

# バベンチオ点滴静注 200 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はメルクセローノ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

メルクセローノ株式会社

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 目次

1	起原又は発見の経緯.....	3
2	メルケル細胞癌.....	3
3	メルケル細胞癌治療の現状.....	4
4	開発の経緯.....	6
4.1	臨床データパッケージの概要.....	6
4.2	有効性の概要.....	9
4.3	安全性の概要.....	12
5	規制当局との相談の経緯.....	12
6	結論.....	13
7	参考文献.....	14

### 表一覧

表 1.5 - 1	臨床データパッケージ.....	7
表 1.5 - 2	mMCC 患者での主な有効性の結果の2L+のアベルマブと観察研究及び文献の化学療法との比較.....	10

### 図一覧

図 1.5 - 1	開発の経緯図.....	6
-----------	-------------	---

## 略号一覧

略号	英語	日本語
1L	first line	一次療法
2L	second line	二次療法
2L+	second line or later	二次療法以降
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
DRR	durable response rate	持続的奏効率
irAE	immune-related adverse event	免疫関連の有害事象
IRR	infusion-related reaction	注入に伴う反応
ITT	intent-to-treat	
MCC	Merkel cell carcinoma	メルケル細胞癌
MCPyV (MCV)	Merkel cell polyoma virus	メルケル細胞ポリオーマウイルス
mMCC	metastatic Merkel cell carcinoma	転移性のメルケル細胞癌
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
N/A	not applicable	該当せず
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	米国総合がん情報ネットワーク
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed death 1	プログラム細胞死 1
PD-L1	programmed death ligand 1	プログラム細胞死リガンド 1
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PP	per-protocol	
PR	partial response	部分奏効
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1	
TEAE	treatment emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象

## 1 起原又は発見の経緯

プログラム細胞死リガンド1 (programmed death ligand 1; PD-L1) は、自己免疫を抑制し、免疫寛容を維持する機能を有することが最初に特定された膜貫通タンパク質である (Fife 及び Pauken 2011)。腫瘍微小環境では、PD-L1 は腫瘍細胞に高頻度で発現し、活性化 T 細胞上のプログラム細胞死1 (programmed death 1; PD-1) 受容体と結合することで T 細胞を不活化する。この経路は腫瘍が免疫応答を抑制するための重要な機構であると考えられる。メルケル細胞癌 (Merkel cell carcinoma; MCC) の腫瘍細胞及び周囲に浸潤する免疫細胞には PD-L1 が発現している (Lipson 2013、Afanasiev 2013)。さらに、PD-L1 及び PD-1 受容体の両方の発現亢進に伴い、メルケル細胞ポリオマウイルス (Merkel cell polyoma virus; MCPyV 又は MCV) の癌タンパク質に特異的な腫瘍浸潤 CD8 及び CD4 陽性 T 細胞が MCC 腫瘍内で増加する (Afanasiev 2013、Iyer 2011)。免疫抑制関連マーカーのこれらの発現パターンは、MCC に対する免疫チェックポイント阻害薬の治療可能性を検討する根拠となっている。

アベルマブ (遺伝子組換え) (以下、アベルマブ) はヒト PD-L1 を標的とする遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G1 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を用いて製造され、450 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 本及び 216 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 147000) である。

アベルマブは PD-L1 に結合し、PD-L1 とその受容体である PD-1 及び B7-1 との相互作用を遮断する。この作用機序により、PD-L1 による抗腫瘍 CD8 陽性 T 細胞の抑制作用が解除され、細胞傷害性 T 細胞の応答が回復することが期待される。

非臨床モデルでは、アベルマブは PD-L1 発現率が高いことが特徴的なマウス結腸癌 MC38 腫瘍に対して抗腫瘍活性を示した。In vivo での CD8 陽性 T 細胞の枯渇によりアベルマブの抗腫瘍活性が完全に消失したことから、in vivo での抗腫瘍活性は主に CD8 陽性 T 細胞を介することが示された。また、ヒト腫瘍細胞株を用いた in vitro 試験、結晶性フラグメント (fragment, crystalline; Fc) 領域受容体との結合を無効化するために脱グリコシル化したアベルマブを用いた in vivo 試験及びナチュラルキラー細胞の全身枯渇下で行った in vivo 試験では、抗体依存性細胞傷害が抗腫瘍活性の作用機序に関与する可能性が示された (ただし、MB49 腫瘍細胞移植マウスを用いた他の試験では、ナチュラルキラー細胞の全身枯渇下での有効性の差は認められなかった)。

T 細胞応答の抑制に対する PD-L1 の役割の重要性と、PD-L1 とその受容体との相互作用を遮断するアベルマブの作用機序から、アベルマブは様々な癌腫に対する治療薬として開発中である。

## 2 メルケル細胞癌

メルケル細胞癌 (Merkel cell carcinoma; MCC) は極めて希少な皮膚悪性腫瘍であり、神経内分泌腫瘍に分類される。米国では、年間の MCC 罹患率は 100000 人あたり 0.6 名と推定されている (Albores-Saavedra 2010)。欧州での罹患率は 100000 人あたり 0.1~0.4 名と報告されている。

日本での MCC の総患者数に関する正確な統計は得られておらず、その疫学データは非常に限られている。1995 年に熊本大学の小野らが行った学会認定の皮膚科及び眼科研修施設を対象としたアンケート調査の結果、患者数は皮膚科 146 名、眼科 28 名、計 174 名であった (小野 2005)。日本皮膚悪性腫瘍学会予後統計調査委員会による全国調査によれば、1997~2001 年に登録された MCC 患

者の総数は 97 施設で 107 名と報告されている。これは、同じ期間に登録された悪性皮膚腫瘍患者総数 21670 名のおよそ 0.5%に相当する (Ishihara 2008)。2014 年の厚生労働省による患者調査では、日本での皮膚悪性腫瘍の総患者数は約 15000 人であった (厚生労働省 2014)。

MCC は、高い局所再発率、内臓転移率及び死亡率を有する侵襲性疾患である (Becker 2010、Boccaro 2012)。過度の日光曝露歴は MCC の主要なリスク因子である。白人の高齢者 (65 歳以上) は MCC のリスクが高い。ほとんどの MCC 腫瘍は日光曝露領域に発現し、36%が顔面に診断される。紫外線 B 波の指数が大きい地域ほど、MCC の罹患率が高くなっている (Agelli 及び Clegg 2003、Miller 1999)。

MCC 患者の多くは正常な免疫機能を有するが、免疫抑制も MCC のリスク因子である (Asgari 2014)。MCC のリスクは固形臓器移植後に約 10 倍上昇し (Penn 及び First 1999)、ヒト免疫不全ウイルス陽性患者で約 13 倍上昇し (Engels 2002)、慢性リンパ性白血病患者で約 12 倍上昇する (Kaae 2010)。MCC と免疫抑制の相関性に一致して、MCC の病因へのウイルスの関与が近年明らかになってきている。文献では MCV と MCC の間に因果関係があることが示されている (Spurgeon 及び Lambert 2013)。MCV は DNA ウイルスであり、MCC 患者の約 80%で検出される (Feng 2008)。免疫不全患者では、免疫系機能の回復後に MCC の腫瘍縮小が認められたことが報告されている (Burack 及び Altschuler 2003、Muirhead 2007、Bhatia 2011)。ただし、ウイルス陰性腫瘍では紫外線誘発突然変異の頻度が高いことから、病因への日焼けによる損傷の関与が示唆されている (Harms 2015)。

American Joint Committee on Cancer (AJCC) は以下のような MCC の解剖学的病期分類を提唱しており、本分類は国際的に統一されている。

ステージ 0 : 上皮内病変

ステージ I 及び II : 所属リンパ節転移なし

ステージ IIIa : 潜在性結節性病変及び原発巣不明の病変

ステージ IIIb : 原発巣既知の臨床的に検出された局所転移病変

ステージ IV : 所属リンパ節を越えた遠隔転移病変

本項では、ステージ IV、M1 又は遠隔転移を伴う MCC を転移性のメルケル細胞癌 (metastatic Merkel cell carcinoma; mMCC) と定義する。mMCC の予後は不良であり、遠隔転移が診断されてからの生存期間の中央値は 9.6 ヶ月である (Iyer 2016)。

本邦では、1985~2013 年の 28 年間の MCC 報告症例の調査が古場らによって実施され、病期が判明していた患者 454 名中 21 名がステージ IV (5%) であり (古場 2015)、ステージ IV の患者集団は更に希少であることが示された。

### 3 メルケル細胞癌治療の現状

現在、MCC 患者を対象とした無作為化試験、生存期間延長のエビデンスのある治療法及び MCC に対する既承認の治療法はない (Cassler 2016)。米国総合がん情報ネットワークのガイドライン (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Merkel cell carcinoma, Version 1, 2016; NCCN ガイドライン) 及び欧州のガイドライン (Lebbe 2015) では、mMCC 患者の一次治療の選択肢として臨床試験への参加 (利用できる場合) が適切であると提唱している。化学療法も mMCC 患者の治療選択肢として利用可能であるが、MCC に対する化学療法の実施を支持す

る文献は僅かである。化学療法を実施する場合、治療ガイドラインではシスプラチン又はカルボプラチンの単剤又はエトポシドとの併用投与及び小細胞肺癌の治療に用いられるその他の化学療法を推奨している。しかし、化学療法で奏効が認められた場合でも、「全生存期間 (overall survival; OS) の中央値は9ヵ月と短く、高齢患者で毒性が強い」と報告されている (Lebbe 2015)。同様に、NCCN ガイドラインでは MCC に対する化学療法について、「奏効は持続しない」と記載されている。

本邦でも生命予後を改善するものは存在せず、シスプラチン、エトポシド、カルボプラチンなどが使用されているのが実情である (永瀬 2014)。

mMCC 患者の予後について文献を調査した結果、5 試験では主に一次療法 (first line; 1L) の化学療法実施後の客観的奏効率 (objective response rate; ORR) は 52%~61%であったが、奏効期間 (duration of response; DOR) の中央値は 3~9 ヶ月と短かった (Iyer 2016、Tai 2000、Voog 1999、Sharma 1991)。欧州のガイドライン (Lebbe 2015) では、mMCC 患者での化学療法の奏効率は最大 71%となる可能性が報告されたが、これらの結果の対象となった患者集団は一定ではなかった。一方、ステージ IV の MCC 患者のみを対象とした Iyer による最近の研究では、1L の化学療法実施時の ORR は 53%、DOR の中央値は 3 ヶ月、無増悪生存期間 (progression-free survival; PFS) の中央値は 3 ヶ月であり、二次療法 (second line; 2L) の化学療法実施時の ORR は 23%、DOR の中央値は 4 ヶ月、PFS の中央値は 2 ヶ月であった (Iyer 2016)。

重要な点として、MCC 患者の多くは高齢で、化学療法への忍容性が低いため、治療法を選択する際には mMCC の治療に用いられる一般的な化学療法は重篤な毒性と関連があることを考慮する必要がある。進行性 MCC 患者での化学療法の毒性と関連がある死亡の発現率は 3.4%~7.7%であり、65 歳を超える患者での死亡率は 16%であった (Voog 1999、Tai 2000)。

## 4 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5 - 1 に示す。

図 1.5 - 1 開発の経緯図

品質（安定性試験）	
非臨床薬理試験	
効力を裏付ける試験	
副次的薬理試験	
安全性薬理試験	
薬物動態試験	
毒性試験	
反復投与毒性試験	
組織交差反応性試験	
臨床試験	
	日本
	国際共同
	海外

### 4.1 臨床データパッケージの概要

現在、様々な癌腫を対象としたアベルマブの第 I、II、III 相試験が実施中である。これらの試験には、進行性固形癌患者を対象とした第 I 相用量漸増・拡大試験 2 試験（海外試験 1 試験、国内試験 1 試験）、mMCC 患者を対象とした第 II 相試験 1 試験並びに胃癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、卵巣癌及び尿路上皮癌患者を対象にアベルマブの単剤又は併用療法を行った実施中の第 III 相試験が含まれる。アベルマブの開発は Merck KGaA/EMD Serono 社と Pfizer 社によって実施されている。

mMCC の適応を支持するための主要な有効性、安全性及び薬物動態データを提供するアベルマブの単剤療法の臨床試験 3 試験及び治験依頼者が実施した観察研究による臨床データパッケージを表 1.5 - 1 に示す。臨床データパッケージには、mMCC 患者を対象に一次療法及び二次療法以降（second line or later; 2L+）のアベルマブの有効性及び安全性を評価する主要な第 II 相試験（EMR100070-003 試験 Part A 及び Part B）、mMCC の現在の臨床現場での転帰を評価するレトロスペクティブな観察研究（観察研究 100070-Obs001）及び計 1500 名を超える進行性固形癌患者にアベルマブを投与した際の安全性データを提供する第 I 相試験 2 試験（EMR100070-001 及び EMR100070-002 試験）が含まれる。

表 1.5 - 1 臨床データパッケージ

地域	試験番号 カットオフ日 評価/参考の別	相	対象被験者	登録被験者数 (カットオフ時/ 計画時)	投与スケジュール	目的
日本	EMR100070-002  カットオフ日： 2015/11/20  評価資料	I	用量漸増パート： 転移性又は局所進行性固形癌  拡大パート： 胃癌	用量漸増パート： 17名/最大18名 拡大パート：34名 /最大40名	アベルマブを2週間間隔で 静脈内投与 用量漸増パート： ・用量レベル1：3 mg/kg ・用量レベル2：10 mg/kg ・用量レベル3：20 mg/kg 拡大パート： ・10 mg/kg	安全性 薬物動態
国際 共同	EMR100070-003 カットオフ日： Part A: 2016/3/3 Part B: 2016/12/30 評価資料	II	Part A: 1Lの化学療法後に疾患進行が認められたmMCC Part B: 化学療法未治療のmMCC	Part A: 88名(日本人3名)/84名 Part B: 29名/112名	アベルマブ10 mg/kgを2週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性 薬物動態
海外	EMR100070-001  カットオフ日： 2015/11/20  評価資料	I	用量漸増パート： 転移性又は局所進行性固形癌  拡大パート： 非小細胞肺癌、胃癌及び食道胃接合部癌、転移性乳癌、結腸直腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、副腎皮質癌、尿路上皮癌、卵巣癌、腎細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、黒色腫、中皮腫	用量漸増パート： 53名/最大60名 拡大パート： 1437名/最大約1610名	アベルマブを2週間間隔で静脈内投与 用量漸増パート： ・用量レベル1：1 mg/kg ・用量レベル2：3 mg/kg ・用量レベル3：10 mg/kg ・用量レベル4：20 mg/kg 拡大パート： ・10 mg/kg	安全性 薬物動態
海外	100070-Obs001  Part A – 米国 Part B – 欧州  参考資料	NA	現在の臨床現場で治療を受けたmMCC	Part A 1L： 67名(免疫正常者51名) Part A 2L+： 20名(免疫正常者14名) Part B： 34名(免疫正常者29名)	Part A：1Lの化学療法  Part A：2L+の化学療法  Part B：2L+の化学療法	有効性

1L：一次療法、2L+：二次療法以降、mMCC：転移性のメルケル細胞癌、NA：該当せず

## EMR100070-001 試験

海外では、転移性又は局所進行性の固形癌患者を対象としてアベルマブの安全性、忍容性、薬物動態、生物学的活性及び臨床効果を検討する第 I 相、非盲検、用量漸増試験 (EMR100070-001 試験) を 2013 年 1 月に開始した。

本試験の主要目的は、転移性又は局所進行性の固形癌患者を対象としてアベルマブの安全性及び忍容性を評価すること及び最大耐用量 (maximum tolerated dose; MTD) を決定すること並びに拡大パートでの最良総合効果を評価することであった。

本試験は第 I 相、非盲検、用量漸増試験と、それに続く複数の固形癌を対象とした並行する拡大パートを設定した。用量漸増パートでは、標準的な 3 + 3 デザインを用いて、アベルマブを開始用量 1 mg/kg、最高用量 20 mg/kg で 2 週間に 1 回投与した。

本試験の用量漸増パートでは、いずれの用量コホートにも 2 名以上の用量制限毒性 (dose limiting toxicity; DLT) は認められず、MTD には到達しなかった。最高用量 (20 mg/kg) では、1 名に 2 件の DLT (グレード 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ及びグレード 3 の自己免疫障害) が認められた。10 mg/kg までの用量で DLT が認められなかったことから、アベルマブ 10 mg/kg の安全性及び忍容性は良好と考えられ、本用量が拡大パートでの検討用量として選択された。

本試験の拡大パートには非小細胞肺癌、胃癌及び食道胃接合部癌、転移性乳癌、結腸直腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、黒色腫、卵巣癌、頭頸部扁平上皮癌、副腎皮質癌、中皮腫、腎細胞癌並びに尿路上皮癌を含む固形癌患者を対象とした 16 コホートが含まれる。データカットオフ時点 (2015 年 11 月 20 日) で本試験の用量漸増パートでの DLT 評価は終了しており、拡大パートでの被験者登録は実施中である。

## EMR100070-002 試験

本邦では、「転移性又は局所進行性の固形癌を有する日本人被験者を対象とした MSB0010718C の忍容性・安全性・薬物動態・生物学的および臨床的活性の検討、および拡張パートで胃癌を有するアジア人被験者を対象とする第 I 相試験」(EMR100070-002 試験) をメルクセローノ株式会社が 2013 年 9 月に開始した。

本試験の主要目的は、胃癌などの固形癌を有する日本人患者を対象としてアベルマブの安全性及び忍容性を評価すること及び用量漸増パートでのアベルマブ初回投与後 3 週間の DLT を評価することにより、単剤療法として投与した場合の MTD を決定することであった。

本試験は第 I 相、非盲検、用量漸増試験であり、胃癌患者を対象とした拡大パートが含まれた。用量漸増パートでは、標準的な 3+3 デザインを用いて、アベルマブを開始用量 3 mg/kg、最高用量 20 mg/kg で 2 週間に 1 回投与した。

本試験の用量漸増パートでは DLT は認められなかった。したがって、アベルマブの安全性及び忍容性は良好と考えられ、10 mg/kg が拡大パートでの検討用量として選択された。

データカットオフ時点 (2015 年 11 月 20 日) で本試験の用量漸増パートでの DLT 評価は終了しており、拡大パートでの被験者登録は実施中である。

## EMR100070-003 試験

国際共同試験として、MCC 患者を対象としてアベルマブの臨床効果及び安全性を検討する第 II 相、非盲検、多施設共同試験（EMR100070-003 試験）が 2014 年 7 月に米国で開始された。日本では本試験の治験計画届が 2014 年 7 月に提出された。

本試験は、1 レジメン以上の化学療法歴のある mMCC 患者及び化学療法歴のない mMCC 患者を対象として、アベルマブの有効性及び安全性を評価する多施設、国際共同、単群、非盲検、第 II 相試験であった。

Part A では、88 名の被験者（日本人 3 名を含む）にアベルマブ 10 mg/kg を 2 週間間隔で 1 時間かけて静脈内投与した。奏効を判定するために 6 週毎に腫瘍を計測し、腫瘍縮小効果を Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1（RECIST 1.1）により評価した。

主要解析のためのデータカットオフ日は最後の被験者への治験薬投与開始 6 ヶ月後であった。ORR は、治験薬を少なくとも 1 回投与した全ての被験者を対象とした intent-to-treat（ITT）集団の確定最良総合効果が完全奏効（complete response; CR）又は部分奏効（partial response; PR）であった被験者の割合と定義した。CR 又は PR の確定は原則として 6 週毎の既定の腫瘍評価の際に行うこととしたが、最初に CR 又は PR が記録されてから少なくとも 5 週間後に行うこととした。本試験の主な副次評価項目は、DOR（並びにアベルマブ投与開始後 6 ヶ月目及び 12 ヶ月目の奏効状態）、PFS 及び OS であった。副次評価項目の DOR は、初回奏効時点から腫瘍の進行又は死亡までの期間とした。主要解析のための全ての評価は RECIST 1.1 に準拠して独立評価委員会により実施された。

Part B の試験デザインは Part A と同様であるが、対象集団を化学療法歴のないステージ IV の MCC 患者としている点が異なっている。効果の持続性を重視して評価するため、主要評価項目は DRR（独立評価委員会が RECIST 1.1 により判定した完全奏効 [complete response; CR] 又は部分奏効 [partial response; PR] が 6 ヶ月以上持続した被験者の割合）とした。

## 4.2 有効性の概要

EMR100070-003 試験では、ORR は 31.8% [95.9%信頼区間（confidence interval; CI）：21.9～43.1] であり、CR が 8/88 名（9.1%）、PR が 20/88 名（22.7%）に認められた。特に、これらの奏効は持続的に認められ、Kaplan-Meier 法による 6 ヶ月の奏効持続率は 92%（95% CI：70～98）であり、6 ヶ月の持続的奏効率（durable response rate; DRR）は 29.1%（95% CI：19.5～38.8）であった。DOR は中央値に到達しなかったが、95% CI（8.3 ヶ月～未到達）から mMCC でのアベルマブによる奏効は長期間持続することが示唆された。

アベルマブによる奏効の持続は、別の臨床所見でも支持された。サブグループ解析では、Kaplan-Meier 法により奏効の持続が評価可能な全てのサブグループで奏効の持続が認められ、6 ヶ月の奏効持続率は 84%～100%であった。また、PFS の Kaplan-Meier 曲線は後半の時点で横ばいとなり、これは主に奏効の持続によるものと考えられた。

MCC でのアベルマブによる奏効は臨床的に意味のあるものであった。mMCC でのアベルマブによる奏効は早期に認められる傾向があり、時間とともに PR から CR に改善する奏効や、治療中止後も持続する奏効が認められた。奏効（CR と PR を含む）はリンパ節病変のみを有する患者だけではなく、内臓病変を有する患者でも認められた。さらに、腫瘍サイズが上位 25%に含まれる腫瘍でも奏効が認められた。

ステージ IV の 2L+ の患者にアベルマブを投与した主要な試験 (EMR100070-003 試験) の結果について、化学療法実施時のヒストリカルデータとの比較や、被験者内のアベルマブ投与時の PFS と前治療時の無増悪期間の比較により、アベルマブの有用性が示唆された。アベルマブ投与時の結果を観察研究 100070-Obs001 及び Iyer の文献 (Iyer 2016) と比較すると、いずれの場合も 6 カ月の DRR、6 カ月 PFS 率及び CR 達成率は、アベルマブ投与時の方が高かった。さらに、per-protocol (PP) 集団 (Iyer の文献の対象集団と類似) を対象とした感度解析でも、DRR はアベルマブ投与時の方が高かった (表 1.5 - 2)。最後に、EMR100070-003 試験のアベルマブ投与時の PFS を前化学療法時の無増悪期間と比較した際のハザード比は 0.70 (95% CI : 0.50~1.00) であり、単群試験である本試験の患者集団で、アベルマブによる十分な臨床効果が得られたことが示唆された。

表 1.5 - 2 mMCC 患者での主な有効性の結果の 2L+ のアベルマブと観察研究及び文献の化学療法との比較

Efficacy parameter	EMR100070-003 2L+ (N= 88)	100070-Obs001		Iyer Study 2L (N= 30) <sup>a</sup>
		Part A immunocompetent 2L+ (N=14)	Part B immunocompetent 2L+ (N=29)	
DRR by ITT, % (95% CI)	29.1 (19.5, 38.8)	0 (0.0, 23.2)	0 (0.0, 11.9)	6.7 (0.8, 22.1)
DRR by PP, % (95% CI) <sup>b</sup>	36.9 (24.8, 48.9)	N/A	N/A	6.7 (0.8, 22.1)
6-month PFS by ITT, % (95% CI)	40 (29, 50)	0	3.4 (0.3, 14.9)	13 (4, 28)
6-month OS by ITT, % (95% CI)	69 (58, 78)	26.8 (7.3, 51.5)	27.5 (13.0, 44.2)	N/A
CR rate, %	9.1	0	0	3.3

a Of the 30 patients, 4 (13.3%) had systemic immune suppression. Results are from all subjects.

b PP Analysis set (N=64) represents the subjects with measurable Baseline disease and at least 1 tumor evaluation assessment, since all subjects met the disease specific requirements of M1 status, correct MCC histology, and had progressed after prior line of chemotherapy in the metastatic setting.

2L = second line, 2L+ = second line or later, CR = complete response, DRR = durable response rate, ITT = intent to treat, N/A = not applicable, OS = overall survival, PFS = progression-free survival, and PP = per protocol

12 カ月間以上の追跡調査に基づく、EMR100070-003 試験 Part A では、2L+ の治療において、6 カ月間以上の追跡調査 (主要解析) で報告された持続的奏効が引き続き示されている。奏効期間の中央値にはまだ到達しておらず、95%信頼区間の下限は 18 カ月であることから、2L+ の治療における持続的奏効が示されている。また、6 カ月時点の持続的奏効率が 30.6% (95% CI : 20.9~40.3) であり、Kaplan-Meier 法に基づく奏効例の 6 カ月持続率が 93% と推定されたことから、奏効の持続性が示された。12 カ月 PFS 率は 30% (95% CI : 21~41) と推定された。全生存期間の中央値は 12.9 カ月間 (95% CI : 7.5~推定不能) であり、12 カ月全生存率は 52% (95% CI : 41~62)、15 カ月全生存率は 44% (95% CI : 32~54) と推定された。

試験結果のその他の特性 (大型腫瘍での奏効やベースラインからの腫瘍量の変化を反映した奏効など) も臨床的有用性を示唆している。また、奏効が認められた部位は臨床的に意義のあるもので

あり、内臓病変がある被験者やリンパ節以外の病変がある被験者でも奏効が認められた。奏効の発現様式からもアベルマブの臨床的に意義のある有用性が示された。持続的に腫瘍が縮小するという所見からは、免疫調節作用により化学療法とは異なる有用性が得られることが示唆される。最初の進行後も治験薬の投与を継続するという治験実施計画書の規定に関しては、被験者1名でIERC判定による「偽増悪」が認められたが、本被験者では次の評価でPRが認められ、その後、CRに変更となったことから、投与の継続は有用であったと考えられた。奏効が認められた被験者のQOLへの影響は全体的に良好であった。患者の報告に基づく評価では、腫瘍の縮小に伴って軽度～中程度の改善が認められた。また、1名では外観を損なう病変の退縮が認められた。対照群なしでは解釈が困難であるものの、PFS及びOSの結果はORR及びDORの結果を支持しており、本試験の患者集団のかなりの割合で、アベルマブによる臨床効果が長期間持続したことが示唆された。有効性のサブグループ解析では、PD-L1ステータス、MCV陽性/陰性、並びに腫瘍におけるPD-L1及びMCVステータスの組み合わせによって定義されるサブグループを含む、全てのサブグループで奏効が認められた。全体として、評価したサブグループでは予測因子となるバイオマーカーは特定されなかった。

年齢、地域、機能状態、原発部位、内臓病変の有無及びリンパ節病変の有無を含む広範なサブグループで、アベルマブの有効性が示された。アベルマブの有効性が評価された日本人患者は3名のみであるが、このうち1名でCRが得られ、その奏効が8.3ヵ月持続したことは、アベルマブの有効性が示されたITT集団の成績と一致している。また、ベースライン時の腫瘍量が上位25%のサブグループでは、奏効率が低下する傾向が認められた。化学療法の前治療レジメン数が少ないサブグループでは、奏効率が上昇する傾向が認められた。PD-L1の発現状況、MCVの陽性/陰性被験者及び両者の組み合わせによる全てのサブグループで、臨床的に意味のある奏効率が認められた。腫瘍CD8陽性/陰性の状態による奏効率への影響は認められなかった。

またEMR100070-003試験Part Bでは、13週間以上追跡調査された全被験者から構成される最大解析対象集団B (FAS-B)では、13週間以上追跡調査された16名中10名で、IERCの報告に基づき奏効が確定された[完全奏効(CR)3名及び部分奏効(PR)7名、確定奏効率(ORR)62.5%(95%CI: 35.4~84.8)]。また、未確定の奏効が2名で認められており、未確定ORRは75%(95%CI: 47.6~92.7)であった。データカットオフ時点では、10名で確定した奏効全てが持続中であったため、奏効期間(DOR)の中央値及び95%CIは推定できなかった。3ヵ月間以上確定奏効が持続した被験者は6名であり、DORは4.3+~6.5+ヵ月間であった。IERCの評価に基づく16名のPFSについては、4名(25.0%)でPFSイベントが報告され、12名(75.0%)ではPFSイベントは報告されなかった(打ち切り)。PFS中央値は推定不能であった(95%CI: 1.9ヵ月~NE)。

本申請に含まれるデータから、前治療の化学療法後に疾患進行が認められたmMCC患者に対するアベルマブの有用性は、同様に既承認の治療法がない患者集団である化学療法歴のないmMCC患者に対しても拡大できることが示唆される。第1に、DORは1Lの化学療法と比べて2L+のアベルマブ投与時の方が十分に長く、PFSやOSに対する明らかな不利益は認められなかった。第2に、アベルマブ投与時のORRは前化学療法歴が2レジメン以上の患者と比べて1レジメンの患者で高く、1Lとしてアベルマブを投与した際のORRは更に上昇することが予想される。第3に、奏効の持続は評価可能な全てのサブグループで認められたため、化学療法歴のない患者集団に対しても有用性が拡大できることが示唆される。以上より、奏効の持続に関する上記の臨床的特徴を考慮すると、アベルマブは化学療法歴のない患者も含め、mMCC患者に対して有用であると考えられる。



について相談した結果、医薬品医療機器総合機構より、との回答を得た。

相談

相談（受付番号：）を20年 月 日に実施し、について相談した結果、医薬品医療機器総合機構より、との回答を得た。

希少疾病用医薬品の指定

アベルマブはMCCを予定される効能・効果として、2016年12月21日に希少疾病用医薬品に指定された[指定番号：(28薬)第394号]。

## 6 結論

アベルマブはmMCC患者に対して持続的な臨床的に意味のある腫瘍縮小効果を示し、安全性プロファイルは許容可能かつ管理可能であった。

MCCは極めて希少で、対策がとられていない、生命を脅かす疾患であり、mMCCに対する既承認の治療法及び標準療法は存在しない。mMCCは一般的に化学療法に感受性を示す腫瘍と考えられているが、化学療法の適応外使用による奏効は短く、毒性は重篤であり、生存期間への有用性は証明されていない。MCCは他の皮膚癌と比較して侵襲的であり、転移後の予後は不良であることから、奏効の持続性の欠如は、mMCCの治療への医療上の必要性が高いことを意味している。一方、アベルマブはこの治療が困難な患者集団に対して良好な忍容性及び長期間持続する奏効、すなわちKaplan-Meier法による6ヵ月の奏効持続率92%を示した。

本申請の主要な試験は化学療法歴のある患者集団を対象として実施されたが、奏効の持続はアベルマブ投与時の一貫した特性であり、前治療の化学療法のレジメン数が少ないほどアベルマブ投与時の奏効率が上昇したことから、アベルマブは化学療法歴のない患者集団に対しても臨床的に意味のある有用性を有すると考えられる。この予測は、転移後の化学療法未治療の被験者を対象にアベルマブによる1L治療を行った試験の早期中間解析で高い奏効率が報告されたことによって、裏付けられた。

上記に加え、医療上の必要性が高く、既承認の治療法が存在しないことを考慮すると、アベルマブは日本人の根治切除不能なメルケル細胞癌患者に対して、持続的なベネフィットと管理可能な安全性プロファイルを提供する新しい治療法になり得ると考えられる。

---

## 7 参考文献

- Afanasiev OK, Yelistratova L, Miller N, et al. Merkel polyomavirus-specific T cells fluctuate with Merkel cell carcinoma burden and express therapeutically targetable PD-1 and Tim-3 exhaustion markers. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5351-5360.
- Agelli M and Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(5):832-841.
- Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, et al. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: A population based study. *J Cutan Pathol* 2010;37(1):20-27.
- Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, et al. Effect of host, tumor, diagnostic, and treatment variables on outcomes in a large cohort with Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2014;150(7):716-723.
- Becker J. Merkel cell carcinoma. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 7):vii81-vii85.
- Bhatia S, Afanasiev O, Nghiem P. Immunobiology of Merkel cell carcinoma: implications for immunotherapy of a polyomavirus-associated cancer. *Curr Oncol Rep* 2011;13(6):488-497.
- Boccaro O, Girard C, Mortier L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma - Cutaneous Oncology Group of the French Society of Dermatology. *Eur J Dermatol* 2012;22(3):375-379.
- Burack J and Altschuler EL. Sustained remission of metastatic Merkel cell carcinoma with treatment of HIV infection. *J R Soc Med* 2003;96:238-239.
- Cassler M, Merril D, Bichakjian CK, et al. Merkel cell carcinoma therapeutic update. *Curr Treat Options in Oncol* 2016;17:36-53.
- Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet* 2002;359(9305):497-498.
- Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;319(5866):1096-1100.
- Fife B and Pauken K. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance. *Ann NY Acad Sci* 2011;1217:45-59.
- Harms PW, Vats P, Verhaegen ME, et al. The distinctive mutational spectra of polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma. *Cancer Res* 2015;75(18):3720-3727.
- Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, et al. Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(11):793-801.
- Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51:2396-2403.
- Lipson EJ, Vincent JG, Loyo M, et al. PD-L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: Association with inflammation, Merkel cell polyomavirus and overall survival. *Cancer Immunol Res* 2013;1(1):54-63.
- Ishihara K, et al., Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update. *Int J Clin Oncol* 2008;13(1): 33-41.

- 
- Iyer JG, Afanasiev OK, McClurkan C, et al. Merkel cell polyomavirus-specific CD8(+) and CD4(+) T-cell responses identified in Merkel cell carcinomas and blood. *Clin Cancer Res*. 2011;17(21):6671-6680.
- Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med* 2016 Jul 19. doi: 10.1002/cam4.815. [Epub ahead of print]
- Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: Etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:153-158.
- Muirhead R, Ritchie DM. Partial regression of Merkel cell carcinoma in response to withdrawal of azathioprine in an immunosuppression-induced case of metastatic Merkel cell carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:96.
- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Merkel cell carcinoma, Version 1, 2016.
- Penn I and First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation* 1999;68:1717-1721.
- Sharma D, Flora G, Grunberg SM. Chemotherapy of metastatic Merkel cell carcinoma: Case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1991;14(2):166-169.
- Spurgeon ME and Lambert PF. Merkel cell polyomavirus: a newly discovered human virus with oncogenic potential. *Virology* 2013;435(1):118-30.
- Tai PTH, Yu E, Winkquist E, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: Case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000;18:2493-2499.
- Voog E, Biron P, Martin JP, et al. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999;85(12):2589-2595.
- 小野友道ほか、Merkel細胞・Merkel細胞癌—この謎多き細胞たち、金原出版 2005; 115-20
- 厚生労働省大臣官房統計情報部、2014年閲覧第96表総患者数、疾病基本分類別  
<https://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do>
- 古場慎一、永瀬浩太郎、成澤寛、[抄録]メルケル細胞癌における本邦報告例のまとめ、日本皮膚科学会雑誌 2015;125(4):938 (第114回皮膚科学会ポスター発表)
- 永瀬浩太郎ほか、メルケル細胞癌 最新の知見と治療方針、日皮会誌 2014; 124(13): 2960-2962.

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 目次

1 承認申請状況.....	2
2 米国の添付文書.....	3
2.1 原文 .....	3
3 企業中核データシート（Company Core Data Sheet; CCDS）（案） .....	26

## 1 承認申請状況

本薬は、2017年5月31日時点で、米国において「BAVENCIO is indicated for the treatment of adults and pediatric patients 12 years and older with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC)」を適用として承認されている。

海外における本薬の最新の承認申請状況を以下に示す。

国名	承認申請日	承認日
米国	2016年9月23日	2017年3月23日
欧州	2016年10月10日	審査中
スイス	2016年11月30日	審査中
オーストラリア	2016年12月7日	審査中
カナダ	2017年3月23日	審査中

---

## 2 米国の添付文書

### 2.1 原文

#### FULL PRESCRIBING INFORMATION

##### 1 INDICATIONS AND USAGE

###### 1.1 Metastatic Merkel Cell Carcinoma

BAVENCIO (avelumab) is 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 based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials [see Clinical Studies (14.1)].

###### 1.2 Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

BAVENCIO is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) who:

- Have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy
- Have disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials [see Clinical Studies (14.2)].

##### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

###### 2.1 Premedication

Premedicate patients with an antihistamine and with acetaminophen prior to the first 4 infusions of BAVENCIO. Premedication should be administered for subsequent BAVENCIO doses based upon clinical judgment and presence/severity of prior infusion reactions [see Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.7)].

###### 2.2 Recommended Dosage

The recommended dose of BAVENCIO is 10 mg/kg administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

###### 2.3 Dose Modifications

Recommended dose modifications of BAVENCIO for adverse reactions are provided in Table 1. Detailed information regarding clinical and laboratory monitoring guidelines for early detection of adverse reactions of

BAVENCIO and recommended management (immunosuppressant treatment guidelines) are described in Warnings and Precautions (5).

Table 1: Recommended Dose Modifications of BAVENCIO for Adverse Reactions

Treatment-Related Adverse Reaction	Severity of Adverse Reactions*	Dose Modification
Pneumonitis [ <i>see Warnings and Precautions (5.1)</i> ]	Grade 2 pneumonitis	Withhold BAVENCIO.  Resume BAVENCIO in patients with complete or partial resolution (Grade 0 to 1) of pneumonitis after corticosteroid taper.
	Grade 3 or 4 pneumonitis or recurrent Grade 2 pneumonitis	Permanently discontinue.
Hepatitis [ <i>see Warnings and Precautions (5.2)</i> ]	Aspartate aminotransferase (AST)/or alanine aminotransferase (ALT) more than 3 and up to 5 times the upper limit of normal or total bilirubin more than 1.5 and up to 3 times the upper limit of normal	Withhold BAVENCIO.  Resume BAVENCIO in patients with complete or partial resolution (Grade 0 to 1) of hepatitis after corticosteroid taper.
	AST or ALT more than 5 times the upper limit of normal or total bilirubin more than 3 times the upper limit of normal	Permanently discontinue.
Colitis [ <i>see Warnings and Precautions (5.3)</i> ]	Grade 2 or 3 diarrhea or colitis	Withhold BAVENCIO.  Resume BAVENCIO in patients with complete or partial resolution (Grade 0 to 1) of colitis or diarrhea after corticosteroid taper.
	Grade 4 diarrhea or colitis or recurrent Grade 3 diarrhea or colitis	Permanently discontinue.

Treatment-Related Adverse Reaction	Severity of Adverse Reactions*	Dose Modification
Endocrinopathies (including but not limited to hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hyperglycemia) <i>[see Warnings and Precautions (5.4)]</i>	Grade 3 or 4	Withhold BAVENCIO.  Resume BAVENCIO in patients with complete or partial resolution (Grade 0 to 1) of endocrinopathies after corticosteroid taper.
Nephritis and Renal Dysfunction <i>[see Warnings and Precautions (5.5)]</i>	Serum creatinine more than 1.5 and up to 6 times the upper limit of normal	Withhold BAVENCIO.  Resume BAVENCIO in patients with complete or partial resolution (Grade 0 to 1) of nephritis and renal dysfunction after corticosteroid taper.
	Serum creatinine more than 6 times the upper limit of normal	Permanently discontinue.
Other immune-mediated adverse reactions (including but not limited to myocarditis, myositis, psoriasis, arthritis, exfoliative dermatitis, erythema multiforme, pemphigoid, hypopituitarism, uveitis, Guillain-Barré syndrome, bullous dermatitis, Stevens	For any of the following: Moderate or severe clinical signs or symptoms of an immune-mediated adverse reaction not described above Grade 3 or 4 endocrinopathies	Withhold BAVENCIO pending clinical evaluation.  Resume BAVENCIO in patients with complete or partial resolution (Grade 0 to 1) of other immune-mediated adverse reactions after corticosteroid taper.

