion reaction²⁰⁾ 又は症状に関する infusion reaction²¹⁾ に該当する事象を集計した。

①臨床試験における infusion reaction の発現状況及び発現時期について：

003 試験における infusion reaction の概要及び発現した有害事象はそれぞれ表 21 及び 22 のとおりであ

²⁰⁾ MedDRA PT 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、本薬の投与開始日から投与翌日までに発現した有害事象。

²¹⁾ MedDRA PT の発熱、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、喘鳴、腹痛又は蕁麻疹に該当し、発現日が本薬の投与開始日であり、かつ発現から 2 日以内に回復した有害事象。

った。

表 21 infusion reaction の概要 (003 試験)

	例数 (%)	
	パート A 88 例	パート B 29 例
全有害事象	19 (21.6)	6 (20.7)
Grade 3 以上の有害事象	0	0
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (1.1)	0
投与中止に至った有害事象	0	0
休業に至った有害事象*	10 (11.4)	2 (6.9)
投与中断に至った有害事象	10 (11.4)	2 (6.9)
投与速度の減速に至った有害事象	9 (10.2)	1 (3.4)

* : infusion reaction による投与中断を含む。

表 22 infusion reaction の発現状況 (003 試験)

PT	例数 (%)			
	パート A (MedDRA/J ver.19.0) 88 例		パート B (MedDRA/J ver.19.1) 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	19 (21.6)	0	6 (20.7)	0
注入に伴う反応	13 (14.8)	0	3 (10.3)	0
発熱	2 (2.3)	0	2 (2.3)	0
悪寒	2 (2.3)	0	1 (3.4)	0
背部痛	1 (1.1)	0	0	0
薬物過敏症	1 (1.1)	0	0	0
過敏症	1 (1.1)	0	0	0
低血圧	1 (1.1)	0	0	0
呼吸困難	0	0	1 (3.4)	0
潮紅	0	0	1 (3.4)	0

003 試験のパート A において、重篤な infusion reaction は 1/88 例 (1.1%、注入に伴う反応、Grade 2) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。なお、当該患者は本薬の投与中断により回復が認められた。

001 試験の本薬 (10 mg/kg、Q2W) 群において、infusion reaction は 420/1,650 例 (25.5%) に認められた。001 試験において、死亡に至った infusion reaction は認められなかった。001 試験において、重篤な infusion reaction は 19 例 (注入に伴う反応 14 例、発熱 3 例、悪寒、アナフィラキシー反応、1 型過敏症及び呼吸困難各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれの患者においても本薬との因果関係が否定されなかった。なお、いずれの患者においても投与中止、投与中断又は投与速度の減速により回復が認められた。

002 試験の本薬 (10 mg/kg、Q2W) 群において、infusion reaction は 12/40 例 (30.0%) に認められた。002 試験において、死亡に至った又は重篤な infusion reaction は認められなかった。

また、前投薬の規定が同様であった 003 試験及び 002 試験²²⁾ の本薬 (10 mg/kg、Q2W) が投与された患者 (157 例) における本薬の投与回数別の infusion reaction の初回発現、及び infusion reaction の発現回数 の状況は、表 23 及び 24 のとおりであった。

²²⁾ 003 試験及び 002 試験において、前投薬として本薬投与の 30~60 分前に抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン 20~50 mg) 及び解熱鎮痛剤 (アセトアミノフェン 650 mg) 等の投与を行うことが規定されていた。一方、001 試験においては、試験開始時には前投薬の規定がなかったが、治験実施計画書改訂第 7 版 (20 年 月 日) において、003 試験及び 002 試験と同様に前投薬の投与を行うことが規定された。

表 23 本薬の投与回数別の infusion reaction の初回発現状況
(003 試験及び 002 試験)

本薬の投与回数	症例数	例数 (%)
		初回発現症例 (全 Grade)
1	157	31 (19.7)
2	115	5 (4.3)
3	103	1 (1.0)
4~	90	0

表 24 infusion reaction の発現回数状況
(003 試験及び 002 試験)

infusion reaction の発現回数 (回)	例数 (%)
	157 例
1	32 (20.4)
2	4 (2.5)
3	0
4	0
5	1 (0.6)
6~	0

②投与速度の管理について：

003 試験、001 試験及び 002 試験において、本薬の投与開始時の投与速度は、60 分以上かけて投与する、及び本薬の投与中に infusion reaction が発現した場合には、本薬の投与速度について、下記のように対応する旨が設定されていた。

- Grade 1 の場合、本薬の投与を継続できるが、投与速度を半分に減速する。
- Grade 2 の場合、本薬の投与を中断する。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。投与再開時に、Grade 2 の infusion reaction を認めた場合は本薬の投与を中止し、再投与しない。
- Grade 3 以上の場合、本薬の投与を中止し、再投与しない。

国内外の臨床試験 (003 試験のパート A 及び B、001 試験並びに 002 試験) で本薬 (10 mg/kg、Q2W) が投与された 1,807 例のうち、457 例 (25.3%) において infusion reaction の発現が認められた。当該試験において、infusion reaction が出現した後に本薬の投与速度を変更した際のデータの詳細は十分に収集されていなかったため、情報収集が可能であった一部の患者のデータを用いて、本薬の投与速度の管理について検討を行った。

(i) Grade 1 の infusion reaction が発現した 175/1,807 例 (9.7%) のうち、少なくとも 24 例において、本薬の投与速度が半分に減速され、(ii) Grade 2 の infusion reaction が発現した 270/1,807 例 (14.9%) のうち、少なくとも 137 例において本薬の投与が中断され、また、そのうち少なくとも 100 例において投与速度が半分に減速された。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患者においても、infusion reaction 再発の有無は情報収集できなかったものの、最終的には infusion reaction が回復したことが確認された。

③前投与について：

003 試験において、本薬投与の 30~60 分前に抗ヒスタミン剤 (ジフェンヒドラミン 20~50 mg) 及び

解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン 650 mg）等を投与する旨が設定されていた²³⁾。

前投薬による infusion reaction 予防の効果について、本薬（10 mg/kg）の投与を受けた 001 試験及び 003 試験の患者 1,738 例において、本薬初回投与時の infusion reaction の発現は前投薬あり群で 325/1,615 例（20.1%）、前投薬なし群で 24/123 例（19.5%）であり、明確な差異は認められなかった。Grade 3 以上の infusion reaction は前投薬あり群で 5/1,615 例（0.3%）、前投薬なし群で 2/123 例（1.6%）であり、前投薬あり群で低い傾向が認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

003 試験等の臨床試験において、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤等の前投薬の投与下においても本薬投与による重篤な infusion reaction が認められており、本薬の投与に際しては infusion reaction の発現に注意が必要である。また、複数サイクル投与後に infusion reaction の発現が初めて認められた患者、及び infusion reaction が複数回発現した患者も認められており、当該状況も含め、臨床試験における infusion reaction の発現状況等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、本薬の投与速度及び前投薬の種類については、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、003 試験における設定内容を適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 消化管障害について

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害として、MedDRA の「消化管の状態 NEC (HLGT)」、「消化管出血 NEC (HLGT)」、「消化管感染 (HLGT)」、「消化管炎症性疾患 (HLGT)」、「消化管運動及び排泄障害 (HLGT)」、「消化管徴候及び症状 (HLGT)」、「消化管狭窄及び閉塞 (HLGT)」、「消化管潰瘍及び穿孔 (HLGT)」及び「消化管血行障害 (HLGT)」に該当する事象を集計した。

003 試験における消化管障害の発現状況は表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかのパートで 2 例以上に認められた消化管障害 (003 試験)

PT	例数 (%)			
	パート A (MedDRA/J ver.19.0) 88 例		パート B (MedDRA/J ver.19.1) 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	49 (55.7)	7 (8.0)	15 (51.7)	2 (6.9)
下痢	20 (22.7)	0	3 (10.3)	0
悪心	19 (21.6)	0	3 (10.3)	0
便秘	15 (17.0)	1 (1.1)	8 (27.6)	0
腹痛	11 (12.5)	2 (2.3)	4 (13.8)	0
嘔吐	11 (12.5)	0	2 (6.9)	1 (3.4)
腹部不快感	4 (4.5)	0	0	0
上腹部痛	3 (3.4)	0	0	0
イレウス	2 (2.3)	2 (2.3)	0	0
胃出血	2 (2.3)	1 (1.1)	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.3)	0	0	0
鼓腸	2 (2.3)	0	0	0

003 試験のパート A において、死亡に至った消化管障害は 1 例（イレウス）に認められ、本薬との因

²³⁾ 実際の投与方法については、治験実施医療機関における標準的投与方法又はガイドラインに基づき、適宜変更することができることが可能な規定であった。なお、前投薬としてステロイドを投与することは禁止されていた。

果関係が否定された。重篤な消化管障害は6例（イレウス及び腹痛各2例、胃腸出血、胃出血、腸炎、糞塊及び食道痙攣各1例（重複あり））に認められ、うち、イレウス/腸炎1例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管障害は1例（イレウス）に認められた。

003試験のパートBにおいて、死亡に至った消化管障害は1例（大腸穿孔）に認められ、本薬との因果関係が否定された。重篤な消化管障害は2例（大腸穿孔、腹痛及び嘔吐各1例（重複あり））に認められ、いずれの患者においても本薬との因果関係が否定された。投与中止に至った消化管障害は認められなかった。

