

審議結果報告書

令和元年 11 月 28 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 バベンチオ点滴静注200 mg
〔一 般 名〕 アベルマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者 名〕 メルクセローノ株式会社（現メルクバイオファーマ株式会社）
〔申請年月日〕 平成31年 1 月30日

〔審 議 結 果〕

令和元年 11 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は5年 10 カ月とされた。

〔承 認 条 件〕

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

審査報告書

令和元年 11 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] バベンチオ点滴静注 200 mg
[一 般 名] アベルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] メルクセローノ株式会社（現 メルクバイオファーマ株式会社）
[申 請 年 月 日] 平成 31 年 1 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（10 mL）中にアベルマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患、膵炎、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、infusion related reaction、脳炎・髄膜炎及び重症筋無力症について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

根治切除不能なメルケル細胞癌

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

（下線部追加）

[用法及び用量]

＜根治切除不能なメルケル細胞癌＞

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

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

アキシチニブとの併用において、通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。

（下線部追加）

[承認条件]

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

審査報告 (1)

令和元年 10 月 15 日

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

申請品目

[販 売 名]	バベンチオ点滴静注 200 mg
[一 般 名]	アベルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	メルクセローノ株式会社（現 メルクバイオフーマ株式会社）
[申請年月日]	平成 31 年 1 月 30 日
[剤形・含量]	1 パリアル（10 mL）中にアベルマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	根治切除不能なメルケル細胞癌 <u>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u>

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]	<u>＜根治切除不能なメルケル細胞癌＞</u> 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。 <u>＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞</u> <u>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。</u>
-------------	--

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	29
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	29

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

本邦では、本薬は、「根治切除不能なメルケル細胞癌」を効能・効果として 2017 年 9 月に承認されている。

1.2 開発の経緯等

RCC に対する本薬/アキシチニブ投与に係る臨床開発として、米国 Pfizer 社により、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第 I b 相試験（1002 試験）及び国際共同第 III 相試験（1003 試験）がそれぞれ 2015 年 10 月及び 2016 年 3 月から実施された。

米国及び EU では、1003 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2018 年 12 月及び 2019 年 2 月に承認申請が行われ、米国では 2019 年 5 月に「BAVENCIO in combination with axitinib is indicated for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) .」を効能・効果として承認され、EU では現在審査中である。

なお、2019 年 9 月時点において、本薬は RCC に係る効能・効果にて、2 カ国で承認されている。

本邦においては、1002 試験及び 1003 試験への患者の組入れがそれぞれ 20 年 月 及び 月 から開始された。

今般、1003 試験を主要な試験成績として、RCC に対する本薬/アキシチニブ投与に係る一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 抗アベルマブ抗体の測定法

ヒト血清中の抗アベルマブ抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン標識した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いたECL法により行われた。当該測定法の検出感度は2.3 ng/mLであり、抗アベルマブ抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は100 µg/mLであった。

上記の測定法が用いられた1002試験及び1003試験において、抗アベルマブ抗体が測定された時点の血清中本薬濃度が100 µg/mLを超えた検体は3.2%以下であったことを考慮すると、1002試験及び1003試験で得られた検体について、概ね本薬の影響を受けずに抗アベルマブ抗体の測定が可能であったと考える。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 抗アベルマブ抗体が本薬のPKに及ぼす影響

抗アベルマブ抗体の発現状況が、1002試験及び1003試験において検討された。本薬初回投与後に検体が採取された患者（453例）のうち、66例（14.6%）で抗アベルマブ抗体が検出された。

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

すべての抗アベルマブ抗体の測定時点において、抗アベルマブ抗体陰性患者と比較して抗アベルマブ抗体陽性患者で血清中本薬濃度が低値を示す傾向が認められた（表1）。しかしながら、抗アベルマブ抗体陽性患者及び陰性患者のいずれも血清中本薬濃度のばらつきが極めて大きく、両者間で血清中本薬濃度の分布が明らかに異なる傾向は認められていないこと等を考慮すると、抗アベルマブ抗体が本薬のPKに明確な影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表1 抗アベルマブ抗体陽性患者及び陰性患者における血清中本薬濃度（µg/mL）