Treatment-Related Adverse Reaction	Severity of Adverse Reactions*	Dose Modification
Johnson Syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN), pancreatitis, rhabdomyolysis, myasthenia gravis, histiocytic necrotizing lymphadenitis, demyelination, vasculitis, hemolytic anemia, hypophysitis, iritis, and encephalitis)** [ <i>see Warnings and Precautions (5.6)</i> ]	For any of the following: Life-threatening adverse reaction (excluding endocrinopathies) Recurrent severe immune-mediated adverse reaction Requirement for 10 mg per day or greater prednisone or equivalent for more than 12 weeks Persistent Grade 2 or 3 immune-mediate adverse reactions lasting 12 weeks or longer	Permanently discontinue.
Infusion-related reaction [ <i>see Warnings and Precautions (5.7)</i> ]	Grade 1 or 2	Interrupt or slow the rate of infusion.
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue.

\* Toxicity was graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI CTCAE v4)

\*\* Observed with BAVENCIO or with other anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies

## 2.4 Preparation and Administration

### Preparation

- Visually inspect vial for particulate matter and discoloration. BAVENCIO is a clear, colorless to slightly yellow solution. Discard vial if the solution is cloudy, discolored, or contains particulate matter.
- Withdraw the required volume of BAVENCIO from the vial(s) and inject it into a 250 mL infusion bag containing either 0.9% Sodium Chloride Injection or 0.45% Sodium Chloride Injection.
- Gently invert the bag to mix the diluted solution and avoid foaming or excessive shearing.
- Inspect the solution to ensure it is clear, colorless, and free of visible particles.
- Discard any partially used or empty vials.

### Storage of diluted BAVENCIO solution

Protect from light.

Store diluted BAVENCIO solution:

- At room temperature up to 77°F (25°C) for no more than 4 hours from the time of dilution.

Or

- Under refrigeration at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) for no more than 24 hours from the time of dilution. If refrigerated, allow the diluted solution to come to room temperature prior to administration.

Do not freeze or shake diluted solution.

#### Administration

- Administer the diluted solution over 60 minutes through an intravenous line containing a sterile, non-pyrogenic, low protein binding in-line filter (pore size of 0.2 micron).

Do not co-administer other drugs through the same intravenous line.

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 200 mg/10 mL (20 mg/mL), clear, colorless to slightly yellow solution in a single-dose vial.

### 4 CONTRAINDICATIONS

None.

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Immune-Mediated Pneumonitis

BAVENCIO can cause immune-mediated pneumonitis, including fatal cases [see Adverse Reactions (6.1)]. Monitor patients for signs and symptoms of pneumonitis and evaluate patients with suspected pneumonitis with radiographic imaging. Administer corticosteroids (initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent, followed by a corticosteroid taper) for Grade 2 or greater pneumonitis. Withhold BAVENCIO for moderate (Grade 2) pneumonitis, and permanently discontinue for severe (Grade 3), life-threatening (Grade 4), or recurrent moderate (Grade 2) pneumonitis [see Dosage and Administration (2.3)].

Pneumonitis occurred in 1.2% (21/1738) of patients receiving BAVENCIO including one (0.1%) patient with Grade 5, one (0.1%) with Grade 4, and five (0.3%) with Grade 3 pneumonitis. Immune-mediated pneumonitis led to permanent discontinuation of BAVENCIO in 0.3% (6/1738) of patients. Among the 21 patients with immune-mediated pneumonitis, the median time to onset was 2.5 months (range: 3 days to 11 months) and the median duration of pneumonitis was 7 weeks (range: 4 days to 4+ months). All 21 patients were treated with systemic corticosteroids; 17 (81%) of the 21 patients received high-dose corticosteroids for a median of 8 days (range: 1 day to 2.3 months). Resolution of pneumonitis occurred in 12 (57%) of the 21 patients at the time of data cut-off.

#### 5.2 Immune-Mediated Hepatitis

BAVENCIO can cause immune-mediated hepatitis including fatal cases [see Adverse Reactions (6.1)]. Monitor patients for abnormal liver tests prior to and periodically during treatment. Administer corticosteroids (initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent, followed by a corticosteroid taper) for Grade 2 or greater hepatitis. Withhold BAVENCIO for moderate (Grade 2) immune mediated hepatitis until resolution and permanently discontinue for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) immune mediated hepatitis [see Dosage and Administration (2.3)].

Immune-mediated hepatitis occurred in 0.9% (16/1738) of patients receiving BAVENCIO including two (0.1%) patients with Grade 5 and 11 (0.6 %) patients with Grade 3 immune-mediated hepatitis. Immune-mediated hepatitis led to permanent discontinuation of BAVENCIO in 0.5% (9/1738) of patients. Among the 16 patients with immune-mediated hepatitis, the median time to onset was 3.2 months (range: 1 week to 15 months), and the median duration of hepatitis was 2.5 months (range: 1 day to 7.4+ months). All 16 patients were treated with corticosteroids; 15 (94%) of the 16 patients received high-dose corticosteroids for a median of 14 days (range: 1 day to 2.5 months). Resolution of hepatitis occurred in nine (56%) of the 16 patients at the time of data cut-off.

### 5.3 Immune-Mediated Colitis

BAVENCIO can cause immune-mediated colitis [see Adverse Reactions (6.1)]. Monitor patients for signs and symptoms of colitis. Administer corticosteroids (initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a corticosteroid taper) for Grade 2 or greater colitis. Withhold BAVENCIO for moderate or severe (Grade 2 or 3) colitis until resolution. Permanently discontinue BAVENCIO for life-threatening (Grade 4) or for recurrent (Grade 3) colitis upon re-initiation of BAVENCIO [see Dosage and Administration (2.3)].

Immune-mediated colitis occurred in 1.5% (26/1738) of patients receiving BAVENCIO including seven (0.4%) patients with Grade 3 colitis. Immune-mediated colitis led to permanent discontinuation of BAVENCIO in 0.5% (9/1738) of patients. Among the 26 patients with immune-mediated colitis, the median time to onset was 2.1 months (range: 2 days to 11 months) and the median duration of colitis was 6 weeks (range: 1 day to 14+ months). All 26 patients were treated with corticosteroids; 15 (58%) of the 26 patients received high-dose corticosteroids for a median of 19 days (range: 1 day to 2.3 months). Resolution of colitis occurred in 18 (70%) of the patients at the time of data cut-off.

### 5.4 Immune-Mediated Endocrinopathies

BAVENCIO can cause immune-mediated endocrinopathies [see Adverse Reactions (6.1)].

#### Adrenal Insufficiency

Monitor patients for signs and symptoms of adrenal insufficiency during and after treatment. Administer corticosteroids as appropriate for adrenal insufficiency. Withhold BAVENCIO for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) adrenal insufficiency [see Dosage and Administration (2.3)].

Adrenal insufficiency occurred in 0.5% (8/1738) of patients receiving BAVENCIO including one patient (0.1%) with Grade 3 adrenal insufficiency. Immune-mediated adrenal insufficiency led to permanent discontinuation of BAVENCIO in 0.1% (2/1738) of patients. Among the 8 patients with immune-mediated adrenal insufficiency, the median time to onset was 2.5 months (range: 1 day to 8 months). All eight patients were treated with corticosteroids; four (50%) of the eight patients received high-dose corticosteroids for a median of 1 day (range: 1 day to 24 days).

---

### Thyroid Disorders (Hypothyroidism/Hyperthyroidism)

BAVENCIO can cause immune-mediated thyroid disorders. Thyroid disorders can occur at any time during treatment. Monitor patients for changes in thyroid function at the start of treatment, periodically during treatment, and as indicated based on clinical evaluation. Manage hypothyroidism with hormone-replacement therapy. Initiate medical management for control of hyperthyroidism. Withhold BAVENCIO for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) thyroid disorders [see Dosage and Administration (2.3)].

Immune-mediated thyroid disorders occurred in 6% (98/1738) of patients receiving BAVENCIO including 3 (0.2%) Grade 3 immune-mediated thyroid disorders. Immune-mediated thyroid disorders led to discontinuation of BAVENCIO in 0.1% (2/1738) of patients. Hypothyroidism occurred in 90 (5%) patients; hyperthyroidism in seven (0.4%) patients; and thyroiditis in four (0.2%) patients treated with BAVENCIO. Among the 98 patients with immune-mediated thyroid disorders, the median time to onset was 2.8 months (range: 2 weeks to 13 months) and the median duration was not estimable (range: 6 days to more than 26 months). Immune-mediated thyroid disorders resolved in seven (7%) of the 98 patients.

### Type 1 Diabetes Mellitus

BAVENCIO can cause type 1 diabetes mellitus, including diabetic ketoacidosis. Monitor patients for hyperglycemia or other signs and symptoms of diabetes. Withhold BAVENCIO and administer anti-hyperglycemics or insulin in patients with severe or life-threatening (Grade  $\geq$  3) hyperglycemia. Resume treatment with BAVENCIO when metabolic control is achieved on insulin replacement or anti-hyperglycemics [see Dosage and Administration (2.3)].

Type 1 diabetes mellitus without an alternative etiology occurred in 0.1% (2/1738) of patients including two cases of Grade 3 hyperglycemia that led to permanent discontinuation of BAVENCIO.

### 5.5 Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction

BAVENCIO can cause immune-mediated nephritis [see Adverse Reactions (6.1)]. Monitor patients for elevated serum creatinine prior to and periodically during treatment. Administer corticosteroids (initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a corticosteroid taper) for Grade 2 or greater nephritis. Withhold BAVENCIO for moderate (Grade 2) or severe (Grade 3) nephritis until resolution to  $\leq$  Grade 1. Permanently discontinue BAVENCIO for life-threatening (Grade 4) nephritis [see Dosage and Administration (2.3)].

Immune-mediated nephritis occurred in 0.1% (1/1738) of patients receiving BAVENCIO; BAVENCIO was permanently discontinued in this patient.

### 5.6 Other Immune-Mediated Adverse Reactions

BAVENCIO can result in severe and fatal immune-mediated adverse reactions [see Adverse Reactions (6.1)]. These immune-mediated reactions may involve any organ system. Most immune-mediated reactions initially manifest during treatment with BAVENCIO; however, immune-mediated adverse reactions can occur after discontinuation of BAVENCIO.

For suspected immune-mediated adverse reactions, evaluate to confirm or rule out an immune-mediated adverse reaction and to exclude other causes. Depending upon the severity of the adverse reaction, withhold or permanently discontinue BAVENCIO, administer high dose corticosteroids, and if appropriate, initiate hormone replacement therapy. Upon improvement to Grade 1 or less, initiate corticosteroid taper. Resume BAVENCIO when the immune-mediated adverse reaction remains at Grade 1 or less following corticosteroid taper. Permanently discontinue BAVENCIO for any severe (Grade 3) immune-mediated adverse reaction that recurs and for any life-threatening immune-mediated adverse reaction [see Dosage and Administration (2.3)].

The following clinically significant, immune-mediated adverse reactions occurred at an incidence of less than 1% of 1738 patients treated with BAVENCIO for each of the following adverse reactions: immune-mediated myocarditis including fatal cases, immune-mediated myositis, psoriasis, arthritis, exfoliative dermatitis, erythema multiforme, pemphigoid, hypopituitarism, uveitis, Guillain-Barré syndrome, and systemic inflammatory response. The following clinically significant, immune-mediated adverse reactions have been reported with other products in this class: bullous dermatitis, Stevens Johnson Syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN), pancreatitis, rhabdomyolysis, myasthenia gravis, histiocytic necrotizing lymphadenitis, demyelination, vasculitis, hemolytic anemia, hypophysitis, iritis, and encephalitis.

#### 5.7 Infusion-Related Reactions

BAVENCIO can cause severe or life-threatening infusion-related reactions [see Adverse Reactions (6.1)]. Premedicate with antihistamine and acetaminophen prior to the first 4 infusions. Monitor patients for signs and symptoms of infusion-related reactions including pyrexia, chills, flushing, hypotension, dyspnea, wheezing, back pain, abdominal pain, and urticaria. Interrupt or slow the rate of infusion for mild or moderate infusion-related reactions. Stop the infusion and permanently discontinue BAVENCIO for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) infusion-related reactions [see Dosage and Administration (2.3) and Adverse Reactions (6.1)].

Infusion-related reactions occurred in 25% (439/1738) of patients treated with BAVENCIO including three (0.2%) Grade 4 and nine (0.5%) Grade 3 infusion-related reactions. Ninety-three percent (1615/1738) of patients received premedication with antihistamine and acetaminophen. Eleven (92%) of the 12 patients with Grade  $\geq 3$  reactions were treated with intravenous corticosteroids. Fourteen percent of patients (252/1738) had infusion-related reactions that occurred after the BAVENCIO infusion was completed.

#### 5.8 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, BAVENCIO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-1/PD-L1 pathway can lead to increased risk of immune-mediated rejection of the developing fetus resulting in fetal death. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking BAVENCIO, inform the patient of the potential risk to a fetus. Advise females of childbearing potential to use effective contraception during treatment with BAVENCIO and for at least one month after the last dose of BAVENCIO [see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described elsewhere in the label:

- Immune-mediated pneumonitis [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Immune-mediated hepatitis [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Immune-mediated colitis [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Immune-mediated endocrinopathies [see Warnings and Precautions (5.4)]
- Immune-mediated nephritis and renal dysfunction [see Warnings and Precautions (5.5)]
- Other immune-mediated adverse reactions [see Warnings and Precautions (5.6)]
- Infusion-related reactions [see Warnings and Precautions (5.7)]

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS section are based on two trials, in which 1738 patients received BAVENCIO at doses of 10 mg/kg intravenously every two weeks. This included 88 patients with metastatic MCC (JAVELIN Merkel 200 trial) and 242 patients with locally advanced and metastatic UC within the JAVELIN Solid Tumor trial. In the JAVELIN Solid Tumor trial, 1650 patients were treated with BAVENCIO at doses of 10 mg/kg.

The following criteria were used to classify an adverse reaction as immune-mediated: onset within 90 days after last dose of BAVENCIO, no spontaneous resolution within 7 days of onset, treatment with corticosteroids or other immunosuppressant or hormone replacement therapy, biopsy consistent with immune-mediated reaction, and no other clear etiology.

The study population characteristics of the 1738 patients were median age of 64 years (range: 19 to 91 years); 52% male; 78% White, 9% Asian, 5% Black or African American, and 8% other ethnic groups; ECOG performance score of 0 (38%), 1 (62%), or > 1 (0.4%); and the underlying malignancies were non-small cell lung cancer (20%), gastric and gastroesophageal cancer (15%), urothelial cancer (14%), ovarian cancer (13%), metastatic breast cancer (10%), head and neck cancer (9%), metastatic MCC (5%), mesothelioma, renal cell carcinoma, melanoma, adrenocortical carcinoma (3% each), colorectal cancer, castrate-resistant prostate cancer, and unknown (1% each). In this population, 24% of patients were exposed to BAVENCIO for  $\geq$  6 months and 7% were exposed to BAVENCIO for  $\geq$  12 months.

#### Metastatic Merkel Cell Carcinoma

The data described below reflect exposure to BAVENCIO 10 mg/kg intravenously every 2 weeks in 88 patients with metastatic MCC enrolled in the JAVELIN Merkel 200 trial. Patients with any of the following were excluded: autoimmune disease; medical conditions requiring systemic immunosuppression; prior organ or allogeneic stem cell transplantation; prior treatment with anti-PD-1, anti-PD-L1, or anti-CTLA-4 antibodies;

---

central nervous system (CNS) metastases; infection with HIV, hepatitis B, or hepatitis C; or ECOG performance score > 2.

The median duration of exposure to BAVENCIO was 4 months (range: 2 weeks to 21 months). Forty percent of patients received BAVENCIO for more than 6 months and 14% were treated for more than one year [see Clinical Studies (14.1)]. The study population characteristics were: median age of 73 years (range: 33 to 88), 74% male, 92% White, ECOG performance score of 0 (56%) or 1 (44%), and 65% of patients had one prior anti-cancer therapy for metastatic MCC and 35% had two or more prior therapies.

BAVENCIO was permanently discontinued for adverse reactions in six (7%) patients; adverse reactions resulting in permanent discontinuation were ileus, Grade 3 transaminitis, Grade 3 creatine kinase elevation, tubulointerstitial nephritis, and Grade 3 pericardial effusion. BAVENCIO was temporarily discontinued in 21 (24%) patients for adverse events, excluding temporary dose interruption for infusion-related reactions where infusion was restarted the same day. The most common adverse reaction requiring dose interruption was anemia. Serious adverse reactions that occurred in more than one patient were acute kidney injury, anemia, abdominal pain, ileus, asthenia, and cellulitis. The most common adverse reactions ( $\geq 20\%$ ) were fatigue, musculoskeletal pain, diarrhea, nausea, infusion related reaction, rash, decreased appetite, and peripheral edema.

Table 2 and Table 3 summarize the incidence of adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, that occurred in patients receiving BAVENCIO.

Table 2: Adverse Reactions in  $\geq 10\%$  of Patients Receiving BAVENCIO in the JAVELIN Merkel 200 Trial

Adverse Reactions	BAVENCIO (N=88)	
	All Grades %	Grade 3-4 %
General Disorders		
Fatigue <sup>a</sup>	50	2
Infusion-related reaction <sup>b</sup>	22	0
Peripheral edema <sup>c</sup>	20	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain <sup>d</sup>	32	2
Arthralgia	16	1
Gastrointestinal Disorders		
Diarrhea	23	0
Nausea	22	0
Constipation	17	1
Abdominal pain <sup>e</sup>	16	2
Vomiting	13	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Rash <sup>f</sup>	22	0
Pruritus <sup>g</sup>	10	0
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite	20	2
Decreased weight	15	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Cough	18	0
Dyspnea <sup>h</sup>	11	1
Nervous System Disorders		
Dizziness	14	0
Headache	10	0
Vascular Disorders		
Hypertension	13	6

a Fatigue is a composite term that includes fatigue and asthenia

b Infusion-related reaction is a composite term that includes drug hypersensitivity, hypersensitivity, chills, pyrexia, back pain, and hypotension

c Peripheral edema is a composite term that includes peripheral edema and peripheral swelling

d Musculoskeletal pain is a composite term that includes back pain, myalgia, neck pain, pain in extremity

e Abdominal pain is a composite term that includes abdominal pain and abdominal pain upper

f Rash is a composite term that includes rash maculo-papular, erythema, and dermatitis bullous

g Pruritus is a composite term that includes pruritus and pruritus generalized

h Dyspnea is a composite term that includes dyspnea and dyspnea exertional

Table 3: Selected Treatment-Emergent\* Laboratory Abnormalities in Patients Receiving BAVENCIO in the JAVELIN Merkel 200 Trial

Laboratory Tests	Any Grade (N=88) %	Grade 3-4 (N=88) %
Chemistry		
Increased aspartate aminotransferase (AST)	34	1
Increased alanine aminotransferase (ALT)	20	5
Increased lipase	14	4
Increased amylase	8	1
Increased bilirubin	6	1
Hyperglycemia**	-	7
Hematology		
Anemia	35	9
Lymphopenia	49	19
Thrombocytopenia	27	1
Neutropenia	6	1

\*Treatment emergent consists of new onset of laboratory abnormality or worsening of baseline laboratory abnormality

\*\* Hyperglycemia limited to Grade  $\geq 3$  events since fasting measurements were not obtained routinely

#### Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

Table 4 describes adverse reactions reported in 242 patients with locally advanced or metastatic UC receiving BAVENCIO at 10 mg/kg every 2 weeks in the UC cohorts of the JAVELIN Solid Tumor trial. Patients received pre-medication with an anti-histamine and acetaminophen prior to each infusion. The median duration of exposure to BAVENCIO was 12 weeks (range: 2 weeks to 92 weeks) [see Clinical Studies (14.2)].

Fourteen patients (6%) who were treated with BAVENCIO experienced either pneumonitis, respiratory failure, sepsis/urosepsis, cerebrovascular accident, or gastrointestinal adverse events, which led to death.

BAVENCIO was permanently discontinued for Grade 1-4 adverse reactions in 30 (12%) patients. The adverse reaction that resulted in permanent discontinuation in > 1% of patients was fatigue. BAVENCIO was temporarily discontinued in 29% of patients for adverse reactions, excluding temporary dose interruption for infusion-related reactions where infusion was restarted the same day. The adverse reactions that resulted in temporary discontinuation in > 1% of patients were diarrhea, fatigue, dyspnea, urinary tract infection, and rash.

Grade 1-4 serious adverse reactions were reported in 41% of patients. The most frequent serious adverse reactions reported in  $\geq 2\%$  of patients were urinary tract infection/urosepsis, abdominal pain, musculoskeletal pain, creatinine increased/renal failure, dehydration, hematuria/urinary tract hemorrhage, intestinal obstruction/small intestine obstruction, and pyrexia.

The most common Grade 3 and 4 adverse reactions ( $\geq 3\%$ ) were anemia, fatigue, hyponatremia, hypertension urinary tract infection, and musculoskeletal pain.

The most common adverse reactions ( $\geq 20\%$ ) were fatigue, infusion-related reaction, musculoskeletal pain, nausea, decreased appetite, and urinary tract infection.

Eleven (4.5%) patients received an oral prednisone dose equivalent to  $\geq 40$  mg daily for an immune-mediated adverse reaction [see Warnings and Precautions (5)].

Table 4 summarizes the adverse reactions that occurred in at least 10% of patients with locally advanced or metastatic UC receiving BAVENCIO while Table 5 summarizes selected Grade 3-4 laboratory abnormalities that occurred in  $\geq 1\%$  of patients treated with BAVENCIO.

Table 4: All Grade Adverse Reactions in  $\geq 10\%$  of Patients with Locally Advanced or Metastatic UC in the JAVELIN Solid Tumor Trial

Adverse Reactions	BAVENCIO (N=242)	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Any	98	59
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	24	1
Abdominal pain <sup>a</sup>	19	2

Adverse Reactions	BAVENCIO (N=242)	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Diarrhea	18	2
Constipation	18	1
Vomiting/Retching	14	1
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue <sup>b</sup>	41	7
Infusion-related reaction <sup>c</sup>	30	0.4
Peripheral edema <sup>d</sup>	17	0.4
Pyrexia/Temperature increased	16	1
Infections		
Urinary tract infection <sup>e</sup>	21	5
Investigations		
Weight decreased	19	0
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite/Hypophagia	21	2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain <sup>f</sup>	25	3
Renal Disorders		
Creatinine increased/Renal failure <sup>g</sup>	16	3
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Dyspnea/Exertional dyspnea	17	2
Cough/Productive cough	14	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Rash <sup>h</sup>	15	0.4
Pruritus/Generalized pruritus	10	0.4
Vascular Disorders		
Hypertension/Hypertensive crisis	10	5

a Includes abdominal discomfort, abdominal pain upper and lower, and gastrointestinal pain

b Includes asthenia and malaise

c Infusion-related reaction is a composite term that includes chills, pyrexia, back pain, flushing, dyspnea, and hypotension

d Includes edema, generalized edema, and peripheral swelling

e Includes urosepsis, cystitis, kidney infection, pyuria, and urinary tract infection due to fungus, bacterial, and enterococcus

f Includes back pain, myalgia, neck pain, and pain in extremity

g Includes acute kidney injury and glomerular filtration rate decreased

h Includes dermatitis acneiform, eczema, erythema, erythema multiforme, erythematous, macular, maculo-papular, papular, and pruritic rash

Table 5: Selected Laboratory Abnormalities\* (Grade 3-4) in  $\geq 1\%$  of Patients with Locally Advanced or Metastatic UC Receiving BAVENCIO in the JAVELIN Solid Tumor Trial

Laboratory Tests	Grade 3-4 (N=242)** %
Chemistry	
Hyponatremia	16
GGT increased	12
Hyperglycemia	9
Increased alkaline phosphatase	7
Increased lipase	6
Hyperkalemia	3
Increased aspartate aminotransferase (AST)***	3
Increased creatinine	2
Increased amylase	2
Increased bilirubin	1
Hematology	
Lymphopenia	11
Anemia	6

\* Including Grade 3 and 4 lab abnormalities worsening from and unchanged since baseline.

\*\* The number of patients with on study available laboratories varies between 188 and 235.

\*\*\* Increased alanine aminotransferase (ALT) was reported in 0.9% (Grade 3-4) of platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic UC.

## 6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to avelumab in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

Of the 1738 patients treated with BAVENCIO 10 mg/kg as an intravenous infusion every 2 weeks, 1558 were evaluable for treatment-emergent anti-drug antibodies (ADA) and 64 (4.1%) tested positive. The development of treatment-emergent ADA against avelumab did not appear to alter the pharmacokinetic profile or risk of infusion-related reactions.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Based on its mechanism of action, BAVENCIO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of BAVENCIO in pregnant women [see Clinical Pharmacology (12.1)]. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD 1/PD-L1 pathway can lead to increased risk of immune-mediated rejection of the developing fetus resulting in fetal death [see Data]. Human IgG1 immunoglobulins (IgG1) are known to cross the placenta. Therefore, BAVENCIO has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, advise the patient of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

#### Data

##### *Animal Data*

Animal reproduction studies have not been conducted with BAVENCIO to evaluate its effect on reproduction and fetal development. A central function of the PD-1/PD-L1 pathway is to preserve pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the fetus. In murine models of pregnancy, blockade of PD-L1 signaling has been shown to disrupt tolerance to the fetus and to result in an increase in fetal loss; therefore, potential risks of administering BAVENCIO during pregnancy include increased rates of abortion or stillbirth. As reported in the literature, there were no malformations related to the blockade of PD-1/PD-L1 signaling in the offspring of these animals; however, immune-mediated disorders occurred in PD-1 and PD-L1 knockout mice. Based on its mechanism of action, fetal exposure to BAVENCIO may increase the risk of developing immune-related disorders or altering the normal immune response.

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

There is no information regarding the presence of avelumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Since many drugs including antibodies are excreted in human milk, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment and for at least one month after the last dose of BAVENCIO due to the potential for serious adverse reactions in breastfed infants.

### 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

### Contraception

Based on its mechanism of action, BAVENCIO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BAVENCIO and for at least 1 month after the last dose of BAVENCIO.

### 8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of BAVENCIO have been established in pediatric patients aged 12 years and older for metastatic MCC. Use of BAVENCIO in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of BAVENCIO in adults with additional population pharmacokinetic data demonstrating that age and body weight had no clinically meaningful effect on the steady state exposure of avelumab, that drug exposure is generally similar between adults and pediatric patients age 12 years and older for monoclonal antibodies, and that the course of MCC is sufficiently similar in adult and pediatric patients to allow extrapolation of data in adults to pediatric patients. The recommended dose in pediatric patients 12 years of age or greater is the same as that in adults [see Dosage and Administration (2.2), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14)].

Safety and effectiveness of BAVENCIO have not been established in pediatric patients less than 12 years of age.

### 8.5 Geriatric Use

#### Metastatic Merkel Cell Carcinoma

Clinical studies of BAVENCIO in MCC did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients.

#### Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

Of the 226 patients with locally advanced or metastatic UC treated with BAVENCIO, 68% were 65 years or over and 29% were 75 years or over. Among patients 65 years or over who were followed for at least 13 weeks, 14% (22/153) responded to BAVENCIO and 58% (89/153) developed a Grade 3-4 adverse reaction. No overall differences in safety or efficacy were reported between elderly patients and younger patients.

## 10 OVERDOSAGE

No information on BAVENCIO overdose is available.

## 11 DESCRIPTION

Avelumab is a programmed death ligand 1 (PD-L1) blocking antibody. Avelumab is a human IgG1 lambda monoclonal antibody that has a molecular weight of approximately 147 kDa.

BAVENCIO (avelumab) Injection for intravenous use is a sterile, preservative-free, non-pyrogenic, clear, colorless to slightly yellow solution. Each single-dose vial contains 200 mg avelumab in 10 mL (20 mg/mL). Each mL contains 20 mg avelumab, D-mannitol (51 mg), glacial acetic acid (0.6 mg), polysorbate 20 (0.5 mg), sodium hydroxide (0.3 mg), and Water for Injection. The pH range of the solution is 5.0 – 5.6.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

PD-L1 may be expressed on tumor cells and tumor-infiltrating immune cells and can contribute to the inhibition of the anti-tumor immune response in the tumor microenvironment. Binding of PD-L1 to the PD-1 and B7.1 receptors found on T cells and antigen presenting cells suppresses cytotoxic T-cell activity, T-cell proliferation, and cytokine production. Avelumab binds PD L1 and blocks the interaction between PD L1 and its receptors PD 1 and B7.1. This interaction releases the inhibitory effects of PD L1 on the immune response resulting in the restoration of immune responses, including anti-tumor immune responses. Avelumab has also been shown to induce antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) in vitro. In syngeneic mouse tumor models, blocking PD-L1 activity resulted in decreased tumor growth.

### 12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of avelumab was studied in 1629 patients who received doses ranging from 1 to 20 mg/kg every 2 weeks. The data showed that the exposure of avelumab increased dose-proportionally in the dose range of 10 to 20 mg/kg every 2 weeks. Steady-state concentrations of avelumab were reached after approximately 4 to 6 weeks (2 to 3 cycles) of repeated dosing, and the systemic accumulation was approximately 1.25-fold.

#### Distribution

The geometric mean volume of distribution at steady state for a subject receiving 10 mg/kg was 4.72 L.

#### Elimination

The primary elimination mechanism of avelumab is proteolytic degradation. Based on population pharmacokinetic analyses in patients with solid tumors, the total systemic clearance was 0.59 L/day and the terminal half-life was 6.1 days in patients receiving 10 mg/kg. In a post hoc analysis, avelumab clearance was found to decrease over time in patients with MCC, with a mean maximal reduction (% coefficient of variation [CV%]) from baseline value of approximately 41.7% (40.0%), which is not considered clinically important. There was no evidence to suggest a change of avelumab clearance over time in patients with UC.

#### Specific Populations

Body weight was positively correlated with total systemic clearance in population pharmacokinetic analyses. No clinically meaningful differences in pharmacokinetics were observed in the clearance of avelumab based on age; sex; race; PD-L1 status; tumor burden; mild [calculated creatinine clearance (CLcr) 60 to 89 mL/min, n=623 as estimated by the Cockcroft-Gault formula], moderate [CLcr 30 to 59 mL/min, n=320], or severe [CLcr 15 to 29 mL/min, n=4] renal impairment; and mild [bilirubin less than or equal to ULN and AST greater than ULN or bilirubin between 1 and 1.5 times ULN, n=217] or moderate [bilirubin between 1.5 and 3 times ULN, n=4] hepatic impairment. There are limited data from patients with severe hepatic impairment [bilirubin greater than 3 times ULN, n=1], and the effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of avelumab is unknown.

---

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies have been conducted to assess the potential of avelumab for genotoxicity or carcinogenicity.

Fertility studies have not been conducted with avelumab; however, an assessment of male and female reproductive organs was included in 3-month repeat-dose toxicity study in Cynomolgus monkeys. Weekly administration of avelumab did not result in any notable effects in the male and female reproductive organs.

### 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In animal models, inhibition of PD-L1/PD-1 signaling increased the severity of some infections and enhanced inflammatory responses. *M. tuberculosis*-infected PD-1 knockout mice exhibit markedly decreased survival compared with wild-type controls, which correlated with increased bacterial proliferation and inflammatory responses in these animals. PD-L1 and PD-1 knockout mice and mice receiving PD-L1 blocking antibody have also shown decreased survival following infection with lymphocytic choriomeningitis virus.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Metastatic Merkel Cell Carcinoma

The efficacy and safety of BAVENCIO was demonstrated in the JAVELIN Merkel 200 trial (NCT02155647), an open-label, single arm, multi-center study conducted in patients with histologically confirmed metastatic MCC whose disease had progressed on or after chemotherapy administered for distant metastatic disease. The trial excluded patients with autoimmune disease; medical conditions requiring systemic immunosuppression; prior organ or allogeneic stem cell transplantation; prior treatment with anti-PD-1, anti-PD-L1, or anti-CTLA-4 antibodies; CNS metastases; infection with HIV, hepatitis B, or hepatitis C; or ECOG performance score  $\geq 2$ .

Patients received BAVENCIO 10 mg/kg as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Patients with radiological disease progression not associated with significant clinical deterioration, defined as no new or worsening symptoms, no change in performance status for greater than 2 weeks, and no need for salvage therapy, could continue treatment. Tumor response assessments were performed every 6 weeks. The major efficacy outcome measures were confirmed overall response rate (ORR) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 as assessed by a blinded independent central review committee (IRC) and IRC-assessed duration of response. The efficacy analysis was conducted when the last patient enrolled had completed 12 months of follow-up.

A total of 88 patients were enrolled. Baseline patient characteristics were a median age of 73 years (range: 33 to 88), 74% of patients were male, 92% were White, and the ECOG performance score was 0 (56%) or 1 (44%). Seventy-five percent of patients were 65 years or older, 35% were 75 or older, and 3% were 85 or older. Sixty-five percent of patients were reported to have had one prior anti-cancer therapy for metastatic MCC and 35% had two or more prior therapies. Fifty-three percent of patients had visceral metastases. All patients had tumor samples evaluated for PD-L1 expression; of these, 66% were PD-L1-positive ( $\geq 1\%$  of tumor cells), 18% were

PD-L1 negative, and 16% had non-evaluable results by an investigational immunohistochemistry assay. Archival tumor samples were evaluated for Merkel cell polyomavirus (MCV) using an investigational assay; of the 77 patients with evaluable results, 52% had evidence of MCV.

Efficacy results are presented in Table 6. Responses were observed in patients regardless of tumor PD-L1 expression or presence of MCV.

Table 6: Efficacy Results of the JAVELIN Merkel 200 Trial

Efficacy Endpoints	Results (N=88)
Overall Response Rate (ORR)	
Overall response rate, (95% CI)	33.0% (23.3%, 43.8%)
Complete response (CR) rate, (95% CI)	11.4% (6.6%, 19.9%)
Partial response (PR) rate, (95% CI)	21.6% (13.5%, 31.7%)
Duration of Response (DOR)	N=29
Range in months	2.8 to 23.3+
Patients with DOR $\geq$ 6 months, n (%)	25 (86%)
Patients with DOR $\geq$ 12 months, n (%)	13 (45%)

CI: Confidence interval

#### 14.2 Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma

The efficacy and safety of BAVENCIO was demonstrated in the UC cohorts of the JAVELIN Solid Tumor trial, an open-label, single arm, multi-center study that included 242 patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy or who had disease progression within 12 months of treatment with a platinum-containing neoadjuvant or adjuvant chemotherapy regimen. Patients with active or history of central nervous system metastasis; other malignancies within the last 5 years; organ transplant; conditions requiring therapeutic immune suppression; or active infection with HIV, hepatitis B, or hepatitis C were excluded. Patients with autoimmune disease, other than type 1 diabetes, vitiligo, psoriasis, or thyroid disease that did not require immunosuppressive treatment, were excluded. Patients were included regardless of their PD-L1 status.

Patients received BAVENCIO at a dose of 10 mg/kg intravenously every 2 weeks until radiographic or clinical progression or unacceptable toxicity. Tumor response assessments were performed every 6 weeks. Efficacy outcome measures included confirmed overall response rate (ORR), as assessed by an Independent Endpoint Review Committee (IERC) using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1, and duration of response (DOR). Efficacy was evaluated in patients who were followed for a minimum of both 13 weeks and 6 months at the time of data cut-off.

Baseline demographic and disease characteristics for the 226 patients with a minimum of 13 weeks of follow-up were median age 68 years (range: 30 to 89), 72% male, 80% White, and 34% and 66% of patients had an ECOG performance status 0 and 1, respectively. Forty-four percent of patients had non-bladder urothelial carcinoma including 23% of patients with upper tract disease, and 83% of patients had visceral metastases (baseline target and/or non-target lesions present outside of the lymph nodes). Nine (4%) patients had disease progression following prior platinum-containing neoadjuvant or adjuvant therapy only. Forty-seven percent of patients only received prior cisplatin-based regimens, 32% received only prior carboplatin-based regimens, and 20% received both cisplatin and carboplatin-based regimens. At baseline, 17% of patients had a hemoglobin < 10 g/dL and 34% of patients had liver metastases.

Efficacy results are presented in Table 7. The median time to response was 2.0 months (range: 1.3 to 11.0) among patients followed for either > 13 weeks or > 6 months. Using a clinical trial assay to assess PD-L1 staining, with 16% of patients not evaluable, there were no clear differences in response rates based on PD-L1 tumor expression. Among the total 30 responding patients followed for > 13 weeks, 22 patients (73%) had an ongoing response of 6 months or longer and 4 patients (13%) had ongoing responses of 12 months or longer. Among the total 26 responding patients followed for > 6 months, 22 patients (85%) had ongoing responses of 6 months or longer and 4 patients (15%) had ongoing responses of 12 months or longer.

Table 7: Efficacy Results of the UC Cohorts in the JAVELIN Solid Tumor Trial

Efficacy Endpoints	≥ 13 Weeks Follow-Up (N=226)	≥ 6 Months Follow-Up (N=161)
Confirmed Overall Response Rate (ORR)		
Overall Response Rate n (%) (95% CI)	30 (13.3%) (9.1, 18.4)	26 (16.1%) (10.8, 22.8)
Complete Response (CR) n (%)	9 (4.0%)	9 (5.6%)
Partial Response (PR) n (%)	21 (9.3%)	17 (10.6%)
Duration of Response (DOR)		
Median, months (range)	NE (1.4+ to 17.4+)	NE (1.4+ to 17.4+)

CI: Confidence interval; NE: Not estimable; + denotes a censored value

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

BAVENCIO (avelumab) Injection is a sterile, preservative-free, and clear, colorless to slightly yellow solution for intravenous infusion supplied as a single-dose vial of 200 mg/10 mL (20 mg/mL), individually packed into a carton (NDC 44087-3535-1).

Store refrigerated at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) in original package to protect from light.

Do not freeze or shake the vial.

The vial stopper is not made with natural rubber latex.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

### Immune-Mediated Adverse Reactions

Inform patients of the risk of immune-mediated adverse reactions requiring corticosteroids or hormone replacement therapy, including, but not limited to:

- Pneumonitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for new or worsening cough, chest pain, or shortness of breath [see Warnings and Precautions (5.1)].
- Hepatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for jaundice, severe nausea or vomiting, pain on the right side of abdomen, lethargy, or easy bruising or bleeding [see Warnings and Precautions (5.2)].
- Colitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for diarrhea or severe abdominal pain [see Warnings and Precautions (5.3)].
- Endocrinopathies: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of adrenal insufficiency, hypothyroidism, hyperthyroidism, and diabetes mellitus [see Warnings and Precautions (5.4)].
- Nephritis and Renal Dysfunction: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of nephritis including decreased urine output, blood in urine, swelling in ankles, loss of appetite, and any other symptoms of renal dysfunction [see Warnings and Precautions (5.5)].