001試験の本薬（10 mg/kg、Q2W）群において、消化管障害は1,001/1,650例（60.7%）に認められた。001試験において、死亡に至った消化管障害は7例（胃腸出血3例、腹痛、嚥下障害、腸閉塞及び腸穿孔各1例）で認められ、いずれの患者においても本薬との因果関係が否定された。001試験において、重篤な消化管障害は154例（複数例で認められた事象：腹痛39例、嘔吐27例、悪心22例、小腸閉塞20例、嚥下障害14例、便秘及び下痢各12例、胃腸出血10例、腸閉塞及び胃閉塞各7例、イレウス及び大腸炎各4例、腹部膨満、下腹部痛、胃炎及び吐血各3例、大腸穿孔、上腹部痛、十二指腸閉塞、大腸閉塞、食道炎及び亜イレウス各2例（重複あり））に認められ、うち、嘔吐5例、大腸炎3例、悪心、腹痛及び下痢各2例、腹部膨満、胃出血及び食道アカラシア各1例（重複あり）は本薬との因果関係が否定されなかった。

002試験の本薬（10 mg/kg、Q2W）群において、消化管障害は21/40例（52.5%）に認められた。002試験において、死亡に至った消化管障害は認められなかった。002試験において、重篤な消化管障害は5例（イレウス2例、腸閉塞、胃出血及び上部消化管出血各1例）に認められ、いずれの患者においても本薬との因果関係が否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定されないイレウス等の重篤な消化管障害が認められていること等から、本薬の投与に際しては消化管障害の発現に注意が必要である。また、大腸炎及び下痢については、本薬と同様にPD-L1とPD-1との結合を阻害するニボルマブ及びペムブロリズマブにおいても重篤な有害事象の発現が認められており、本薬の臨床試験でも大腸炎及び下痢の発現時には特別な用量調節基準や対処法が規定され、厳重に安全性の管理が行われていたことから、本薬の投与に際して特に注意が必要と考える。したがって、003試験で設定されていた大腸炎及び下痢が発現した際に推奨される休薬又は中止の目安及び処置方法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 内分泌機能障害について

申請者は、本薬投与による内分泌機能障害（①甲状腺機能障害、②下垂体機能障害、③副腎機能障害及び④1型糖尿病）について、それぞれ以下のように説明している。

内分泌機能障害として、MedDRAの「内分泌障害（SOC）（ただし、糖尿病合併症（HLGT）、腫瘍性及び異所性内分泌障害（HLGT）を除く）」、「1型糖尿病（PT）」、「成人潜在性自己免疫性糖尿病（PT）」、「糖尿病性ケトアシドーシス（PT）」、「糖尿病（PT）」及び「高血糖（PT）」に該当する事象を集計した。

①甲状腺機能障害：

003 試験における甲状腺機能障害の発現状況は表 26 のとおりであった。

表 26 甲状腺機能障害の発現状況 (003 試験)

PT	例数 (%)			
	パート A (MedDRA/J ver.19.0) 88 例		パート B (MedDRA/J ver.19.1) 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
甲状腺機能低下症	5 (5.7)	1 (1.1)	1 (3.4)	0
甲状腺機能亢進症	2 (2.3)	0	0	0

003 試験のパート A において、死亡に至った甲状腺機能障害は認められなかった。重篤な甲状腺機能障害は 1 例 (甲状腺機能低下症) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った甲状腺機能障害は認められなかった。

003 試験のパート B において、死亡、重篤又は投与中止に至った甲状腺機能障害は認められなかった。臨床試験¹⁹⁾において、重篤な甲状腺機能障害を発現した患者の詳細は表 27 のとおりであった。

表 27 重篤な甲状腺機能障害を発現した患者一覧

年齢	性別	本薬の 1 回投与量	原疾患	有害事象 (MedDRA PT)	Grade	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
003 試験								
74	男	10 mg/kg	MCC	甲状腺機能低下症	不明	247	あり	回復
001 試験								
67	男	10 mg/kg	尿路上皮癌	甲状腺機能亢進症	2	43	あり	回復
65	男	10 mg/kg	尿路上皮癌	急性甲状腺炎	1	43	あり	回復
33	女	10 mg/kg	副腎皮質癌	甲状腺炎	1	58	あり	回復
53	女	10 mg/kg	胃癌又は食道癌	甲状腺機能低下症	3	87	あり	未回復
75	女	10 mg/kg	尿路上皮癌	甲状腺機能低下症	2	98	あり	回復
73	男	10 mg/kg	胃癌又は食道癌	甲状腺機能低下症	1	230	あり	回復
B9991003 試験								
65	女	10 mg/kg	腎細胞癌	甲状腺機能亢進症	不明	83	なし	回復
B9991009 試験								
41	女	10 mg/kg	卵巣癌	バセドウ病	不明	32	あり	回復

②下垂体機能障害：

臨床試験¹⁹⁾において、下垂体機能障害を発現した患者の詳細は表 28 のとおりであった。

表 28 下垂体機能障害を発現した患者一覧

年齢	性別	本薬の 1 回投与量	原疾患	有害事象 (MedDRA PT)	Grade	重篤性	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
001 試験									
67	女	10 mg/kg	卵巣癌	下垂体機能低下症	2	非重篤	492	あり	未回復

③副腎機能障害：

臨床試験¹⁹⁾において、副腎機能障害を発現した患者の詳細は表 29 のとおりであった。

表 29 副腎機能障害を発現した患者一覧

年齢	性別	本薬の 1 回投与量	原疾患	有害事象 (MedDRA PT)	Grade	重篤性	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
001 試験									
59	女	10 mg/kg	副腎皮質癌	急性副腎皮質機能不全	2	重篤	1	なし	回復
				副腎機能不全	2	非重篤	2	あり	未回復
49	女	10 mg/kg	副腎皮質癌	副腎機能不全	3	重篤	20	なし	回復
68	男	10 mg/kg	尿路上皮癌	副腎機能不全	3	重篤	29	なし	回復

年齢	性別	本薬の 1回投与量	原疾患	有害事象 (MedDRA PT)	Grade	重篤性	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
54	女	10 mg/kg	副腎皮質癌	副腎機能不全	3	重篤	40	あり	回復
60	女	10 mg/kg	NSCLC	副腎機能不全	2	非重篤	46	あり	未回復
59	男	10 mg/kg	NSCLC	副腎機能不全	2	非重篤	56	なし	未回復
52	男	10 mg/kg	胃癌又は食道癌	副腎機能不全	2	非重篤	57	あり	未回復
33	女	10 mg/kg	副腎皮質癌	副腎機能不全	2	非重篤	60	なし	未回復
49	男	10 mg/kg	副腎皮質癌	副腎機能不全	2	重篤	85	あり	回復
69	女	10 mg/kg	NSCLC	副腎機能不全	2	非重篤	99	なし	未回復
75	男	10 mg/kg	NSCLC	副腎機能不全	1	非重篤	168	あり	未回復
59	男	10 mg/kg	胃癌又は食道癌	副腎腫瘍	1	非重篤	169	なし	未回復
49	女	10 mg/kg	NSCLC	副腎機能不全	3	重篤	191	あり	回復
68	男	10 mg/kg	胃癌又は食道癌	副腎機能不全	3	重篤	211	あり	未回復
60	女	10 mg/kg	副腎皮質癌	副腎機能不全	2	非重篤	220	あり	回復
73	男	10 mg/kg	胃癌又は食道癌	副腎機能不全	2	重篤	230	あり	回復
47	男	10 mg/kg	尿路上皮癌	副腎機能不全	3	重篤	379	あり	未回復
B9991002 試験									
70	女	10 mg/kg	腎細胞癌	副腎機能不全	不明	重篤	189	あり	不明
B9991003 試験									
63	女	10 mg/kg	腎細胞癌	副腎機能不全	不明	重篤	53	なし	未回復
65*	女	10 mg/kg	腎細胞癌	原発性副腎機能不全	不明	重篤	83	あり	回復
EMR100070-004 試験									
67	男	10 mg/kg	NSCLC	副腎機能不全	不明	重篤	20	あり	回復

*：日本人患者

④1 型糖尿病：

臨床試験¹⁹⁾において、1型糖尿病を発現した患者²⁴⁾の詳細は表30のとおりであった。

表30 1型糖尿病を発現した患者一覧

年齢	性別	本薬の 1回投与量	原疾患	有害事象 (MedDRA PT)	Grade	重篤性	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
003 試験									
74*1	男	10 mg/kg	MCC	1型糖尿病	1	非重篤	259	あり	未回復
001 試験									
69*2	女	10 mg/kg	卵巣癌	糖尿病	3	重篤	99	あり	未回復
60*3	女	10 mg/kg	中皮腫	高血糖	3	重篤	568	あり	回復
B9991004 試験									
50*4	男	10 mg/kg	頭頸部癌	糖尿病	不明	重篤	27	あり	未回復
				糖尿病性ケトアシドーシス	不明	重篤	30	あり	回復

*1：日本人患者、*2：ケトアシドーシスがあり、長期インスリン投与を必要としている。*3：インスリンのレベルが低く、長期インスリン投与を必要としている。*4：ケトアシドーシスがあり、長期インスリン投与を必要としている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬投与により重篤な甲状腺機能障害、副腎機能障害及び1型糖尿病が認められていることから、本薬の投与に際しては当該有害事象の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における当該有害事象の発現状況、及び本薬を投与する際には必要なモニタリングを行い、異常が認められた場合には本薬の休薬又は中止等の適切な対応を行う必要がある旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。また、当該有害事象が発現した際に推奨される対

²⁴⁾ 1型糖尿病として報告されなかったものの、医学的評価（ケトアシドーシスの有無、低インスリン症状の有無及びインスリン療法の必要性）を行い、新たに発症した1型糖尿病と考えられた患者を含む。

応については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

なお、下垂体機能障害については、国内外の臨床試験において、発現例数が限られていること等から、現時点で特別に注意が必要な事象ではないと考えるが、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.9 神経障害について

申請者は、本薬投与による神経障害について、以下のように説明している。

神経障害として、MedDRA の「ギラン・バレー症候群 (SMQ 狭域)」、「末梢性ニューロパチー (SMQ 狭域)」、「神経系障害 (SOC)」、「脳症 (PT)」、「重症筋無力症及びその関連症状 (HLT)」、「非感染性脳炎 (SMQ 狭域)」及び「非感染性髄膜炎 (SMQ 狭域)」に該当する事象を集計した。