測定日 (日)	抗アベルマブ抗体陽性患者				抗アベルマブ抗体陰性患者			
	1002 試験		1003 試験		1002 試験		1003 試験	
	n	C _{trough}	n	C _{trough}	n	C _{trough}	n	C _{trough}
15	5	15.9 (181)	11	5.27 (238)	44	21.1 (75)	257	19.9 (87)
29	3	5.31 (839)	15	11.6 (96)	26	29.8 (103)	255	22.6 (95)
43	4	16.3 (196)	15	6.05 (277)	31	23.5 (102)	296	25.7 (85)
71	2	9.66、43.8	15	3.84 (311)	27	29.6 (103)	199	25.0 (84)
85	—	—	12	13.5 (149)	—	—	190	26.9 (94)
99	5	12.7 (431)	—	—	22	31.4 (53)	—	—
113	—	—	14	13.7 (225)	—	—	167	32.1 (67)
127	—	—	13	19.8 (111)	—	—	171	30.1 (96)
155	—	—	9	27.9 (45)	—	—	150	31.6 (89)
211	—	—	8	32.6 (84)	—	—	122	39.6 (57)

幾何平均値（変動係数%）（n=2の場合は個別値）、—：測定せず

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国際共同第 I b 相試験 1 試験及び国際共同第 III 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、表 2 に示す海外第 I 相試験 1 試験が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	1002 試験	I b	化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	55 用量設定パート：16 用量拡大パート：39	アキシチニブ 5 mg を BID で経口投与との併用で、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与	安全性 忍容性 PK
		1003 試験	III	化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	886 ①442 ②444	6 週間を 1 サイクルとして ① アキシチニブ 5 mg を BID で経口投与との併用で、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ② スニチニブ 50 mg を QD で 4 週間経口投与した後、2 週間休薬	有効性 安全性 PK
参考	海外	EMR100070-001 試験	I	<拡大パートの RCC コホート>根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	一次治療コホート：62 二次治療コホート：20	本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与	安全性 忍容性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第 I b 相試験（CTD 5.3.5.2.1：1002 試験<2015 年 10 月～2018 年 4 月>）

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者¹⁾（目標症例数：用量設定パート 15 例、用量拡大パート 40 例）を対象に、本薬/アキシチニブ投与の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 3 カ国、14 施設で実施された。

用法・用量は、用量設定パートでは以下の①～③のいずれかで投与することとされ²⁾、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

- ① アキシチニブ 5 mg を BID で経口投与との併用で、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与。
- ② アキシチニブ 5 mg を BID で経口投与との併用で、本薬 5 mg/kg を Q2W で静脈内投与。
- ③ アキシチニブ 3 mg を BID で経口投与との併用で、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与。

用量拡大パートでは、用量設定パートで決定された用量で投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

¹⁾ 原発巣が切除された患者のみが組み入れられた。

²⁾ アキシチニブの PK に対する本薬の影響を検討するため、用量設定パートのサイクル 1 の投与開始前に 7 日間の導入期間を設け、アキシチニブの単独投与が行われた。

本試験に登録された 55 例（用量設定パート：16 例³⁾、用量拡大パート：39 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた（うち、日本人患者は用量設定パート：0 例、用量拡大パート：5 例）。

用量設定パートにおいて、本薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された結果、用量①において、6 例中 1 例に DLT（アキシチニブと関連がある Grade 3 のタンパク尿）が認められた。この結果から、MTD は当該用量以上であると判断されたため、用量①より投与量の少ない用量②及び③での投与は行われず、用量①が用量拡大パートでの投与量と決定された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、用量設定パートで 1/16 例（6.3%）、用量拡大パートで 2/39 例（5.1%）に認められた（うち、日本人患者における死亡は用量拡大パート 1 例）。疾患進行による死亡例（用量拡大パート 2 例）を除く患者の死因は、用量設定パートの心筋炎 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：1003 試験＜2016 年 3 月～実施中〔データカットオフ日：2018 年 6 月 20 日〕＞）

化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者（目標症例数：830 例⁴⁾）を対象に、本薬/アキシチニブ投与とスニチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 20 カ国、133 施設で実施された。