### Infusion-Related Reactions

Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of potential infusion-related reactions [see Warnings and Precautions (5.7)].

### Embryo-Fetal Toxicity

Advise females of reproductive potential that BAVENCIO can cause fetal harm. Instruct females of reproductive potential to use highly effective contraception during and for at least one month after the last dose of BAVENCIO [see Warnings and Precautions (5.8) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].

### Lactation

Advise nursing mothers not to breastfeed while taking BAVENCIO and for at least one month after the final dose [see Use in Specific Populations (8.2)].

Manufacturer:  
EMD Serono, Inc.  
Rockland, MA 02370

Marketed by:  
EMD Serono, Inc. and Pfizer Inc., NY, NY 10017

U.S.A.

US License No: 1773

BAVENCIO is a trademark of Merck KGaA,  
Darmstadt, Germany

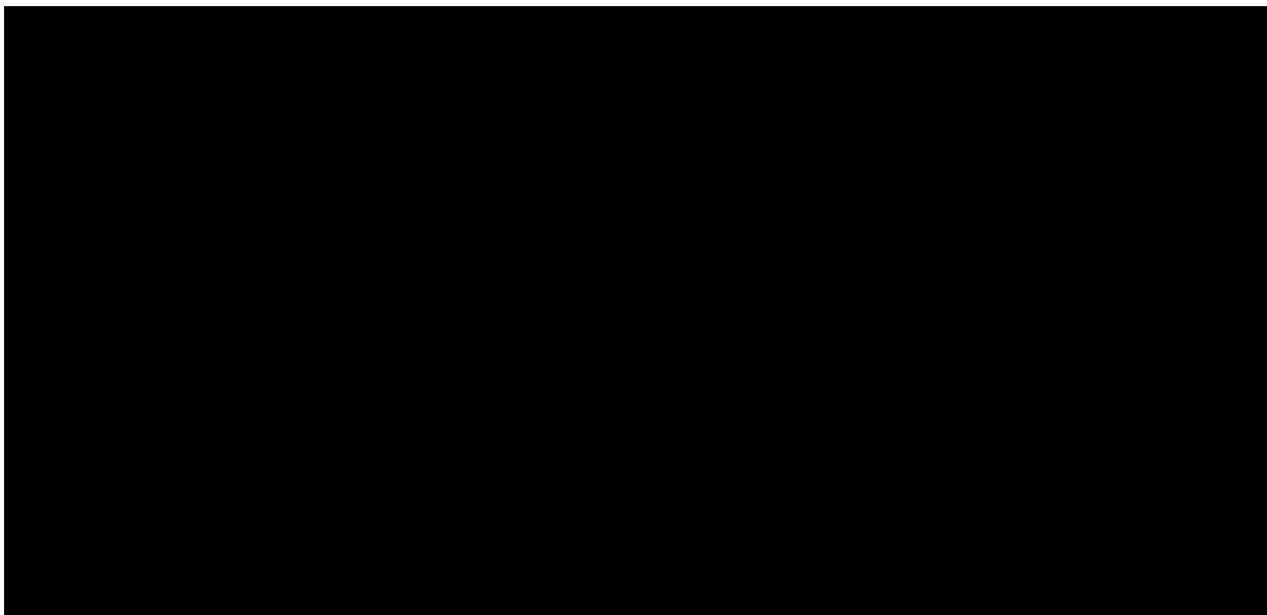
Product of Switzerland

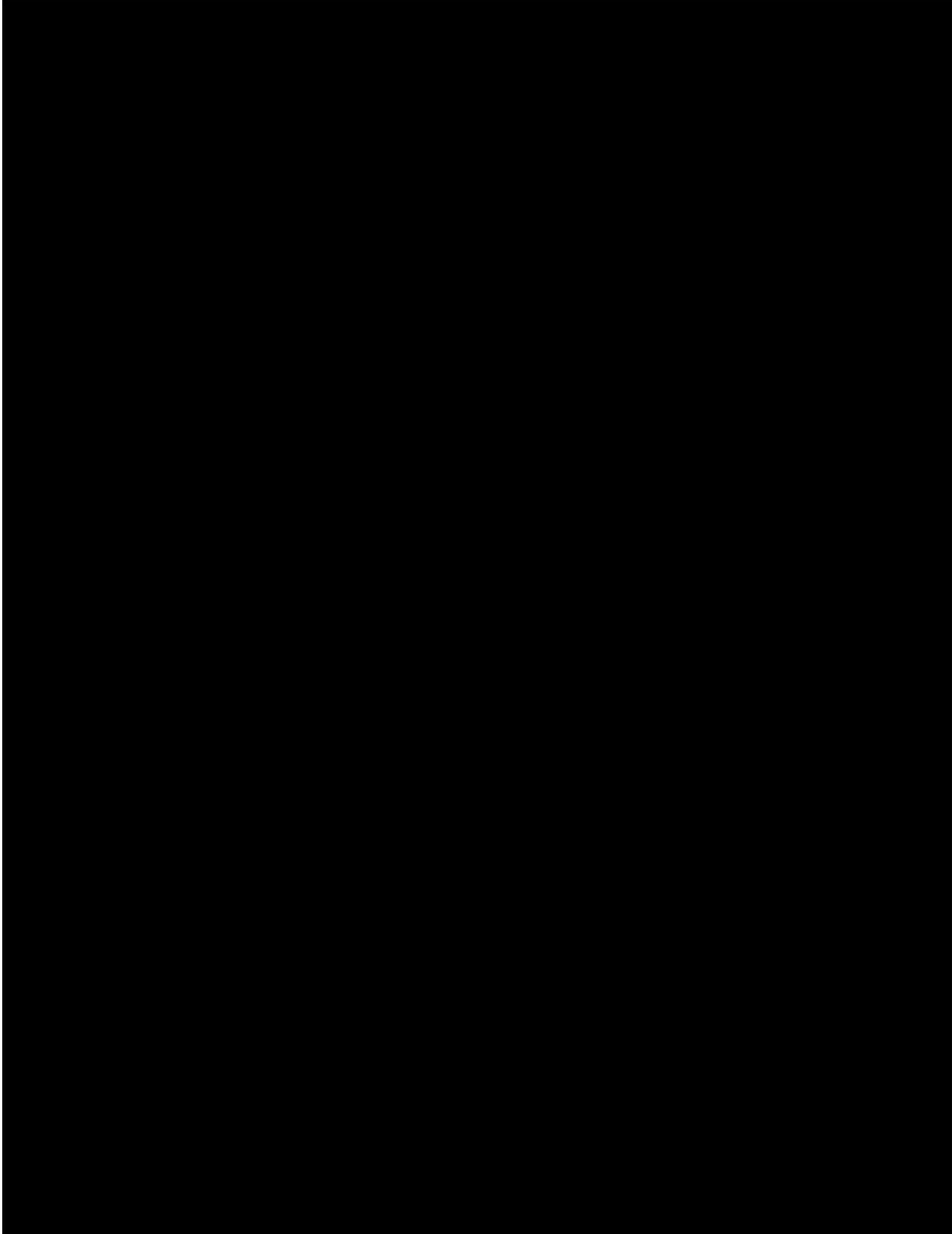
3 企業中核データシート (Company Core Data Sheet; CCDS) (案)

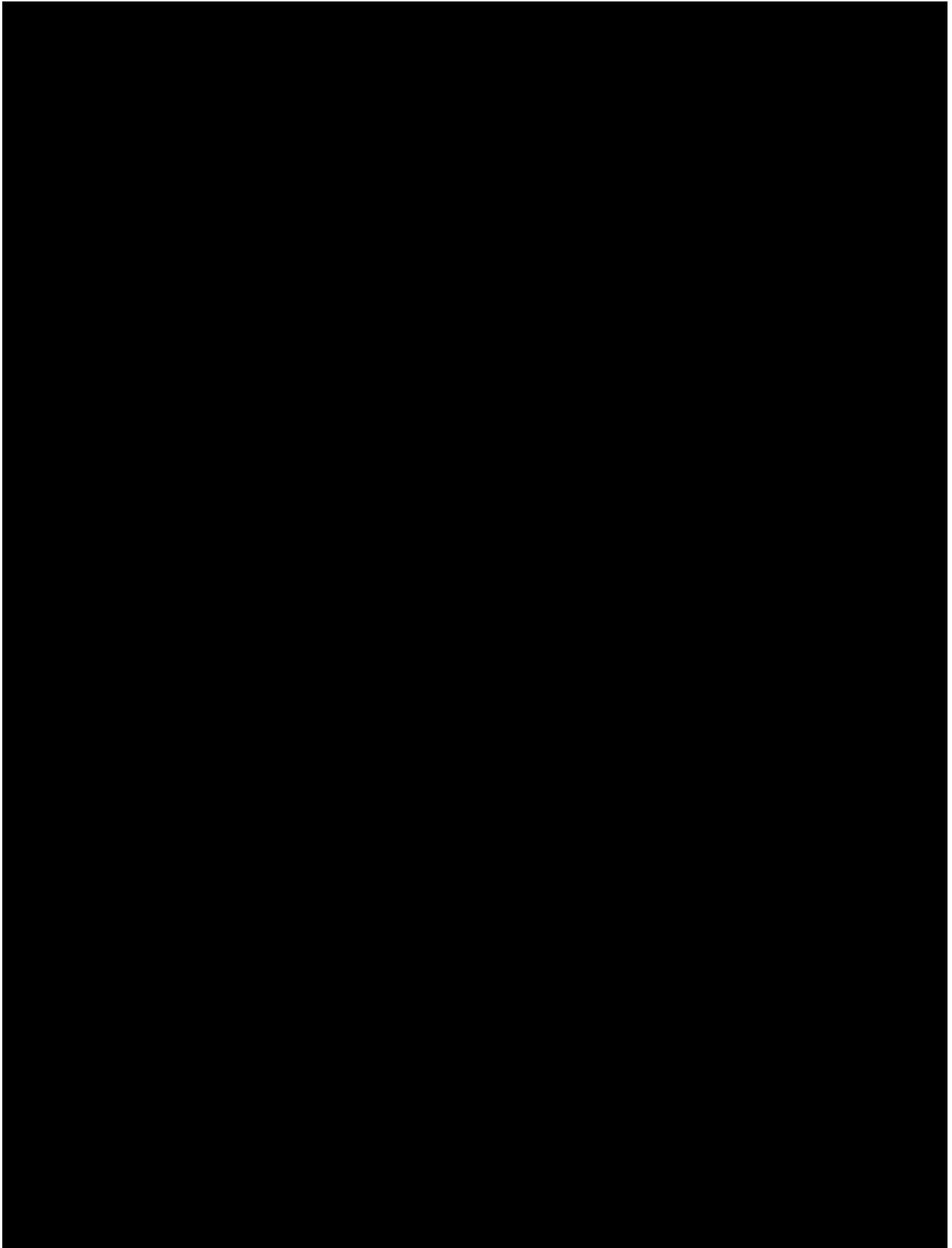
Company Core Data Sheet		
INN	Avelumab	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

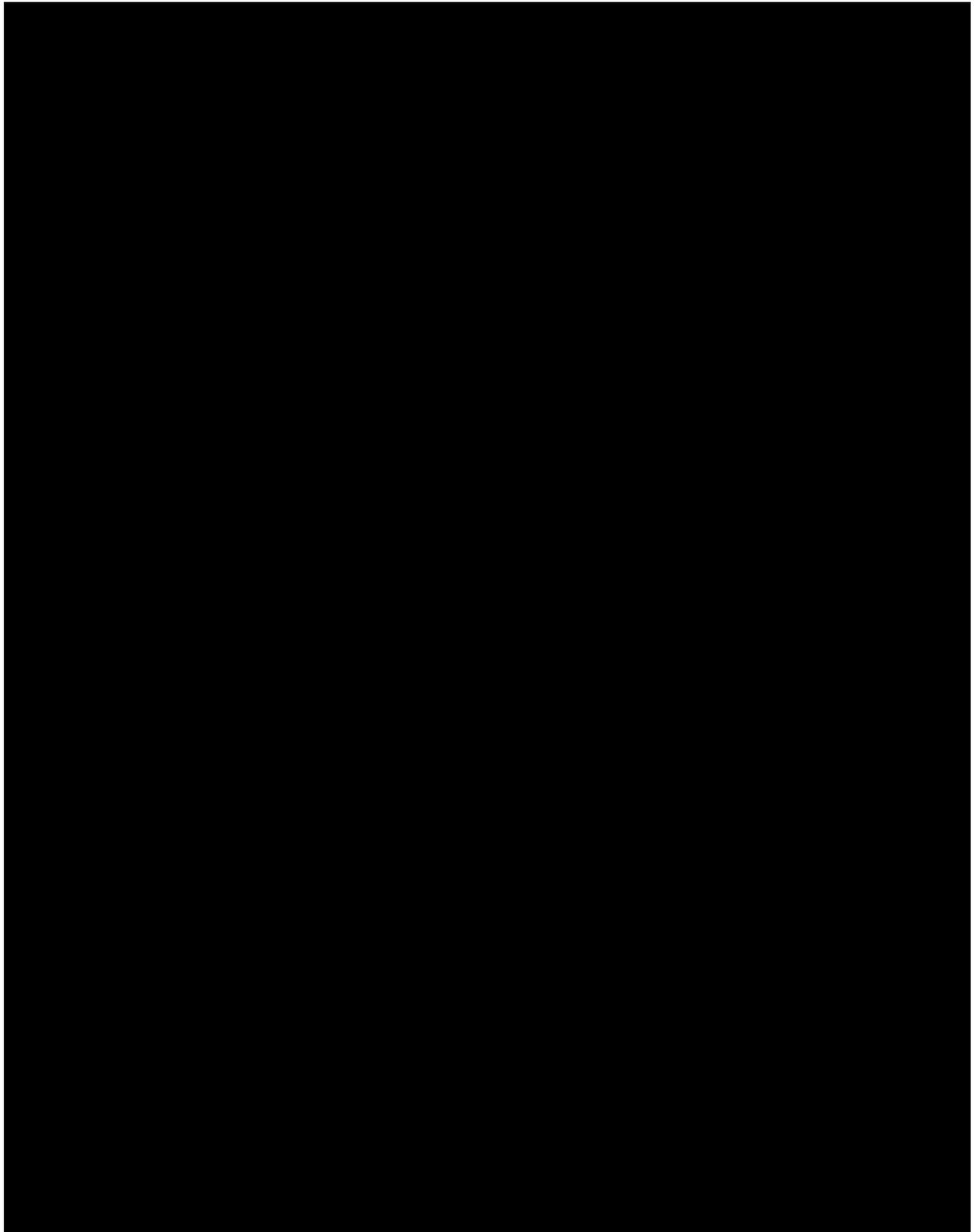
-For internal use only-

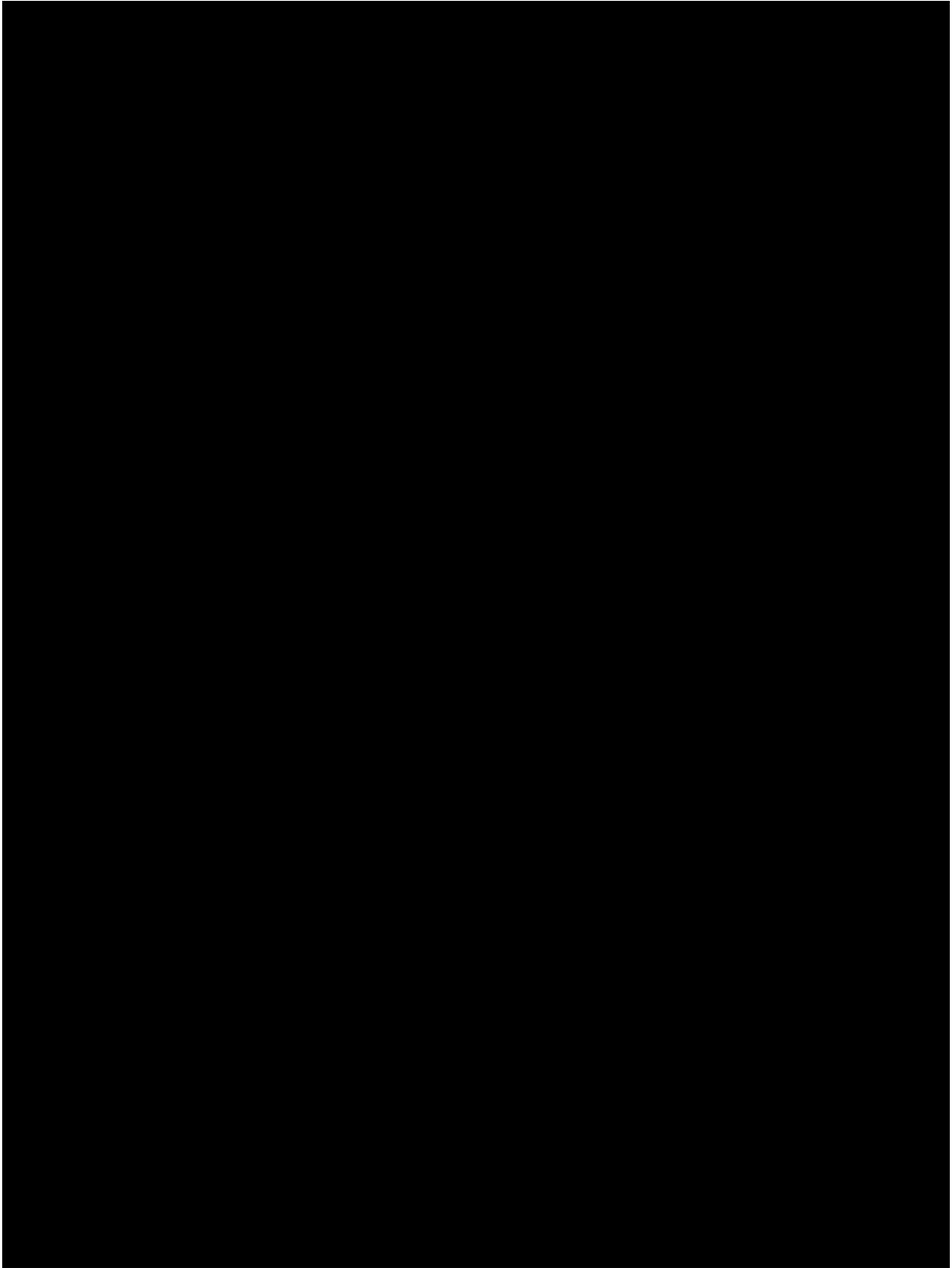
CCDS version CC No	Date	Details on changes and update	CCSI version
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]