003 試験における神経障害の発現状況は表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかのパートで 2 例以上に認められた神経障害 (003 試験)

PT	例数 (%)			
	パート A (MedDRA/J ver.19.0) 88 例		パート B (MedDRA/J ver.19.1) 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経障害	33 (37.5)	1 (1.1)	5 (17.2)	1 (3.4)
浮動性めまい	12 (13.6)	0	2 (6.9)	0
頭痛	9 (10.2)	0	0	0
感覚鈍麻	4 (4.5)	0	0	0
味覚異常	3 (3.4)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	3 (3.4)	0	0	0
錯感覚	2 (2.3)	0	0	0
傾眠	2 (2.3)	0	0	0

003 試験のパート A において、死亡に至った神経障害は認められなかった。重篤な神経障害は 1 例 (脳症) に認められ、本薬との因果関係が否定された。投与中止に至った神経障害は認められなかった。

003 試験のパート B において、死亡に至った神経障害は 1 例 (脳症、重篤例) に認められ、本薬との因果関係が否定された。投与中止に至った神経障害は認められなかった。

001 試験の本薬 (10 mg/kg、Q2W) 群において、神経障害は 534/1,650 例 (29.6%) に認められた。001 試験において、死亡に至った神経障害は 4 例 (脳損傷、脳血管発作、頭蓋内出血及びくも膜下出血各 1 例) に認められ、いずれの患者においても本薬との因果関係が否定された。重篤な神経障害は 54 例 (複数例で認められた事象：脳血管発作 5 例、痙攣発作 4 例、頭蓋内出血、頭痛、脊髄圧迫、失神及び一過性脳虚血発作各 3 例、浮動性めまい、不全片麻痺、感覚鈍麻、くも膜下出血及び声帯麻痺各 2 例) に認められ、うち、可逆性後白質脳症症候群、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、塞栓性脳卒中、単麻痺、失神、痙攣発作、浮動性めまい及びギラン・バレー症候群各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

002 試験の本薬 (10 mg/kg、Q2W) 群において、神経障害は 8/40 例 (20.0%) に認められた。002 試験において、死亡に至った又は重篤な神経障害は認められなかった。

臨床試験¹⁹⁾において、ギラン・バレー症候群を発現した患者の詳細は表 32 のとおりであった。

表32 ギラン・バレー症候群を発現した患者一覧

年齢	性別	本薬の 1回投与量	原疾患	有害事象 (MedDRA PT)	CTCAE Grade	重篤性	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
001 試験									
80	男	10 mg/kg	尿路上皮癌	ギラン・バレー症候群	3	重篤	70	あり	未回復

また、臨床試験¹⁹⁾において、重篤な脳炎・髄膜炎を発現した患者の詳細は表 33 のとおりであった。

表33 重篤な脳炎・髄膜炎を発現した患者一覧

年齢	性別	本薬の 1回投与量	原疾患	有害事象 (MedDRA PT)	CTCAE Grade	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
B99911009 試験								
68	女	10 mg/kg	卵巣癌	髄膜炎	不明	48	なし	死亡
EMR100070-004 試験								
57	女	10 mg/kg	NSCLC	脳炎	不明	247	あり	回復

なお、臨床試験¹⁹⁾において、重症筋無力症を発現した患者は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定されないギラン・バレー症候群や脳炎・髄膜炎等の重篤な神経障害が認められていること、また、本薬と同様に PD-L1 と PD-1 との結合を阻害するニボルマブ及びペムブロリズマブにおいても重篤な神経障害の発現が認められていることから、本薬の投与に際しては当該有害事象の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における当該有害事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.10 心臓障害について

申請者は、本薬投与による心臓障害について、以下のように説明している。

心臓障害として、MedDRA の「心筋症 (SMQ 狭域)」、「心不全 (SMQ 狭域)」、「不整脈 (HLGT)」、「心筋炎 (PT)」及び「自己免疫性心筋炎 (PT)」に該当する事象を集計した。

003 試験における心臓障害の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 いずれかのパートで 2 例以上に認められた心臓障害 (003 試験)

PT	例数 (%)			
	パート A (MedDRA/J ver.19.0) 88 例		パート B (MedDRA/J ver.19.1) 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	15 (17.0)	2 (2.3)	2 (6.9)	0
頻脈	3 (3.4)	0	1 (3.4)	0
洞性徐脈	3 (3.4)	0	0	0
心房粗動	2 (2.3)	1 (1.1)	0	0
心房細動	2 (2.3)	0	0	0
洞性頻脈	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (3.4)	0
徐脈	1 (1.1)	0	0	0
心不全	1 (1.1)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (1.1)	0	0	0
頻脈性不整脈	1 (1.1)	0	0	0

003 試験のパート A において、死亡に至った心臓障害は認められなかった。重篤な心臓障害は 2 例 (頻脈及び心房粗動各 1 例) に認められ、いずれの患者においても本薬との因果関係が否定された。投与中

止に至った心臓障害は認められなかった。

003 試験のパート B において、死亡、重篤又は投与中止に至った心臓障害は認められなかった。

001 試験の本薬（10 mg/kg、Q2W）群において、心臓障害は 140/1,650 例（8.5%）に認められた。001 試験において、死亡に至った心臓障害は 5 例（心停止 3 例、心不全及び心肺停止各 1 例）に認められ、いずれの患者においても本薬との因果関係が否定された。001 試験において、重篤な心臓障害は 27 例（複数例で認められた事象：心房細動 10 例、心停止 4 例、頻脈 3 例、うっ血性心不全及び心筋炎各 2 例（重複あり））に認められ、うち、心停止、頻脈及び心筋炎各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

002 試験の本薬（10 mg/kg、Q2W）群において、心臓障害は 1/40 例（2.5%）に認められた。002 試験において、死亡に至った又は重篤な心臓障害は認められなかった。

また、臨床試験¹⁹⁾において、心筋炎を発現した患者の詳細は表 35 のとおりであった。

表35 心筋炎を発現した患者一覧

年齢	性別	本薬の 1 回投与量	原疾患	有害事象 (MedDRA PT)	Grade	重篤性	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
001 試験									
46	女	20 mg/kg	胸腺腫	心筋炎	3	重篤	18	あり	回復
63	男	10 mg/kg	頭頸部癌	心筋炎	2	重篤	207	なし	回復
EMR100070-004 試験									
55	男	10 mg/kg	NSCLC	自己免疫性心筋炎	不明	重篤	15	あり	死亡
B9991002 試験									
69	男	10 mg/kg	腎細胞癌	心筋炎	不明	重篤	20	あり	死亡
B9991003 試験									
55	男	10 mg/kg	腎細胞癌	心筋炎	不明	重篤	29	あり	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定されない死亡に至った又は重篤な心臓障害が認められていること等から、本薬の投与に際しては心臓障害の発現に注意が必要である。また、心筋炎については、本薬と同様に PD-L1 と PD-1 との結合を阻害するニボルマブ及びペムブロリズマブにおいても重篤な有害事象の発現が認められており、本薬の臨床試験においても、死亡例が複数認められていることから、本薬の投与に際して特に注意が必要である。したがって、心筋炎が発現した際に推奨される対応について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.11 筋炎・横紋筋融解症について

申請者は、本薬投与による筋炎・横紋筋融解症について、以下のように説明している。

筋炎・横紋筋融解症として、MedDRA の「横紋筋融解症/ミオパチー (SMQ 狭域)」、「筋炎 (PT)」及び「血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (PT)」に該当する事象を集計した。

003 試験における筋炎・横紋筋融解症の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 筋炎・横紋筋融解症の発現状況 (003 試験)

PT	例数 (%)			
	パート A (MedDRA/J ver.19.0) 88 例		パート B (MedDRA/J ver.19.1) 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋炎・横紋筋融解症	7 (8.0)	2 (2.3)	1 (3.4)	0
血中 CPK 増加	6 (6.8)	2 (2.3)	1 (3.4)	0
横紋筋融解症	1 (1.1)	0	0	0

003 試験のパート A において、死亡に至った又は重篤な筋炎・横紋筋融解症は認められなかった。投与中止に至った筋炎・横紋筋融解症は 1 例（血中 CPK 増加）に認められた。

003 試験のパート B において、死亡、重篤又は投与中止に至った筋炎・横紋筋融解症は認められなかった。

001 試験の本薬（10 mg/kg、Q2W）群において、筋炎・横紋筋融解症は 24/1,650 例（1.5%）に認められた。001 試験において、死亡に至った筋炎・横紋筋融解症は認められなかった。001 試験において、重篤な筋炎・横紋筋融解症は 4 例（血中 CPK 増加及び筋炎各 2 例）に認められ、いずれの患者においても本薬との因果関係が否定されなかった。

002 試験の本薬（10 mg/kg、Q2W）群において、筋炎・横紋筋融解症は 2/40 例（0.5%）に認められた。002 試験において、死亡に至った又は重篤な筋炎・横紋筋融解症は認められなかった。

また、臨床試験¹⁹⁾において、横紋筋融解症を発現した患者の詳細は表 37 のとおりであった。

表37 横紋筋融解症を発現した患者一覧

年齢	性別	本薬の 1 回投与量	原疾患	有害事象 (MedDRA PT)	Grade	重篤性	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
003 試験									
76	男	10 mg/kg	MCC	横紋筋融解症	2	非重篤	52	なし	未回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定されない重篤な筋炎が認められていること、また、本薬と同様に PD-L1 と PD-1 との結合を阻害するニボルマブ及びペムブロリズマブにおいても重篤な筋炎・横紋筋融解症の発現が認められていることから、本薬の投与に際して筋炎・横紋筋融解症の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における筋炎・横紋筋融解症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.12 その他