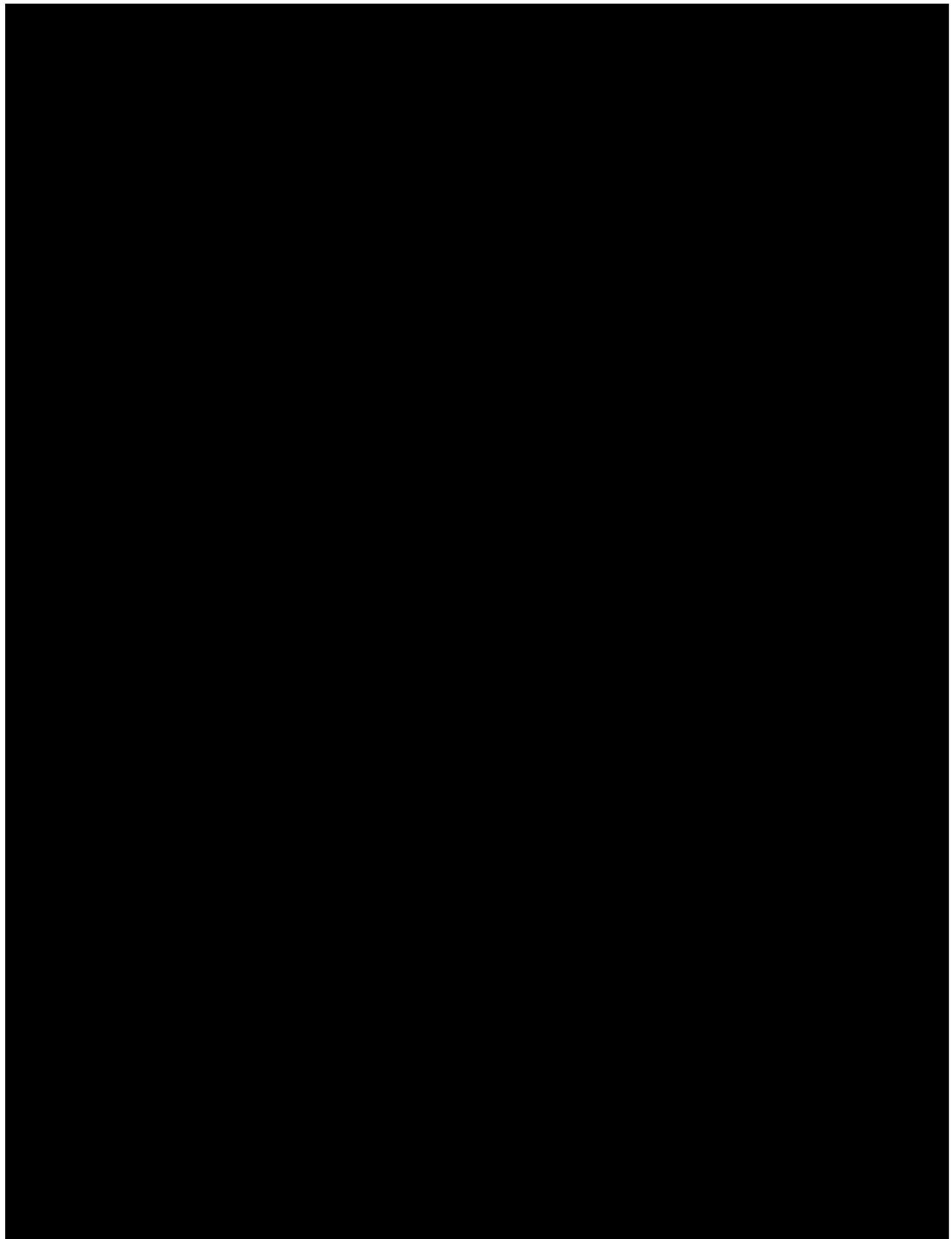


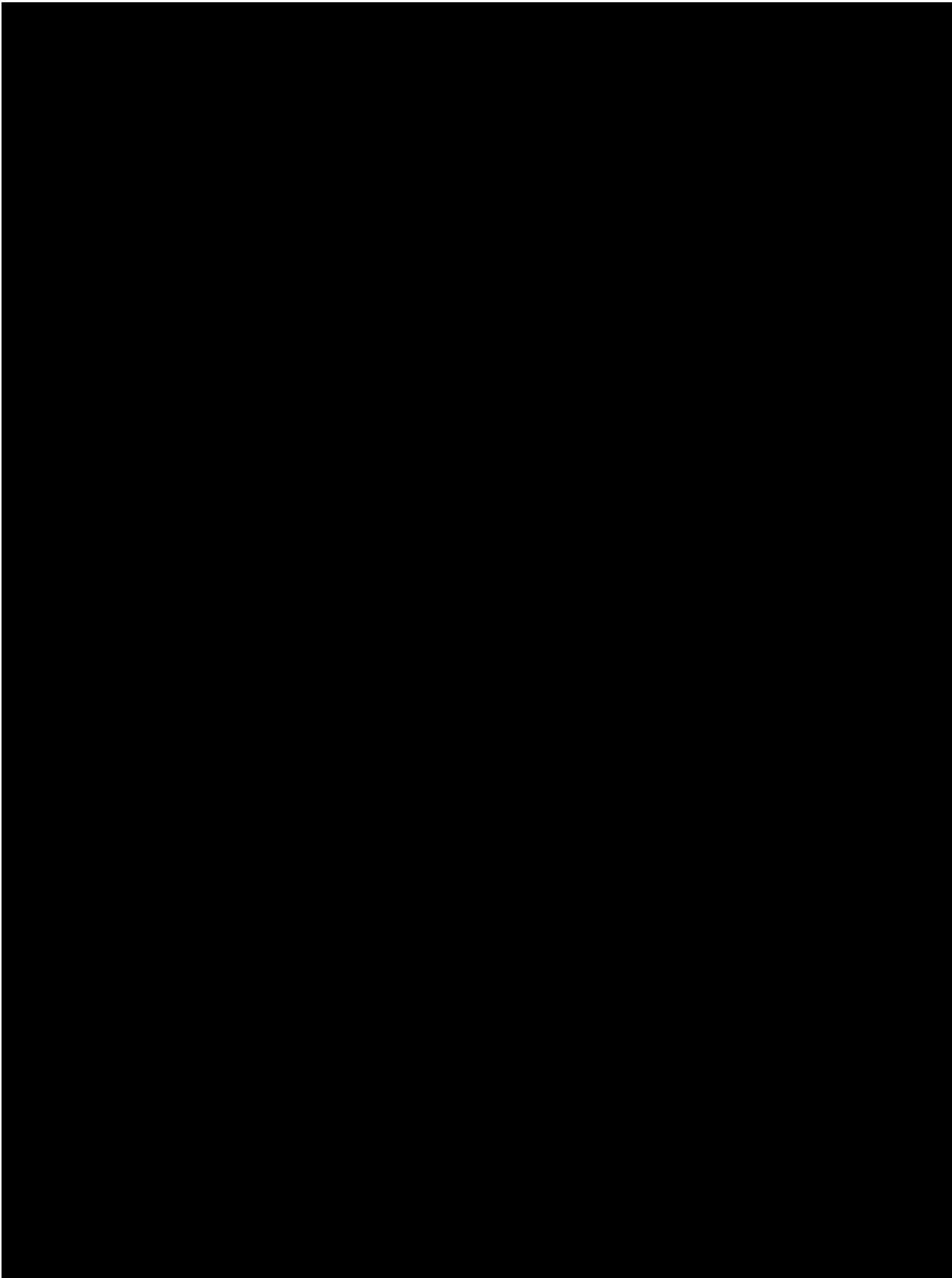


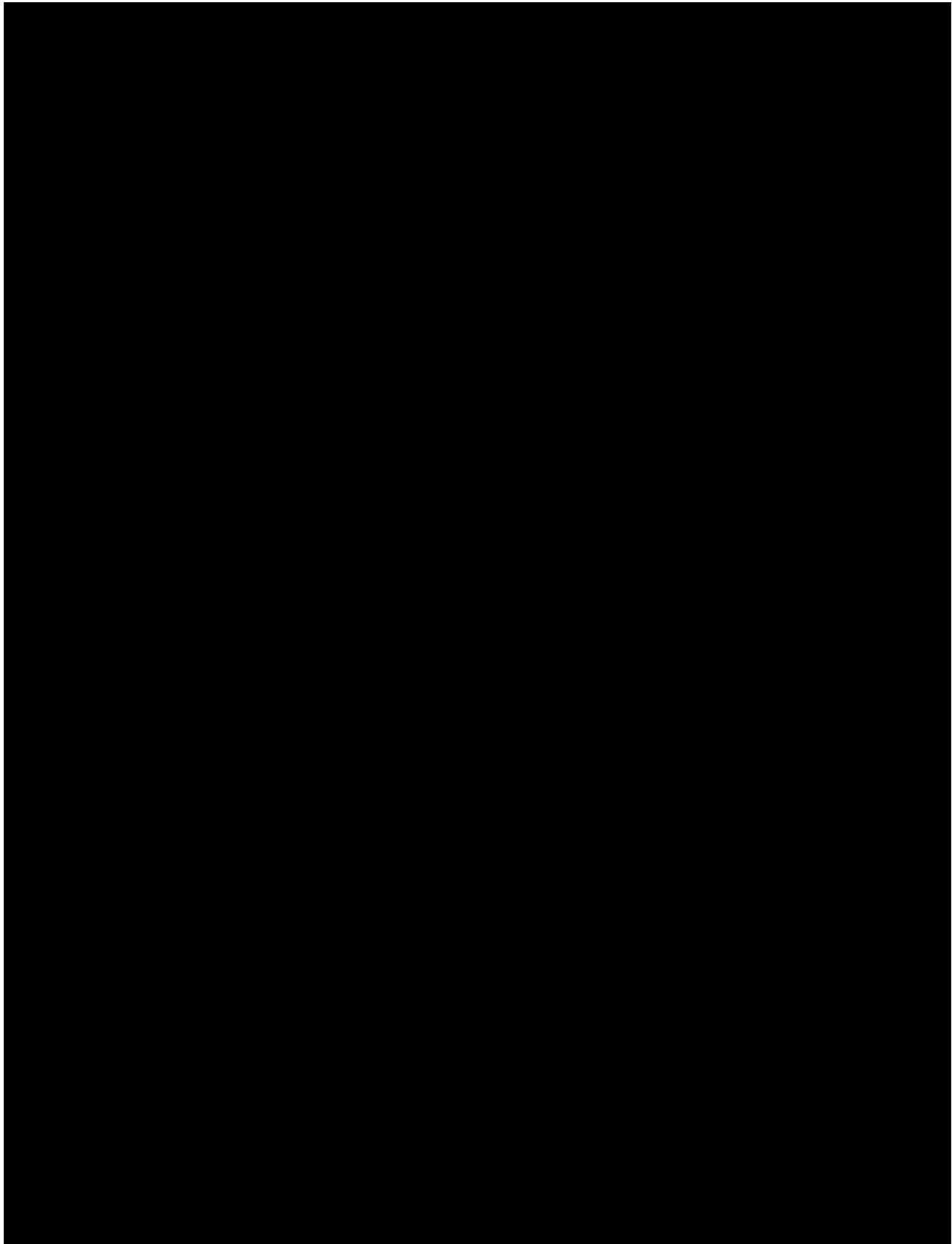


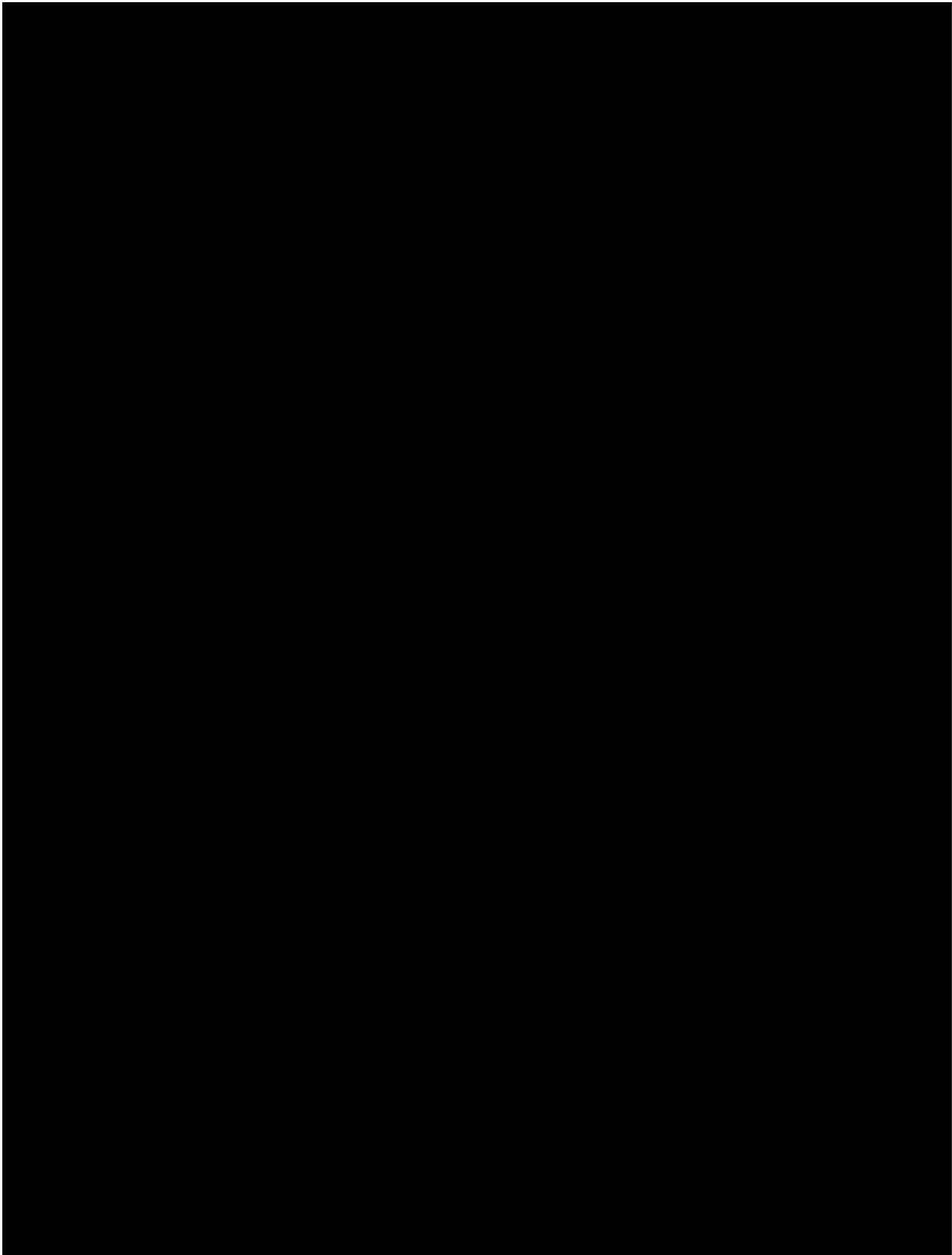


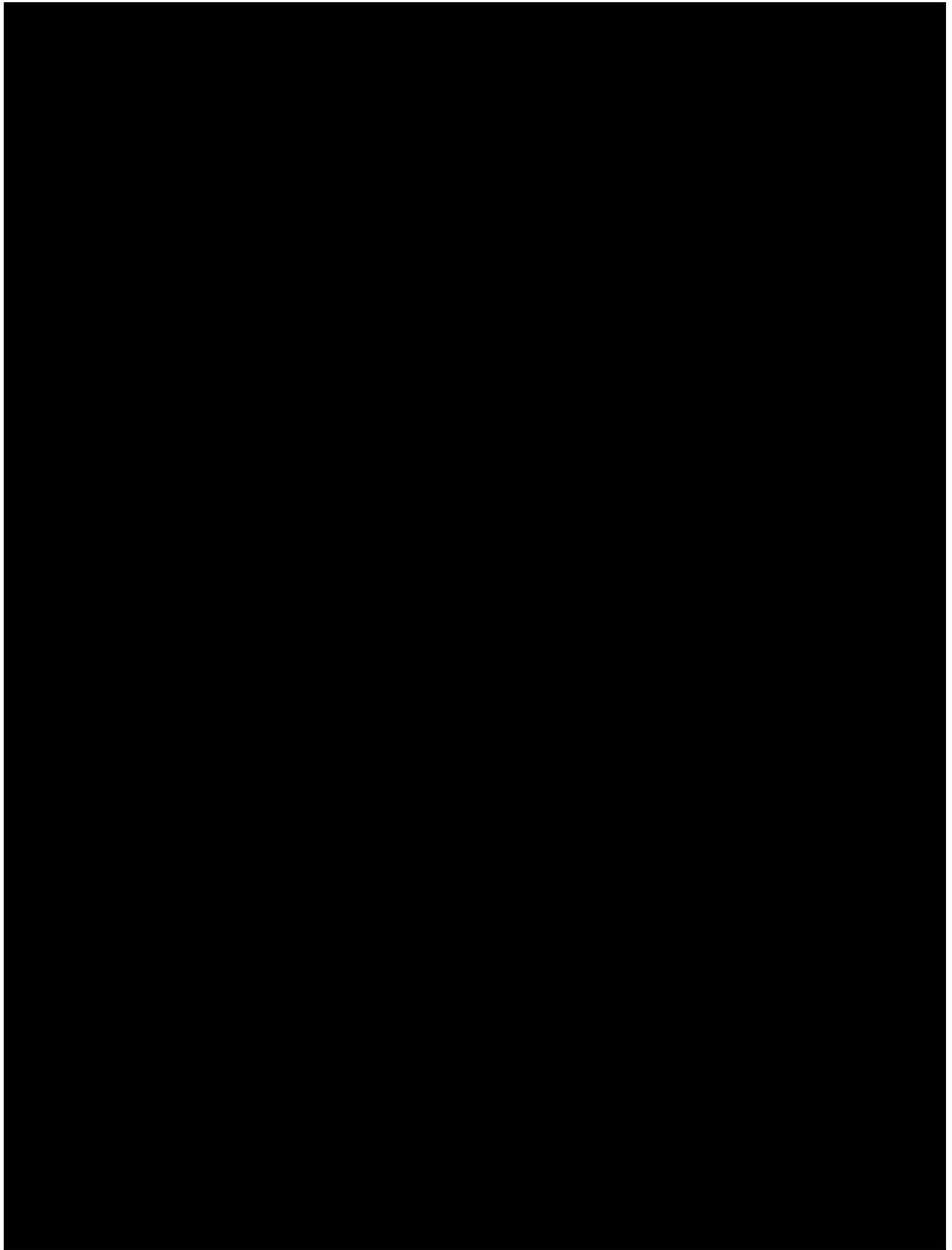


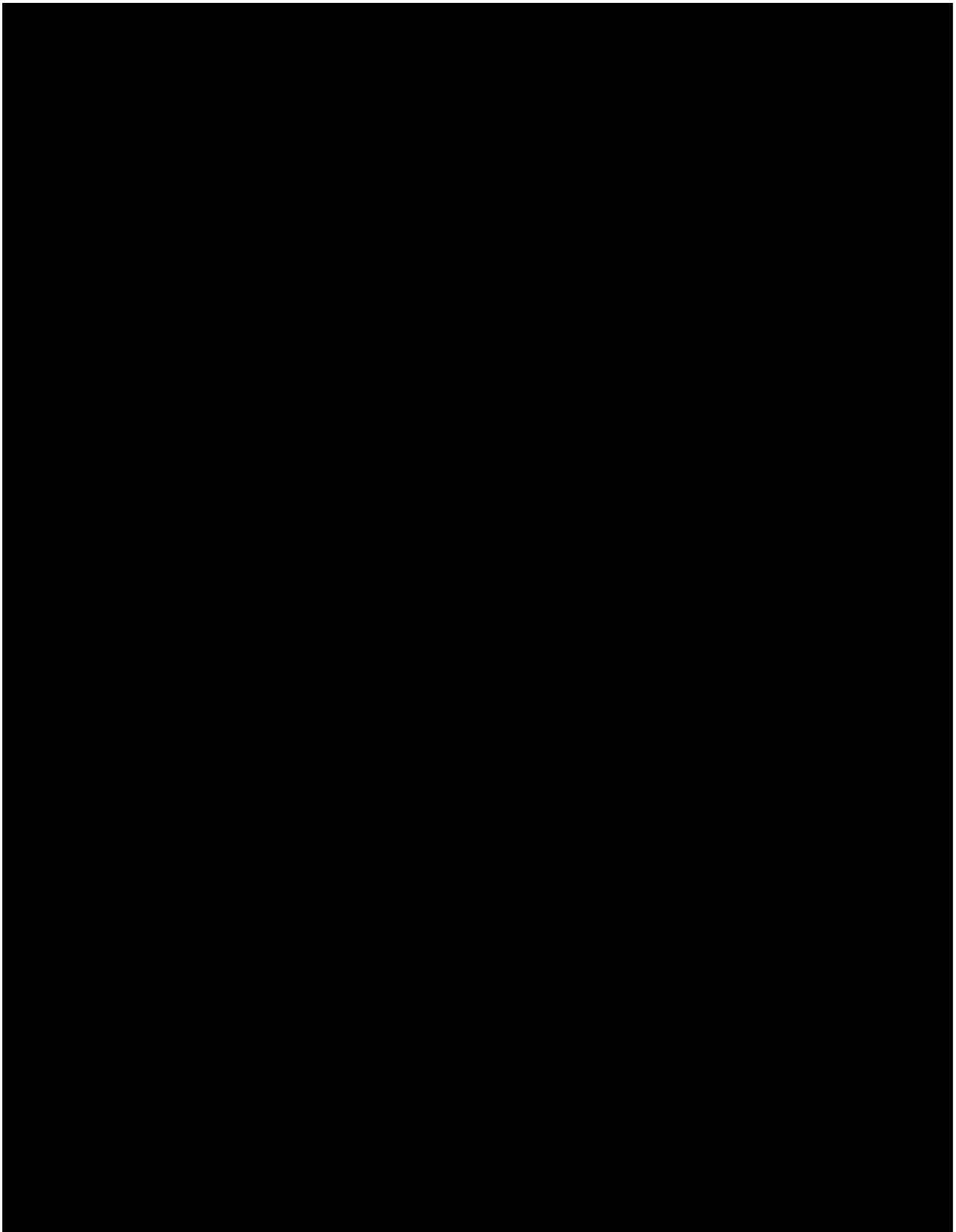


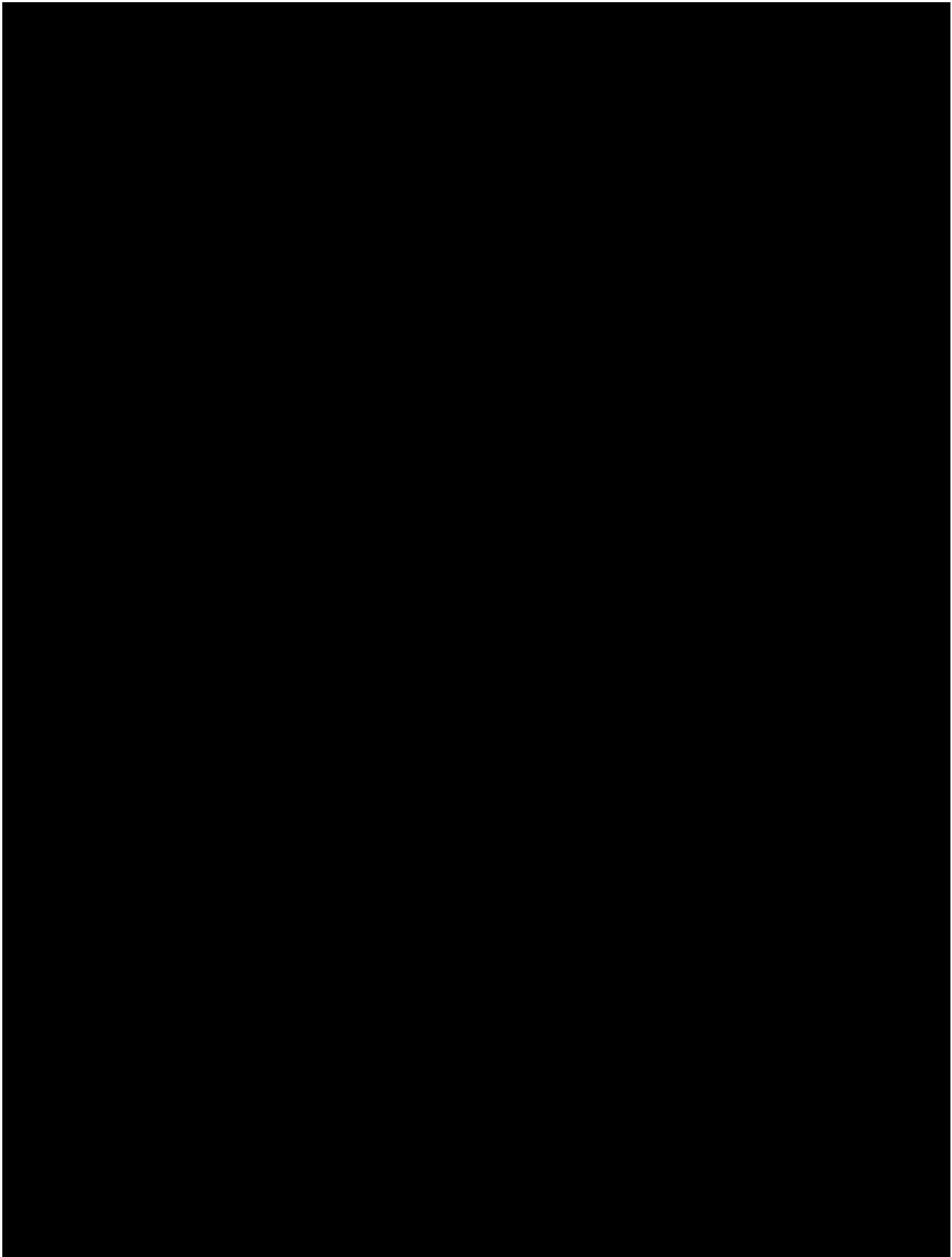


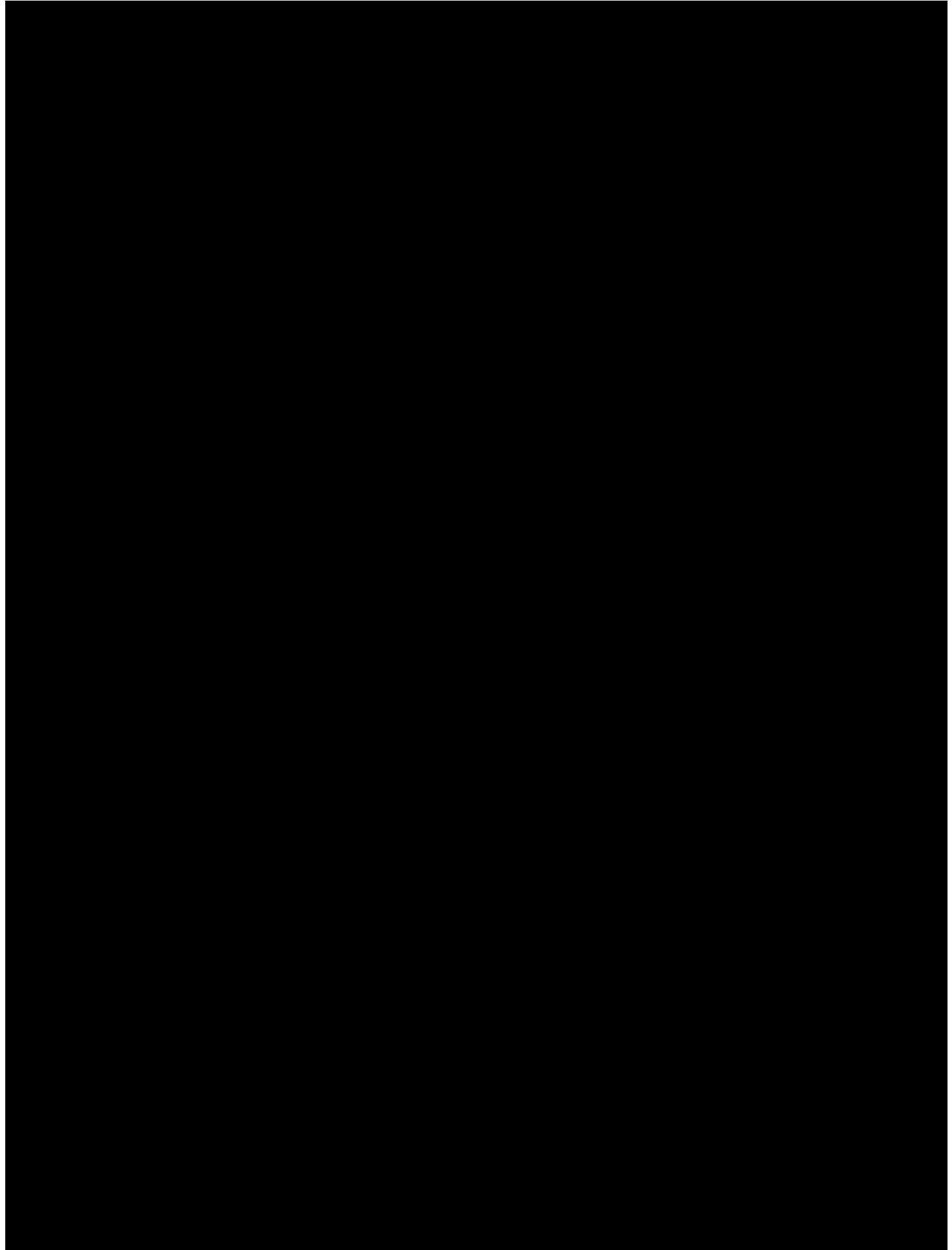


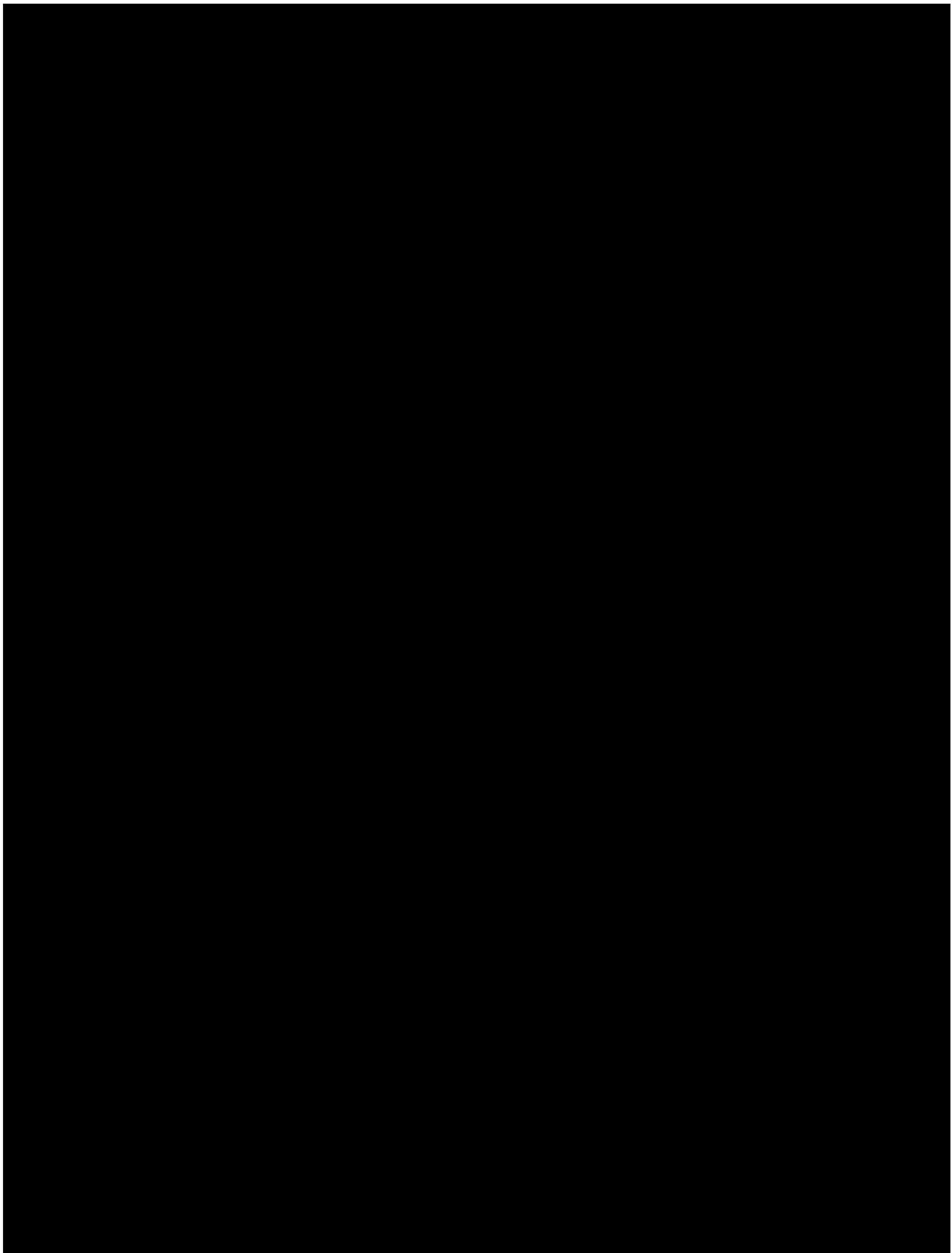


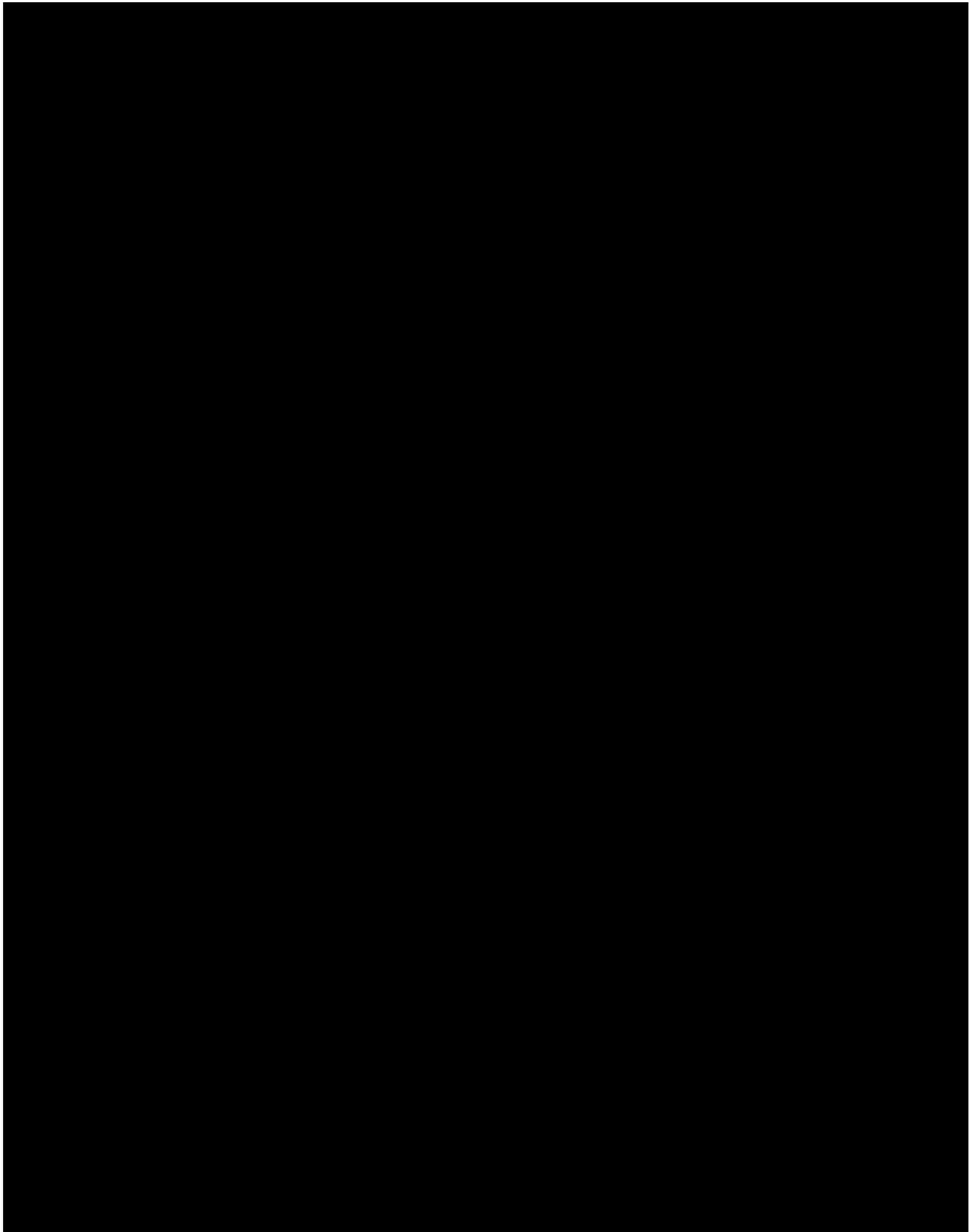


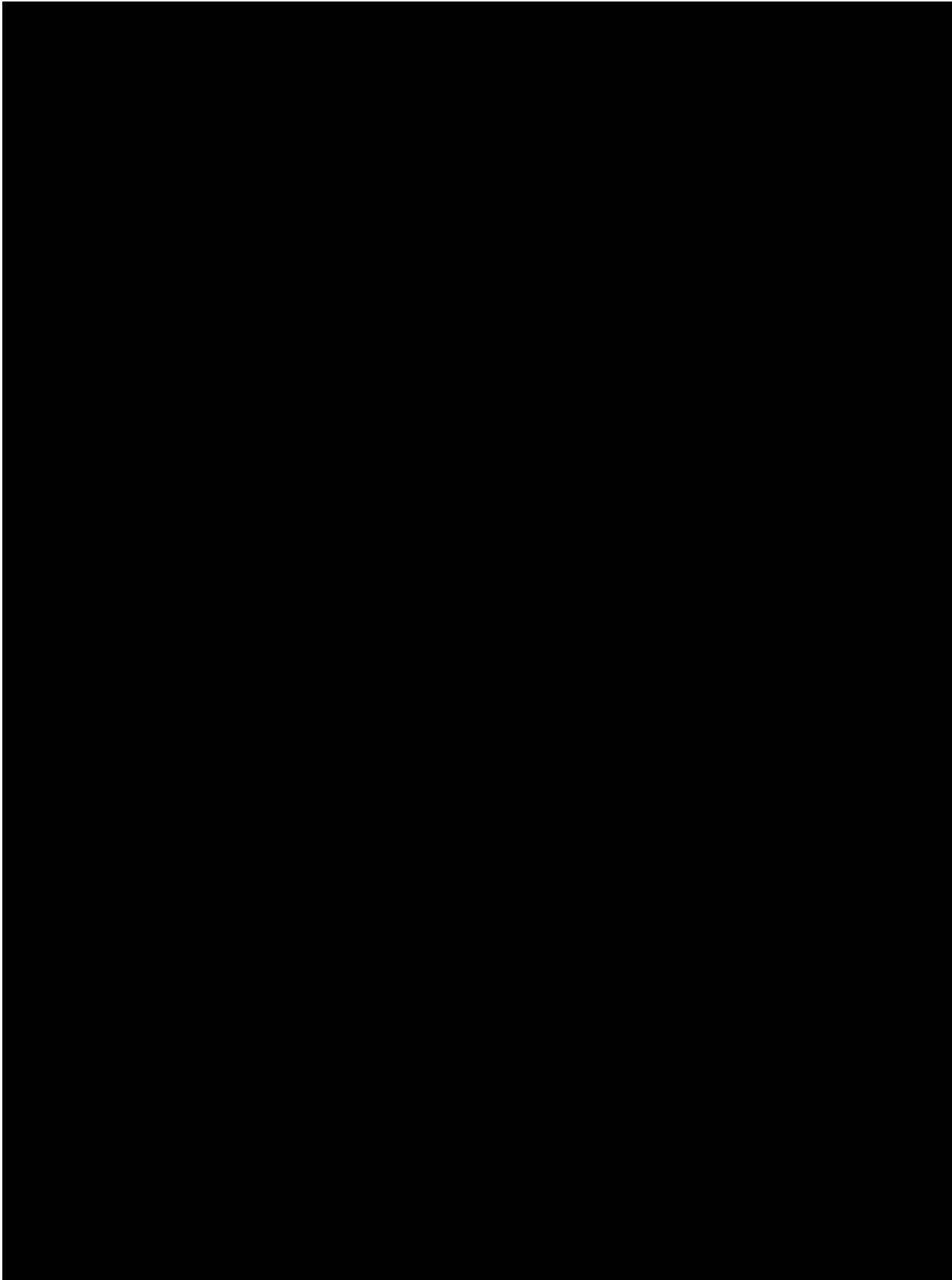


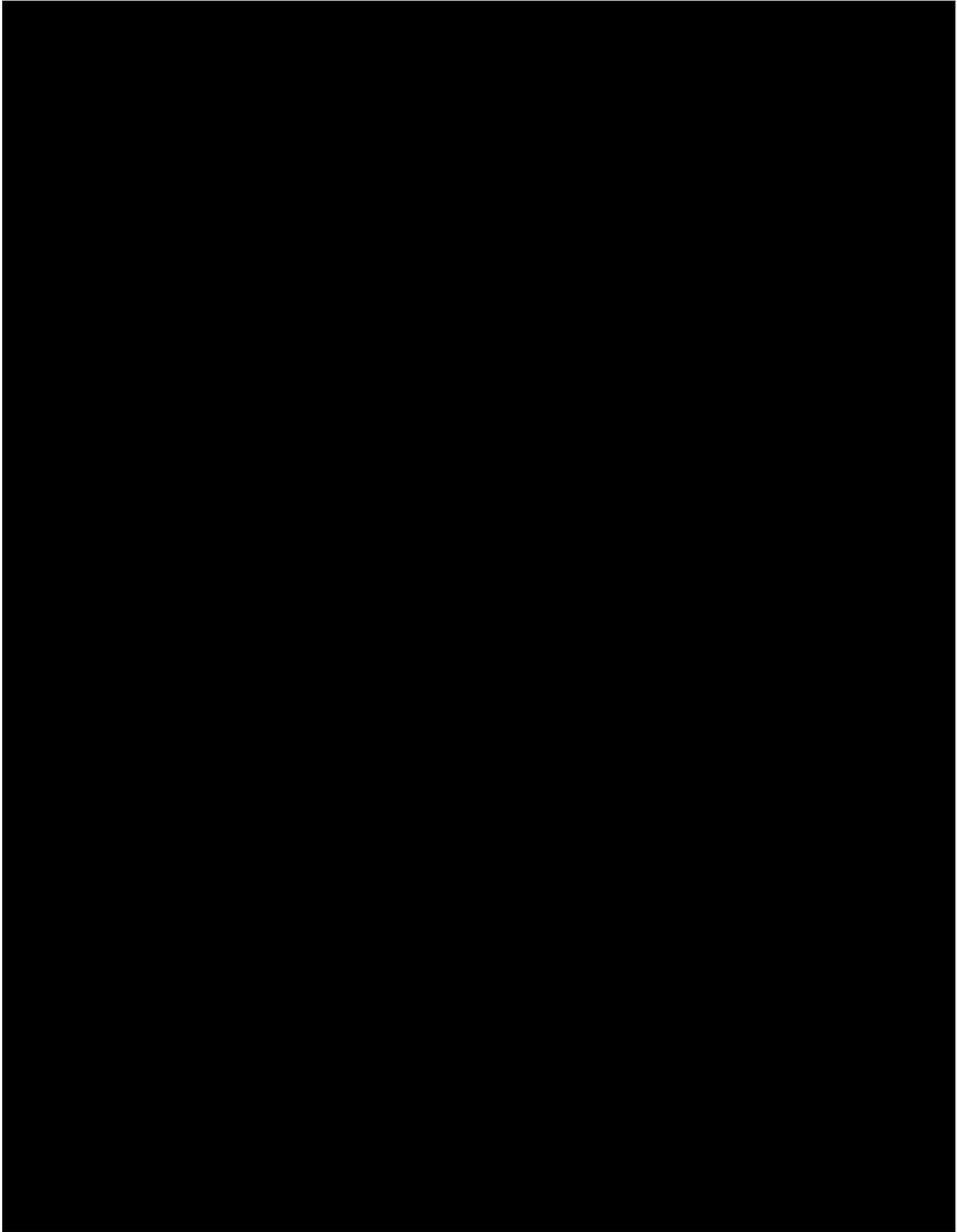


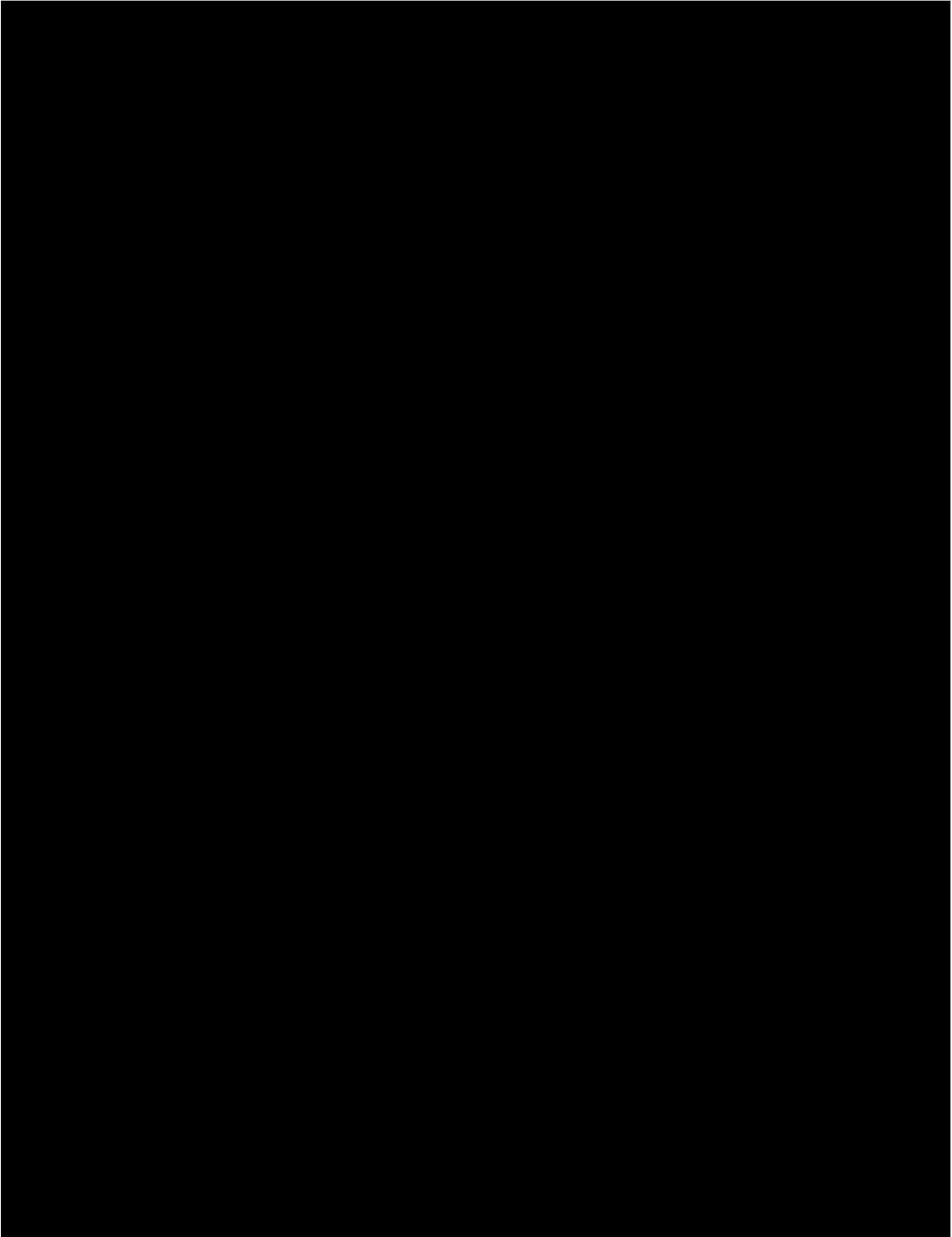


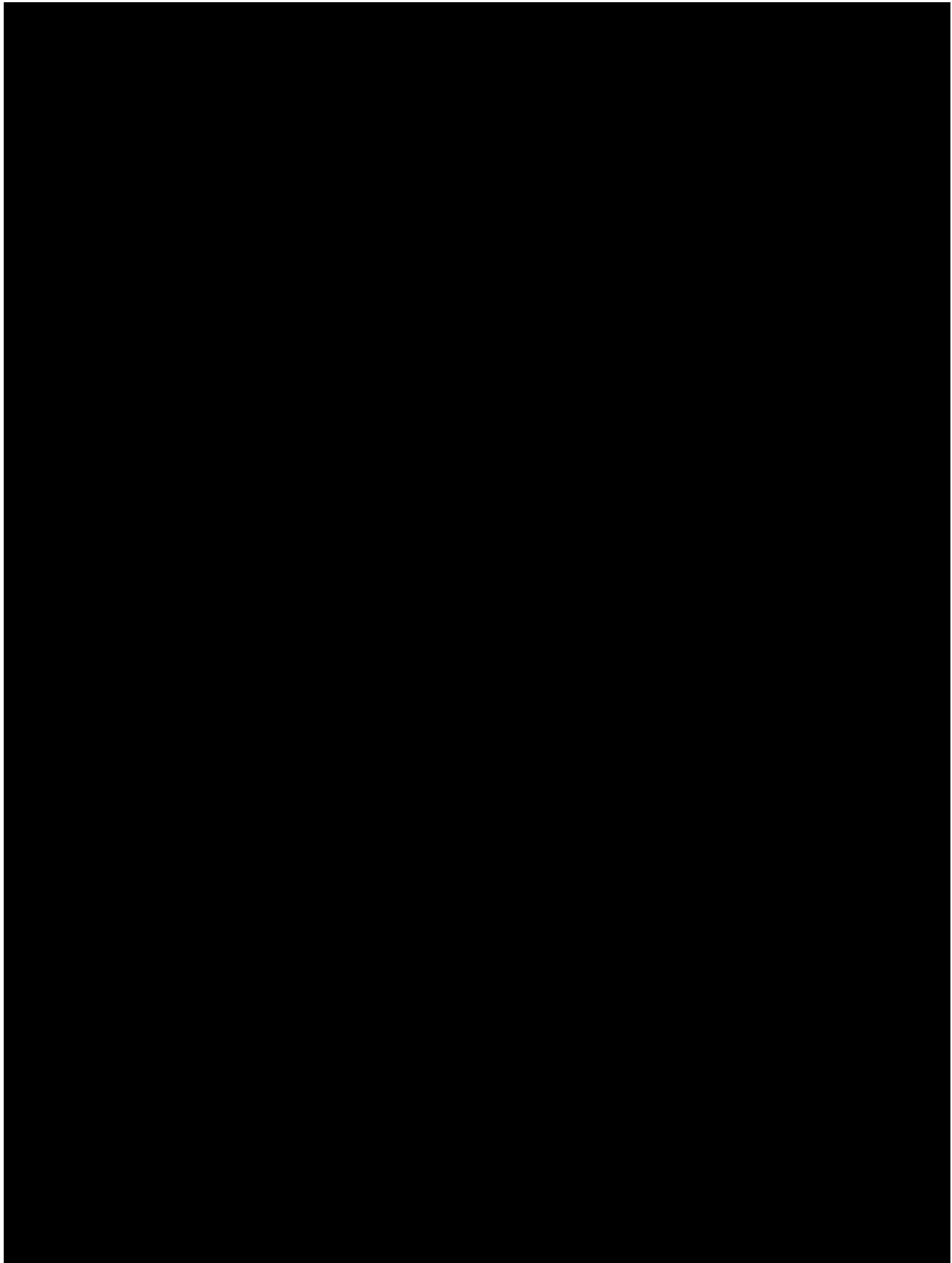


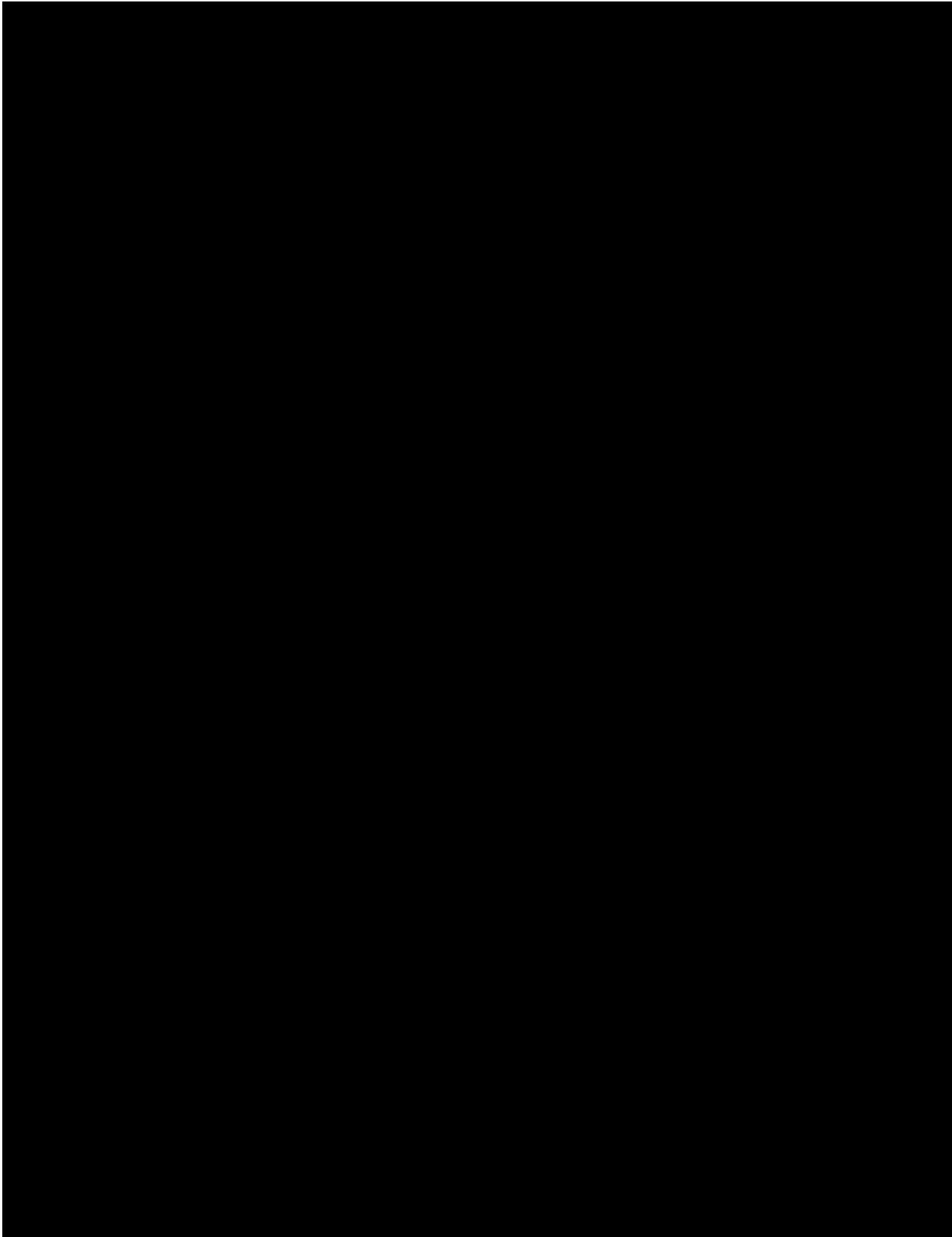














## 1.7 同種同効品一覧表

販 売 名	バベンチオ点滴静注 200 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg オブジーボ点滴静注 100 mg	キイトルーダ点滴静注 20 mg キイトルーダ点滴静注 100 mg
一 般 的 名 称	アベルマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
製 造 販 売 業 者	メルクセローノ株式会社	小野薬品工業株式会社	MSD 株式会社
承 認 年 月	—	平成 26 年 7 月	平成 28 年 9 月
再 審 査 年 月	—	—	—
再 評 価 年 月	—	—	—
規 制 区 分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品
化 学 構 造 式	450 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 本及び216個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。	440 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。	447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本及び218個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質である。
含 量	1 バイアル中にアベルマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する。	1 バイアル（2 又は 10 mL）中にニボルマブ（遺伝子組換え）20 又は 100 mg を含有する。	1 バイアル（0.8 又は 4 mL）中にペムブロリズマブ（遺伝子組換え）20 又は 100 mg を含有する。
効 能 又 は 効 果	根治切除不能なメルケル細胞癌	根治切除不能な悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	根治切除不能な悪性黒色腫

		根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫	
効能・効果に関連する使用上の注意		<p>(1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(2) 根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(3) 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</p> <p>(4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、サイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p>	本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
用法及び用量	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）	1. 根治切除不能な悪性黒色腫 化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子	通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 2 mg/kg（体

	<p>を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。</p>	<p>組換え)として、1回3 mg/kg (体重)を2週間間隔で点滴静注する。                  化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合：                  通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3 mg/kg (体重)を2週間間隔又は1回2 mg/kg (体重)を3週間間隔で点滴静注する。                  2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫                  通常、成人にはニボルマブ(遺伝子組換え)として、1回3 mg/kg (体重)を2週間間隔で点滴静注する。</p>	<p>重)を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。</p>						
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p>	<p>(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。〔「警告」、「慎重投与」、「重</p>	<p>(1) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。                  (2) 注射液の調製法及び点滴時間(「適用上の注意」の項参照)                  1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1回投与量として3mg/kg又は2mg/kgとなるように、非小細胞肺癌、腎細胞癌及び古典的ホジキンリンパ腫では1回投与量として3mg/kgとなるように必要量を抜き取る。</p>	<p>(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) 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。〔「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕</p> <table border="1" data-bbox="1423 1198 1890 1425"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>程度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>間質性肺疾患</td> <td>Grade 2の場合</td> <td>Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。                              なお、4週間を超えてGrade 1</td> </tr> </tbody> </table>	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、本剤を休薬する。 なお、4週間を超えてGrade 1
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、本剤を休薬する。 なお、4週間を超えてGrade 1							

副作用	要な基本的注意、「副作用」の項参照]	
	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。

大腸炎／下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4 の場合	本剤を中止する。
	肝機能障害	AST (GOT) 若しくは ALT (GPT) 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  • AST (GOT) 若しくは ALT (GPT) が基準値上限

2) 本剤は、1 時間以上かけて点滴静注すること。
(3) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター (0.2 又は 0.22 µm) を使用すること。
(4) 他の抗悪性腫瘍剤 (サイトカイン製剤を含む) との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を 4 週間として再開する。 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
本剤を中止する。
本剤を中止する。

1.7 同種同効品一覧表

	infusion reaction	Grade 1 の場合	投与速度を半分に減速する。				の5倍以上、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍以上に増加した場合	
		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。				<ul style="list-style-type: none"> <li>肝転移がある患者では、AST (GOT) 又は ALT (GPT) が治療開始時に Grade 2 で、かつベースラインから 50%以上の増加が1週間以上持続する場合</li> </ul>	
		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。			腎機能障害		Grade 2 の場合
		Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。				Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
		* : Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 に準じる。					内分泌障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2 以上の下垂体炎</li> <li>症候性の内分泌障害 (甲状腺機能低下症を除く)</li> <li>Grade 3 以上の甲状腺機</li> </ul>