申請者は、本薬の作用機序及び本薬と同様に PD-L1 と PD-1 との結合を阻害するニボルマブ及びペムブロリズマブにおける有害事象の発現状況から、本薬の投与により発現が想定される①眼障害、②皮膚障害、③静脈血栓塞栓症及び④膵炎について、それぞれ以下のように説明している。

①眼障害：

眼障害として、MedDRA の「眼障害 (SOC)」に該当する事象を集計した。

003 試験における眼障害の発現状況は表 38 のとおりであった。

表 38 眼障害の発現状況 (003 試験)

PT	例数 (%)			
	パート A (MedDRA/J ver.19.0) 88 例		パート B (MedDRA/J ver.19.1) 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害	12 (13.6)	2 (2.3)	2 (6.9)	0
霧視	4 (4.5)	0	1 (3.4)	0
眼そう痒症	2 (2.3)	0	0	0
緑内障	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
眼の炎症	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
眼瞼機能障害	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
網膜動脈閉塞	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
流涙増加	1 (1.1)	0	1 (3.4)	0
眼乾燥	1 (1.1)	0	0	0
複視	1 (1.1)	0	0	0
眼痛	1 (1.1)	0	0	0
眼刺激	1 (1.1)	0	0	0
角膜炎	1 (1.1)	0	0	0
羞明	1 (1.1)	0	0	0
眼のアレルギー	1 (1.1)	0	0	0
眼充血	1 (1.1)	0	0	0
潰瘍性角膜炎	1 (1.1)	0	0	0
硝子体出血	0	0	1 (3.4)	0

003 試験のパート A において、死亡に至った眼障害は認められなかった。重篤な眼障害は 2 例（眼瞼機能障害、緑内障、網膜動脈閉塞及び潰瘍性角膜炎各 1 例（重複あり））に認められ、いずれの患者においても本薬との因果関係が否定された。投与中止に至った眼障害は認められなかった。

003 試験のパート B において、死亡、重篤又は投与中止に至った眼障害は認められなかった。

001 試験の本薬（10 mg/kg、Q2W）群において、眼障害は 100/1,650 例（6.1%）に認められた。001 試験において、死亡に至った眼障害は認められなかった。重篤な眼障害は 5 例（眼痛、眼球後出血、高血圧性網膜症、霧視及び視力障害各 1 例）に認められ、うち、霧視 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

002 試験の本薬（10 mg/kg、Q2W）群において、眼障害は 1/40 例（2.5%）に認められた。002 試験において、死亡に至った又は重篤な眼障害は認められなかった。

臨床試験において、ぶどう膜炎を発現した患者の詳細は表 39 のとおりであった。

表39 ぶどう膜炎を発現した患者一覧

年齢	性別	本薬の 1 回投与量	原疾患	有害事象 (MedDRA PT)	Grade	重篤性	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
001 試験									
84	男	10 mg/kg	尿路上皮癌	ぶどう膜炎	2	非重篤	26	あり	未回復
70	女	10 mg/kg	NSCLC	虹彩炎	2	非重篤	26	あり	回復

②皮膚障害：

皮膚障害として、MedDRAの「重症皮膚副作用（SMQ狭域）」、「表皮及び皮膚異常（HLGT）」、「色素沈着性疾患（HLGT）」、「乾癬（PT）」及び「手掌・足底発赤知覚不全症候群（PT）」に該当する事象を集計した。

003 試験における皮膚障害の発現状況は表 40 のとおりであった。

表 40 皮膚障害の発現状況 (003 試験)

PT	例数 (%)			
	パート A (MedDRA/J ver.19.0) 88 例		パート B (MedDRA/J ver.19.1) 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	28 (31.8)	0	7 (24.1)	0
発疹	12 (13.6)	0	1 (3.4)	0
そう痒症	9 (10.2)	0	2 (6.9)	0
皮膚乾燥	5 (5.7)	0	3 (10.3)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (5.7)	0	1 (3.4)	0
全身性そう痒症	1 (1.1)	0	1 (3.4)	0
湿疹	1 (1.1)	0	0	0
皮膚炎	1 (1.1)	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (1.1)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.1)	0	0	0
水疱性皮膚炎	1 (1.1)	0	0	0
皮膚障害	1 (1.1)	0	0	0
皮膚局面	1 (1.1)	0	0	0
皮膚病変	0	0	1 (3.4)	0

003 試験のパート A 及び B において、死亡、重篤又は投与中止に至った皮膚障害は認められなかった。

001 試験の本薬 (10 mg/kg、Q2W) 群において、皮膚障害は 370/1,650 例 (22.4%) に認められた。001 試験において、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。001 試験において、重篤な皮膚障害は 3 例 (乾癬、全身性皮疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例) に認められ、うち、乾癬及び全身性皮疹各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

002 試験の本薬 (10 mg/kg、Q2W) 群において、皮膚障害は 16/40 例 (40.0%) に認められた。002 試験において、死亡に至った又は重篤な皮膚障害は認められなかった。

上記以外の臨床試験において、死亡に至った皮膚障害は認められず、また、本薬との因果関係が否定されない重篤な皮膚障害が 3 例 (発疹 2 例、剥脱性皮膚炎 1 例) で認められた。

③ 静脈血栓塞栓症：

静脈血栓塞栓症として、MedDRAの「静脈の塞栓及び血栓 (SMQ 狭域)」に該当する事象を集計した。

003 試験における静脈血栓塞栓症の発現状況は表 41 のとおりであった。

表 41 静脈血栓塞栓症の発現状況 (003 試験)

PT	例数 (%)			
	パート A (MedDRA/J ver.19.0) 88 例		パート B (MedDRA/J ver.19.1) 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症	5 (5.7)	2 (2.3)	3 (10.3)	2 (6.9)
深部静脈血栓症	2 (2.3)	1 (1.1)	1 (3.4)	0
上大静脈血栓症	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (10.3)	0
頸静脈血栓症	1 (1.1)	0	2 (6.9)	0
表在性血栓性静脈炎	1 (1.1)	0	1 (3.4)	0
肺塞栓症	0	0	2 (6.9)	2 (6.9)
静脈血栓症	0	0	1 (3.4)	0

003 試験のパート A において、死亡に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。重篤な静脈血栓塞栓症は 2 例 (深部静脈血栓症及び上大静脈症候群各 1 例) に認められ、いずれの患者においても本薬との因果関係が否定された。投与中止に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。

003 試験のパート B において、死亡に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。重篤な静脈血栓塞栓症は 1 例（肺塞栓症）に認められ、本薬との因果関係が否定された。投与中止に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。

001 試験の本薬（10 mg/kg、Q2W）群において、静脈血栓塞栓症は 62/1,650 例（3.8%）に認められた。001 試験において、死亡に至った静脈血栓塞栓症は 1 例（肺塞栓症）に認められ、本薬との因果関係が否定された。重篤な静脈血栓塞栓症は 18 例（肺塞栓症 10 例、深部静脈血栓症 7 例、頸静脈血栓症 2 例、鎖骨下静脈血栓症 1 例（重複あり））に認められ、いずれの患者においても本薬との因果関係が否定された。

002 試験において、静脈血栓塞栓症は認められなかった。

上記以外の臨床試験において、死亡に至った静脈血栓塞栓症は 2 例（肺塞栓症及び上大静脈症候群各 1 例）に認められたが、いずれの患者においても本薬との因果関係は否定された。また、本薬との因果関係の否定されない重篤な静脈血栓塞栓症は 1 例（四肢静脈血栓症）に認められた。

④膵炎：

膵炎として、MedDRAの「急性膵炎（SMQ狭域）」及び「自己免疫性膵炎（PT）」に該当する事象を集計した。

臨床試験¹⁹⁾において、膵炎を発現した患者の詳細は表 42 のとおりであった。

表42 膵炎を発現した患者一覧

年齢	性別	本薬の 1回投与量	原疾患	有害事象 (MedDRA PT)	Grade	重篤性	発現時期 (日目)	本薬との 因果関係	転帰
001 試験									
60	男	10 mg/kg	胃癌又は食道癌	膵炎	2	非重篤	51	なし	未回復
66	男	10 mg/kg	尿路上皮癌	急性膵炎	3	非重篤	148	なし	回復
B9991003 試験									
68	男	10 mg/kg	腎細胞癌	自己免疫性膵炎	不明	重篤	117	あり	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

眼障害、皮膚障害、静脈血栓塞栓症及び膵炎について、国内外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定されていない事象が認められているものの、発現例数が限られていること等から、現時点で得られている情報から本薬投与との関連を明確に結論付けることは困難である。当該事象について、現時点において特別な注意は必要ないと考えるが、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「根治切除不能なメルケル細胞癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、003試験に組み入れられた患者の詳細な情報を記載した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「根治切除不能なメルケル細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

なお、申請時に効能・効果に関連する使用上の注意の項に設定されていた上記の注意喚起については、設定する必要はないと判断した。

7.R.4.1 本薬の投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、MCCに対する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。

- NCI-PDQ（2016年9月13日版）：
遠隔転移を有するMCC患者において、本薬等の臨床試験への参加を推奨する。

また、申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

003試験の結果、化学療法歴を問わず、遠隔転移のあるMCC患者に対して本薬の臨床的有用性が期待できると考えることから、本薬は003試験の対象患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。また、003試験の対象とされなかった遠隔転移のないMCC患者に対しても、下記の点を考慮すると、本薬の投与は許容されると考える。

- 本薬は、PD-L1の細胞外領域に結合し、PD-L1とPD-1との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的なT細胞による腫瘍免疫応答を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えること（3.R.1参照）から、遠隔転移の有無を問わず本薬の有効性は期待できると考えること。
- 遠隔転移のないMCCの治療として、医療現場では遠隔転移を有するMCC患者同様に化学療法が行われることがあること（NCCNガイドライン（v.1.2017））。