			<table border="1"> <tr> <td></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>能障害</li> <li>Grade 3 以上の高血糖</li> <li>1 型糖尿病</li> </ul> </td> <td>る。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Infusion reaction</td> <td>Grade 2 の場合</td> <td>本剤の投与を直ちに中止する。1 時間以内に回復する場合には、投与速度を 50% 減速して再開する。</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 以上の場合、又は再発性の Grade 2 の場合</td> <td>本剤を直ちに中止し、再投与しない。</td> </tr> <tr> <td>上記以外の副作用</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 4 の副作用</li> <li>副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で 10mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合</li> <li>本剤の最終投与後 12 週間以内に、副作用が Grade 1 以下まで回復しない場合</li> </ul> </td> <td>本剤を中止する。</td> </tr> </table>		<ul style="list-style-type: none"> <li>能障害</li> <li>Grade 3 以上の高血糖</li> <li>1 型糖尿病</li> </ul>	る。	Infusion reaction	Grade 2 の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1 時間以内に回復する場合には、投与速度を 50% 減速して再開する。	Grade 3 以上の場合、又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。	上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 4 の副作用</li> <li>副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で 10mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合</li> <li>本剤の最終投与後 12 週間以内に、副作用が Grade 1 以下まで回復しない場合</li> </ul>	本剤を中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>能障害</li> <li>Grade 3 以上の高血糖</li> <li>1 型糖尿病</li> </ul>	る。												
Infusion reaction	Grade 2 の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1 時間以内に回復する場合には、投与速度を 50% 減速して再開する。												
	Grade 3 以上の場合、又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。												
上記以外の副作用	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 4 の副作用</li> <li>副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で 10mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合</li> <li>本剤の最終投与後 12 週間以内に、副作用が Grade 1 以下まで回復しない場合</li> </ul>	本剤を中止する。												
			Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 に準じる											
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	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	(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											

	<p>医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p>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。 〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕</p>	<p>医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p>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、疲労等）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。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p>(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。 〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕</p>
<p>禁忌</p>	<p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p>
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するお</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するお</p>

	<p>それがある]</p> <p>(2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）〕</p>	<p>(2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある。（「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕</p>	<p>それがある。]</p> <p>(2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。（「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）〕</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「副作用」の項参照）</p> <p>(2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕</p> <p>(2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、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、必</p>

	<p>じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「副作用」の項参照)</p> <p>(3) 肝不全、AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GPT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」の項参照)</p> <p>(4) 甲状腺機能障害、副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定) を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて ACTH、血中コルチゾール等の臨床検査、画像検査の実施も考慮すること。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」の項参照)</p> <p>(5) 急性腎障害、尿細管間質性腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。「副作用」の項参照)</p> <p>(6) アナフィラキシー反応、発熱、</p>	<p>査を実施すること。「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)</p> <p>(3) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定) を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。「重大な副作用」の項参照)</p> <p>(4) Infusion reaction として、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2 回目以降の本剤投与時に Infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。「重大な副作用」の項参照)</p>	<p>要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照]</p> <p>(3) 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定) を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照]</p> <p>(4) AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照]</p> <p>(5) ぶどう膜炎 (虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む) 等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者</p>
--	---	---	---

	<p>悪寒、呼吸困難等を含む infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に infusion reaction があらわれることもあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」の項参照）</p>		<p>を指導すること。〔「副作用」の項参照〕</p> <p>(6) Infusion reaction があらわれることがある。Infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕</p>						
		<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="928 915 1396 1247"> <thead> <tr> <th data-bbox="928 915 1087 987">薬剤名等</th> <th data-bbox="1087 915 1241 987">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1241 915 1396 987">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="928 987 1087 1247">生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン</td> <td data-bbox="1087 987 1241 1247">接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。</td> <td data-bbox="1241 987 1396 1247">本剤の T 細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤の T 細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤の T 細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。							
	<p>3. 副作用 〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉 国際共同第 II 相試験（EMR100070-003 試験）において、本剤が投与され</p>	<p>4. 副作用 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 国内第 II 相試験（ONO-4538-02 及び 08 試験）の安全性評価対象 59 例</p>	<p>3. 副作用 〈根治切除不能な悪性黒色腫〉 1) 国内臨床試験</p>						

	<p>た 117 例（日本人 3 例を含む）中 85 例（72.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労 29 例（24.8%）、infusion reaction 17 例（14.5%）、下痢 11 例（9.4%）、悪心 10 例（8.5%）、発疹 8 例（6.8%）、無力症及びそう痒症各 7 例（6.0%）、斑状丘疹状皮疹及び食欲減退各 6 例（5.1%）であった。（承認時）</p>	<p>中、48 例（81.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）はそう痒症 16 例（27.1%）、白斑 11 例（18.6%）、甲状腺機能低下症 11 例（18.6%）、遊離トリヨードチロニン減少 8 例（13.6%）、白血球数減少 8 例（13.6%）、血中 TSH 増加 7 例（11.9%）、遊離サイロキシン減少 6 例（10.2%）、CRP 増加 6 例（10.2%）、疲労 6 例（10.2%）及び倦怠感 6 例（10.2%）であった。（承認時）</p> <p>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</p> <p>国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05 及び 06 試験）の安全性評価対象 111 例中、88 例（79.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は発熱 16 例（14.4%）、倦怠感 16 例（14.4%）、食欲減退 16 例（14.4%）及び発疹 16 例（14.4%）であった。（承認時）</p> <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）の安全性評価対象 406 例（日本人 37 例含む）中、319 例（78.6%）に副作用（臨床検査</p>	<p>国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041 試験）で、本剤 2 mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 42 例中 34 例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症 6 例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹 6 例（14.3%）及び倦怠感 5 例（11.9%）であった。（承認時）</p> <p>2) 海外臨床試験</p> <p>海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002 試験）で、本剤 2 mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 178 例中 121 例（68.0%）、及び本剤 10 mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 179 例中 133 例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤 2 mg/kg の 3 週間間隔投与で疲労 40 例（22.5%）、そう痒症 37 例（20.8%）及び発疹 21 例（11.8%）、本剤 10 mg/kg の 3 週間間隔投与で疲労 52 例（29.1%）、そう痒症 42 例（23.5%）、下痢 19 例（10.6%）及び発疹 18 例（10.1%）であった。</p> <p>海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）で、本剤 10mg/kg を 2 週間間隔で投与された安全性解析対象例 278 例中 221 例</p>
--	--	---	--

	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（0.9%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）</p>	<p>値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は疲労 134 例（33.0%）、悪心 57 例（14.0%）、そう痒症 57 例（14.0%）、下痢 50 例（12.3%）、食欲減退 48 例（11.8%）及び発疹 41 例（10.1%）であった。（承認時）</p> <p>〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉</p> <p>国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15 試験）の安全性評価対象 17 例中、17 例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）は発熱 7 例（41.2%）、そう痒症 5 例（29.4%）、発疹 4 例（23.5%）、甲状腺機能低下症 3 例（17.6 %）、疲労 2 例（11.8 %）、倦怠感 2 例（11.8%）及び筋肉痛 2 例（11.8%）であった。（承認時）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患</p> <p>肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（5.1%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺</p>	<p>（79.5%）、及び本剤 10mg/kg を 3 週間間隔で投与された安全性解析対象例 277 例中 202 例（72.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤 10 mg/kg の 2 週間間隔投与で疲労 58 例（20.9%）、下痢 47 例（16.9%）、発疹 41 例（14.7%）、そう痒症 40 例（14.4%）、無力症 32 例（11.5%）及び悪心 28 例（10.1%）、本剤 10 mg/kg の 3 週間間隔投与で疲労 53 例（19.1%）、下痢 40 例（14.4%）、そう痒症 39 例（14.1%）、発疹 37 例（13.4%）、関節痛 32 例（11.6%）、悪心 31 例（11.2%）、無力症 31 例（11.2%）及び尋常性白斑 31 例（11.2%）であった。（承認時）</p> <p>(2) 重大な副作用</p> <p>1) 間質性肺疾患</p> <p>間質性肺疾患（1.2%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</p>
--	---	---	---

	<p>2) 肝不全、肝機能障害、肝炎：肝不全（頻度不明）、AST（GOT）、ALT（GPT）、<math>\gamma</math>-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（8.5%）、肝炎（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>3) 大腸炎、重度の下痢：大腸炎（頻度不明）、重度の下痢（頻度不明）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>4) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症（3.4%）、甲状腺機能亢進症（1.7%）甲状腺炎（頻度不明）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項</p>	<p>疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 重症筋無力症（頻度不明*）、心筋炎（頻度不明*）、筋炎（0.2%）、横紋筋融解症（頻度不明*）があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK（CPK）上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。</p> <p>3) 大腸炎、重度の下痢 大腸炎（1.5%）、重度の下痢（1.0%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 1型糖尿病</p>	<p>2) 大腸炎、重度の下痢 大腸炎（2.0%）、重度の下痢（1.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%）、多形紅斑（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 類天疱瘡 類天疱瘡（0.1%）があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談し、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 神経障害 末梢性ニューロパチー（0.3%）、ギラン・バレー症候群（0.1%）等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>
--	--	--	--

	<p>参照)</p> <p>5) 副腎機能障害：副腎機能不全（頻度不明）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>6) 1型糖尿病：1型糖尿病（0.9%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止してインスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 心筋炎：心筋炎（頻度不明）があらわれることがあるので、胸痛、CK（CPK）上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>8) 神経障害：末梢性ニューロパチー（0.9%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等の神経障害があらわれることがあるので、観</p>	<p>1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（頻度不明※）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 免疫性血小板減少性紫斑病 免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明※）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 肝機能障害、肝炎 AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、<math>\gamma</math>-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（1.3%）、肝炎（0.2%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（7.6%）、甲状腺機能亢進症（1.7%）、甲状腺炎（1.0%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切</p>	<p>6) 肝機能障害、肝炎 AST（GOT）、ALT（GPT）、<math>\gamma</math>-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（7.1%）、肝炎（1.2%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>7) 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（7.7%）、甲状腺機能亢進症（3.6%）、甲状腺炎（0.5%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>8) 下垂体機能障害 下垂体炎（0.5%）、下垂体機能低下症（0.3%）等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>9) 副腎機能障害</p>
--	--	---	--

	<p>察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 腎障害：急性腎障害（頻度不明）、尿細管間質性腎炎（0.9%）等の腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>10) 筋炎、横紋筋融解症：筋炎（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11) infusion reaction：アナフィラキシー反応、発熱、悪寒、呼吸困難等を含む infusion reaction（20.5%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）</p>	<p>な処置を行うこと。</p> <p>8) 神経障害 末梢性ニューロパチー（1.7%）、多発ニューロパチー（0.2%）、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄（いずれも頻度不明※）等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 腎障害 腎不全（0.7%）、尿細管間質性腎炎（0.3%）等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 副腎障害 副腎機能不全（1.3%）等の副腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 脳炎 脳炎（頻度不明※）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p>	<p>副腎機能不全（0.3%）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。 〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>10) 1型糖尿病 1型糖尿病（0.1%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>11) 腎障害 腎不全（0.3%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>12) 睥炎 睥炎（0.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異</p>
--	---	--	--

		<p>12) 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (いずれも頻度不明*)、多形紅斑 (0.3%) 等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 静脈血栓塞栓症 深部静脈血栓症 (0.2%) 等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>14) Infusion reaction 発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含む Infusion reaction (4.4%) があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、重度の Infusion reaction があらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p>	<p>常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 筋炎、横紋筋融解症 筋炎 (0.1%)、横紋筋融解症 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋力低下、筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>14) 重症筋無力症 重症筋無力症 (頻度不明) があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等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。また、重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。</p> <p>15) 脳炎、髄膜炎 脳炎 (0.1%)、髄膜炎 (0.1%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>16) Infusion reaction Infusion reaction (1.9%) があらわ</p>
--	--	--	--

	(2) その他の副作用 以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。					(2) その他の副作用 以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。				れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕  (2) その他の副作用 以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。		
	頻度種類	5%以上	1~5%未満	1%未満		頻度不明		5%以上	1~5%未満		1%未満	頻度不明※
	血液及びリンパ系障害		リンパ球減少、血小板減少	貧血、好酸球増加			血液及びリンパ系障害	貧血	リンパ球減少症、白血球減少症、好中球減少症、好酸球増加症、血小板減少症、ヘモグロビン減少		リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加	単球数減少、好酸球数減少
	心臓障害		動悸				心臓障害				徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、心電図QT延長	不整脈、心肥大、心不全、急性心不全
	眼障害			眼刺激、眼痛、眼そう痒症、流涙増加、霧視			耳及び迷路障害				回転性めまい、耳不快感	
	胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内乾燥	腹痛、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、腸炎、イレウス、過敏性腸症候群、口内炎、		下腹部痛	内分泌障害				下垂体機能低	リパーゼ
	全身障害	疲労、無力症	悪寒、発熱、インフルエンザ	末梢性浮腫、歩行障		末梢腫脹	一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、悪寒、末梢性浮腫、倦怠感、インフルエンザ様		粘膜の炎症	
						10%以上	1~10%未満	1%未満				
	血液及びリンパ系障害		貧血	血小板減少症								
	耳及び迷路障害			回転性めまい								
	眼障害			ぶどう膜炎、眼乾燥、霧視、結膜炎、虹彩炎、虹彩毛様体炎								
	胃腸障害	下痢	悪心、嘔吐、口内乾燥、腹痛、便秘、上腹部痛	腹部膨満								
	一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、悪寒、末梢性浮腫、倦怠感、インフルエンザ様	粘膜の炎症								

		ザ様疾患	害		害			下症、下垂体炎、血中コルチコロビン減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	増加、アミラーゼ増加			疾患			
	肝胆道系障害	血中 Al-P 増加	胆管炎								臨床検査	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、Al-P 増加、体重減少、血中ビリルビン増加	血中クレアチニン増加、LDH 増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、リンパ球数減少、好中球数減少		
	感染症		口腔カンジダ症、毛包炎、帯状疱疹、インフルエンザ												
	代謝及び栄養障害	食欲減退	低ナトリウム血症、低リン酸血症、体重減少、リパーゼ増加	高カリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、血中コレステロール増加、アミラーゼ増加				ぶどう膜炎、視力低下、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視			代謝及び栄養障害	食欲減退、低カルシウム血症	脱水、高血糖、高トリグリセリド血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症		
	筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、血中 CK (CPK) 増加	背部痛、筋痙縮、軟骨石灰化症、単径部痛、滑液囊腫、滑膜炎、四肢痛、筋骨格痛				胃痛、下痢、悪心、嘔吐、便秘	腹痛、腹部膨満、口内乾燥、口内炎	腹部不快感、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、膵炎、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、消化不良、放屁、口腔障	胃腸障害	十二指腸潰瘍	筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮	筋骨格硬直、関節炎、関節硬直、筋骨格痛
											精神・神経系障害	頭痛、味覚異常、浮動性めまい	記憶障害、錯感覚、不眠症		
											呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽、呼吸困難	口腔咽頭痛、喘鳴		
											皮膚及び皮下組織	そう痒症、発疹	尋常性白斑、斑状丘疹状皮膚	寝汗、皮膚炎、ざ瘡様皮膚	

				頸部痛、血中クレアチニン増加				害、歯肉出血			障害		疹、皮膚乾燥、紅斑、皮膚色素減少、湿疹、脱毛症、そう痒性皮膚疹	炎、毛髪変色、多汗症、丘疹、光線過敏性反応、皮膚病変、蕁麻疹
	精神・神経障害		頭痛、浮動性めまい、味覚異常	感覚鈍麻、錯感覚、微細運動機能障害、パーキンソン病、会話障害、振戦、リビドー減退				全身障害 疲労、発熱	倦怠感、無力症、悪寒、疼痛、胸痛、末梢性浮腫、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	口渇、浮腫、顔面浮腫、注射部位反応、末梢腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下				
	腎及び尿路障害			自己免疫性腎炎				免疫系障害		リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体成分C3増加、補体成分C4増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、アナフィラキシー反応	リウマチ因子陽性、インターロキン濃度増加			
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	咳嗽										
	皮膚及び皮下組織障害	発疹、そう痒症、斑状丘疹状皮膚疹	皮膚乾燥	多汗症、寝汗、紅斑、湿疹、斑状出血、脱毛症、皮膚炎、毛孔性角化症、皮膚病変	そう痒性皮膚疹、紅斑性皮膚疹、斑状皮膚疹、丘疹性皮膚疹、全身									
								感染症	肺感染、鼻咽頭炎	癰、気管支炎、上気道感染、蜂巣炎、爪感				

頻度は、国内第 I 相試験 (KEYNOTE-041 試験)、海外第 II 相試験 (KEYNOTE-002 試験) 及び海外第 III 相試験 (KEYNOTE-006 試験) で本剤 2 mg/kg を 3 週間間隔又は 10 mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した患者で発現した副作用の併合解析結果に基づく。その他の試験及び海外製造販売後で報告された事象は頻度不明とした。

				性皮 疹				染、外 耳炎、 中耳 炎、歯 周炎、 歯肉炎	
	血管 障害			潮紅、 低血 圧、高 血圧					
	その 他			挫傷、 腫瘍随 伴症候 群、腫 瘍疼痛					
副作用の頻度は、国際共同第 II 相試験 (EMR100070-003 試験) に基づく。この臨床試 験以外から報告された副作用については頻度不明 とした。					代謝 及び 栄養 障害	食欲 減退	低カリ ウム血 症、高 尿酸血 症、高 血糖、 低ナト リウム 血症	糖尿 病、脱 水、高 カリウ ム血 症、高 カルシ ウム血 症、低 カルシ ウム血 症、高 ナトリ ウム血 症、低 マグネ シウム 血症、 低リン 酸血 症、低 アルブ ミン血 症、高 コレス テロー ル血 症、高 トリグ リセリ ド血 症、脂 質異常 症、血 中クロ ール減 少、血 中リン 増加	高マ グネ シウ ム血 症、 代謝 性ア シド ーシ ス、 総蛋 白減 少

		筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	四肢痛、背部痛、関節炎、筋肉痛、筋骨格痛、筋痙縮、関節腫脹	筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛	関節硬直	
		精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、錯感覚、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退		
		腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加		頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常		
		呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難、咳嗽	発声障害、低酸素症	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー		

				一性鼻 炎、喘 鳴、鼻 漏、鼻 閉、喀 血、サ ーファ クタン トプロ テイン 増加	
	皮膚 及び 皮下 組織 障害	そう 痒 症、 発疹	脱毛 症、白 斑、湿 疹、皮 膚炎、 皮膚乾 燥、皮 膚病 変、皮 膚色素 減少、 紅斑、 ざ瘡様 皮膚 炎、丘 疹性皮 疹	蕁麻 疹、中 毒性皮 疹、乾 癬、紫 斑、多 汗症、 寝汗、 苔癬様 角化 症、爪 の障 害、手 足症候 群、皮 膚色素 過剰、 毛髪変 色	尋常 性白 斑、 酒さ
	血管 障害		高血 圧、低 血圧	潮紅、 ほてり	血管 炎
	その 他		血中 CK (CPK) 増加、 CRP 増 加、体 重減 少、体 重増加	硬膜下 血腫、 真珠 腫、気 管出 血、乳 頭痛、 細胞マ ーカー 増加、 血中 CK	組織 球性 壊死 性リ ンパ 節炎

			(CPK) 減少、 血中 LDH 増 加		
		<p>※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-02、05、06、08 及び 15 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-4538-03/CA209025 試験) の結 果から集計し、それ以外の臨床試 験、自発報告、海外での報告は頻度 不明とした。</p>			
	<p>4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下して いるので、患者の状態を十分に観 察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下して いるので、患者の状態を十分に観 察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下して いるので、患者の状態を十分に観 察しながら慎重に投与すること。</p>		
	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安 全性は確立していないので、妊 婦又は妊娠している可能性のあ る女性には、本剤を投与しない ことを原則とするが、やむを得 ず投与する場合には治療上の有 益性が危険性を上回ると判断さ れる場合のみ投与すること。 また、妊娠する可能性のある女 性には、本剤投与中及び最終投 与後一定期間は、適切な避妊法 を用いるように指導すること。 [本剤を用いた生殖発生毒性試 験は実施されていない。ヒト IgG1 は胎盤を通過することが知</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安 全性は確立していないので、妊 婦又は妊娠している可能性のあ る婦人には投与しないことを原 則とするが、やむを得ず投与す る場合には治療上の有益性が危 険性を上回ると判断される場合 にのみ投与すること。また、妊 娠する可能性のある婦人には、 適切な避妊法を用いるよう指導 すること。[妊娠サルを用いた出 生前及び出生後の発生に関する 試験において、10 mg/kg の週 2 回投与 (AUC 比較で臨床曝露量 の約 8~23 倍に相当する) によ</p>	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性の ある婦人には投与しないこと。 また、妊娠する可能性のある婦 人には、本剤の投与中及び本剤 投与後一定期間、適切な避妊法 を用いるよう指導すること。[本 剤を用いた生殖発生毒性試験は 実施されていない。妊娠マウス に抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗 体を投与すると、流産率が増加 することが報告されていること から、妊娠中の婦人に対する本 剤の投与は、胎児に対して有害 な影響を及ぼす可能性がある。 また、ヒト IgG は母体から胎児</p>		

	<p>られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。]</p> <p>(2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG1 はヒト乳汁中に排出されることが知られている。]</p>	<p>り妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。]</p> <p>(2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。]</p>	<p>へ移行することが知られている。]</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。]</p>
	<p>6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p>
			<p>7. 過量投与 本剤の過量投与に関する情報は無い。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。</p>
	<p>7. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 目視による確認を行い、外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。</p>	<p>8. 適用上の注意 (1) 調製時 1) バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。 2) 本剤は日局生理食塩液若しくは</p>	<p>8. 適用上の注意 1. 調製前 • 凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。 • バイアルを常温に戻し、希釈前に</p>

	<p>2) 希釈液として日局生理食塩液を使用すること。</p> <p>3) 本剤の必要量を注射筒で抜き取り、通常 250 mL の日局生理食塩液に添加して希釈すること。</p> <p>4) 泡立たないように、静かに転倒混和し、激しく攪拌しないこと。</p> <p>5) 本剤は保存剤を含まないため、希釈後、速やかに使用すること。希釈後すぐに使用せず保存する場合には、25°C 以下で 4 時間又は 2~8°C で 24 時間以内に投与を完了すること。希釈液を冷蔵保存した場合には、投与前に室温に戻すこと。また、バイアル中及び希釈後の残液は廃棄すること。</p> <p>6) 希釈液は凍結させないこと。</p> <p>(2) 投与時</p> <p>1) 本剤は点滴静注により投与し、急速静注により投与しないこと。</p> <p>2) 他剤との混注はしないこと。</p> <p>3) 本剤は、0.2 µm のインラインフィルターを通して投与すること。</p>	<p>5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は 60mL 以上を目安とする。</p> <p>3) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。</p> <p>4) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。</p> <p>5) 希釈後の最終濃度 0.35mg/mL 未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。</p> <p>6) 他剤との混注はしないこと。</p> <p>(2) 投与経路 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。</p> <p>(3) 投与时 本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。</p>	<p>保存する場合には、遮光で、25°C 以下で 24 時間以内に使用すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。</li> </ul> <p>2. 調製時</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>必要量 (20mg バイアルの場合は 0.8mL 以内、100mg バイアルの場合は 4mL 以内) をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 1~10mg/mL とする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液は廃棄すること。</li> <li>希釈液は凍結させないこと。</li> <li>本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25°C 以下で 6 時間以内又は 2~8°C で合計 24 時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。</li> </ul> <p>3. 投与时</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤は、インラインフィルター (0.2~5 µm) を使用して、30 分間かけて静脈内投与する。本剤の急速静注は行わないこと。〔「用法・用量」の項参照〕</li> </ul>
--	---	--	---

			<ul style="list-style-type: none"> <li>同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。</li> </ul>
	<p>8. その他の注意</p> <p>国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。</p> <p>(2) サルに本剤 50 mg/kg を週 1 回、4 週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。</p> <p>(3) 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>海外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。</p>
添付文書 作成年月	—	2016年12月改訂（第13版）	2016年9月（第1版）
備考			

## 1.8 添付文書（案）

### 目次

1	添付文書（案） .....	2
2	効能又は効果、用法及び用量の設定根拠.....	13
2.1	効能又は効果 .....	13
2.2	効能又は効果の設定根拠.....	13
2.3	用法及び用量 .....	14
2.4	用法及び用量の設定根拠.....	14
3	使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	17

### 表目次

表 1.8- 1	最良総合効果の解析結果.....	13
----------	------------------	----

## 1 添付文書（案）

201X年 月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

874291

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存  
 使用期限：外箱に表示

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体

**バベンチオ<sup>®</sup>点滴静注 200 mg**BAVENCIO<sup>®</sup>

アベルマブ（遺伝子組換え）製剤

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

**【警告】**

- 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

成 分		1バイアル（10 mL）中の分量
有効成分	アベルマブ（遺伝子組換え）	200 mg
添加物	D-マンニトール	510 mg
	ポリソルベート 20	5 mg
	氷酢酸	6 mg
	水酸化ナトリウム	3 mg

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

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

**【効能又は効果】**

根治切除不能なメルケル細胞癌

**【用法及び用量】**

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。

＜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。（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3 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。

**【使用上の注意】**

**1 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある〕
- (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）〕

**2 重要な基本的注意**

- (1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「副作用」の項参照）
- (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「副作用」の項参照）
- (3) 肝不全、AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」の項参照）

- 
- (4) 甲状腺機能障害、副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて ACTH、血中コルチゾール等の臨床検査、画像検査の実施も考慮すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」の項参照）
  - (5) 急性腎障害、尿細管間質性腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「副作用」の項参照）
  - (6) アナフィラキシー反応、発熱、悪寒、呼吸困難等を含む infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2 回目以降の本剤投与時に infusion reaction があらわれることもあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reaction が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」の項参照）

### 3 副作用

<根治切除不能なメルケル細胞癌>

国際共同第 II 相試験（EMR100070-003 試験）において、本剤が投与された 117 例（日本人 3 例を含む）中 85 例（72.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労 29 例（24.8%）、infusion reaction 17 例（14.5%）、下痢 11 例（9.4%）、悪心 10 例（8.5%）、発疹 8 例（6.8%）、無力症及びそう痒症各 7 例（6.0%）、斑状丘疹状皮疹及び食欲減退各 6 例（5.1%）であった。（承認時）

#### (1) 重大な副作用

- 1) **間質性肺疾患**：間質性肺疾患（0.9%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）
- 2) **肝不全、肝機能障害、肝炎**：肝不全（頻度不明）、AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（8.5%）、肝炎（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）
- 3) **大腸炎、重度の下痢**：大腸炎（頻度不明）、重度の下痢（頻度不明）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 4) **甲状腺機能障害**：甲状腺機能低下症（3.4%）、甲状腺機能亢進症（1.7%）、甲状腺炎（頻度不明）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）
- 5) **副腎機能障害**：副腎機能不全（頻度不明）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）

- 6) **1型糖尿病**：1型糖尿病（0.9%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止してインスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 7) **心筋炎**：心筋炎（頻度不明）があらわれることがあるので、胸痛、CK（CPK）上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 8) **神経障害**：末梢性ニューロパチー（0.9%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 9) **腎障害**：急性腎障害（頻度不明）、尿細管間質性腎炎（0.9%）等の腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 10) **筋炎、横紋筋融解症**：筋炎（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 11) **infusion reaction**：アナフィラキシー反応、発熱、悪寒、呼吸困難等を含む infusion reaction（20.5%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		リンパ球減少、血小板減少	貧血、好酸球増加	
心臓障害		動悸		
眼障害			眼刺激、眼痛、眼そう痒症、流涙増加、霧視	
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内乾燥	腹痛、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、腸炎、イレウス、過敏性腸症候群、口内炎	下腹部痛
全身障害	疲労、無力症	悪寒、発熱、インフルエンザ様疾患	末梢性浮腫、歩行障害	末梢腫脹
肝胆道系障害		血中 AI-P 増加	胆管炎	

種類 \ 頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症			口腔カンジダ症、毛包炎、帯状疱疹、インフルエンザ	
代謝及び栄養障害	食欲減退	低ナトリウム血症、低リン酸血症、体重減少、リパーゼ増加	高カリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、血中コレステロール増加、アミラーゼ増加	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、血中CK（CPK）増加	背部痛、筋痙攣、軟骨石灰化症、肩径部痛、滑液嚢腫、滑膜炎、頸部痛、血中クレアチニン増加	四肢痛、筋骨格痛
精神・神経系障害		頭痛、浮動性めまい、味覚異常	感覚鈍麻、錯感覚、微細運動機能障害、パーキンソン病、会話障害、振戦、リビドー減退	
腎及び尿路障害			自己免疫性腎炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	咳嗽	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、そう痒症、斑状丘疹状皮疹	皮膚乾燥	多汗症、寝汗、紅斑、湿疹、斑状出血、脱毛症、皮膚炎、毛孔性角化症、皮膚病変	そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、全身性皮疹
血管障害			潮紅、低血圧、高血圧	
その他			挫傷、腫瘍随伴症候群、腫瘍疼痛	

副作用の頻度は、国際共同第II相試験（EMR100070-003試験）に基づく。この臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした。

#### 4 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

#### 5 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう

に指導すること。[本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒト IgG1 は胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。]

- (2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG1 はヒト乳汁中に排出されることが知られている。]

## 6 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

## 7 適用上の注意

### (1) 調製時

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

### (2) 投与時

- 1) 本剤は点滴静注により投与し、急速静注により投与しないこと。
- 2) 他剤との混注はしないこと。
- 3) 本剤は、0.2 µm のインラインフィルターを通して投与すること。

## 8 その他の注意

国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

### 【薬物動態】

#### 1 血中濃度（国内データ）<sup>1)</sup>

##### (1) 単回投与

日本人進行固形癌患者に本剤 3~20 mg/kg\* を 1 時間静脈内投与した時の血清中濃度推移を図 1 に、また、薬物動態パラメータを表 1 に示す。C<sub>max</sub> 又は AUC は投与量にほぼ比例して増加した。

\* 承認用法・用量は 10 mg/kg を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注

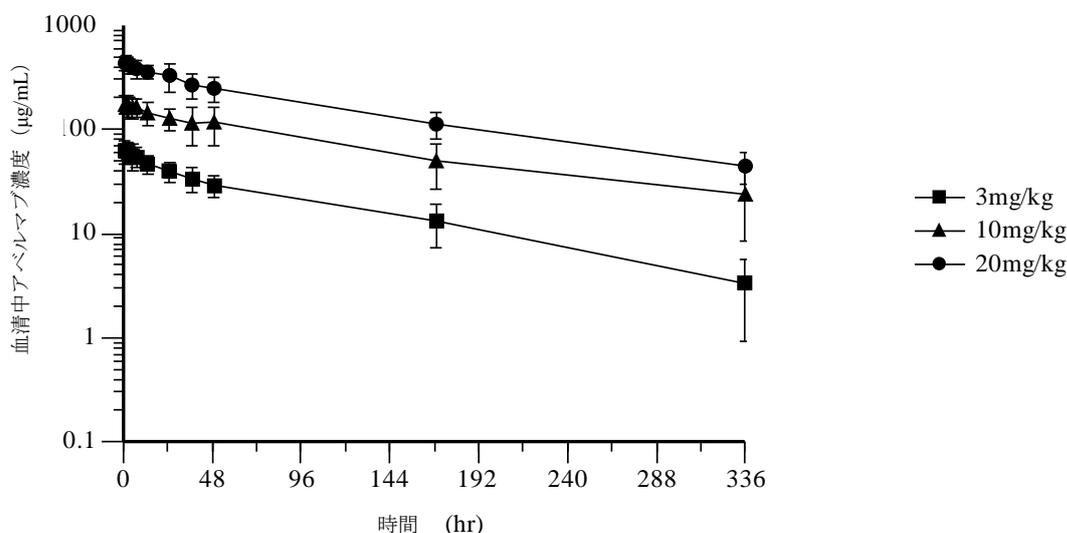


図 1 日本人進行固形癌患者にアベルマブを投与量 3~20 mg/kg で点滴静注した時の血清中濃度推移 (算術平均±標準偏差、3 mg/kg : n=5、10 mg/kg : n=6、20 mg/kg : n=6)

表 1 固形癌患者にアベルマブを投与量 3~20 mg/kg で 1 時間点滴静注した時の薬物動態パラメータ

投与量	3 mg/kg (n = 5)	10 mg/kg (n = 6)	20 mg/kg (n = 6)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	64.0 (22.2)	179 (19.6)	459 (13.6)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	6060 (32.0) *	21510 (45.4) *	53700 (24.3)
t <sub>1/2</sub> (hr)	94.0 (31.7)	122 (33.1)	112 (11.6)
t <sub>max</sub> (hr)	1.68 (0.97 - 2.07)	1.53 (1.00 - 3.08)	1.683 (1.00 - 4.92)
CL (mL/hr/kg)	0.496 (32.0) *	0.471 (44.1) *	0.373 (24.2)
V <sub>z</sub> (mL/kg)	61.0 (25.3) *	73.8 (17.2) *	60.6 (21.7)

幾何平均値 (幾何 CV%), t<sub>max</sub> : 中央値 (範囲)

\* : n = 4

(2) 反復投与

日本人進行固形癌患者に本剤 3~20 mg/kg\*を 2 週間に 1 回反復静脈内投与した時の投与終了時の血清中濃度推移を図 2 に、トラフ濃度の推移を図 3 に示す。反復静脈内投与期間中の血清中濃度の蓄積の程度は軽度であった。

\* 承認用法・用量は 10 mg/kg を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注

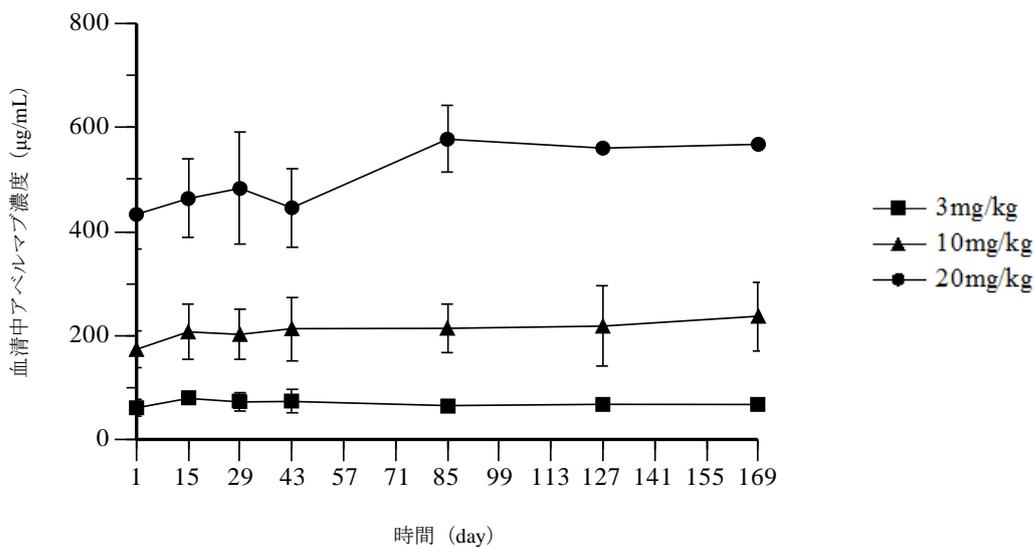


図2 反復投与時の投与終了時の血清中濃度推移 (算術平均±標準偏差、3 mg/kg : n = 5 (Day 1)、n = 4 (Day 15~43)、n = 3 (Day 85)、n = 1 (Day 127 及び 169) ; 10 mg/kg : n = 6 (Day 1~43)、n = 3 (Day 85~169) ; 20 mg/kg : n = 6 (Day 1 及び 15)、n = 5 (Day 29)、n = 4 (Day 43)、n = 2 (Day 85)、n = 1 (Day 127~169))

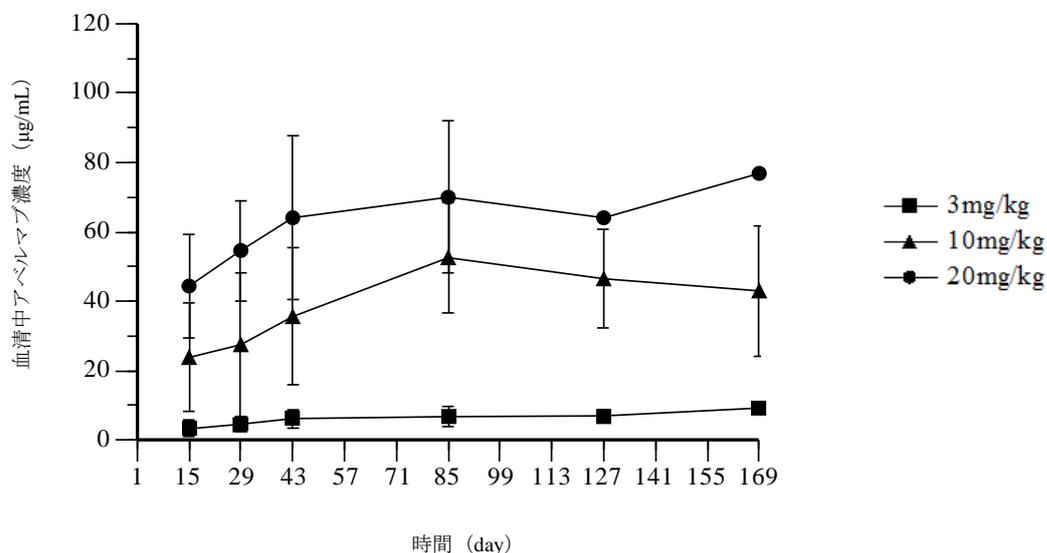


図3 反復投与時のトラフ濃度推移 (算術平均±標準偏差、3 mg/kg : n = 4 (Day 15~43)、n = 3 (Day 85)、n = 1 (Day 127 及び 169) ; 10 mg/kg : n = 6 (Day 15~43)、n = 3 (Day 85~169) ; 20 mg/kg : n = 6 (Day 15)、n = 5 (Day 29)、n = 4 (Day 43)、n = 2 (Day 85)、n = 1 (Day 127 及び 169))

**【臨床成績】**<sup>2)</sup>**国際共同第 II 相試験 (EMR100070-003 試験)**

遠隔転移を有する根治切除不能なメルケル細胞癌患者のうち、パート A では化学療法歴のある患者 88 例 (日本人患者 3 例を含む)、パート B では化学療法歴のない患者 29 例を対象として、本剤 10 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。パート A の主要評価項目である奏効率\*<sup>1</sup>は 31.8% (95.9%信頼区間: 21.9~43.1%、2016 年 3 月 3 日データカットオフ)であった。なお、事前に設定した閾値奏効率は 20%であった。パート B の副次評価項目である奏効率\*<sup>1</sup>の中間解析結果\*<sup>2</sup>は 62.5% (95%信頼区間: 35.4~84.8%、2016 年 12 月 30 日データカットオフ)であった。

\*1: RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立判定による CR 又は PR。

\*2: 有効性解析対象集団のうち、本剤投与開始後 13 週以上観察された 16 例の結果。

	パート A 例数 (%)	パート B 例数 (%)
完全奏効 (CR)	8 (9.1)	3 (18.8)
部分奏効 (PR)	20 (22.7)	7 (43.8)
安定 (SD)	9 (10.2)	2 (12.5)
進行 (PD)	32 (36.4)	3 (18.8)
評価不能	19 (21.6)	1 (6.3)

**【薬効薬理】****作用機序**<sup>3)</sup>

アベルマブは、ヒト PD-L1 に対する抗体であり、PD-L1 とその受容体である PD-1 との結合を阻害し、腫瘍抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

**【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名: アベルマブ (遺伝子組換え)

Avelumab (Genetical Recombination)

分子量: 約 147,000

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

**【包装】**

バベンチオ点滴静注 200 mg 10 mL : 1 バイアル

**【主要文献及び文献請求先】**

主要文献

- 1) 社内資料：国内第 I 相試験（薬物動態）
- 2) 社内資料：国際共同第 II 相試験
- 3) 社内資料：作用機序

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

メルクセローノ株式会社

メディカル・インフォメーション

（住所）東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー

（TEL） 0120-870-088

製造販売元

メルクセローノ株式会社

東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー

販売提携

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木 3-22-7

## 2 効能又は効果、用法及び用量の設定根拠

### 2.1 効能又は効果

根治切除不能なメルケル細胞癌

### 2.2 効能又は効果の設定根拠

国際共同第 II 相試験 (EMR100070-003) は、化学療法歴を有する転移性のメルケル細胞癌患者 (パート A、症例数：88 例、うち日本人患者 3 例) 及び化学療法歴のない転移性のメルケル細胞癌患者 (パート B、症例数：目標症例数 112 例中 29 例) を対象に、アベルマブ (以下、本薬) 10 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する多施設、非盲検、単群のピボタル試験であった。

パート A の主要評価項目は、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン第 1.1 版 (RECIST 1.1) に準拠した、独立評価委員会 (以下、IERC) によって評価された最良総合効果 (以下、BOR) であった。客観的奏効率 (以下、ORR) は、本薬を少なくとも 1 回投与したすべての被験者の ITT 解析で完全奏効 (以下、CR) 又は部分奏効 (以下、PR) の BOR が確認された被験者の割合と規定した。

パート B の主要評価項目は持続的奏効であり、BOR は副次的評価項目であった。

パート A では、3 名の日本人被験者を含む 88 名の被験者に本薬 10 mg/kg を投与し、奏効を判定するため、6 週ごとに腫瘍を計測し評価した。主要解析は、本薬を投与した 88 名の全被験者を対象とし、最終被験者の本薬投与開始 6 ヶ月後に行った。また、最終被験者の本薬投与開始 12 ヶ月後に探索的解析を行い評価した。

パート B では、データカットオフ時点で 29 名の被験者が本薬 10 mg/kg を少なくとも 1 回投与され、そのうち 16 名は 13 週間以上の追跡調査を受けた。本薬による化学療法歴のない転移性のメルケル細胞癌患者での ORR 推定値を求めるための早期中間解析を実施した。

BOR の解析結果は表 1.8-1 のとおり意義のある臨床効果を示した。

表 1.8-1 最良総合効果の解析結果

	パート A 治療開始 6 ヶ月 (N=88) 例数 (%)	パート A 治療開始 12 ヶ月 (N=88) 例数 (%)	パート B 治療開始 13 週 (N=16) 例数 (%)
完全奏効 (CR)	8 (9.1)	10 (11.4)	3 (18.8)
部分奏効 (PR)	20 (22.7)	19 (21.6)	7 (43.8)
安定 (SD)	9 (10.2)	9 (10.2)	2 (12.5)
進行 (PD)	32 (36.4)	32 (36.4)	3 (18.8)
評価不能	19 (21.6)	18 (20.5)	1 (6.3)

パート A の治療開始 6 ヶ月後の ORR は 31.8%（95.9%信頼区間：21.9, 43.1）であった。ORR の 95.9%信頼区間下限値が 20%以下と設定した帰無仮説は棄却されたので、主要目的の有効性基準は満たされた。治療開始 12 ヶ月後の ORR は 33.0%（95%信頼区間：23.3%、43.8%）であった。奏効期間の中央値は未到達であり、95%信頼区間下限値（18.0 ヶ月）の結果から、奏効の長期持続性が示された。

パート B の 13 週間以上の追跡調査を受けた 16 名では、ORR は 62.5%（95%信頼区間：35.4%、84.8%）であった。

日本人における有効性に関しては、パート A において 3 名というごく少数例の評価ではあるが、CR が 1 名得られたこと、及びその奏効が 8.3 ヶ月にわたり持続したことは、本薬の有効性を示した外国人成績と矛盾するものではなく、日本人の転移性メルケル細胞癌患者に対しても有用であり、本薬が国内患者に対する医療上重要な治療選択肢となり得ることが示唆された。

以上の結果から、本薬の根治切除不能なメルケル細胞癌に対する有効性が確認されたと判断し、本薬の効能・効果（案）を「根治切除不能なメルケル細胞癌」と設定した。

## 2.3 用法及び用量

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

## 2.4 用法及び用量の設定根拠

本剤の用法・用量は、国際共同第 II 相試験（EMR100070-003 試験、以下 003 試験）における有効性及び安全性の成績、並びに海外第 I 相試験（EMR100070-001 試験、以下 001 試験）及び国内第 I 相試験（EMR100070-002 試験、以下 002 試験）の安全性の成績を踏まえて設定した。

001 試験は、転移性又は局所進行性の固形腫瘍を有する被験者を対象として、本薬の安全性、忍容性及び薬物動態を検討した、非盲検、用量漸増、第 I 相試験で、複数の固形腫瘍を評価するための拡大パートを含めて設定した。

用量漸増パートは 2 週間間隔で本薬を点滴静注し、1.0 mg/kg の用量で開始し、20 mg/kg まで増量した。

いずれの用量でも 2 名以上の用量制限毒性（以下、DLT）は認められなかったため、最大耐容量には到達しなかった。

最高用量（20 mg/kg）では、1 名の被験者に 2 件の DLT（グレード 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ及びグレード 3 の自己免疫障害）が確認された。10 mg/kg 以下の用量では DLT が認められなかったことから、本薬 10 mg/kg は安全で十分忍容性がある用量と考えられ、更なる検討のために本用量が選択された。

002 試験は、転移性又は局所進行性の固形腫瘍を有する日本人被験者を対象として、本薬の忍容性、安全性及び薬物動態を検討した、非盲検、用量漸増、第 I 相試験で、胃癌を評価するための拡大パートを含めて設定した。

用量漸増パートは、2 週間間隔で本薬を点滴静注し、3.0 mg/kg の用量で開始し、20.0 mg/kg まで増量した。

いずれの用量でも、DLT が発現した被験者は認められなかったことから、本薬は日本人に対しても安全で十分忍容性があると考えられ、更なる検討のために 10 mg/kg の用量が選択された。

003 試験は、化学療法歴を有する転移性のメルケル細胞癌患者（パート A、症例数：88 例、うち日本人患者 3 例）及び化学療法歴のない転移性のメルケル細胞癌患者（パート B、症例数：目標症例数 112 例中 29 例）を対象とする多施設、非盲検、単群のピボタル試験であった。本薬の用法・用量は、第 I 相試験で得られた安全性及び薬物動態の成績を踏まえ、1 回 10 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注することとした。

試験の結果、パート A の治療開始 6 ヶ月後の ORR は 31.8% (95.9%信頼区間：21.9, 43.1) であった。ORR の 95.9%信頼区間下限値が 20%以下と設定した帰無仮説は棄却されたので、主要目的の有効性基準は満たされた。治療開始 12 ヶ月後の ORR は 33.0% (95%信頼区間：23.3%、43.8%) であった。奏効期間の中央値は未到達であり、95%信頼区間下限値 (18.0 ヶ月) の結果から、奏効の長期持続性が示された。

パート B の 13 週間以上の追跡調査を受けた 16 名では、ORR は 62.5% (95%信頼区間：35.4%、84.8%) であった。

日本人患者はパート A に組み入れられた 3 名であり、評価に限界はあるものの、うち 1 名で CR が得られ、奏効期間が 8.3 ヶ月であったことは、外国人での成績と矛盾するものではなく、日本人の mMCC 患者に対しても本剤は有用と考えられた。

また、本薬 10 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注する用法・用量は mMCC 患者に対して忍容可能であり、本薬を日本人 mMCC 患者に投与した際においても、特段懸念される有害事象の発現は認められなかった。

上記国内外の拡大パートを含む約 1500 名の第 I 相試験及び国際共同第 II 相試験成績における安全性の評価では、本薬の投与により高頻度に発現した事象として、グレード 1 又は 2 の疲労及び注入に伴う反応が報告されたが、いずれの事象も適切な処置により管理可能であった。また、日本人被験者と外国人被験者の有害事象発現状況の比較から、mMCC 患者を含む日本人被験者の安全性プロファイルは外国人で得られた結果と大きく異なるものではなく、日本人に特異的な安全上の問題は認められなかった。従って、日本人においても本薬の安全性プロファイルは認容可能なものであり、モニタリング及び適切な処置により管理可能なものであると考えられた。

また、001 試験及び 002 試験で得られた初回投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-336h}$ 、10 mg/kg を 2 週間間隔で投与した時の  $C_{trough}$  の推移について、明らかな国内外差は認められなかったこと等から、本剤投与時の PK に明らかな国内外差は認められないと考えられた。

以上のことから、日本人の根治切除不能なメルケル細胞癌患者に対する本薬 10 mg/kg の 2 週間間隔点滴静注は有用な治療法であると判断し、用法及び用量を「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 週間間隔で点滴静注する。」と設定した。

なお、審査の過程で以下の用法・用量に変更した。

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

3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠											
<p><b>【警告】</b></p> <p>1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。</p> <p>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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）</p>	<p>1. 本剤は抗悪性腫瘍剤であり、本剤の使用に際し、患者の安全性確保及び適正使用推進の観点から必要な注意について、一般的な抗悪性腫瘍剤の記載に準じて設定した。</p> <p>2. 本剤の投与後に、重篤な間質性肺疾患が発現し、死亡に至った例も報告されており、注意する必要があるため。</p>											
<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため。</p>											
<p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）</p> <p style="text-align: center;">副作用発現時の用量調節基準</p> <table border="1" data-bbox="236 1536 1015 1917"> <thead> <tr> <th>副作用</th> <th>程度*</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">間質性肺疾患</td> <td>Grade 2 の場合</td> <td>Grade 1 以下に回復するまで休薬する。</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 又は 4 の場合</td> <td>本剤の投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>肝機能障害</td> <td>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</td> <td>Grade 1 以下に回復するまで休薬する。</td> </tr> </tbody> </table>	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	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	<p>(1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性が確立されていないため。</p> <p>(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、解熱鎮痛剤等の投薬を行うことが必要なため、Company Core Data Sheet（以下、CCDS）に基づき記載した。</p> <p>(3) 副作用が発現した場合には表中の基準に基づき本剤の投与を延期又は中止することが必要なため。</p>
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	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。										

	~3 倍に増加した場合	
	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。		

<p><b>1 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある〕</p> <p>(2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）〕</p>	<p>(1) 本剤投与により、自己免疫疾患が増悪するおそれがあるため。</p> <p>(2) 重篤な間質性肺疾患の副作用報告があり、本剤の投与に際しては既往歴に注意する必要があるため。</p>
<p><b>2 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「副作用」の項参照）</p> <p>(2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「副作用」の項参照）</p> <p>(3) 肝不全、AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」の項参照）</p> <p>(4) 甲状腺機能障害、副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて ACTH、血中コルチゾール等の臨床検査、画像検査の実施も考慮すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」の項参照）</p>	<p>(1) 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応による副作用が懸念されるため。</p> <p>(2) 本剤の投与後に、重篤な間質性肺疾患が発現し、死亡に至った例も報告されており、注意する必要があるため。</p> <p>(3) 本剤の投与後に、重篤な肝機能障害が発現し、死亡に至った例も報告されており、注意する必要があるため。</p> <p>(4) 本剤の投与後に、甲状腺機能障害、副腎機能障害が発現することがあり、定期的に甲状腺機能検査等を行い、患者の状態を確認する必要があるため。</p>

<p>(5) 急性腎障害、尿細管間質性腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「副作用」の項参照)</p> <p>(6) アナフィラキシー反応、発熱、悪寒、呼吸困難等を含む <b>infusion reaction</b> があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の <b>infusion reaction</b> に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に <b>infusion reaction</b> があらわれることもあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、<b>infusion reaction</b> が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」の項参照)</p>	<p>(5) 本剤の投与後に、腎機能障害が発現することがあり、定期的に腎機能検査等を行い、患者の状態を確認する必要があるため。</p> <p>(6) 本剤の投与後に、<b>Infusion reaction</b> が発現することがあり、患者の状態を十分に確認する必要があるため。</p>
<p><b>3. 副作用</b></p> <p>&lt;根治切除不能なメルケル細胞癌&gt;</p> <p>国際共同第 II 相試験 (EMR100070-003 試験) において、本剤が投与された 117 例 (日本人 3 例を含む) 中 85 例 (72.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、疲労 29 例 (24.8%)、<b>infusion reaction</b> 17 例 (14.5%)、下痢 11 例 (9.4%)、悪心 10 例 (8.5%)、発疹 8 例 (6.8%)、無力症及びそう痒症各 7 例 (6.0%)、斑状丘疹状皮疹及び食欲減退各 6 例 (5.1%) であった。(承認時)</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) <b>間質性肺疾患</b>：間質性肺疾患 (0.9%) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 (「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>2) <b>肝不全、肝機能障害、肝炎</b>：肝不全 (頻度不明)、AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害 (8.5%)、肝炎 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 (「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照)</p> <p>3) <b>大腸炎、重度の下痢</b>：大腸炎 (頻度不明)、重度の下痢 (頻度不明) 等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)</p>	<p>国際共同第 II 相試験において、発現率が 5%以上の副作用を記載した。</p> <p>(1) 重大な副作用 臨床試験にて発現した副作用のうち、特に注意が必要なものについて記載した。 発現頻度は、国際共同第 II 相試験結果に基づき記載した。また、CCDS 及びその他の臨床試験結果に基づき記載した副作用は、頻度不明とした。</p>

- |   |  |
|---|--|
| <p>4) <b>甲状腺機能障害</b>：甲状腺機能低下症（3.4%）、甲状腺機能亢進症（1.7%）、甲状腺炎（頻度不明）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>5) <b>副腎機能障害</b>：副腎機能不全（頻度不明）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>6) <b>1型糖尿病</b>：1型糖尿病（0.9%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止してインスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）</p> <p>7) <b>心筋炎</b>：心筋炎（頻度不明）があらわれることがあるので、胸痛、CK（CPK）上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）</p> <p>8) <b>神経障害</b>：末梢性ニューロパチー（0.9%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>9) <b>腎障害</b>：急性腎障害（頻度不明）、尿細管間質性腎炎（0.9%）等の腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>10) <b>筋炎、横紋筋融解症</b>：筋炎（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。</p> <p>11) <b>infusion reaction</b>：アナフィラキシー反応、発熱、悪寒、呼吸困難等を含む infusion reaction（20.5%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合</p> |  |
|---|--|

には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。  
 (「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照)

**(2) その他の副作用**

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

頻度 種類	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		リンパ球減少、血小板減少	貧血、好酸球増加	
心臓障害		動悸		
眼障害			眼刺激、眼痛、眼そう痒症、流涙増加、霧視	
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内乾燥	腹痛、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、腸炎、イレウス、過敏性腸症候群、口内炎	下腹部痛
全身障害	疲労、無力症	悪寒、発熱、インフルエンザ様疾患	末梢性浮腫、歩行障害	末梢腫脹
肝胆道系障害		血中 Al-P 増加	胆管炎	
感染症			口腔カンジダ症、毛包炎、帯状疱疹、インフルエンザ	
代謝及び栄養障害	食欲減退	低ナトリウム血症、低リン酸血症、体重減少、リパーゼ増加	高カリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、血中コレステロール増加、アミラーゼ増加	
筋骨格系及び結合		関節痛、筋肉痛、血中 CK	背部痛、筋痙縮、軟骨石灰化症、単	四肢痛、筋骨格痛

(2) その他の副作用

国際共同第 II 相試験結果に基づき記載した。また、CCDS に基づき記載した副作用は、頻度不明とした。

組織障害		(CPK) 増加	径部痛、滑液囊腫、滑膜炎、頸部痛、血中クレアチニン増加	
精神・神経系障害		頭痛、浮動性めまい、味覚異常	感覚鈍麻、錯感覚、微細運動機能障害、パーキンソン病、会話障害、振戦、リビドー減退	
腎及び尿路障害			自己免疫性腎炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	咳嗽	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、そう痒症、斑状丘疹状皮疹	皮膚乾燥	多汗症、寝汗、紅斑、湿疹、斑状出血、脱毛症、皮膚炎、毛孔性角化症、皮膚病変	そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、全身性皮疹
血管障害			潮紅、低血圧、高血圧	
その他			挫傷、腫瘍随伴症候群、腫瘍疼痛	
副作用の頻度は、国際共同第II相試験 (EMR100070-003 試験) に基づく。この臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした。				
<b>4. 高齢者への投与</b>			高齢者への投与に当たっての一般的な注意として設定した。	
<b>4. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。				
<b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>			ヒト IgG1 は胎盤を通過することが報告されており、本剤投与中の患者が妊娠した場合には、流産等が生じる可能性があることを患者に対して説明する必要があるため。	
<b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒト IgG1 は胎盤を通過することが知られており、本剤				

<p>は母体から胎児へ移行する可能性がある。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。]</p> <p>(2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG1 はヒト乳汁中に排出されることが知られている。]</p>	<p>ヒト IgG1 はヒト乳汁中に排出されることが報告されており、本剤も移行する可能性があるため。</p>
<p><b>6. 小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。</p>	<p>小児等での使用経験がなく、安全性及び有効性が確立していないため。</p>
<p><b>7. 適用上の注意</b></p> <p><b>調製時</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 目視による確認を行い、外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。</li> <li>2) 希釈液として日局生理食塩液を使用すること。</li> <li>3) 本剤の必要量を注射筒で抜き取り、通常 250 mL の日局生理食塩液に添加して希釈すること。</li> <li>4) 泡立たないように、静かに転倒混和し、激しく攪拌しないこと。</li> <li>5) 本剤は保存剤を含まないため、希釈後、速やかに使用すること。希釈後すぐに使用せず保存する場合には、25°C 以下で 4 時間又は 2~8°C で 24 時間以内に投与を完了すること。希釈液を冷蔵保存した場合には、投与前に室温に戻すこと。また、バイアル中及び希釈後の残液は廃棄すること。</li> <li>6) 希釈液は凍結させないこと。</li> </ol> <p><b>(2) 投与時</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本剤は点滴静注により投与し、急速静注により投与しないこと。</li> <li>2) 他剤との混注はしないこと。</li> <li>3) 本剤は、0.2 µm のインラインフィルターを通して投与すること。</li> </ol>	<p>CCDS 及び他の薬剤での記載に準じて設定した。</p>

---

<p><b>8. その他の注意</b></p> <p>国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。</p>	<p>CCDS 及び他の薬剤での記載に準じて設定した。</p>
--	---------------------------------

---

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 目次

1	一般的名称 (JAN)	2
2	国際一般名 (INN)	2
3	構造式等	2
3.1	化学名 (本質)	2
3.2	分子式、分子量	2
3.3	化学構造式	3

## 1 一般的名称 (JAN)

一般的名称 (JAN) は、平成 28 年 10 月 17 日付薬生薬審発 1017 第 1 号により通知された。

JAN (日本名) : アベルマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Avelumab (Genetical Recombination)

## 2 国際一般名 (INN)

国際一般名 (INN) は、avelumab として Recommended INN : List 75 (WHO Drug Information, Vol. 30, No.1, 2016) に記載された。

## 3 構造式等

### 3.1 化学名 (本質)

[日本名]

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 ( $\gamma$ 1 鎖) 2 本及び 216 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 ( $\lambda$  鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 147,000) である。

[英名]

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 ( $\gamma$ 1-chains) consisting of 450 amino acid residues each and 2 L-chains ( $\lambda$ -chains) consisting of 216 amino acid residues each.

### 3.2 分子式、分子量

$C_{6374}H_{9898}N_{1694}O_{2010}S_{44}$  : 143,829.80 (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖  $C_{2194}H_{3410}N_{578}O_{670}S_{16}$  : 49,117.06

L 鎖  $C_{993}H_{1543}N_{269}O_{335}S_6$  : 22,801.87

3.3 化学構造式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖

```

QSALTQPASV  SGSPGQSITI  SCTGTSSDVG  GYNYVSWYQQ  HPGKAPKLMI
                |
YDVSNRPSGV  SNRFSGSKSG  NTASLTISGL  QAEDEADYYC  SSYTSSSTRV
                |
FGTGTKVTVL  GQPKANPTVT  LFPPSSEELQ  ANKATLVCLI  SDFYPGA VTV
                |
AWKADGSPVK  AGVETTKPSK  QSNNKYAASS  YLSLTPEQWK  SHRSYSCQVT
                |
HEGSTVEKTV  APTECS
    
```