以上より、本薬の申請効能・効果を「根治切除不能なメルケル細胞癌」と設定した。また、003試験の対象患者に関する情報を的確に周知する必要があることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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旨を注意喚起することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、本薬の効能・効果を申請どおり「根治切除不能なメルケル細胞癌」と設定することが適切であると判断した。ただし、申請時に効能・効果に関連する使用上の注意の項に設定されていた下記の注意喚起について、特に注意すべき内容はないことから、設定する必要はないと判断した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

7.R.4.2 PD-L1等の発現状況別の本薬の有効性及び安全性について

機構は、本薬がヒトPD-L1に対する抗体医薬品であることから、PD-L1等の発現状況別の本薬の有効性及び安全性、並びに本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

003試験では、Agilent社のclone 7310を用いて、腫瘍組織検体中のPD-L1の発現状況について情報収集し、下記の①及び②の検討を行った。

①有効性：

腫瘍組織検体中のPD-L1の発現状況別（カットオフ値：1%又は5%）の本薬の有効性について、003試験のパートAにおいてPD-L1の発現状況が確認可能であった患者集団を対象に検討した。PD-L1の発現状況別の本薬の有効性の結果は表43のとおりであった。いずれのPD-L1発現のカットオフ値においても、PD-L1の発現陰性例と比較して、PD-L1の発現陽性例で奏効率が高い傾向が認められたものの、PD-L1の発現陰性例においても、一定の奏効率が認められていることから、PD-L1の発現状況にかかわらず、本薬の有効性が期待できると考える。

表43 PD-L1の発現状況別による奏効率の解析結果
(RECIST ver.1.1、有効解析対象集団、IERC判定、2016年3月3日データカットオフ)

PD-L1 発現のカットオフ値	PD-L1 の発現	例数	奏効率 [95%CI] (%)	オッズ比 [95%CI]
1%	陽性	58	34.5 [22.5, 48.1]	2.28 [0.53, 13.78]
	陰性	16	18.8 [4.0, 45.6]	
5%	陽性	19	52.6 [28.9, 75.6]	3.59 [1.04, 12.31]
	陰性	55	23.6 [13.2, 37.0]	

②安全性について

003試験のパートAにおいて、PD-L1の発現状況が1%未満及び1%以上の患者集団での有害事象の発現率はそれぞれ100及び96.6%、Grade 3以上の有害事象はそれぞれ87.5及び56.9%、重篤な有害事象はそれぞれ43.8及び41.4%、5%未満及び5%以上の患者集団での有害事象の発現率はそれぞれ96.4及び100%、Grade 3以上の有害事象はそれぞれ65.5及び57.9%、重篤な有害事象はそれぞれ43.6及び36.8%であった。腫瘍組織検体中のPD-L1の発現状況別の本薬の安全性について、患者数が限られているため、評価に限界があるものの、各カットオフ値におけるPD-L1陽性集団と陰性集団との間で本薬の安全性に明確な差異は認められなかった。

上記の①及び②の検討結果から、PD-L1 の発現状況にかかわらず、本薬の有効性が期待でき、安全性についても忍容可能であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明について、受入れ可能と判断した。ただし、本薬の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1回10 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬は、1時間以上かけて点滴静注すること。
- 本薬投与時に発現することがある infusion reaction を軽減させるため、本薬投与4回目までは、本薬投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投薬を行うこと。前投薬の投与は、infusion reaction の以前の発現経験又は重症度及び臨床判断に基づいて行うこと。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 本薬投与時に発現することがある infusion reaction を軽減させるため、本薬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。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、MCC患者に対する本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量で003試験が実施され、MCC患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、当該試験に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。また、点滴時間についても、003試験における点滴時間に基づき、用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定した。

- 海外第I相試験（001試験）の用量漸増パートにおいて、本薬1、3、10又は20 mg/kgをQ2Wで投与した結果、MTDに到達しなかったものの、DLTについては10 mg/kg以下の用量群では認められなかった一方で、20 mg/kg群において1例認められたことから、本薬10 mg/kgにおいて、より忍容性が良好と考えられたこと。また、001試験の拡大パートにおいて、本薬10 mg/kg Q2Wの安全性に特段の懸念は認められなかったこと。
- 国内第I相試験（002試験）の用量漸増パートにおいて、本薬3、10、又は20 mg/kgをQ2Wで投与した結果、いずれの用量においてもDLTの発現が認められず、本薬10 mg/kgは日本人患者においても忍容性が良好と考えられたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の点滴時間については、003試験において設定されていた内容を用法・用量に明確に記載することが適切であることから、用法・用量については「通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

7.R.5.2 前投薬について

申請者は、003試験等の臨床試験において、本薬の投与回数にかかわらず前投薬の投与を行う規定とされていたものの、下記の結果を考慮すると、infusion reactionを軽減させることを目的として本薬投与4回目までは前投薬の投与を行い、本薬投与4回目以降にも前投薬の投与を行うか否かについては本薬によるinfusion reactionの既往の有無等に基づいて判断されるべきと考え、当該内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定した旨を説明している。

- 003試験等の臨床試験において、infusion reactionの初回発現は本薬の1～3回目までに多く、本薬投与4回目以降にinfusion reactionを初めて発現した患者は少なかったこと（7.R.3.6参照）。
- 003試験等の臨床試験において、一度infusion reactionが発現した患者で本薬投与4回目以降にinfusion reactionが再発した場合に、Grade 3以上となることは少なかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

infusion reactionを軽減させることを目的とした注意喚起を設定する旨の申請者の説明については了承した。ただし、前投薬の投与回数については、本薬投与4回目以降に前投薬の投与を行わなかった場合の安全性情報は限られていると考えられることから、003試験等と同様の設定を、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、注意喚起することが適切と考える。

7.R.5.3 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

003 試験では、本薬の休薬・投与中止・投与速度の減速等の用量調節基準が規定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められたことから、003 試験における規定を基に、下記の変更等を加えた用量調節の目安を本薬の用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する予定である。

- 発疹に関する用量調節基準について、003 試験では用量調節基準が規定されていたものの、臨床試験において Grade 3 以上や重篤な発疹を発現した患者は少なかったこと等から設定しない。
- 大腸炎・下痢に関する用量調節基準について、003試験ではGrade 3の大腸炎・下痢が出現した際には本薬の投与を中止する旨が規定されていたが、国内外のニボルマブ及びペムブロリズマブの添付文書の用量調節基準を踏まえ、Grade 1以下に回復するまで休薬する旨を設定する。
- 筋炎に関する用量調節基準について、003 試験では筋炎に特化した規定はなかったが、001 試験で本薬による筋炎が認められたことから、用量調節基準において、Grade 2 又は 3 の筋炎を認めた場合は Grade 1 以下に回復するまで休薬する旨を設定する。
- 心筋炎に関する用量調節基準について、003試験では試験開始当初は心筋炎に特化した規定はなかったものの、001試験の用量漸増パート（20 mg/kg群）及びB9991002試験¹⁹⁾において、本薬による心筋炎が認められたことから、003試験では治験実施計画書改訂第10版（20■年■月■日）で下記の内容が規定されており、当該規定を設定する。
 - ① 新たに発現した心徴候、臨床検査値又は心電図により心筋炎が疑われた場合には、心徴候が改善するまで又は免疫関連心筋炎の疑いが排除されるまで休薬すること。
 - ② 免疫関連心筋炎と判断された場合には、本薬の投与を中止し、再投与しないこと。
- Grade 2 の副作用²⁵⁾ に関する用量調節基準について、003 試験では Grade 1 以下に回復するまで休薬する旨、及び投与再開時に Grade 2 の同じ副作用が認められた場合には本薬の投与を中止する旨が規定されていたが、国内外のニボルマブ及びペムブロリズマブの添付文書の用量調節基準を踏まえ設定しない。
- Grade 3 の副作用²⁶⁾ について、003試験では本薬の投与を中止する旨が規定されていたが、国内外のニボルマブ及びペムブロリズマブの添付文書の用量調節基準を踏まえ、Grade 1以下に回復するまで休薬する旨を設定する。

²⁵⁾ ホルモン補充療法で管理可能な内分泌障害は除く。

²⁶⁾ 以下の①～⑤は除く。①一過性（6時間以下）の Grade 3 のインフルエンザ様症状又は発熱で、医学的管理によってコントロールされた場合、②一過性（24時間以下）の Grade 3 の疲労、局所反応、頭痛、悪心又は嘔吐で、Grade 1 以下に回復した場合、③基準値の範囲を超える1つの臨床検査値（Grade 3 以上の肝機能検査値上昇は除く）が、治験担当医師の判断で本薬との関連性は低いと考えられ、臨床的に関連性がなく、十分な医学的管理により7日以内に Grade 1 以下に回復した場合、④腫瘍部位または腫瘍が疑われる部位に局在する局所疼痛、刺激症状又は発疹と定義される腫瘍フレア現象、⑤ECOG PS 3 以上で14日以内に、ECOG PS 2 以下に回復しないもの（治験薬投与日に ECOG PS 3 以上の場合、次のサイクルの投与は行わないこと）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の用量調節の目安として申請者が用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定した、発疹に関する用量調節基準以外の、003試験の規定と異なる内容については、下記のように設定することが適切と判断した。

- 大腸炎・下痢、筋炎、Grade 2の副作用及びGrade 3以上の副作用に関して、申請者が新たに設定した用量調節の目安に従った際の本薬の有効性及び安全性は不明であることから、本薬の臨床的有用性が確認された003試験の用量調節基準に基づき設定する。
- 心筋炎に関する用量調節基準に関して、心筋炎が免疫関連に起因するものか否かを明確に判断することは困難と考えるため、新たに発現した心徴候、臨床検査値又は心電図により心筋炎が疑われた場合には、休薬又は中止する旨を設定する。