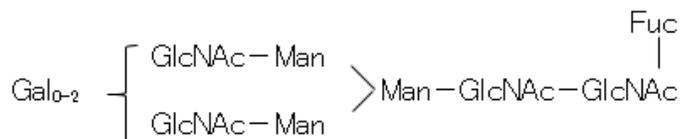
H鎖

```

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

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

主な糖鎖の推定構造：



## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<p>化学名・別名</p>	<p>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 (γ1 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。</p>
<p>構造式</p>	<p>アミノ酸配列及びジスルフィド結合:</p> <p><b>L鎖</b></p> <pre> QSALTQFASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVSNRPSGV SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSSTRV FGTGTKVTVL GQPKANPTVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADGSPVK AGVETTKPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT HEGSTVEKTV APT ECS     </pre> <p><b>H鎖</b></p> <pre> EVQLLESGGG LVQPGGSRL SCAASGFTFS SYIMMWVROA PGKGLEWVSS IYPSGGITFY ADTVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARIK LGTVTIVDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKVEP KSCDKHTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKPK KDTLMIKRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLT VHLQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPV LDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK     </pre> <p>L 鎖 Q1: 部分的ピログルタミン酸; H 鎖 N300: 糖鎖結合; K450: 部分のプロセッシング  L 鎖 C215-H 鎖 C223, H 鎖 C229-H 鎖 C229, H 鎖 C232-H 鎖 C232: ジスルフィド結合</p> <p>主な糖鎖の推定構造:</p> $  \begin{array}{c}  \text{Gal}_{0-2} \left\{ \begin{array}{l} \text{GlcNAc} - \text{Man} \\ \text{GlcNAc} - \text{Man} \end{array} \right. \text{Man} - \text{GlcNAc} - \text{GlcNAc} \begin{array}{l}   \\ \text{Fuc} \end{array}  \end{array}  $ <p>C6374H9898N1694O2010S44 (タンパク質部分, 4 本鎖)  H 鎖 C2194H3410N578O670S16  L 鎖 C993H1543N269O335S6</p>

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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	バベンチオ点滴静注 200 mg（1バイアル中にアベルマブ（遺伝子組換え）として 200 mg 含有する）					
毒性	急性					
	動物種	投与経路	性	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	
	サル	静脈内	♂, ♀	20, 60, 140	>140 (亜急性毒性試験の結果を参照)	
	亜急性					
	動物種	投与経路 投与期間 投与頻度	性	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
	サル	静脈内 4週間 1週1回	♂, ♀	20, 60, 140	140	特記すべき変化なし
		静脈内 13週間 1週1回	♂, ♀	20, 60, 140	140	特記すべき変化なし
副作用	副作用発現率	85/117 =72.6%	臨床検査値異常発現率		20/117 =17.1%	
	副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類		件数	
	疲労	29件	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		5件	
	infusion reaction	17件	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		5件	
	下痢	11件	血中クレアチンホスホキナーゼ増加		4件	
	悪心	10件	リパーゼ増加		3件	
	発疹	8件	血中アルカリホスファターゼ増加		2件	
	無力症	7件	体重減少		2件 等	
	そう痒症	7件 等				
国際共同第II相試験 Part A 及び Part B (Part A は 2016年6月までの集計、Part B は 2016年12月までの集計)						
会社	メルクセローノ株式会社 製剤：輸入					

## 生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	アベルマブ（遺伝子組換え）
販売名：	バベンチオ点滴静注 200 mg
申請者：	メルクセローノ株式会社
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。
生物由来原料等の使用の有無：	<input checked="" type="checkbox"/> 使用 <input type="checkbox"/> 不使用
使用した生物由来原料等：	<input type="checkbox"/> ヒト由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、尿、その他） <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、その他） 原材料名：チャイニーズハムスター卵巣細胞
生物由来原料等の使用目的：	<input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 3 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、 処理条件を具体的に記載）	別紙 2 参照



別紙 1

表 1: セルバンクの外來性病原体試験の概要

試験	セルバンク		
	MCB	WCB	ExCB
微生物			
細菌及び真菌	増殖を認めず	検出せず	検出せず
マイコプラズマ	検出せず	検出せず	検出せず
ウイルス			
ウイルス汚染否定 in vitro 試験 ( <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )	ウイルス混入を 検出せず	ウイルス混入を 検出せず	ウイルス混入を 検出せず
ウイルス汚染否定 in vivo 試験 ( <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )	ウイルス混入を 検出せず	ウイルス混入を 検出せず	ウイルス混入を 検出せず
ウイルス汚染否定 in vivo 試験 ( <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> )	ウイルス混入を 検出せず	ウイルス混入を 検出せず	ウイルス混入を 検出せず
ハムスター抗体産生 (HAP) 試験	ICH Q5A (R1) に準拠したウイ ルス試験のリス トにより混入を 認めず	試験実施せず	試験実施せず
レトロウイルス			
透過型電子顕微鏡法	未処理* A 型: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> C 型: 3% C 型出芽: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 誘導* A 型: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> C 型: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> C 型出芽: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	未処理* A 型: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> C 型: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> C 型出芽: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 誘導* A 型: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> C 型: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> C 型出芽: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	未処理* A 型: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> C 型: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> C 型出芽: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 誘導* A 型: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> C 型: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> C 型出芽: <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>
逆転写酵素	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 陰性	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 陰性	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 陰性
延長 S*L フォーカスアッセイ	ウイルス混入を 検出せず	ウイルス混入を 検出せず	ウイルス混入を 検出せず
延長 XC プラークアッセイ	ウイルス混入を 検出せず	ウイルス混入を 検出せず	ウイルス混入を 検出せず

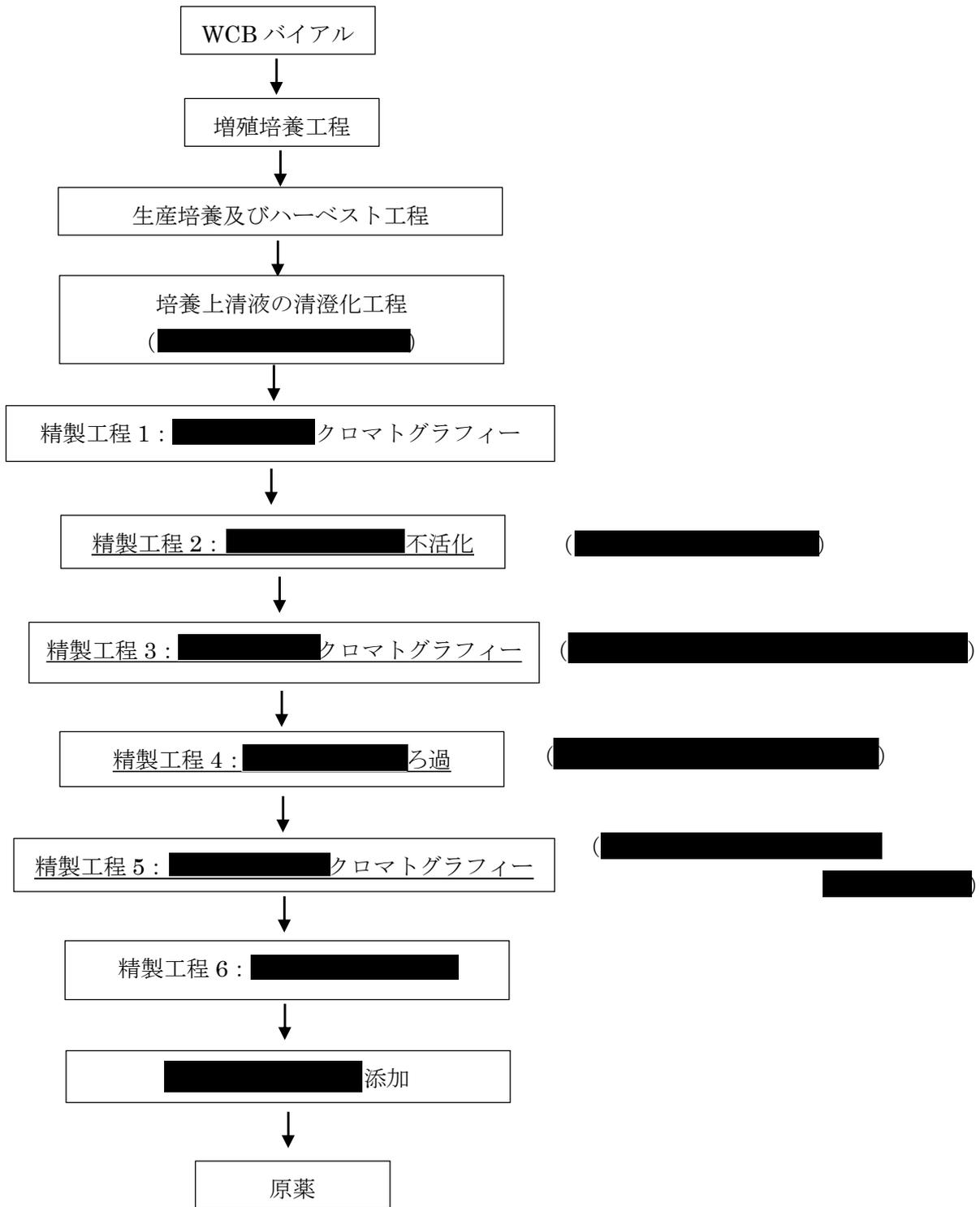
\*: 未処理/誘導: 誘導剤未処理細胞を用いて実施した試験系から得た結果/誘導剤処理済細胞 (デキサメタゾン又はプロモデオキシウリジンを暴露した細胞) を用いて実施した試験系から得た結果

MCB においてウシ及びヒツジウイルスの混入がないことを確認するため、一連のセルバンク試験に加えて補足試験を実施した。

表 2： ヒツジ、ウシ、ブタ起源の外来性病原体分析のためマスターセルバンクで実施した追加試験

試験	MCB-1 試験結果
ヒツジ外来性因子の検出	ウイルス混入を検出せず
ウシウイルスの検出	ウイルス混入を検出せず
ウシ外来性因子の検出	ウイルス混入を検出せず
口蹄疫ウイルスの検出	ウイルス混入を検出せず
次のヒツジ及びウシウイルスの検出: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ██████████</li> </ul>	ウイルス混入を検出せず
ブタウイルス否定 in vitro 試験 (██████████)	ウイルス混入を検出せず
E 型肝炎ウイルス (HEV) ██████████	ウイルス混入を検出せず

別紙 2：原薬製造のフローチャート



別紙 3： ウイルス除去及び不活性化工程並びにウイルスクリアランス  
試験結果の概要

特定のウイルス除去/不活性化活性を持つ精製段階ごとに、バリデーション済みのスケールダウンモデルを用いて試験した。本バリデーション試験には、以下の 5 つのウイルスをモデルウイルスとして選定した。これらのウイルスの特徴を表 3 に示す。

表 3 モデルウイルスの特徴

ウイルス	ウイルス科	ゲノム	エンベロープ	直径 (nm)	物理的・化学的処理に対する耐性
X-MLV	レトロウイルス科	RNA	有	80~130	低
MVM	パルボウイルス科	DNA	無	18~26	非常に高い
PRV	ヘルペスウイルス科	DNA	有	120~200	中
Para3/Pi3	パラミクソウイルス科	RNA	有	150~300	低
Reo3	レオウイルス科	RNA	無	60~80	中~高

ウイルスクリアランス試験結果を表 4 に示す。

表 4： ワーストケースの総クリアランス指数

製造工程	ウイルスクリアランス指数				
	異種指向性マウス白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	パラインフルエンザウイルス 3 型	レオウイルス 3 型	マウス微小ウイルス
ウイルス不活性化	( )	( )	( )	( )	( )
クロマトグラフィー	( )	( )	( )	( )	( )
ウイルス除去ろ過	( )	( )	( )	( )	( )
クロマトグラフィー	( )	( )	( )	( )	( )
総クリアランス指数	>19.04	>19.05	>13.99	>16.57	>16.45

を用い、MLV 及び PRV に対するクリアランス指数を算出した。

## 1.12 添付資料一覧

### 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
3.2	データ又は報告書			
3.2.S	原薬			
3.2.S.1	一般情報			
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2	製造			
3.2.S.2.1	Manufacturers	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2 -1	Description of Manufacturing Process and Process Controls - Batch and Scale Definition	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2 -2	Description of Manufacturing Process and Process Control - Cell Culture	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2 -3	Description of Manufacturing Process and Process Control - Purification	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3 -1	Control of Materials Cell Line and Cell Banking	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3 -2	Control of Material Cell Culture Process	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3 -3	Media and feed components	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3 -4	Control of Material Purification Process	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4 -1	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4 -2	Controls of Critical Steps and Intermediates - Analytical Procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5 -1	Process Validation or Evaluation - ████████ Batches - Overview	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5 -2	Process Validation and or Evaluation - Cell Culture and Harvest - ██████████ Batches	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5 -3	Process Validation and or Evaluation - Purification - ████████ Batches	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5 -4	Process Validation and or Evaluation - Impurities - ████████ Batches	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
3.2.S.2.5 -5	Process Validation andor Evaluation ██████████	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development - Introduction	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6 -1	Manufacturing Process Development - Quality Attributes	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6 -2	Manufacturing Process Development - Development History	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6 -3	Manufacturing Process Development - Process Risk Assessment	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6 -4	Manufacturing Process Development - Cell Culture Process Development and Characterization	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6 -5	Manufacturing Process Development - Purification Process Development and Characterization	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6 -6	Manufacturing Process Development - Summary of Process Parameters	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6 -7	Manufacturing Process Development - Control Strategy	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3	特性			
3.2.S.3.1	Characterization	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4	原薬の管理			
3.2.S.4.1	Specifications	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2 -1	Analytical Procedure	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2 -2	Analytical Procedures Appearance	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2 -3	Analytical Procedures Clarity and degree of opalescence	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2 -4	Analytical Procedures Degree of coloration	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2 -5	Analytical Procedures pH	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2 -6	Analytical Procedures SE-HPLC	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2 -7	Analytical Procedures iCE	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2 -8	Analytical Procedures Glycan Mapping	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2 -9	Analytical Procedures Optical Density	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
3.2.S.4.2 -10	Analytical Procedures Cell Binding Assay	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2 -11	Analytical Procedures - Reduced and Non-Reduced CE-SDS	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2 -12	Analytical Procedures IEX-HPLC	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2 -13	Analytical Procedures Peptide Mapping █████	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2 -14	Analytical Procedures – Proprietary ELISA HCP Assay	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2 -15	Analytical Procedures Bioburden	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2 -16	Analytical Procedures Bacterial Endotoxins	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3 -1	Validation of Analytical Procedures Introduction	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3 -2	Validation of Analytical Procedures - SE-HPLC	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3 -3	Validation of Analytical Procedures iCE	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3 -4	Validation of Analytical Procedures - Glycan mapping	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3 -5	Validation of Analytical Procedures - Optical Density	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3 -6	Validation of Analytical Procedures - Cell Binding Assay	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3 -7	Validation of Analytical Procedures - CE-SDS	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3 -8	Validation of Analytical Procedures - IEX-HPLC	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3 -9	Validation of Analytical Procedures – Peptide mapping █████	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3 -10	Validation of Analytical Procedures – Proprietary ELISA HCP Assay	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analysis	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specifications	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.5	標準品又は標準物質			
	Reference Standards or Material	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
3.2.S.6	容器及び施栓系			
	Container Closure System	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7	安定性			
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3 -1	Stability Data - Long-Term Stability Studies - ████████ batches	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3 -2	Stability Data - Long Term Stability Studies - ████████ batches	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3 -3	Stability Data - Accelerated Stability Studies - ████████ Batches	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3 -4	Stability Data - Accelerated Stability Studies - ████████ Batches	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3 -5	Stability Data - Stress Studies - ████████ batches	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3 -6	Stability Data - Statistical evaluation and illustration	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3 -7	Stability Data - Long-Term Stability Studies - ████████ batches	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3 -8	Stability Data - Accelerated Stability Studies - ████████ Batches	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P	製剤 (ノバベンチオ点滴静注 200 mg)			
3.2.P.1	製剤及び処方			
	Description and Composition	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2	製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1	Pharmaceutical Development Components of the DP	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2	Pharmaceutical Development Drug Product	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3	Pharmaceutical Development Manufacturing Process Development	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4	Pharmaceutical Development Container Closure System	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.5	Pharmaceutical Development Microbiological Attributes	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.6- 1	Pharmaceutical Development Compatibility	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.6- 2	Pharmaceutical Development Compatibility ████████	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3	製造			
3.2.P.3.1	Manufacturers	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3-2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation and-or Evaluation – Manufacturing Process	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4	添加剤の管理			
3.2.P.4.1	Specifications	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.2-1	Analytical Procedures Acetic Acid Glacial	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.2-2	Analytical Procedures Mannitol	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.2-3	Analytical Procedures Polysorbate 20	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.2-4	Analytical Procedures Sodium Hydroxide	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.2-5	Analytical Procedures Water for Injection	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3-1	Validation of Analytical Procedures Acetic Acid Glacial	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3-2	Validation of Analytical Procedures Mannitol	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3-3	Validation of Analytical Procedures Polysorbate 20	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3-4	Validation of Analytical Procedures Sodium Hydroxide	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3-5	Validation of Analytical Procedures Water for Injection	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5	製剤の管理			
3.2.P.5.1	Specifications	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-1	Analytical procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-2	Analytical Procedures ██████████	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-3	Analytical Procedures Appearance	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
3.2.P.5.2-4	Analytical Procedures Clarity and Degree of Opalescence	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-5	Analytical Procedures degree of coloration	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-6	Analytical Procedures pH	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-7	Analytical Procedures Osmolality	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-8	Analytical Procedures Subvisible Particles	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-9	Analytical Procedures Extractable Volume	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-10	Analytical Procedures SE-HPLC	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-11	Analytical Procedures iCE	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-12	Analytical Procedure RP-HPLC-██████	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-13	Analytical Procedure ██████-HPLC	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-14	Analytical Procedures Optical Density	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-15	Analytical Procedures Cell Binding Assay	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-16	Analytical Procedures - Reduced and Non-Reduced CE-SDS	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-17	Analytical Procedures IEX-HPLC	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-18	Analytical Procedures Peptide Mapping-RP/██████	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-19	Analytical Procedure Sterility	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-20	Analytical Procedures Bacterial endotoxins	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-21	Analytical Procedure Identity by Peptide Mapping	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2-22	Analytical Procedures_PD-1 PD-L1 Blockade Bioassay	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures Introduction	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-2	Validation of analytical procedures SE-HPLC	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
3.2.P.5.3-3	Validation of analytical procedures iCE	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-4	Validation of analytical procedures RP HPLC/ [REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-5	Validation of analytical procedures [REDACTED]-HPLC (Mannitol)	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-6	Validation of analytical procedures Optical Density	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-7	Validation of analytical procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-8	Validation of analytical procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-9	Validation of analytical procedures IEX-HPLC	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-10	Validation of analytical procedures Peptide Mapping/ [REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-11	Validation of Compendial Analytical Procedures - BET	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-12	Validation of analytical procedure_ Identification_ Peptide Mapping	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3-13	Validation of analytical procedure_PD-1 PD-L1 Blockade assay	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.6	標準品又は標準物質			
	Reference Standards or Materials	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7	容器及び施栓系			
3.2.P.7-1	Container Closure System - Description	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7-2	Container Closure System – Specification	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8	安定性			
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.2-1	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.2-2	Post-Approval stability Protocol and Commitment - [REDACTED] validation Report	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-1	Long Term Stability - [REDACTED] Batches	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
3.2.P.8.3-2	Long Term Stability Studies - ██████████	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-3	Accelerated Stability Studies - ██████████ Batches	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-4	Accelerated Stability Studies - ██████████ Batches	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-5	Stress Stability Studies	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-6	Stressed and Long Term Stability Studies - ██████████	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-7	Photostability in secondary pack	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-8	Statistical evaluation and illustration	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-9	Long Term Stability - ██████████ Batches	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3-10	Accelerated Stability - ██████████ Batches	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A	その他			
3.2.A.1	製造施設及び設備			
3.2.A.1-1	Facilities and Equipment - ██████████	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-2	██	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-3	██	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-4	██	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-5	██	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-6	██	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-7	██	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-8	██	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-9	██	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-10	████████████████████ ██████████ ██████████	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-11	██	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-12	██	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-13	██	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-14	██	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
3.2.A.1-15	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-16	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-17	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-18	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-19	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-20	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-21	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-22	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-23	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-24	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-25	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-26	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-27	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-28	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-29	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-30	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-31	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-32	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-33	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-34	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-35	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
3.2.A.1-36	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-37	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-38	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-39	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-40	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-41	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-42	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-43	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-44	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-45	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-46	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-47	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-48	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-49	Facilities and Equipment [REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-50	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-51	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-52	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-53	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.1-54	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2	外来性感染物質の安全性評価			
3.2.A.2-1	Adventitious Agents Safety Evaluation	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2-2	[REDACTED]	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
3.2.A.2-3		海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2-4		海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2-5		海外	社内報告書	評価資料
3.3	参考文献			
S.2.3.1 Control of materials-Cell Line and Cell Banking				
	Puck, TT, Ceciura SJ, Robinson A. Genetics of Somatic Mammalian Cells III Long Term cultivation of euploid cells from Human and Animal subjects.	—	J Exp Med 1958;108:945 - 955	—
	Deaven LL, Petersen DF. The chromosomes of CHO, an aneuploid Chinese hamster cell line: G-band, C-band, and autoradiographic analyses.	—	Chromosoma 1973;41(2):129- 44	—
	D'Anna JA, Crissman HA, Valdez JG, et al. Synchronisation of Mammalian Cells in S phase by sequential use of isoleucine deprivation G1- or serum withdrawal G-0 arrest and aphidicolin block.	—	Methods Cell Sci 1996;18:115-25	—
S.3.1 Characterization				
	Boyerinas B, Jochems C, Hance KW, et al. Investigation of antibody dependent cellular cytotoxicity as a mechanism of action for a novel anti-PD-L1 antibody.	—	J Immunother Cancer 2014;2 (suppl 3):96	—
	Buchwald BM, Connell GE. Thiol groups of normal human immunoglobulin G.	—	Biochem J 1974;137:281- 89	—
	Garber E, Demarest SJ, A broad range of Fab stabilities within a host of therapeutic IgGs	—	Biochemical and Biophysical Research Communication 2007; 355:751- 757.	—
	Harris R. Heterogeneity of recombinant antibodies: linking structure to function. In: Mire-Sluis AR. State of the art analytical methods for the characterization of biological products and assessment of comparability.	—	Dev Biol 2005;122:117- 27	—
	Ka-Yun Ng et al. Use of circular dichroism spectroscopy in determining the conformation of a monoclonal antibody prior to its conformation of a monoclonal antibody.	—	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 1997; 16:507-513.	—
	Kaschak T, Boyd D, Lu F. Characterization of the basic charge variants of a human IgG1. Effect of copper concentration in cell culture media 2011.	—	mAbs; 3(6): 577-583.	—
	Lotfield RB, Vanderjagt D. The frequency of errors in biosynthesis.	—	Biochem J 1972;128:1353- 6	—

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
	Yang H, Zubarev RA. Mass spectrometric analysis of asparagine deamidation and aspartate isomerization in polypeptides.	—	Electrophoresis 2010; 31:1764-1772	—
	Zhang Z, Shah B, Bondarenko PV. G-U and certain wobble position mismatches as possible main causes of amino acid misincorporations. Process and Product Development, Amgen Inc. , Thousand Oaks, California, United States.	—	Biochemistry. 2013 Nov 12;52(45):8165-76.	—
S.2.5 Validation of removal of impurities				
	Magnusson G et al. Toxicity of Pluronic F68.	—	Toxicology Letters 1986;30:203-207	—
S.2.6 Development history				
	Goetze A, et al. Rates and impact of human antibody glycation in vivo.	—	Glycobiology 2012;22:221-34.	—
	Harris R. Heterogeneity of recombinant antibodies: linking structure to function. In: Mire-Sluis AR. State of the art analytical methods for the characterization of biological products and assessment of comparability.	—	Dev Biol 2005;122:117-27	—
	Jefferis R. Recombinant antibody therapeutics: the impact of glycosylation on mechanisms of action.	—	Trends Pharm Sci 2009;30:356-62	—
	Jefferis R. Glycosylation of human IgG antibodies. Relevance to therapeutic applications.	—	BioPharm 2001;19-27.	—
	Jefferis R. Glycosylation of recombinant antibody therapeutics.	—	Biotechnol Prog 2005;21:11-16.	—
	Kahn, et al. Circulating heavy chain IgG, a pathological mediator for coronary artery disease, recognizes platelet surface receptors of both prostacyclin and insulin.	—	Platelets 2003;14:203-10.	—
	Kanda Y, et al. Comparison of biological activity among non-fucosylated therapeutic IgG1 antibodies with three different N-linked oligosaccharides: the high-mannose, hybrid and complex types.	—	Glycobiology 2006;17:104-18	—
	Pozzi, et al. Kidney and liver involvement in monoclonal light chain disorders.	—	Semin Nephrol 2002;4:319-30.	—
	Schuster, et al. Improved effector functions of a therapeutic monoclonal Lewis Y-specific antibody by glycoform engineering.	—	Cancer Res 2005;65:7934-41	—
	Shields R, et al. Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human FcγRIII and antibody-dependent cellular toxicity.	—	J Biol Chem 2002;277(30):26733-40.	—
	Wen D, Vecchi M, Gu S, et al. Discovery and investigation of misincorporation of serine at asparagine positions in recombinant proteins expressed in CHO cells.	—	J Biol Chem 2009;284(47):32686-94	—

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
	Wright A, Morrison S. Effect of C2-associated carbohydrate structure on Ig effector function: studies with chimeric mouse-human IgG1 antibodies in glycosylation mutants of Chinese hamster ovary cells.	—	J Immunol 1998;160:3393-402.	—
	Yu M, et al. Production, characterization and pharmacokinetic properties of antibodies with N-linked Mannose-5 glycans.	—	mAbs 2012;4(4):475-87.	—
S.2.6 Quality attributes				
	Antes B et al. Analysis of lysine clipping of a humanized Lewis-Y specific IgG antibody and its relation to Fc-mediated effector function. J Chromatogr. B.	—	Analyt Technol Biomed Life Sci. 2007; 852:250-256.	—
	Buttenschoen K, Radermacher P. Endotoxin Elimination in Sepsis: Physiology and Therapeutic Application.	—	Langenbecks Arch Surg. 2010; 395:597-605.	—
	Cai B, Pan H, Flynn GC. C-terminal lysine processing of human immunoglobulin G2 heavy chain in vivo.	—	Biotechnol Bioeng 2011;108:404-12	—
	Fresenius, sodium acetate Injection, USP 2015. [Online].	—	Available: <a href="http://fresenius-kabi.ca/wp-content/uploads/2015/01/EN-WebInsert-SodAcetat.pdf">http://fresenius-kabi.ca/wp-content/uploads/2015/01/EN-WebInsert-SodAcetat.pdf</a> .	—
	Gu S et al. Characterisation of trisulfide modification in antibodies.	—	Anal Biochem 2010; 400: 89-98.	—
	Harris R. Processing of C-terminal lysine and arginine residues of proteins isolated from mammalian cell culture.	—	J Chromatogr A 1995;705:129-134.	—
	Harris R. Heterogeneity of recombinant antibodies: linking structure to function. In: Mire-Sluis AR. State of the art analytical methods for the characterization of biological products and assessment of comparability	—	Dev Biol 2005;122:117-127.	—
	Jefferis R. Glycosylation of recombinant antibody therapeutics.	—	Biotechnol Prog 2005; 21:11-16.	—
	Jefferis R. Glycosylation of human IgG antibodies. Relevance to therapeutic applications.	—	BioPharm September 2001; 19-27.	—
	Johnson K et al. Cation-exchange-HPLC and mass spectrometry reveal C-terminal amidation of an IgG1 heavy chain.	—	Anal Biochem 2007; 360:75-83.	—

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
	Kahn et al. Circulating heavy chain IgG, a pathological mediator for coronary artery disease, recognizes platelet surface receptors of both prostacyclin and insulin.	—	Platelets 2003; 14: 203-210.	—
	Khawli LA, Goswami S, Hutchinson R, et al. Charge variants in IgG1: Isolation, characterization, in vitro binding properties and pharmacokinetics in rats.	—	mAbs 2010;2:613-24	—
	Kuwahara T, Asanami S, Tamura T et al. Effects of pH and osmolality on phlebotic potential of infusion solutions for peripheral parenteral nutrition	—	J Tox Sci 1998;23(1) :77- 85.	—
	Liu H et al. Heterogeneity of monoclonal antibodies.	—	J Pharm Sci 2008; 97( 7): 2426-2447.	—
	Neavyn MJ, Boyer EW, Bird SB et al. Sodium acetate as a replacement for sodium bicarbonate in medical toxicology: a review.	—	J Med Toxicol 2013; 9: 250- 254, 2013.	—
	Nettleship JE. Structural biology of glycoproteins: Biochemistry, genetics and molecular biology Glycosylation.	—	S. Petrescu; 2012.	—
	Schiestl M, Stangler T, Torella C, et al. Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals.	—	Nature Biotech 2011;29:310-12	—
	Visser J, Feuerstein I, Stangler T, et al. Physicochemical and functional comparability between the proposed biosimilar rituximab GP2013 and originator rituximab.	—	BioDrugs 2013;27(5):495- 507	—
	Vlasak J and Ionescu R. Heterogeneity of monoclonal antibodies revealed by charge-sensitive methods.	—	Curr Pharm Biotechnol 2008; 9: 468- 481.	—
	Walsh G. Post-translational modification of protein biopharmaceuticals, Weinheim, G.	—	Walsh editor, Wiley Blackwell 2009;2-6.	—
	Yamaguchi Y et al. Glycoform-dependent conformational alteration of the Fc region of human immunoglobulin G1 as revealed by NMR spectroscopy.	—	Biochim Biophys Acta 2006;1760: 693- 700.	—
	Zhang Q, Schenauer MR, McCarter JD et al. IgG1 Thioether Bond Formation in Vivo.	—	J Biol Chem 2013; 288( 23):16371- 16382	—
S.2.6 Control strategy				
	Dorai H, Sauerwald T, Campbell A, et al. Investigation of product microheterogeneity: a case study in rapid detection in mutation in mammalian production cell lines.	—	BioProcess Int 2007:66-75	—
	Feeney L, Carvalhal V, Yu X, et al. Eliminating tyrosine sequence variants in CHO cell lines producing recombinant monoclonal antibodies.	—	Biotechnol Bioeng 2013;110(4):108 7-97	—

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
	Gazi U, Martinez-Pomares L. Influence of the mannose receptor in host immune responses.	—	Immunobiol. 2009; 554-561	—
	Guo D, Gao A, Michels D A et al. Mechanisms of unintended amino acid sequence changes in recombinant monoclonal antibodies expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.	—	Biotechnol Bioeng 2010, 107(1): 163-171.	—
	Hari SB et al. Acid-induced aggregation of human monoclonal IgG1 and IgG2: molecular mechanism and the effect of solution composition.	—	Biochemistry 2010; 49:9328- 9338.	—
	Harris RJ, Murnane AA, Utter SL, et al. Assessing genetic heterogeneity in production cell lines: detection by peptide mapping of a low level Tyr to Gln sequence variant in a recombinant antibody.	—	Biotechnol 1993;11:1293-7	—
	Harris RP & Kilby P M. Amino-acid misincorporation in recombinant biopharmaceutical products.	—	Curr. Op. in Biotechnol. 2014;30: 45-50.	—
	Hughes PF. February 2015. FDA Regulations and Endotoxin Detection.	—	PDA Europe Conference Pharmaceutical Microbiology	—
	Hutterer KM, Zhang Z, Michaelis ML, et al. Targeted codon optimisation improves translational fidelity for an Fc fusion protein.	—	Biotech BioEng 2012;109(11):27 70-7	—
	Khetan A, et al. Control of misincorporation of serine for asparagine during antibody production using CHO cells.	—	Biotech Bioeng 2010;107:116- 23	—
	Laird M. Evaluating and minimizing sequence variants during recombinant protein production.	—	Cell Culture Engineering XIV, May 4-9, 2014. Quebec City, Canada.	—
	Lotfield RB, Vanderjagt D. The frequency of errors in biosynthesis.	—	Biochem J 1972;128:1353- 6	—
	Mello R J. LER: An FDA Reviewer's Perspective.	—	Presented at the Pharmaceutical Microbiology Forum Bacterial Endotoxins Summit Meeting, Philadelphia, PA 2014	—
	Moghal A et al. 2014. Mistranlation of the genetic code.	—	FEBS letters 588 (23): 4305- 4310	—

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
	PDA (Parenteral Drug Association).	—	Technical Report No 69 (TR 69) Bioburden and Biofilm Management in Pharmaceutical Manufacturing Operations, 2015	—
	Raina M et al. Reduced amino-acid specificity of mammalian tyrosyl-tRNA synthetase is associated with elevated mistranslation of Tyr codons.	—	J Bio. Che. 2014, 289: 17780-17790.	—
	Reynold NM, et al. Cellular mechanisms that control mistranslation.	—	Nature Rev 2010;8:849-56	—
	Ribas de Pouplana L et al. 2014. Protein mistranslation: friends and foes?	—	Trends in Biochem Sci 39 (8): 355-362	—
	Sakamoto K, Ito Y, Hatanaka T et al. Discovery and characterization of peptide motif that specifically recognizes a non-native conformation of human IgG induced by acidic pH conditions.	—	J Biol Chemj 2009: 9986-9993	—
	Stevens-Riley M. September 2015. Ten things that the FDA would like you to know about Low Endotoxin Recovery (LER).	—	Presented at the Bacterial Endotoxins Summit, Iselin, NJ	—
	Wei Z et al. The role of higher-order structure in defining biopharmaceutical quality.	—	BioProcess International 2011: 58-66	—
	Wen D, Vecchi M M, Gu S et al. Discovery and investigation of misincorporation of serine at asparagine positions in recombinant proteins expressed in Chinese Hamster Ovary cells.	—	J Biol Chem 2009, 284(47): 32686-32694.	—
	Yang Y, Strahan A, Li C, Shen A et al. Detecting low level sequence variants in recombinant monoclonal antibodies.	—	mAbs. 2010, 2(3):285-298.	—
	Yu XC, Borisov OV, Alvarez M. et al. Identification of codon-specific serine to asparagine mistranslation in recombinant monoclonal antibodies by high resolution mass spectrometry.	—	Anal Chem 2009;82:9282-90	—
S.2.6 Cell Culture Process Development & characterization				
	Chung S, Quarmby V, Gao X et al. Quantitative evaluation of fucose reducing effects in a humanized antibody on Fcγ receptor binding and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity activities.	—	mAbs 2012, 4(3): 326-340.	—
	Rouiller Y, Périlleux A, Marsaut M et al. Effect of hydrocortisone on the production and glycosylation of an Fc-fusion protein in CHO cell cultures.	—	Biotechnol. Prog. 2012, 28(3): 803-813.	—

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
S.3.2 Impurities				
	National Institute of Biologicals 2010	—	Insulin Material Safety Data Sheet	—
	WHO. Requirement for Biological substance No. 50	—	WHO Technical Report Series, No. 878- 1998	—
P.5.3 Validation of Analytical Procedures				
	Chen J. Low Endotoxin Recovery (LER) in Common Biologics Product.	—	Presented at the 2013 PDA Parenteral Drug (PDA) Association Annual Meeting, Orlando, FL; April 2013.	—
	Dawson M. LAL Update, Volume 30, number 2. Low Endotoxin Recovery (LER):	—	A Review; October 2014.	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
4.2	試験報告書			
4.2.1	薬理試験			
4.2.1.1	効力を裏付ける試験			
4.2.1.1.1	Report PEAT18051213VS - Anti-PD-L1 In Vitro Binding Characterization	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2	Report PEAT18051213CJW - Characterization of Anti-PD-L1 (MSB0010718C): Kinetic Binding Analysis by Surface Plasmon Resonance	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.3	Report PEAT18051213AJW - Characterization of Anti-PD-L1 (MSB0010718C): Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.4	Report PEAT18051213BJW - Characterization of Anti-PD-L1 (MSB0010718C): Complement Dependent Cytotoxicity	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.5	Report IONC190904051DZ - In Vitro Characterization of anti-PD-L1(MSB0010718C): Cell-Binding, Blockade of Receptor Interactions, and Enhancement of T cell Responses	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.6	Report IONC190904051SM - In Vitro Target Occupancy of Anti-PD-L1 (MSB0010718C) in Spiked Human Whole Blood	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.7	Report IONC20041213AKH (TI10-050, TI10-070) - Dose response studies of MSB0010718C in the MC38 tumor model	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.8	Report IONC11031213RT (TI10-039) - Evaluation of the Anti-PD-L1 Mechanism of Action in MC38 Tumor Bearing Mice Systemically Depleted of CD8+ T Cells	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.9	Report IONC08061213RT (TI11-017) - Contribution of ADCC to the In Vivo Anti-Tumor Activity of MSB0010718C in the MC38 Subcutaneous Tumor Model	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.10	Report IONC03081213RT - PD Dose-Response Study in Tumor-Free Mice incl. MSB0010718-B-11-033-TI11-051 Report	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2	副次的薬理試験			
4.2.1.2.1	Report IONC092904051SM - ADCC of Immune Cells Treated with MSB0010718C	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3	安全性薬理試験			
	該当資料なし			
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験			
	該当資料なし			
4.2.2	薬物動態試験			
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書			

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
4.2.2.1.1	Report RF5080 - Validation of the Immunoassay Method PBTM-105-00 for the Quantification of Anti-PD-L1 (MSB0010718) in Monkey Serum	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.2	Report RF5090 - Validation of the Immunogenicity Method PBTM-106-00 for the Detection of Binding Antibodies Anti MSB0010718 (Anti-PD-L1) in Monkey Serum	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2	吸収			
4.2.2.2.1	Report RF2120 - MSB0010682 (Anti-PDL1) PKPD Study After Single Intravenous Administration in Monkeys	海外	社内報告書	参考資料
4.2.2.2.2	Report B-■■-009 - Analysis of Mouse Plasma Samples for Four Anti PD-L1 candidates (A02, F02, C11, H05) by ELISA and Determination of Immunogenicity via SPR	海外	社内報告書	参考資料
4.2.2.3	分布			
	該当資料なし			
4.2.2.4	代謝			
	該当資料なし			
4.2.2.5	排泄			
	該当資料なし			
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
	該当資料なし			
4.2.2.7	その他の薬物動態試験			
4.2.2.7.1	Report 15-IV513-P0 - Population PK Report of Animal Data	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3	毒性試験			
4.2.3.1	単回投与毒性試験			
	該当資料なし			
4.2.3.2	反復投与毒性試験			
4.2.3.2.1	Report RF2740 - 4-week Toxicity-Tolerance Study in CD-1 Mice by Intravenous route	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.2	Report T16228 - MSB0010718C (anti-PD-L1) - 4 week intravenous toxicity study in mice	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.3	Report RF3310 - 4-week Toxicity-Tolerance Study in Rats by Intravenous route with Amendment No.1	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.2.4	Report RF2710 - 4-week repeated-dose exploratory toxicity/tolerance study in Cynomolgus monkeys by intravenous infusion	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.5	Report RF4990 - 13-week toxicity study in cynomolgus monkeys by intravenous infusion followed by an 8-week recovery period.	海外	社内報告書	評価資料

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
4.2.3.3	遺伝毒性試験			
	該当資料なし			
4.2.3.4	がん原性試験			
	該当資料なし			
4.2.3.5	生殖発生毒性試験			
	該当資料なし			
4.2.3.6	局所刺激性試験			
	該当資料なし			
4.2.3.7	その他の毒性試験			
4.2.3.7.1	抗原性試験			
	該当資料なし			
4.2.3.7.2	免疫毒性試験			
	該当資料なし			
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験			
4.2.3.7.3.1	Report IONC - TI ■■■003RVT - MSB0010718C Characterization of Anaphylaxis-Like Reactions in CD-1 Mice	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.4	依存性試験			
	該当資料なし			
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験			
	該当資料なし			
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験			
	該当資料なし			
4.2.3.7.7	その他の試験			
4.2.3.7.7.1	Report T17985 - MSB0010718C Cytokine release in human and cynomolgus whole blood	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.2	Report T17986 - MSB0010718C Cytokine release - human - monkey - PBMCs	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.3	Report ■■■-DA471-NO - MSB0010718 (anti PDL-1)- Induction of cytokine release in human PBMCs: a multi human donor comparison	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.4	Report 200151187 (IM2137A) Tissue Cross-Reactivity Study of MSB0010718C in Normal Cynomolgus Monkey Tissues	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.5	Report 20015186 (IM2136) - A Tissue Cross-Reactivity Study of MSB0010718C in Normal Human Tissues	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.6	Report RF5050 - MSB0010718 - RF5050 - validation of an analytical method in 280 mM Mannitol, 10 mM Acetate, 1.4 mM Methionine, 0.05% Tween 20 pH 5.5	海外	社内報告書	参考資料

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
4.2.3.7.7.7	Report RF5710 - MSB0010718 - RF5710 - validation of an analytical method in 280 mM Mannitol, 10 mM Acetate, 1.4 mM Methionine, 0.05% Tween 20 pH 5.5-	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.8	Report RF5060 - MSB0010718 (Anti-PD-L1): Homogeneity and stability in 280 mM Mannitol, 10 mM Acetate, 1.4 mM Methionine, 0.05% Tween 20 pH 5.5	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.9	Report RF5720 --MSB0010718 (Anti-PD-L1): Homogeneity and stability in 280 mM Mannitol, 10 mM Acetate, 1.4 mM Methionine, 0.05% Tween 20 pH 5.5	海外	社内報告書	参考資料
4.3	参考文献			
4.3.1	Ascierto PA, Simeone E, Sznol, M, et al. Clinical Experiences with Anti-CD137 and Anti-PD-1 Therapeutic Antibodies.	—	Semin Oncol 2010;37:508-16.	—
4.3.2	Augello A, Tasso R, Negrini SM, et al. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway.	—	Eur J Immunol 2005;35(5):1482-90.	—
4.3.3	Austin EW, Roesener S. Reproductive Toxicity Assessment for Avelumab. EMD Serono, Billerica MA, 2016, 1-6.	—	社内	—
4.3.4	Benjamin RJ, Waldman H. Induction of Tolerance by Monoclonal Antibody Therapy.	—	Nature 1986;320:449-51.	—
4.3.5	Blackburn SD, Crawford A, Shin H, et al. Tissue-Specific Differences in PD-1 and PD-L1 Expression during Chronic Viral Infection: Implications for CD8 T-Cell Exhaustion.	—	J Virology 2010;84(4):2078-2089.	—
4.3.6	Blank C, Kuball J, Voekl S, et al. Blockade of PD-L1 (B7-H1) Augments Human Tumor Specific T-Cell Responses in vitro.	—	Int J Cancer 2006;119:317-27.	—
4.3.7	Boorjian SA, Sheinin Y, Crispen PL, et al. T-Cell coregulatory molecule expression in urothelial cell carcinoma: Clinicopathologic correlations and association with survival.	—	Clin Cancer Res 2008;14(15):4800-8.	—
4.3.8	Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al. Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer.	—	N Engl Med 2012;366(26):2455-65.	—
4.3.9	Broschard T. Evaluation of Leachables Identified in MSB0010718C (Avelumab) in Drug Product. Merck KGaA, Darmstadt, 2016, 1-15.	—	社内	—
4.3.10	Brown JA, Dorfman DM, Ma FR, et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production.	—	J Immunol 2003;170(3):1257-66.	—
4.3.11	Butte MJ, Pena-Cruz V, Kim MJ, et al. Interaction of Human PD-L1 and B7-1.	—	Mol Immunol. 2008; 45(13):3567-357.	—
4.3.12	Chen Y, Zhang J, Li J, et al. Expression of B7-H1 in inflammatory renal tubular epithelial cells.	—	Nephron Exp Nephrol 2006;102(3-4):e81-e92.	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
4.3.13	Chen Y, Wang Q, Shi B, et al. Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1+ cell lines.	—	Cytokine 2011;56(2):231-8.	—
4.3.14	Dal Secco V, Riccioli A, Padula F, et al. Mouse sertoli cells display phenotypical and functional traits of antigen-presenting cells in response to interferon gamma.	—	Biol Reprod 2008;78(2):234-42.	—
4.3.15	Das S, Suarez G, Beswick EJ, et al. Expression of B7-H1 on gastric epithelial cells: Its potential role in regulating T cells during Helicobacter pylori infection.	—	J Immunol 2006;176(5):3000-9.	—
4.3.16	Deng R, Bumbaca D, Pastuskovas CV, et al. Preclinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Tissue Distribution, and Tumor Penetration of Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody, an Immune Checkpoint Inhibitor.	—	MABS 2016;8(3):593-603.	—
4.3.17	Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-Associated B7-H1 Promotes T-Cell Apoptosis: A Potential Mechanism of Immune Evasion.	—	Nat Med 2002;8(8):793-800.	—
4.3.18	Dong JQ, Salinger DH, Endres CJ, et al. Quantitative Prediction of Human Pharmacokinetics for Monoclonal Antibodies Retrospective Analysis of Monkey as a Single Species for First-in-Human Prediction.	—	Clin Pharmacokinet 2011;50:131-42.	—
4.3.19	Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting.	—	Immunity 2004;21:137-48.	—
4.3.20	Fankhauser S, Starnbach M PD-L1 Limits the Mucosal CD8+ T Cell Response to Chlamydia tracomatis	—	J Immunol 2014;192:1079-1090	—
4.3.21	Fife BT, Pauken KE. The Role of the PD-1 Pathway in Autoimmunity and Peripheral Tolerance.	—	Ann NY Acad Sci 2011;1217:45-59.	—
4.3.22	Findlay L, Eastwood D, Stebbings R, et al. Improved in vitro methods to predict the in vivo toxicity in man of therapeutic monoclonal antibodies including TGN1412.	—	J Immunol Methods 2010;352:1-12.	—
4.3.23	Finkelman FD, Rothenberg ME, Brandt EB, et al. Molecular mechanisms of anaphylaxis: Lessons from studies with murine models.	—	J Allergy Clin Immunol 2005;115(3):449-57.	—
4.3.24	Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the Pd-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation.	—	J Exp Med 2000;192(7):1027-34.	—
4.3.25	Girish S, Martin SW, Peterson MC, et al. AAPS Workshop Report: Strategies to Address Therapeutic Protein-Drug Interactions during Clinical Development.	—	AAPS J 2011;13(3):405-16.	—