以上より、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の内容を設定することが適切であると判断した。

- 本薬の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、本薬の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	処置
ILD	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を中止する。
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	本薬の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を中止する。
内分泌障害 (1型糖尿病を除く)	症候性の内分泌障害	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	副腎クリーゼの疑い	休薬又は投与中止する。
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。
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	本薬の投与を中止する。
上記以外の副作用 (1型糖尿病を含む)	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時に Grade 2 の同じ副作用が出現した場合は本薬の投与を中止する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。

7.R.5.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

機構は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現時点において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験成績は本薬単独投与時の成績のみであり、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性は不明である。したがって、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されないことから、下記の旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起する必要があると判断した。

- 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。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、MCC 患者が非常に少なく、また、003 試験に組み入れられた日本人患者数が極めて限られていることから、製造販売後には、本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施する旨を説明している。また、申請者は、当該調査計画について、以下のように説明している。

本調査においては、安全性検討事項として設定する事象のうち、胚・胎児毒性等、本薬の投与が極めて限定される対象における事象等を除いた事象（ILD、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、内分泌障害（甲状腺障害、副腎機能不全、1型糖尿病及び下垂体機能低下症）、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、ぶどう膜炎、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、重度の infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、膵炎等）の発現状況を中心に検討する。

目標症例数については、MCC は極めて希少な疾患であることから実施可能性を考慮した上で、001、002 及び 003 試験における副作用発現状況を踏まえ、48 例と設定した。

観察期間については、001、002 及び 003 試験において、安全性検討事項として設定する事象のほとんどが本薬投与開始後 1 年以内に認められたこと及び本薬投与開始後 1 年以降に発現率が増加傾向となった有害事象は認められなかったことから、1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の MCC 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていること等から、製造販売承認後には迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要がある。したがって、申請者の提案どおり製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての患者を対象とする製造販売後調査を実施することが適切と判断した。

また、本薬の情報は非常に限られていることを考慮し、「5.5.2 胚・胎児発生への影響及び妊婦への投与について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本薬の安全性検討事項として設定する必要があると考える、ILD、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、infusion reaction、脳炎・髄膜炎及び胚・胎児毒性について、本調査における安全性検討事項として設定し、積極的な情報収集を行う必要があると考える。

目標症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第 I 相試験（002 試験）

7.2.1.1 用量漸増パート

有害事象は3 mg/kg 群 5/5 例（100%）、10 mg/kg 群 6/6 例（100%）、20 mg/kg 群 5/6 例（83.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は3 mg/kg 群 3/5 例（60.0%）、10 mg/kg 群 5/6 例（83.3%）、20 mg/kg 群 3/6 例（50.0%）に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は表44のとおりであった。

表44 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)					
	3 mg/kg 群 5 例		10 mg/kg 群 6 例		20 mg/kg 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	5 (100)	0	6 (100)	1 (16.7)	5 (83.3)	2 (33.3)
胃腸障害						
嘔吐	2 (40.0)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0
悪心	3 (60.0)	0	0	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	1 (20.0)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0
傷害、中毒及び処置合併症						
infusion reaction	1 (20.0)	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0
皮膚及び皮下組織障害						
斑状丘疹状皮疹	2 (40.0)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
発疹	1 (20.0)	0	2 (66.7)	0	2 (40.0)	0
臨床検査						
白血球数減少	1 (20.0)	0	2 (33.3)	0	0	0

重篤な有害事象は3 mg/kg 群 1/5 例（20.0%）、20 mg/kg 群 1/6 例（16.7%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、3 mg/kg 群で意識変容状態及び頭痛各1例（20.0%）、20 mg/kg 群で強直性痙攣1例（16.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.1.2 拡大パート

有害事象は32/34 例（94.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は27/34 例（79.4%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は表45のとおりであった。

表 45 発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)	
	34 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	34 (100)	17 (50.0)
胃腸障害		
悪心	7 (20.6)	0
腹痛	5 (14.7)	1 (2.9)
嘔吐	5 (14.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	5 (14.7)	0
疲労	4 (11.8)	0
血液及びリンパ系障害		
貧血	9 (26.5)	8 (23.5)
傷害、中毒及び処置合併症		
infusion reaction	5 (14.7)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	7 (20.6)	1 (2.9)
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	6 (17.6)	0
発疹	4 (11.8)	0
皮膚乾燥	5 (14.7)	0

重篤な有害事象は 8/34 例 (23.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、イレウス 2 例 (5.9%)、胃出血、上部消化管出血、腸閉塞、胆道感染、心筋梗塞、急性腎障害及び TLS 各 1 例 (2.9%) であった。このうち、急性腎障害及び TLS 各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6/34 例 (17.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、悪心、胃出血、上部消化管出血、大腸炎、腹水、嘔吐、疲労、末梢性浮腫、貧血、急性腎障害、高尿酸血症、TLS、脱水、AST 増加及び ALT 増加各 1 例 (2.9%) であった。このうち、大腸炎、末梢性浮腫、貧血、急性腎障害、高尿酸血症、TLS、脱水、AST 増加及び ALT 増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2 国際共同第 II 相試験 (003 試験)

有害事象はパート A 86/88 例 (97.7%)、パート B 28/29 例 (96.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はパート A 62/88 例 (70.5%)、パート B 23/29 例 (79.3%) に認められた。いずれかのパートで発現率が 10%以上の有害事象は表 46 のとおりであった。

表 46 いずれかのパートで発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT	例数 (%)			
	パート A (MedDRA/J ver.19.0) 88 例		パート B (MedDRA/J ver.19.1) 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	86 (97.7)	55 (62.5)	28 (96.6)	12 (41.4)
胃腸障害				
悪心	19 (21.6)	0	3 (10.3)	0
下痢	20 (22.7)	0	3 (10.3)	0
腹痛	11 (12.5)	2 (2.3)	4 (13.8)	0
便秘	15 (17.0)	0	8 (27.6)	0
嘔吐	11 (12.5)	1 (1.1)	2 (6.9)	1 (3.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	33 (37.5)	2 (2.3)	9 (31.0)	0
末梢性浮腫	17 (19.3)	0	2 (6.9)	0

SOC PT	例数 (%)			
	パート A (MedDRA/J ver.19.0) 88 例		パート B (MedDRA/J ver.19.1) 29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
無力症	11 (12.5)	0	0	0
感染症及び寄生虫症				
気管支炎	0	0	3 (10.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	14 (15.9)	1 (1.1)	2 (6.9)	0
四肢痛	14 (15.9)	1 (1.1)	2 (6.9)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	13 (14.8)	9 (10.2)	4 (13.8)	1 (3.4)
血管障害				
高血圧	11 (12.5)	5 (5.7)	3 (10.3)	3 (10.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	16 (18.2)	0	3 (10.3)	0
呼吸困難	8 (9.1)	0	3 (10.3)	1 (3.4)
傷害、中毒及び処置合併症				
infusion reaction	13 (14.8)	0	4 (13.8)	1 (3.4)
神経系障害				
頭痛	9 (10.2)	0	0	0
浮動性めまい	12 (13.6)	0	2 (6.9)	0
代謝及び栄養障害				
高カリウム血症	0	0	3 (10.3)	0
高血糖	0	0	3 (10.3)	0
低ナトリウム血症	5 (5.7)	1 (1.1)	4 (13.8)	0
食欲減退	18 (20.5)	2 (2.3)	0	0
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	9 (10.2)	0	2 (6.9)	0
発疹	12 (13.6)	0	0	0
皮膚乾燥	5 (5.7)	0	3 (10.3)	0
臨床検査				
アミラーゼ増加	0	0	3 (10.3)	1 (3.4)
ALT 増加	6 (6.8)	3 (3.4)	3 (10.3)	1 (3.4)
リパーゼ増加	0	0	5 (17.2)	1 (3.4)
体重減少	13 (14.8)	0	5 (17.2)	0

重篤な有害事象はパート A 37/88 例 (42.0%)、パート B 8/29 例 (27.6%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、パート A で疾患進行及び急性腎障害各 4 例 (4.5%)、貧血 3 例 (3.4%)、イレウス、腹痛、全身健康状態低下、無力症及び蜂巣炎各 2 例 (2.3%)、胃出血、胃腸出血、食道痙攣、腸炎、糞塊、胸痛、疲労、非心臓性胸痛、疼痛、クレブシエラ性敗血症、レンサ球菌性敗血症、帯状疱疹、丹毒、糖尿病性足感染、尿路感染、肺炎、肺感染、肝損傷、肝不全、眼瞼機能障害、潰瘍性角膜炎、網膜動脈閉塞、緑内障、滑膜炎、筋骨格痛、骨痛、側腹部痛、軟骨石灰化症、小球性貧血、正色素性正球性貧血、白血球増加症、上大静脈症候群、深部静脈血栓症、胸水、呼吸困難、労作性呼吸困難、infusion reaction、心嚢液貯留、心房粗動、頻脈、脳症、尿細管間質性腎炎、錯乱状態、不安、譫妄、低ナトリウム血症、糖尿病、甲状腺機能低下症、悪性心嚢液貯留、悪性新生物進行、新生物進行、髄膜転移、皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例 (1.1%)、パート B で大腸穿孔、腹痛、嘔吐、疾患進行、全身健康状態低下、歩行障害、敗血症、貧血、リンパ浮腫、低血圧、呼吸困難、呼吸不全、肺塞栓症、労作性呼吸困難、infusion reaction、脳症、水腎症及び腫瘍随伴症候群各 1 例 (3.4%) であった。このうち、パート A のイレウス、腸炎、滑膜炎、軟骨石灰化症、infusion reaction、尿細管間質性腎炎、甲状腺機能低下症及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例、パート B の歩行障害、infusion reaction 及び腫瘍

随伴症候群各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、パート A 5/88 例 (5.7%)、パート B 6/29 例 (20.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、パート A でイレウス、心嚢液貯留、ALT 増加、トランスアミナーゼ上昇、GGT 増加及び血中 CPK 増加各 1 例 (1.1%)、パート B で infusion reaction 2 例 (6.9%)、疾患進行、歩行障害、胆管炎、腫瘍随伴症候群、AST 増加、ALT 増加及び心電図異常各 1 例 (3.4%) であった。このうち、パート A のイレウス、ALT 増加、トランスアミナーゼ上昇、GGT 増加及び血中 CPK 増加各 1 例、パート B の infusion reaction 2 例、歩行障害、胆管炎、腫瘍随伴症候群、AST 増加及び ALT 増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 海外第 I 相試験 (001 試験)

7.2.3.1 用量漸増パート

有害事象は 1 mg/kg 群 4/4 例 (100%)、3 mg/kg 群 13/13 例 (100%)、10 mg/kg 群 15/15 例 (100%)、20 mg/kg 群 53/53 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 mg/kg 群 3/4 例 (75.0%)、3 mg/kg 群 9/13 例 (69.2%)、10 mg/kg 群 14/15 例 (93.3%)、20 mg/kg 群 17/53 例 (81.0%) に認められた。いずれかの群で 30%以上に認められた有害事象は表 47 のとおりであった。

表 47 いずれかの群で 30%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)							
	1 mg/kg 群 4 例		3 mg/kg 群 13 例		10 mg/kg 群 15 例		20 mg/kg 群 21 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
全有害事象	4 (100)	4 (100)	13 (100)	8 (61.5)	15 (100)	10 (66.7)	21 (100)	13 (61.9)
胃腸障害								
悪心	1 (25.0)	0	2 (15.4)	0	6 (40.0)	0	2 (9.5)	0
嘔吐	2 (50.0)	0	1 (7.7)	0	2 (13.3)	0	1 (4.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態								
疲労	2 (50.0)	0	7 (53.8)	1 (7.7)	13 (86.7)	1 (6.7)	6 (28.6)	0
発熱	4 (100)	0	2 (15.4)	0	4 (26.7)	0	4 (19.0)	0
インフルエンザ様疾患	1 (25.0)	0	1 (7.7)	0	4 (26.7)	0	7 (33.3)	0
疾患進行	0	0	4 (30.8)	4 (30.8)	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0
血液及びリンパ系障害								
貧血	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (30.8)	2 (15.4)	6 (40.0)	1 (6.7)	3 (14.3)	2 (9.5)
リンパ球減少症	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (23.1)	0	2 (13.3)	0	0	0
代謝及び栄養障害								
低アルブミン血症	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (6.7)	0	1 (4.8)	0
低ナトリウム血症	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (15.4)	2 (15.4)	0	0	0	0
臨床検査								
AST 増加	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (15.4)	0	1 (6.7)	1 (6.7)	5 (23.8)	0
体重減少	1 (25.0)	0	1 (7.7)	0	5 (33.3)	0	1 (4.8)	0
血中クレアチニン増加	2 (50.0)	0	0	0	0	0	2 (9.5)	0

重篤な有害事象は 1 mg/kg 群 3/4 例 (75.0%)、3 mg/kg 群 6/13 例 (46.2%)、10 mg/kg 群 6/15 例 (40.0%)、20 mg/kg 群 8/21 例 (38.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、1 mg/kg 群で十二指腸閉塞、腹水、肺炎、細菌性腹膜炎、低酸素症、血中アルカリホスファターゼ増加、AST 増加及び ALT 増加各 1 例 (25.0%)、3 mg/kg 群で疾患進行 4 例 (30.8%)、大腸閉塞、肺感染、塞栓症、呼吸困難及び低ナトリウム血症各 1 例 (7.7%)、10 mg/kg 群で疾患進行及び自己免疫障害各 2 例 (13.3%)、下腹部痛、腹痛、便秘、インフルエンザ様疾患、疲労、骨盤痛、食欲減退及び低カリウム血症各 1 例 (6.7%)、20 mg/kg 群で

肺炎、腎感染、尿路感染、筋炎、血腫、低血圧、呼吸困難、胸水、呼吸不全、発声障害、自己免疫障害、血中アルカリホスファターゼ増加及びアミラーゼ増加各 1 例 (4.8%) であった。このうち、1 mg/kg 群の血中アルカリホスファターゼ増加、AST 増加及び ALT 増加各 1 例、10 mg/kg 群の自己免疫障害 2 例、下腹部痛、インフルエンザ様疾患及び疲労各 1 例、20 mg/kg 群の筋炎、発声障害、自己免疫障害及びアミラーゼ増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 mg/kg 群 1/4 例 (25.0%)、3 mg/kg 群 1/13 例 (7.7%)、10 mg/kg 群 4/15 例 (26.7%)、20 mg/kg 群 6/21 例 (28.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、1 mg/kg 群で AST 増加 1 例 (25.0%)、3 mg/kg 群で塞栓症及び呼吸困難各 1 例 (7.7%)、10 mg/kg 群で疾患進行 2 例 (13.3%)、下痢、食欲減退及び自己免疫障害各 1 例 (6.7%)、20 mg/kg 群で血中 CPK 増加 2 例 (9.5%)、筋炎、四肢痛、胸水、呼吸不全、発声障害、infusion reaction、自己免疫障害及びアミラーゼ増加各 1 例 (4.8%) であった。このうち、1 mg/kg 群の AST 増加 1 例、10 mg/kg 群の自己免疫障害 1 例、20 mg/kg 群の血中 CPK 増加 2 例、筋炎、四肢痛、発声障害、infusion reaction、自己免疫障害及びアミラーゼ増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3.2 拡大パート

有害事象は 1,596/1,635 例 (97.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1,088/1,635 例 (66.5%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は表 48 のとおりであった。

表 48 発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.19.0)	例数 (%)	
	1,635 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	1,596 (97.6)	943 (57.7)
胃腸障害		
悪心	412 (25.2)	27 (1.7)
下痢	306 (18.7)	21 (1.3)
腹痛	236 (14.4)	50 (3.1)
便秘	302 (18.5)	15 (0.9)
嘔吐	268 (16.4)	31 (1.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疾患進行	173 (10.6)	166 (10.2)
発熱	227 (13.9)	5 (0.3)
疲労	517 (31.6)	48 (2.9)
末梢性浮腫	189 (11.6)	8 (0.5)
感染症及び寄生虫症		
尿路感染	163 (10.0)	18 (1.1)
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	164 (10.0)	17 (1.0)
背部痛	193 (11.8)	24 (1.5)
血液及びリンパ系障害		
貧血	240 (14.7)	94 (5.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	221 (13.5)	2 (0.1)
呼吸困難	220 (13.5)	68 (4.2)
傷害、中毒及び処置合併症		
infusion reaction	283 (17.3)	10 (0.6)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	300 (18.3)	16 (1.0)
臨床検査		
体重減少	270 (16.5)	12 (0.7)

重篤な有害事象は 734/1,635 例 (44.9%) に認められた。8 例以上に認められた重篤な有害事象は、734/1,635 例 (44.9%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、疾患進行 169 例 (10.3%)、呼吸困難 47 例 (2.9%)、肺炎 41 例 (2.5%)、胸水 40 例 (2.4%)、腹痛 38 例 (2.3%)、嘔吐 27 例 (1.7%)、敗血症 25 例 (1.5%)、急性腎障害 23 例 (1.4%)、発熱、呼吸不全及び悪心各 22 例 (1.3%)、貧血 21 例 (1.3%)、小腸閉塞 20 例 (1.2%)、腹水 19 例 (1.2%)、脱水 17 例 (1.0%)、無力症 16 例 (1.0%)、慢性閉塞性肺疾患 15 例 (0.9%)、嚥下障害、infusion reaction 及び背部痛各 14 例 (0.9%)、尿路感染 13 例 (0.8%)、下痢、低ナトリウム血症、低血圧及び非心臓性胸痛各 12 例 (0.7%)、肺臓炎、喀血及び便秘各 11 例 (0.7%)、胃腸出血、肺感染、肺塞栓症及び心房細動各 10 例 (0.6%)、蜂巣炎、尿路性敗血症、誤嚥性肺炎、労作性呼吸困難、低酸素症及び高カルシウム血症各 9 例 (0.6%)、疲労、急性呼吸不全及び副腎機能不全各 8 例 (0.5%) であった。このうち、infusion reaction 14 例、肺臓炎 11 例、発熱 6 例、副腎機能不全 5 例、下痢及び嘔吐各 4 例、大腸炎、自己免疫性肝炎、呼吸困難及び甲状腺機能低下症各 3 例、腹痛、限局性浮腫、非心臓性胸痛、無力症、自己免疫障害、トランスアミナーゼ上昇、リパーゼ増加及び血中 CPK 増加各 2 例、悪心、胃出血、悪寒、高熱、疾患進行、全身健康状態低下、全身性炎症反応症候群、疲労、末梢性浮腫、肝細胞損傷、肝不全、急性肝不全、急性胆嚢炎、霧視、筋炎、筋骨格系胸痛、背部痛、血小板減少症、自己免疫性好中球減少症、貧血、潮紅、気胸、急性呼吸窮迫症候群、胸水、呼吸窮迫、呼吸不全、低酸素症、肺動脈性肺高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、放射線性肺臓炎、心停止、頻脈、ギラン・バレー症候群、可逆性後白質脳症症候群、感覚鈍麻、塞栓性脳卒中、失神、単麻痺、浮動性めまい、痙攣発作、ネフローゼ症候群、急性腎障害、精神障害、血液量減少症、高カリウム血症、高血糖、食欲減退、脱水、低ナトリウム血症、低リン酸血症、糖尿病、急性甲状腺炎、甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、内分泌障害、乾癬、全身性皮疹、1 型過敏症、アナフィラキシー反応、サルコイドーシス、AST 増加、アミラーゼ増加、GGT 増加、肝酵素上昇、血中ビリルビン増加、好中球数減少及び体重減少各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 235/1635 例 (14.4%) に認められた。8 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、疾患進行 36 例 (2.2%)、infusion reaction 32 例 (2.0%)、疲労 9 例 (0.6%)、GGT 増加 8 例 (0.5%) であった。このうち、infusion reaction 32 例、GGT 増加 6 例、疲労 4 例、下痢、関節痛、肺臓炎、ALT 増加、リパーゼ増加及び血中 CPK 増加各 3 例、大腸炎、自己免疫性肝炎、筋炎、急性腎障害、副腎機能不全、自己免疫障害及び AST 増加各 2 例、悪心、口内炎、腸炎、嘔吐、限局性浮腫、全身健康状態低下、末梢性浮腫、肝細胞損傷、高ビリルビン血症、関節リウマチ、関節炎、自己免疫性好中球減少症、呼吸窮迫、呼吸困難、放射線性肺臓炎、ギラン・バレー症候群、可逆性後白質脳症症候群、失神、末梢性運動ニューロパチー、痙攣発作、ネフローゼ症候群、高カリウム血症、高血糖、糖尿病、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、発疹、斑状丘疹状皮疹、類天疱瘡、1 型過敏症、アナフィラキシー反応、サルコイドーシス、トランスアミナーゼ上昇、ヘモグロビン減少、肝酵素上昇、血中アルカリホスファターゼ増加及び好中球数減少各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の根治切除不能な MCC に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、PD-L1 の細胞外領域に結合することで、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、根治切除不能な MCC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、安全性、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 8 月 29 日