4.3.26	Hewitt, P. MSB0010718 (anti-PD-L1) – Study 14-DA276-N0 Induction of cytokine release in human blood: Identification of the optimum method. Merck KGaA, Merck Serono, Darmstadt Germany 2014	—	社内	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
4.3.27	Hodi FS, ODay SJ, McDermott DF, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma.	—	New Engl J Med 2010;363(8):711-23.	—
4.3.28	Holets LM, Hunt JS, Petroff MG. Trophoblast CD274 (B7-H1) Is differentially expressed across gestation: Influence of oxygen concentration.	—	Biol Reprod 2006;74(2):352-8.	—
4.3.29	Hurley W, Theil P. Perspectives on Immunoglobulins in Colostrum and Breast Milk.	—	Nutrients 2011;3:442-74.	—
4.3.30	Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity.	—	Annu Rev Immunol 2008;26:677-704.	—
4.3.31	Koga N, Suzuki J-i, Kosuge H, et al. Blockade of the interaction between PD-1 and PD-L1 accelerates graft arterial disease in cardiac allografts.	—	Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24(11):2057-62.	—
4.3.32	Kraynov E, Martin SW, Hurst S, et al. How Current Understanding of Clearance Mechanisms and Pharmacodynamics of Therapeutic Proteins Can Be Applied for Evaluation of Their Drug-Drug Interaction Potential.	—	Drug Metab Dispos 2011;39(10):1779-83.	—
4.3.33	Lafon M, Mègret F, Meuth SG, et al. Detrimental contribution of the immuno-inhibitor B7-H1 to rabies virus encephalitis.	—	J Immunol 2008;180(11):7506-15.	—
4.3.34	LaGier AJ, Pober JS. Immune accessory functions of human endothelial cells are modulated by overexpression of B7-H1 (PDL1).	—	Human Immunol 2006;67(8):568-78.	—
4.3.35	Lee J-I, Zhang L, Men AY, et al. CYP-Mediated Therapeutic Protein-Drug Interactions: Clinical Findings, Proposed Mechanisms and Regulatory Implications.	—	Clin Pharmacokinet 2010;49:295-310.	—
4.3.36	Liang SC, Latchman YE, Buhlmann JE, et al. Regulation of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression during normal and autoimmune responses.	—	Eur J Immunol 2003;33(10):2706-16.	—
4.3.37	Lipp M, Brandt C, Dehghani F, et al. PD-L1 (B7-H1) regulation in zones of axonal degeneration.	—	Neurosci Letters 2007;425(3):156-61.	—
4.3.38	Mager DE, Jusko WJ. General Pharmacokinetic Model for Drugs Exhibiting Target-Mediated Drug Disposition.	—	J Pharmacokinet Pharmacodyn 2001;28:507-32.	—
4.3.39	Mager DE, Krzyzanski W. Quasi-Equilibrium Pharmacokinetic Model for Drugs Exhibiting Target-Mediated Drug Disposition.	—	Pharm Res 2005;22:1589-96.	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
4.3.40	Magnus T, Schreiner B, Korn T, et al. Microglial expression of the B7 family member B7 homolog 1 confers strong immune inhibition: Implications for immune responses and autoimmunity in the CNS.	—	J Neurosci 2005;25(10):253 7-46.	—
4.3.41	Mazanet MM, Hughes CCW. B7-H1 is expressed by human endothelial cells and suppresses T cell cytokine synthesis.	—	J Immunol 2002;169(7):358 1-8.	—
4.3.42	Morgan ET, Goralski KB, Piquette-Miller M, et al. Regulation of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters in Infection, Inflammation, and Cancer.	—	Drug Metab Disp 2008;36(2):205- 16.	—
4.3.43	Nakae S, Suto H, Iikura M, et al. Mast cells enhance T cell activation: Importance of mast cell costimulatory molecules and secreted TNF.	—	J Immunol 2006;176(4):223 8-48.	—
4.3.44	Nose M, Wigzell H. Biological Significance of Carbohydrate Chains on Monoclonal Antibodies.	—	Proc Natl Acad Sci 1983;80:6632-6.	—
4.3.45	Ober RJ, Radu CG, Ghetie V, Ward ES. Differences in promiscuity for antibody-FcRn interactions across species: implications for therapeutic antibodies.	—	Int Immunol 2001;13:1551-9.	—
4.3.46	Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 Ligands: From Discovery to Clinical Application.	—	Int Immunol 2007;19(7):813- 824.	—
4.3.47	Petroff MG, Chen L, Phillips TA, Hunt JS. B7 Family Molecules: Novel Immunomodulators at the Maternal-Fetal Interface.	—	Placenta 2002;23:S95- S101.	—
4.3.48	Petroff MG, Chen L, Phillips TA, et al. B7 family molecules are favorably positioned at the human maternal-fetal interface.	—	Biol Reprod 2003;68(5):1496 -504.	—
4.3.49	Riley JL. PD-1 Signaling in Primary T Cells.	—	Immunol Rev 2009;229:114- 25.	—
4.3.50	Rodig N, Ryan T, Allen JA, et al. Endothelial expression of PD-L1 and PD-L2 down-regulates CD8+ T cell activation and cytotoxicity.	—	Eur J Immunol 2003;33(11):311 7-26.	—
4.3.51	Sachdeva M, Fischl MA, Pahwa S. PD-1 and PDL-1 expression in patients with chronic HIV-1 infection: relationship to CD4%, immune activation and antiretroviral therapy (ART).	—	J Immunol 2007;178 (Meeting abstract supplement):S65 -a.	—
4.3.52	Schurgers E, Kelchtermans H, Mitera T, et al. Discrepancy between the in vitro and in vivo effects of murine mesenchymal stem cells on T-cell proliferation and collagen-induced arthritis.	—	Arthritis Res Ther 2010;12:R31(1- 11).	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告書/ 社外)	評価/参考
4.3.53	Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, et al. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection.	—	Nature Immunol 2007;8(3):239-45.	—
4.3.54	Stebbins R, Findlay L, Edwards C, et al. “Cytokine storm” in the phase I trial of monoclonal antibody TGN1412: better understanding the causes to improve preclinical testing of immunotherapeutics.	—	J Immunol 2007;179:3325-31.	—
4.3.55	Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) Pathway to Activate Anti-tumor Immunity.	—	Curr Opin Immunol 2012;24:207-12.	—
4.3.56	Torres BA, Kominsky S, Perrin GQ, et al. Superantigens: The Good, the Bad, and the Ugly.	—	Exp Biol Med 2001;226:164-76.	—
4.3.57	Tsuda M, Matsumoto K, Inoue H, et al. Expression of B7-H1 and B7-DC on the airway epithelium is enhanced by double-stranded RNA.	—	Biochem Biophys Res Comm 2005;330(1):263-70.	—
4.3.58	Vandevver AJ, Fallon JK, Tighe R, et al. Systemic Immunotherapy of Non-Muscle Invasive Mouse Bladder Cancer with Avelumab, an Anti-PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitor.	—	Cancer Immunol Res 2016;4(5):452.462.	—
4.3.59	Wang C, Thudium KB, Han M, et al In Vitro Characterization of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab, BMS-936558, and In Vivo Toxicology in Non-Human Primates.	—	Cancer Immunol Res 2014;2(9):846-56.	—
4.3.60	Wilm C, Biomarker Study Report TI10-005-723-EF-CW. Merck KGaA, Darmstadt, 2010, 1-11	—	社内	—
4.3.61	Wilson NS, Yang B, Yang A, et al. An Fcγ Receptor-Dependent Mechanism Drives Antibody-Mediated Target-Receptor Signaling in Cancer Cells.	—	Cancer Cell 2011;19:101-13.	—
4.3.62	Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, et al. Expression of Programmed Death 1 Ligands by Murine T Cells and APC.	—	J Immunol 2002;169:5538-45.	—
4.3.63	Yang JC, Perry-Lalley D. The Envelope Protein of an Endogenous Murine Retrovirus Is a Tumor-Associated T-Cell Antigen for Multiple Murine Tumors.	—	J Immunother 2000;23(2):177-83.	—
4.3.64	Yang W, Li H, Chen PW, et al. PD-L1 expression on human ocular cells and its possible role in regulating immune-mediated ocular inflammation.	—	Invest Ophthal Visual Sci 2009;50(1):273-80.	—



添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.3.1.4.9	Fraszcyk B., Summary of Development Activities for a Cell Based Bioluminescent Reporter Assay for the Detection of Neutralizing Antibodies to anti-PDL1 antibody Drug Product, ██████████, ██████████, USA, 20██	海外	社外報告書	参考資料	なし
5.3.1.4.10	Ponnambalam S., Development of an anti-PD-L1 specific IgE ImmunoCAP assay, ██████████, ██████████, Sweden, 20██	海外	社外報告書	評価資料	なし
5.3.1.4.11	Movérare R., Partial validation to verify customized Avelumab-specific IgE ImmunoCAP assay performance at ██████████, ██████████, ██████████, Immunology Reference Laboratory, Portage, USA, 20██	海外	社外報告書	評価資料	なし
5.3.1.4.12	Anti – PD-L1 antibodies clone MKP1A07310 and MKP1B19610	海外	社外報告書	参考資料	なし
5.3.1.4.13	D26675 Method for PD-L1 IHC MSB0010718C pharmDx™	海外	社外報告書	参考資料	なし
5.3.1.4.14	Design verification summary report PD-L1 IHC MSB0010718C pharmDx™ NSCLC	海外	社外報告書	参考資料	なし
5.3.1.4.15	█████-GR004-V0 Technology Transfer of an Immunohistochemistry Assay by Dako for the determination of PD-L1 status in Formalin Fixed Paraffin embedded Tissue on the Dako Automated Link48 platform	海外	社外報告書	評価資料	なし
5.3.1.4.16	IONCIBDZ080312013 Target Occupancy Assay: An evaluation of MSB0010718C binding to PD-L1 expressed by human peripheral blood mononuclear cells	海外	社内報告書	評価資料	なし
5.3.1.4.17	V162 Validation of an Assay to Evaluate MSB0010718C binding to PD-L1 on T Cells from PBMC	海外	社外報告書	評価資料	なし
5.3.1.4.18	█████-GR006-V0 Validation of a Multiplex Assay by Meso Scale Discovery for the Quantification of Human IFNgamma, IL-1beta, IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13 & TNFalpha in Serum	海外	社外報告書	参考資料	なし
5.3.1.4.19	█████-GR007-V0 Validation of an MSD Multi-Spot Custom Cytokine assay by Meso Scale Discovery for the Evaluation of IL-6 and IL-17 in Serum	海外	社外報告書	参考資料	なし
5.3.1.4.20	V971 Validation of an ELISA by R&D Systems for the Quantification of RANTES/CCL5 in Human Serum	海外	社外報告書	参考資料	なし
5.3.1.4.21	V1160 Validation of an Human MCP-1 by R&D Systems for the Evaluation of Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) in Serum	海外	社外報告書	参考資料	なし

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.3.1.4.22	V187 Validation of an ELISA by MSD for the Quantification of Pro-inflammatory Panel 1 (human) (IFNgamma, IL-1beta, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, and TNFalpha) in Serum	海外	社外報告書	参考資料	なし
5.3.1.4.23	■-IV117-B0 Validation of method BL-168 for the determination of MCPyV Status in human samples to support biomarker investigations in EMR100070-003/AVELUMAB clinical study	海外	社内報告書	評価資料	なし
5.3.1.4.24	BL-168_00 Determination of Merkel Cell Polyomavirus status in DNA extracted from FFPE human tissue	海外	社外報告書	参考資料	なし
5.3.1.4.25	MK-IHC-0615 Validation Report Immunohistochemistry in biopsies in trial EMR100070-003 MCPyV	海外	社外報告書	評価資料	なし
5.3.1.4.26	MOS354-PD Optimization and Validation of an Assay for the Manual Detection of CD8 (Mouse CLone C8/144B) by Single Stain Immunohistochemistry with DAB or Red Chromogen and Evaluation by Image Analysis in Formalin-Fixed, Paraffin Embedded Human Tissue	海外	社外報告書	評価資料	なし
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書				
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書				
5.3.3.5.1	EMR 100070-001-002-003 Population PK report	海外	社内報告書	評価資料	あり
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書				
5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書				
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書				
5.3.4.2.1	Study EMR 100070-003 - Exposure-efficacy-BOR-report	海外	社内報告書	評価資料	あり

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.3.4.2.2	Study EMR 100070-003 - Exposure-efficacy-PFS/OS-report	海外	社内報告書	評価資料	あり
5.3.4.2.3	Biomarker Strategy Summary	海外	社内報告書	評価資料	なし
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
5.3.5.1.1	EMR 100070-003 Interim Clinical Study Report	海外	社内報告書	評価資料	あり
5.3.5.1.2	Study EMR 100070-003 CTR addendum 2 (2L 12 mo comprehensive data)	海外	社内報告書	評価資料	あり
5.3.5.1.3	Study EMR 100070-003 Technical Report (1L 3 mo FU)	海外	社内報告書	評価資料	あり
5.3.5.2	非対照試験報告書				
5.3.5.2.1	EMR 100070-001 Interim Clinical Study Report	海外	社内報告書	評価資料	あり
5.3.5.2.2	EMR 100070-002 Interim Clinical Study Report	海外	社内報告書	評価資料	あり
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書				
5.3.5.3.1	Integrated EMR100070-001, 002, 003 - PK data analysis report	海外	社内報告書	評価資料	なし
5.3.5.3.2	Integrated EMR 100070-001, 002, 003 - Exposure-safety-report	海外	社内報告書	評価資料	あり
5.3.5.3.3	Integrated EMR 100070-001, 002, 003 - Exposure-QTc Report	海外	社内報告書	評価資料	あり
5.3.5.3.4	████████ Safety Database - Frequency Tables, CIOMS II Line Listings, CIOMS I Reports	海外	社内報告書	評価資料	なし
5.3.5.3.5	Integrated Summary of Safety	海外	—	—	なし
5.3.5.3.6	Integrated Summary of Safety and efficacy for Japan	海外	—	—	あり (一部)
5.3.5.3.7	90-Day Safety Update Report	海外	社内報告書	評価資料	あり
5.3.5.4	その他の試験報告書				
5.3.5.4.1	Study 100070-Obs001 Report	海外	社内報告書	参考資料	なし
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録				
	患者データ一覧表及び症例記録	海外	—	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4	参考文献				
5.4.1	Afanasiev OK, Yelistratova L, Miller N, et al. Merkel polyomavirus-specific T cells fluctuate with Merkel cell carcinoma burden and express therapeutically targetable PD-1 and Tim-3 exhaustion markers.	—	Clin Cancer Res. 2013;19(19):5351-5360	—	—
5.4.2	Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States.	—	J Am Acad Dermatol 2003;49:832-41	—	—
5.4.3	Agelli M, Clegg LX. The Etiology and Epidemiology of Merkel Cell Carcinoma.	—	Curr Probl Cancer 2010;34:14-37	—	—
5.4.4	Aitken A, Morgan ET. Gene-Specific Effects of Inflammatory Cytokines on Cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4 mRNA Levels in Human Hepatocytes.	—	Drug Metab Dispos 2007;35(9):1687-1693.	—	—
5.4.5	Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, et al. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study.	—	J Cutan Pathol 2010;37:20-27	—	—
5.4.6	Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution.	—	J Clin Oncol 2005;23(10):2300-9	—	—
5.4.7	Andea AA, Coit DG, Amin B, et al. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis.	—	Cancer 2008;113(9):2549-58.	—	—
5.4.8	Andea AA, Patel R, Ponnazhagan S, et al. Merkel cell carcinoma: correlation of KIT expression with survival and evaluation of KIT gene mutational status.	—	Hum Pathol 2010;41(10):1405-12.	—	—
5.4.9	Ansell SM, Lesokhin AM, Ivan Borrello I. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma.	—	N Engl J Med 2015;372(4):311-9	—	—
5.4.10	Arkenau HT, Kelly K, Patel MR, et al. Phase I JAVELIN solid tumor trial of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody: safety and pharmacokinetics.	—	Ann Oncol. 2015;26(suppl 8):8PD [abstract 95]	—	—
5.4.11	Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure.	—	J Clin Oncol 2016; ePub Jun 27	—	—
5.4.12	Arora R, Chang Y, Moore PS. MCV and Merkel cell carcinoma: a molecular success story.	—	Curr Opin Virol 2012;2(4):489-98	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.13	Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, et al. Effect of host, tumor, diagnostic, and treatment variables on outcomes in a large cohort with Merkel cell carcinoma.	—	JAMA Dermatol 2014;150(7):716-23	—	—
5.4.14	Askew RL, Xing Y, Palmer L, et al. Evaluating Minimal Important Differences for the FACT-Melanoma Quality of Life Questionnaire.	—	ISPOR 2009;12:1144-50	—	—
5.4.15	Bang Y-J, Wyrwicz L, Park YI, et al. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) + best supportive care (BSC) vs BSC ± chemotherapy as third-line treatment for patients with unresectable, recurrent, or metastatic gastric cancer: The phase 3 JAVELIN Gastric 300 trial.	—	J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr TPS4135)	—	—
5.4.16	Barach YS, Lee JS and Zang X. T cell coinhibition in prostate cancer: new immune evasion pathways and emerging therapeutics;	—	Trends Mol Med 2011, 17: 47-55.	—	—
5.4.17	Beal S. L. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit.	—	J Pharmacokin Pharmacodyn. 28: 481 – 504 (2001)	—	—
5.4.18	Becker JC. Merkel cell carcinoma.	—	Ann Oncol 2010;21 (suppl 7):vii81-vii85	—	—
5.4.19	Becker JC, Lorenz E, Haas G, et al. Evaluation of real world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC) following second line chemotherapy.	—	ESMO, Copenhagen, Denmark, October 7-11, 2016, abstract 2602	—	—
5.4.20	Bennermo M, Held C, Stemme S, et al. Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases?	—	Clin Chem 2004;50(11):2136-40.	—	—
5.4.21	Berger R, Rotem-Yehudar R, Slama G, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies.	—	Clin Cancer Res 2008; 14:3044-3051	—	—
5.4.22	Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models.	—	AAPS J 2011; 13(2): 143-151.	—	—
5.4.23	Bhatia S, Afanasiev O, Nghiem P. Immunobiology of Merkel Cell Carcinoma: Implications for Immunotherapy of a Polyomavirus-Associated Cancer.	—	Curr Oncol Rep 2011, epub	—	—
5.4.24	Blackburn SD, Crawford A, Shin H, et al. Tissue-specific differences in PD-1 and PD-L1 expression during chronic viral infection: Implications for CD8 T-cell exhaustion.	—	J Virol 2010;84(4):2078-2089	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.25	Boccaro P, Girard C, Mortier L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma - Cutaneous Oncology Group of the French Society of Dermatolog.	—	Eur J Dermatol 2012;22(3):375-9	—	—
5.4.26	Borghaei H, Paz-Ares L, Horn, L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer.	—	N Engl J Med 2015;373(17):1627-39	—	—
5.4.27	Bowen G. Grounded theory and sensitizing concepts.	—	Int J Qual Methods 2006;5:12-23.	—	—
5.4.28	Boyerinas B, Jochems C, Fantini M et al. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Activity of a Novel Anti-PD-L1 Antibody Avelumab (MSB0010718C) on Human Tumor Cells.	—	Cancer Immunology Research 2015;3(10):1148-1157.	—	—
5.4.29	Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates.	—	J Clin Oncol. 2010 Jul 1;28(19):3167-75.	—	—
5.4.30	Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer.	—	N Engl J Med 2012;366(26):2455-65	—	—
5.4.31	Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer.	—	N Engl J Med 2015;373(2):123-35.	—	—
5.4.32	Brookmeyer R, Crowley J. A Confidence Interval for the Median Survival Time.	—	Biometrics 1982;38:29-31	—	—
5.4.33	Bumbaca D, Boswell CA, Fielder PJ et al. Physicochemical and biochemical factors influencing the pharmacokinetics of antibody therapeutics.	—	AAPS Journal 2012;14(3):554-558.	—	—
5.4.34	Burack J. Sustained remission of metastatic Merkel cell carcinoma with treatment of HIV infection.	—	JR Soc Med 2003;96:238-9	—	—
5.4.35	Champiat SC, Ferte S, Lebel-Binay A, et al. Exomics and immunogenics: Bridging mutational load and immune checkpoints efficacy.	—	Oncoimmunology 2014;3(1):e27817	—	—
5.4.36	Cassler M., Merril D., Bichakjian CK., et al. Merkel cell carcinoma therapeutic update.	—	Curr Treat Options in Oncol 2016;17:36-53	—	—
5.4.37	Church CD, Nghiem P. How does the Merkel polyomavirus lead to a lethal cancer? Many answers, many questions, and a new mouse model.	—	J Invest Dermatol 2015;135(5):1221-4	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.38	Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial [abstract].	—	Biometrika. 1934;26:404-413	—	—
5.4.39	Cormier JN et al. Measuring quality of life in patients with melanoma: development of the FACT-melanoma subscale.	—	J Support Oncol 2005;3:139-45.	—	—
5.4.40	Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, et al. Real-world outcomes of patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with second-line or later chemotherapy in a community oncology setting in the United States.	—	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 19th Annual European Congress, Vienna, Austria, October 29 - November 2, 2016. Abstract no. 67567	—	—
5.4.41	Deng R, Bumbaca D, Pastuskovas CV, et al. Preclinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Tissue Distribution, and Tumor Penetration of Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody, an Immune Checkpoint Inhibitor.	—	MABS 2016;8(3):593-603.	—	—
5.4.42	Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	—	Clin Pharmacokinetics 2010;49(10):633-659.	—	—
5.4.43	Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion.	—	Nat Med 1999;5(12):1365-9	—	—
5.4.44	Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion.	—	Nat Med 2002;8(8):793-800	—	—
5.4.45	Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1).	—	Eur J Cancer 2009; 45: 228-47	—	—
5.4.46	Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, et al. Merkel cell carcinoma and HIV infection.	—	Lancet 2002;359:497-98	—	—
5.4.47	The EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life.	—	Health Policy 1990;16:199-208	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.48	Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer?	—	BMC Med 2016;14:73 doi 10.1186/s1291 6-016-0623-5	—	—
5.4.49	FDA. Guideline for Industry estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers, 2005	—		—	—
5.4.50	Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial.	—	Lancet 2016;387(100 30):1837-46	—	—
5.4.51	Feng H, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma.	—	Science 2008;22:319(5 866): 1096– 1100. doi:10.1126/sc ience.1152586	—	—
5.4.52	Ferris RL, Blumenschein GR, Fayette J, et al. Further evaluations of nivolumab (nivo) versus investigator's choice (IC) chemotherapy for recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): CheckMate 141.	—	J Clin Oncol 2016;34(Suppl ): Abstract No. 6009	—	—
5.4.53	Fields RC, Busam KJ, Chou JF, et al. Five hundred patients with Merkel cell carcinoma evaluated at a single institution.	—	Ann Surg 2011;254(3):4 65-473 [discussion 473-475]	—	—
5.4.54	Fife B and Pauken K. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance.	—	Ann NY Acad Sci 2011;1217:45- 59.	—	—
5.4.55	Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, et al. Dramatic Increase in the Incidence and Mortality from Merkel Cell Carcinoma in the United States.	—	Am Surg 2015;81(8):80 2-80.	—	—
5.4.56	Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation.	—	J Exp Med 2000;192(7):1 027-34	—	—
5.4.57	Gadiot J, Hooijkaas AI, Kaiser AD, et al. Overall survival and PD-L1 expression in metastasized malignant melanoma.	—	Cancer 2011; 117: 2192- 201.	—	—
5.4.58	Garneski KM, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy.	—	J Am Acad Dermatol 2007;57:166-9	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.59	Garneski KM, de Caprio JA, Nghiem P. Does a new polyomavirus contribute to Merck cell carcinoma?	—	Genome Biol 2008;99:228	—	—
5.4.60	Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer.	—	New Eng J Med 2015;372:201 8-28.	—	—
5.4.61	Ghebeh H, Mohammed S, Al-Omair A, et al. The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors.	—	Neoplasia 2006; 8: 190- 8.	—	—
5.4.62	Gillison M, et al. Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) for recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC):	—	CheckMate- 141. Oral presentation at: AACR Annual Meeting, April 16-20, 2016; New Orleans, LA, US	—	—
5.4.63	Global Initiative for Asthma (GINA). The global strategy for asthma management and prevention. Updated 2011.	—	<a href="http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf">http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf</a>	—	—
5.4.64	Goh G, Walradt T, Markarov V, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy.	—	Oncotarget 2015;7(3):340 3-15.	—	—
5.4.65	Grabowski J, Saltzstein SL, Sadler GR, Tahir Z, Blair S. A comparison of Merkel cell carcinoma and melanoma: Results from the California Cancer Registry.	—	Clin Med Oncol 2008;2:327- 333	—	—
5.4.66	Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer progressing after platinum-based chemotherapy: A phase Ib trial.	—	European Society for Medical Oncology, Vienna, Austria, September 25- 29, 2015, Abstract No. 3090	—	—
5.4.67	Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer.	—	Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 3360-5.	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.68	Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma.	—	N Engl J Med 2013;369:134-44	—	—
5.4.69	Harms PW, Vats P, Verhaegen ME, et al. The distinctive mutational spectra of polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma.	—	Cancer Res 2015;75(18):3720-7.	—	—
5.4.70	Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System.	—	Ann Surg Oncol 2016; epub	—	—
5.4.71	Harvey RD, Morgan ET. Cancer, inflammation, and therapy: effects on cytochrome p450-mediated drug metabolism and implications for novel immunotherapeutic agents.	—	Clin Pharmacol Ther 2014;96(4):449-457.	—	—
5.4.72	Hauschild A and Schadendorf D. Checkpoint inhibitors: A new standard of care for advanced Merkel cell carcinoma?	—	Lancet Oncology ePub September 1, 2016	—	—
5.4.73	Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features.	—	J Am Acad Dermatol. 2008; 58(3): 375-381	—	—
5.4.74	Heery CR, O'Sullivan Coyne GH, Madan RA, et al. Phase I open-label, multiple ascending dose trial of MSB0010718C, an anti-PD-L1 monoclonal antibody, in advanced solid malignancies.	—	J Clin Oncol. 2014;32(suppl ) [abstract 3064].	—	—
5.4.75	Heery CR, O'Sullivan Coyne GH, Marte JL, et al. Pharmacokinetic profile and receptor occupancy of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 monoclonal antibody, in a phase I, open-label, dose escalation trial in patients with advanced solid tumors.	—	J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 3055)	—	—
5.4.76	Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients.	—	Nature 2014;515:563-567.	—	—
5.4.77	Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial.	—	Lancet 2016;387(10027):1540-50	—	—
5.4.78	Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L).	—	Qual Life Res 2011;20(10):1727-36	—	—
5.4.79	Hirano F, Kaneko K, Tamura H, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity.	—	Cancer Res 2005;65:1089-1096	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.80	Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.	—	N Engl J Med 2010;63:711-23	—	—
5.4.81	Hoffman-Censits JH, et al. IMvigor 210, a phase II trial of atezolizumab (MPDL3280A) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC).	—	J Clin Oncol 2016;34(Suppl 2S): Abstract No. 355	—	—
5.4.82	Hoos A, Eggermont AMM, Janetzki S, et al. Improved Endpoints for Cancer Immunotherapy Trials.	—	J Natl Cancer Inst 2010;102: 1388-97	—	—
5.4.83	Hosmer DW, Hosmer TS, Le Cessie S, et al. Comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model.	—	Statistics in Medicine 1997; 16(9): 965-980.	—	—
5.4.84	Hötzel I, Theil FP, Bernstein LJ et al. A strategy for risk mitigation of antibodies with fast clearance.	—	MAbs 2012;4(6):753-760.	—	—
5.4.85	Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome.	—	N Engl J Med. 2011;364(19): 1844-54.	—	—
5.4.86	Huang SM, Zhao H, Lee JI et al. Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development.	—	Clin Pharmacol Ther 2010;87(4):497-503.	—	—
5.4.87	Ishihara K, et al., Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update.	—	Int J Clin Oncol 2008;13(1): 33-41.	—	—
5.4.88	Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade.	—	Proc Natl Acad Sci USA 2002;99(19):12293-7	—	—
5.4.89	Iyer JG, Afanasiev OK, McClurkan C, et al. Merkel cell polyomavirus-specific CD8(+) and CD4(+) T-cell responses identified in Merkel cell carcinomas and blood.	—	Clin Cancer Res 2011;17(21):6671-80	—	—
5.4.90	Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma.	—	Cancer Medicine 2016 (in press).	—	—
5.4.91	Iyer J, Blom A, Doumani R, et al. Response rate and durability of chemotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma among 62 patients.	—	J Clin Oncol 2014;32(suppl 5s), abstract 9091.	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.92	Jennison C, Turnbull BW. Group sequential methods with applications to clinical trials.	—	Chapman & Hall, CRC Press, London 2000:76-85	—	—
5.4.93	Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, et al. Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers.	—	J Natl Cancer Inst 2010;102(11): 793-801	—	—
5.4.94	Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data.	—	New York: John Wiley & Sons, 1980, Chapter 1	—	—
5.4.95	Karlsson MO, Sheiner LB. The importance of modeling interoccasion variability in population pharmacokinetic analyses.	—	J Pharmacokinetic Biopharm 1993; 21(6): 735-750.	—	—
5.4.96	Kaufman HL, Hamid O, D'Angelo SP, et al. A phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab (MSB0010718C) in patients with metastatic Merkel cell carcinoma.	—	J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr TPS9086).	—	—
5.4.97	Kaufman H, Russell JS, Hamid O. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic Merkel cell carcinoma previously treated with chemotherapy: Results of the phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial.	—	J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 9508).	—	—
5.4.98	Khan MM, Immunosuppressive Agents. In: Immunopharmacology.	—	New York: Springer; 2008.	—	—
5.4.99	Kleinbaum DG and Klein M. Logistic regression: a self-learning Text.	—	Third Edition, Springer, 2010.	—	—
5.4.100	Kleiman R, Litwin J, Morganwroth J. Benefits of centralized ECG reading in clinical oncology studies.	—	Therapeutic Innovation & Regulatory Science 2015;1-7	—	—
5.4.101	Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, Kinoshita I, et al. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression.	—	Clin Cancer Res 2004; 10: 5094-100.	—	—
5.4.102	Koren E, Smith HW, Shores E et al. Recommendations on risk-based strategies for detection and characterization of antibodies against biotechnology products.	—	JIM 2008;333:1-9.	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.103	Kukko H, Bohling T, Koljonen V, et al. Merkel cell carcinoma - a population-based epidemiological study in Finland with a clinical series of 181 cases.	—	Eur J Cancer 2012;48:737-42	—	—
5.4.104	Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma.	—	N Engl J Med 2015;373(1):23-34	—	—
5.4.105	Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation.	—	Nat Immunol 2001;2(3):261-8	—	—
5.4.106	Le Cessie S and van Houwelingen JC. A Goodness-of-Fit Test for Binary Regression Models, Based on Smoothing Methods.	—	Biometrics 1991; 47(4):1267-1282.	—	—
5.4.107	Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline.	—	Eur J Cancer 2015;51:2396-403. doi:10.1016/j.ejca.2015.06.131.	—	—
5.4.108	Lee S, Margolin K. Cytokines in cancer immunotherapy.	—	Cancers (Basel) 2011;3(4):385-6-93.	—	—
5.4.109	Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system.	—	J Am Acad Dermatol 2010;63(5):751-61	—	—
5.4.110	Lepone L, Donahue R, Grenga I, et al. Evaluation of immune cell subsets of cancer patients treated with Avelumab, a fully human IgG1 anti-PD-L1 MAb capable of mediating ADCC of human tumor cells.	—	J Immunother Cancer,2015a; 3(2):254	—	—
5.4.111	Lepone L, Donahue R, Grenga I, et al. Evaluation of immune cell subsets of cancer patients treated with Avelumab, a fully human IgG1 anti-PD-L1 MAb capable of mediating ADCC of human tumor cells.	—	J Immunother Cancer 2015b;3(2):254, poster.	—	—
5.4.112	Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Preliminary results of a phase I study of nivolumab (BMS-936558) in patients with relapsed or refractory lymphoid malignancies.	—	American Society of Hematology 56th Annual Meeting, San Francisco, CA, US, December 6-9, 2014; Abstract No. 291	—	—
5.4.113	Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.	—	Ann Intern Med 1999; 130(6): 461-470.	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.114	Lipson EJ, Vincent JG, Loyo M, et al. PD-L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: Association with inflammation, Merkel Cell Polyomavirus, and overall survival.	—	Cancer Immunol Res 2013;1(1):54-63.	—	—
5.4.115	Liptrott NJ, Penny M, Bray PG et al. The impact of cytokines on the expression of drug transporters, cytochrome P450 enzymes and chemokine receptors in human PBMC.	—	Br J Pharmacol 2009;156:497-508.	—	—
5.4.116	Liu J, Hamrouni A, Wolowiec D, et al. Plasma cells from multiple myeloma patients express B7-H1 (PD-L1) and increase expression after stimulation with IFN- $\gamma$ and TLR ligands via a MyD88-, TRAF6-, and MEK-dependent pathway.	—	Blood 2007; 110: 296-304.	—	—
5.4.117	Mankarious S, Lee M, Fischer S et al. The half-lives of IgG subclasses and specific antibodies in patients with primary immunodeficiency who are receiving intravenously administered immunoglobulin.	—	J Lab Clin Med 1988;112(5):634-640.	—	—
5.4.118	Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint Inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer.	—	J Clin Oncol 2016; Jun 6. pii: JCO679761	—	—
5.4.119	Medina-Franco H, Urist M, Fiveash J, et al. Multimodality Treatment of Merkel Cell Carcinoma: Case Series and Literature Review of 1024 Cases.	—	Ann Surg Oncol 2001;8(3):204-8	—	—
5.4.120	Melero I, Berman DM, Aznar MA, et al. Evolving synergistic combinations of targeted immunotherapies to combat cancer.	—	Nat Rev Cancer. 2015 Aug;15(8):457-72	—	—
5.4.121	Mellor JD, et al. A Critical Review of the Role of Fc Gamma Receptor Polymorphisms in the Response to Monoclonal Antibodies in Cancer.	—	J Hematol Oncol 2013;6:1-10	—	—
5.4.122	Meno-Tetang GML. Target-driven pharmacokinetics of biotherapeutics. In: Zhou H, Theil FP (ed.). ADME and translational pharmacokinetics - pharmacodynamics of therapeutic proteins.	—	John Wileys 2016, chapter 15.	—	—
5.4.123	Miller RW, Rabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: Etiological similarities and differences.	—	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8:153-8	—	—
5.4.124	Mills LA, Durrani AJ, Watson JD. Merkel cell carcinoma in South East Scotland, 1993-2003.	—	Surgeon 2006;4:133-8	—	—
5.4.125	Motheral B, Brooks J, Clark MA, et al. A checklist for retroactive database studies – Report of the ISPOR Task Force on Retrospective Databases.	—	Value in Health 2003;6:90-7	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.126	Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial.	—	J Clin Oncol 2015;33(13):1430-7	—	—
5.4.127	Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma.	—	N Engl J Med 2015;373:1803-13	—	—
5.4.128	Muirhead R, Ritchie DM. Partial regression of Merkel cell carcinoma in response to withdrawal of azathioprine in an immunosuppression-induced case of metastatic Merkel cell carcinoma.	—	Clin Oncol (R Coll Radiol) 2007;19:96	—	—
5.4.129	Nakanishi J, Wada Y, Matsumoto K, et al. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor Grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers.	—	Cancer Immunol Immunother 2007; CII 56:1173-82.	—	—
5.4.130	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Merkel Cell Carcinoma, Version 2.2015	—		—	—
5.4.131	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Merkel cell carcinoma, Version 1, 2016	—		—	—
5.4.132	Nghiem P, Bhatia S, Daud A, et al. Melanoma and skin cancer I.	—	European Society for Medical Oncology, Vienna, Austria, September 25-29, 2015, Abstract no. 22LBA	—	—
5.4.133	Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma.	—	N Engl J Med. 2016b; 374:2542-52	—	—
5.4.134	Nghiem P, Bharmal M, Mahnke L, et al. Systematic literature review of efficacy, safety, and tolerability outcomes of interventions in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma.	—	J Clin Oncol 2016;34 suppl; abstract e21018	—	—
5.4.135	Nishina T, Shitara K, Iwasa S, et al. Safety, PD-L1 expression, and clinical activity of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in Japanese patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. 51st ASCO Annual Meeting May 29-June 2015.	—	J Clin Oncol 34, 2016 (suppl 4S; abstr 168)	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.136	Nishina T, Shitara K, Iwasa S, et al. Safety, PD-L1 expression, and clinical activity of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in Japanese patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer.	—	51st ASCO Annual Meeting May 29-June 2015. Poster Presentation	—	—
5.4.137	Nomi T, et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer.	—	Clin Cancer Res 2007;13:2151-7	—	—
5.4.138	Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, and Carbone PP. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.	—	Am J Clin Oncol 1982;5:649-55.	—	—
5.4.139	Parsa AT, Waldron JS, Panner A, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma.	—	Nat Med; 2007; 13: 84-8.	—	—
5.4.140	Paulson KG, Carter JJ, Johnson LG, et al. Antibodies to Merkel cell polyomavirus T-antigen oncoproteins reflect tumor burden in Merkel cell carcinoma patients.	—	Cancer Res 2010;70(21):8388-97	—	—
5.4.141	Paulson KG, Iyer JG, Tegeeder AR, et al. Transcriptome-Wide Studies of Merkel Cell Carcinoma and Validation of Intratumoral CD8 Lymphocyte Invasion As an Independent Predictor of Survival.	—	J Clin Oncol 2011;29:1539-46	—	—
5.4.142	Paulson KG, Iyer JG, Blom A, et al. Systemic immune suppression predicts diminished Merkel cell carcinoma-specific survival independent of stage.	—	J Invest Dermatol 2013;133(3):642-6	—	—
5.4.143	Pectasides D, Pectasides M, Psyrri A, et al. Cisplatin-based chemotherapy for merkel cell carcinoma of the skin.	—	Cancer Invest 2006;24:780-5	—	—
5.4.144	Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases.	—	Transplantation 1999;68:1717-21	—	—
5.4.145	Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer.	—	Health and Quality of Life Outcomes 2007, 5:70-8	—	—
5.4.146	Poulsen M, Rischin D, Walpole E, et al. High-Risk Merkel Cell Carcinoma of the Skin Treated With Synchronous Carboplatin/Etoposide and Radiation: A Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study - TROG 96:07.	—	J Clin Oncol 2003b;21(23):4371-6.	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.147	Powderly JD, Koeppan H, Hodi F.S, et al. Biomarkers and associations with the clinical activity of PD-L1 blockade in a MPDL3280A study.	—	2013; ASCO annual meeting Abstract #3001.	—	—
5.4.148	Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer.	—	Nature 2014;515:558-62	—	—
5.4.149	Prieto Munoz I, Pardo Masferrer J, Olivera Vegas J, et al. Merkel cell carcinoma from 2008 to 2012: Reaching a new level of understanding.	—	Cancer Treatm Rev 2013;39:421-9	—	—
5.4.150	Reichgelt BA, Visser O. Epidemiology and survival of Merkel cell carcinoma in the Netherlands. A population-based study of 808 cases in 1993-2007.	—	Eur J Cancer 2011;47:579-85	—	—
5.4.151	Reusch D and Tejada ML. Fc glycans of therapeutic antibodies as critical quality attributes.	—	Glycobiology 2015;25(12):1325-1334.	—	—
5.4.152	Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial.	—	Lancet Oncol 2015(8):908-18.	—	—
5.4.153	Riley J. PD-1 signaling in primary T cells.	—	Immunol Rev (2009);229:114-125.	—	—
5.4.154	Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology: Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer.	—	Science 2015;348:124-28	—	—
5.4.155	Robert C, Schachter J, Long G, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma.	—	N Engl J Med 2015;372(26):2521-32	—	—
5.4.156	Rodig SJ, Cheng J, Wardzala J, et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus.	—	J Clin Invest 2012;122:4645-54	—	—
5.4.157	Rollison DE, Giuliano AR, Becker JC, et al. New Virus Associated With Merkel Cell Carcinoma Development.	—	J Nat Compreh Cancer Netw 2010;8(8):874-80	—	—
5.4.158	Rosenberg AS, Verhelyi D, Cherney BW. Managing Uncertainty: A Perspective on Risk Pertaining to Product Quality Attributes as They Bear on Immunogenicity of Therapeutic Proteins.	—	J Pharm Sci 2012;101:3560-3567.	—	—
5.4.159	Rosenburg J, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm,	—	The Lancet (Assessed on 4-4-2016)	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
	multicentre, phase 2 trial.				
5.4.160	Roy A. Modeling and simulation approaches to support development of immuno-oncology drugs.	—	ASCPT 2016, oral presentation.	—	—
5.4.161	Salih HR, Wintterle S, Krusch M, et al. The role of leukemia-derived B7-H1 (PD-L1) in tumor-Tcell interactions in humans.	—	Exp Hematol 2006; 34:888-94.	—	—
5.4.162	Santamaria-Barria JA, Boland GM, Yeap BY, et al. Merkel cell carcinoma: 30-year experience from a single institution.	—	Ann Surg Oncol 2013;20(4):1365-73	—	—
5.4.163	Santos-Juanes J, Fernandez-Vega I, Fuentes N, et al. Merkel cell carcinoma and Merkel cell polyomavirus: A systematic review and meta-analysis.	—	Br J Dermatol 2015;173(1):42-9	—	—
5.4.164	Satpute SR, Ammakkanavar NR, Einhorn LH. Role of platinum-based chemotherapy for Merkel cell tumor in adjuvant and metastatic settings.	—	J Clin Oncol 2014;32(suppl 5s), abstract 9049	—	—
5.4.165	Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6.	—	Biochim Biophys Acta 2011;1813(5):878-88	—	—
5.4.166	Schleimer RP, Jacques A, Shin HS, et al. Inhibition of T cell-mediated cytotoxicity by anti-inflammatory steroids.	—	J Immunol. 1984; 132(1):266-71.	—	—
5.4.167	Schrieber SJ, Zhao H, Keegan P, et al. Evaluation of the potential for QT/QTc interval prolongation for therapeutic biotechnology products.	—	J Clin Oncol (2014);32(15_suppl):2600.	—	—
5.4.168	Segal NH, Ou S-H I, Balmanoukian AS, et al. Safety and efficacy of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients from a squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) expansion cohort.	—	J Clin Oncol 2015;33 abstract 3011	—	—
5.4.169	Seiwert TY, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): An open label, multicentre, phase 1b trial.	—	Lancet Oncol 2016;17(7):956-65	—	—
5.4.170	Shankar G, Arkin S, Cocea L, et al. Assessment and Reporting of the Clinical Immunogenicity of Therapeutic Proteins and Peptides - Harmonized Terminology and Tactical Recommendations.	—	AAPS J 2014;16(4):658-673.	—	—
5.4.171	Sharma D, Flora G, Grunberg SM. Chemotherapy of metastatic Merkel cell carcinoma: case report and review of the literature.	—	Am J Clin Oncol 1991;14(2):166-9	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.172	Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy.	—	Science 2015;348:56-61.	—	—
5.4.173	Shitara K, Yamada Y, Yoh K, et al. Phase I, open-label, multi-ascending dose trial of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 monoclonal antibody, in Japanese patients with advanced solid tumors.	—	51st ASCO Annual Meeting May 29-June 2015. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 3023)	—	—
5.4.174	Shitara K, Yamada Y, Yoh K, et al. Phase I, open-label, multi-ascending dose trial of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 monoclonal antibody, in Japanese patients with advanced solid tumors.	—	51st ASCO Annual Meeting May 29-June 2015. Poster Presentation	—	—
5.4.175	Sihto H, Kukko H, Koljonen V, et al. Clinical Factors Associated With Merkel Cell Polyomavirus Infection in Merkel Cell Carcinoma.	—	J Natl Cancer Inst 2009;101:938-45	—	—
5.4.176	Soult MC, Feliberti EC, Silverberg ML, et al. Merkel cell carcinoma: high recurrence rate despite aggressive treatment.	—	J Surg Res 2012;177:75-80	—	—
5.4.177	Spurgeon ME, Lambert PF. Merkel cell polyomavirus: a newly discovered human virus with oncogenic potential.	—	Virology 2013;435:118-30	—	—
5.4.178	Stokes JB, Graw KS, Dengel LT, et al. Patients with Merkel cell carcinoma tumors < or = 1.0 cm in diameter are unlikely to harbor regional lymph node metastasis.	—	J Clin Oncol 2009;27(23):3772-7.	—	—
5.4.179	Strome S, et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma.	—	Cancer Res 2003; 63:6501-6505.	—	—
5.4.180	Tai PT, Yu E, Winquist E, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases.	—	J Clin Oncol 2000;18:2493-9	—	—
5.4.181	Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy.	—	Clin Cancer Res 2014;20(19):5064-74	—	—
5.4.182	Teixido C, Gonzalez-Cao M, Karachaliou N, et al. Predictive factors for immunotherapy in melanoma.	—	Ann Transl Med 2015;3(15):208-217.	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.183	Teixido C, Karachaliou N, Gonzalez-Cao M, et al. Assays for predicting and monitoring responses to lung cancer immunotherapy.	—	Cancer Biol Med 2015;12:87-95	—	—
5.4.184	Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up.	—	Cancer Res 2006;66:3381-85	—	—
5.4.185	Toker C. Trabecular carcinoma of the skin.	—	Arch Derm 1972;105:107-10	—	—
5.4.186	Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer.	—	N Engl J Med 2012;366(26):2443-54.	—	—
5.4.187	Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity.	—	Curr Opin Immunol 2012a; 24:207-12.	—	—
5.4.188	Topalian SL, Taube JM, Anders RA, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy.	—	Nat Rev Cancer 2016;16(5):275-87.	—	—
5.4.189	Triozi PL, Fernandez AP. The role of the immune response in merkel cell carcinoma.	—	Cancers (Basel) 2013;5(1):234-54	—	—
5.4.190	US Statutes. Section 203 of the Bipartisan Budget Agreement: Restriction on access to the death master file (Pub L 113-67 Dec 26,2013).	—	United States Statutes at Large 2013;127:1177-9	—	—
5.4.191	Van Cutsem E, Wyrwicz L, Keun-Wook L, et al. JAVELIN Gastric 300: phase 3 trial of avelumab (anti-PD-L1 antibody) + best supportive care (BSC) vs BSC ± chemotherapy as third-line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer. 2016.	—	Ann Oncol 27 (Supplement 2): Poster P-282.	—	—
5.4.192	van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larranaga N, Tavilla A, et al. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project.	—	Eur J Cancer. 2013;49(11):2565-78.	—	—
5.4.193	Vandevver AJ, Fallon JK, Tighe R, et al. Systemic Immunotherapy of Non-Muscle Invasive Mouse Bladder Cancer with Avelumab, an Anti-PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitor.	—	Cancer Immunol Res 2016;4(5):452-462.	—	—
5.4.194	Voog E, Biron P, Martin JP, et al. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma.	—	Cancer 1999;85:2589-95	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.195	Wang DD. Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials.	—	J Clin Pharmacol 2009;49(9):1012-1024.	—	—
5.4.196	Wang BJ, Bao JJ, Wang JZ, et al. Immunostaining of PD-1/PD-Ls in liver tissues of patients with hepatitis and hepatocellular carcinoma.	—	World J Gastroenterol 2011; 17(28): 3322-9.	—	—
5.4.197	Wang E, Kang D, Bae KS, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of tremelimumab in patients with metastatic melanoma.	—	J Clin Pharmacol 2014;54:1108-16	—	—
5.4.198	Wang Y. Special considerations for modeling exposure-response for biologics and ADCs-regulatory perspective.	—	ASCPT 2016, oral presentation.	—	—
5.4.199	Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab.	—	J Clin Oncol 2012; 30(21): 2691-7.	—	—
5.4.200	Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner.	—	J Clin Oncol 2015;33. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.0379.	—	—
5.4.201	Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria.	—	Clin Cancer Res 2009;15(23):7412-20.	—	—
5.4.202	Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA, et al. UV-associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas.	—	Cancer Res. 2015;75(24):5228-5234	—	—
5.4.203	Wu C, Zhu Y, Jiang J, Zhao J, Zhang XG, and Xu N. Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical significance.	—	Acta Histochemica 2006; 108: 19-24.	—	—
5.4.204	Wu B, Chung S, Jiang XR, et al. Strategies to Determine Assay Format for the Assessment of Neutralizing Antibody Responses to Biotherapeutics.	—	AAPS J (2016). Epub ahead of print. DOI: 10.1208/s12248-016-9954-6	—	—
5.4.205	Yamada Y, Nishina T, Iwasa S, et al. A phase I dose expansion trial of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in Japanese patients with advanced gastric cancer.	—	51st ASCO Annual Meeting May 29-June 2015. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 4047)	—	—

添付資料 番号	タイトル	報種類 (国内、 海外)	掲載誌 (社内報告 書/社外)	評価/ 参考	電子デー タの有無
5.4.206	Yamada Y, Nishina T, Iwasa S, et al. A phase I dose expansion trial of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in Japanese patients with advanced gastric cancer.	—	51st ASCO Annual Meeting May 29-June 2015. Poster Presentation	—	—
5.4.207	Yang J, Zhao H, Garnett C, et al. The combination of exposure-response and case-control analyses in regulatory decision making.	—	J Clin Pharmacol 2013;53:160-6	—	—
5.4.208	Yost KJ, Thompson CA, Eton DT, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACTG) is valid for monitoring quality of life in non-Hodgkin lymphoma patients.	—	Leuk Lymphoma. 2013 February ; 54(2): 290–7	—	—
5.4.209	Younes A, Santoro A, Zinzani PL, et al. Checkmate 205: Nivolumab in classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant and brentuximab vedotin - A phase 2 study.	—	J Clin Oncol 2016;34 abstract 7535	—	—
5.4.210	Zareba W, Moss AJ, Rosero SZ, et al. Electrocardiographic Findings in Patients With Diphenhydramine Overdose	—	Am J Cardiol. 1997 Nov 1;80(9):1168-73	—	—
5.4.211	小野友道ほか、Merkel 細胞・Merkel 細胞癌—この謎多き細胞たち	—	金原出版 2005; 115-20	—	—
5.4.212	厚生労働省大臣官房統計情報部、2014 年閲覧第 96 表総患者数、疾病基本分類別	—	<a href="https://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do">https://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do</a>	—	—
5.4.213	古場慎一、永瀬浩太郎、成澤寛、[抄録] メルケル細胞癌における本邦報告例のまとめ	—	日本皮膚科学会雑誌 2015;125(4):938 (第 114 回皮膚科学会ポスター発表)	—	—
5.4.214	永瀬浩太郎ほか、メルケル細胞癌 最新の知見と治療方針	—	日皮会誌 2014; 124(13): 2960-2962.	—	—
5.4.215	山崎直也ほか、皮膚科臨床アセット 17、皮膚の悪性腫瘍	—	中山書店 2014; 268-76	—	—