申請品目

[販 売 名]	バベンチオ点滴静注 200 mg
[一 般 名]	アベルマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	メルクセローノ株式会社
[申請年月日]	平成 29 年 3 月 7 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」 (平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、遠隔転移を有する根治切除不能なメルケル細胞癌 (以下、「MCC」) 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (EMR100070-003 試験、以下、「003 試験」) における以下のパート A 及び B の結果等から、当該患者に対するアベルマブ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の一定の有効性は示されたと判断した。

- 化学療法歴のある患者を対象としたパート A の主要評価項目とされた奏効率 [95.9%信頼区間 (以下、「CI」)] (%) の最終解析の結果は 31.8 [21.9, 43.1] であり、奏効率の 95.9%CI の下限が閾値奏効率 (20%) を有意に上回ったこと。
- 化学療法歴のない患者を対象としたパート B の副次評価項目とされた奏効率 [95%CI] (%) の中間解析の結果は 62.5 [35.4, 84.8] であり、一定の奏効例 (10/16 例) が認められたこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、根治切除不能な MCC 患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、肝機能障害、間質性肺疾患 (以下、「ILD」)、腎障害、infusion reaction、消化管障害 (特に大腸炎・重度の下痢)、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、神経障害 (特にギラン・バレー症候群、脳炎・髄膜炎)、心臓障害 (特に心筋炎) 及び筋炎・横紋筋融解症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の観察や管理、本薬の休薬・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

さらに、機構は、本薬と同様に programmed cell death ligand-1 (PD-L1) と programmed cell death-1 (以下、「PD-1」) との結合を阻害するニボルマブ (遺伝子組換え) (以下、「ニボルマブ」) 及びペムブロリズマブ (遺伝子組換え) (以下、「ペムブロリズマブ」) の海外の添付文書において、固形臓器の移植歴のある患者に抗 PD-1 抗体を投与した際に移植臓器拒絶反応が認められた旨が注意喚起されていることから、臓器移植歴のある患者に本薬を投与した際の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

現時点で固形臓器移植歴のある患者への本薬の投与例は認められていないが、進行性の古典的ホジキンリンパ腫 (以下、「cHL」) 患者を対象とした海外第 I 相試験 (B9991007 試験) において、同種造血幹細胞移植歴のある患者 2 例²⁷⁾ に、本薬との因果関係が否定されない移植片対宿主病 (以下、「GVHD」) が認められた。また、腎移植歴のある患者に抗 PD-1 抗体を投与した際に移植臓器拒絶反応が認められた旨が報告されている (N Engl J Med 2016; 374: 896-8)。本薬投与後の移植臓器拒絶反応の発現例は認められておらず、GVHD の発現例数についても限られているものの、ニボルマブ及びペムブロリズマブでの報告を考慮すると、臓器移植歴のある患者に本薬を投与した際に移植臓器拒絶反応及び GVHD が発現する可能性はあると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与後の移植臓器拒絶反応の発現例は認められていないこと及び GVHD の発現例数は限られていること、並びに GVHD の発現例についても本薬による GVHD と明確に判断できるだけの情報は得られていないことから、本薬と移植臓器拒絶反応及び GVHD との関連について明確に結論付けることは困難であり、現時点で注意喚起は必要ないと判断した。ただし、ニボルマブ及びペムブロリズマブでの報告を考慮すると、本薬においても臓器移植歴のある患者において移植臓器拒絶反応又は GVHD が発現する可能性が考えられることから、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「根治切除不能なメルケル細胞癌」と設定することが適切であると判断した。また、申請時の効能・効果に関連する使用上の注意の項に設定されていた、「臨床成績」の項の内

²⁷⁾ 当該 2 例の詳細は以下のとおりである。1 例目は 32 歳、女性。本薬投与の 5 年前に同種造血幹細胞移植を受けており、本薬投与の 2 年前に肝臓の GVHD を発現しドナーリンパ球輸注の治療を受けている。その後、cHL が再発し、本薬 (70 mg/body、2 週間間隔投与) の投与が開始された。本薬投与開始 21 日目にそう痒、軟便、悪心及び腹部膨満感が出現し、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (Grade 3)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (Grade 3)、総ビリルビン増加 (Grade 3)、リパーゼ増加 (Grade 4) 及びアマラーゼ増加 (Grade 3) が認められ、GVHD (Grade 3、重篤) と判断され、本薬の投与は中止された。本薬との因果関係は否定されなかった。2 例目は 30 歳、男性。本薬投与の 2 年前に同種造血幹細胞移植を受けている。その後、cHL が再発し、本薬 (500 mg/body、2 週間間隔投与) の投与を開始。本薬の投与開始 20 日目に、胆道性敗血症を伴う肝機能障害が認められ、GVHD (Grade 3、重篤) と判断され、本薬の投与は中止された。本薬との因果関係は否定されなかった。また、本薬の投与を中止して数カ月後に、腹部周囲や肘・膝関節の皮膚の肥厚が認められ、強皮症様の皮膚 GVHD (Grade 3、重篤) と判断された。本薬との因果関係は否定されなかった。

容を熟知し、本薬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必要がある旨の注意喚起については、明確に注意喚起すべき内容はないため、設定する必要はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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。
- 本薬投与時に発現することがある infusion reaction を軽減させるため、本薬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。
- 本薬の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、本薬の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	処置
ILD	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を中止する。
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	本薬の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を中止する。
内分泌障害 (1型糖尿病を除く)	症候性の内分泌障害	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	副腎クリーゼの疑い	休薬又は投与中止する。
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。
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	本薬の投与を中止する。
上記以外の副作用 (1型糖尿病を含む)	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時に Grade 2 の同じ副作用が出現した場合は本薬の投与を中止する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を中止する。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とする、目標症例数 48 例、観察期間 1 年間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全症例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、機構は、本調査の実施計画（①本調査の安全性検討事項、並びに②目標症例数及び観察期間）について、それぞれ以下のように判断した。

- ① 本薬の医薬品リスク管理計画の安全性検討事項として設定予定の ILD、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、infusion reaction、脳炎・髄膜炎及び胚・胎児毒性を設定する必要がある。また、「1.2 安全性について」の項における検討の結果を踏まえ、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を設定する必要がある。
- ② 申請者が設定したとおりで差し支えない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

本調査の安全性検討事項については、ILD、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用を設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、「1.2 安全性について」の項及び上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 49 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 50 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • ILD • 肝機能障害 • 大腸炎・重度の下痢 • 甲状腺機能障害 • 副腎機能障害 • 1型糖尿病 • 心筋炎 • 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む） • 腎障害 • 筋炎・横紋筋融解症 • infusion reaction 	<ul style="list-style-type: none"> • 脳炎・髄膜炎 • 胚・胎児毒性 • 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 	<ul style="list-style-type: none"> • 設定なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下における有効性 		

表 50 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • 製造販売後調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験（003試験パートBの継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び配布 • 患者向け資材の作成及び提供

表 51 製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	1年間
予定症例数	48例
主な調査項目	安全性検討事項：ILD、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、原疾患の状況、performance status、既往歴、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬、併用療法、有害事象等

1.6 その他

1.6.1 品質について

審査報告（1）の作成時点において申請者に対応を求めていた、①PD-L1とPD-1との相互作用の阻害能の管理、②アミノ酸置換体の管理及び③確認試験へのペプチドマップの設定について、申請者はそれぞれ以下のように説明した。

- ① 当該阻害能を重要品質特性（CQA）とした上で、製剤の規格及び試験方法に設定する。
- ② 工程内管理試験に設定する。
- ③ 製剤の規格及び試験方法に設定する。

機構は、申請者の説明を了承し、提出された資料及び以上の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1.1、5.3.5.2.2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

根治切除不能なメルケル細胞癌

[用法・用量]

通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1回10 mg/kg（体重）を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
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。

[警告]

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、患者又はその家族等に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
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。

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (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。
- (2) 本剤投与時に発現することがある infusion reaction を軽減させるため、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。
- (3) 本剤の投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	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 又は 4 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 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
内分泌障害 (1 型糖尿病を除く)	症候性の内分泌障害	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	副腎クリーゼの疑い	休薬又は投与中止する。
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。
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 (1 型糖尿病を含む)	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。投与再開時に Grade 2 の同じ副作用が出現した場合は本剤の投与を中止する。
	Grade 3 又は 4 の場合	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。

以上