用法・用量は、6 週間を 1 サイクルとして、本薬/アキシチニブ群では、アキシチニブ 5 mg を BID⁵⁾ で経口投与との併用で、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与、スニチニブ群では、スニチニブ 50 mg を QD で 4 週間経口投与した後、2 週間休薬することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、PD と判定された場合でも、治験薬の臨床的有用性と忍容性が認められると判断されている間は投与の継続が許容された。

本試験に登録され、無作為化された 886 例（本薬/アキシチニブ群 442 例、スニチニブ群 444 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた（うち、日本人患者は本薬/アキシチニブ群 33 例、スニチニブ群 34 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬/アキシチニブ群 8 例、スニチニブ群 5 例を除く 873 例（本薬/アキシチニブ群 434 例、スニチニブ群 439 例）が安全性の解析対象集団とされた（うち、日本人患者は本薬/アキシチニブ群 33 例、スニチニブ群 34 例）。

本試験の主要評価項目は、試験開始時点では ITT 集団における RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による PFS とされていたが、以下の点を考慮し、主要評価項目は PD-L1 陽性⁶⁾ 集団における RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による PFS 及び OS に変更され、ITT 集団における PFS 及び OS は副次評価項目とされた（治験実施計画書第 6 版（2017 年 6 月 13 日付け））。

³⁾ アキシチニブの PK に対する本薬の影響をさらに評価するため、用量設定パートで得られた PK データに基づき、DLT 評価終了後に約 8 例追加できるとされていたことから、用量①において DLT 評価対象 6 例の他に、10 例が追加で組み入れられた。

⁴⁾ 試験開始時には 583 例と設定されていたものの、主要評価項目に OS が追加され、また、主要な有効性解析対象が ITT 集団から PD-L1 陽性集団に変更されたことから、830 例に変更された（治験実施計画書第 6 版（2017 年 6 月 13 日付け））。

⁵⁾ アキシチニブ 5 mg を BID で 2 週間投与して Grade 2 を超えるアキシチニブに関連した有害事象が認められない場合には、アキシチニブ 7 mg BID に増量することが可能であり、さらにアキシチニブ 7 mg を BID で 2 週間投与して忍容性が認められた場合には、最大 10 mg BID に増量することが可能とされた。

⁶⁾ 組入れ後に中央検査機関にてロシュ・ダイアグノスティクス社の「ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263)」を用いた免疫組織化学検査により評価され、腫瘍組織における PD-L1 を発現した免疫細胞が占める割合が 1%以上の場合に PD-L1 陽性と判断された。

- 1002 試験及び IMmotion150 試験⁷⁾ で得られた成績から、PD-1 と PD-L1 との結合を阻害する薬剤では PD-L1 陰性の患者と比較して PD-L1 陽性の患者において奏効が認められる可能性が高いことが示唆されたこと。
- CheckMate-025 試験⁸⁾ で得られた成績から、PD-1 と PD-L1 との結合を阻害する薬剤では PFS よりも OS でベネフィットが得られる可能性があり、PFS と OS の両方を評価することが重要であると考えられたこと。

また、本試験の主要評価項目及び副次評価項目に対する検定手順及び有意水準の割当てについては、PD-L1 陽性集団における PFS 及び OS の仮説検定を実施後、階層的に ITT 集団における PFS 及び OS についても評価する計画とされ、試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 に制御されるよう調整された (図 1)。加えて、有益性及び無益性の評価を目的とした中間解析が計画され、すべての患者の無作為化が完了した上で、以下の①～④の時点で実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan & DeMets 法に基づく O'Brien-Flemming 型の α 消費関数が用いられた。

- ① PFS の中間解析及び OS の 1 回目の中間解析は PD-L1 陽性集団において 235 件の PFS イベント (最終解析時点の 70%) が観察された時点。
- ② PFS の最終解析及び OS の 2 回目の中間解析は無作為化されたすべての患者が 12 カ月間追跡され、PD-L1 陽性集団において 336 件の PFS イベントが観察された時点。
- ③ OS の 3 回目の中間解析は PFS の最終解析から 15 カ月後の時点。
- ④ OS の最終解析は PD-L1 陽性集団において 368 件の死亡が観察された時点。

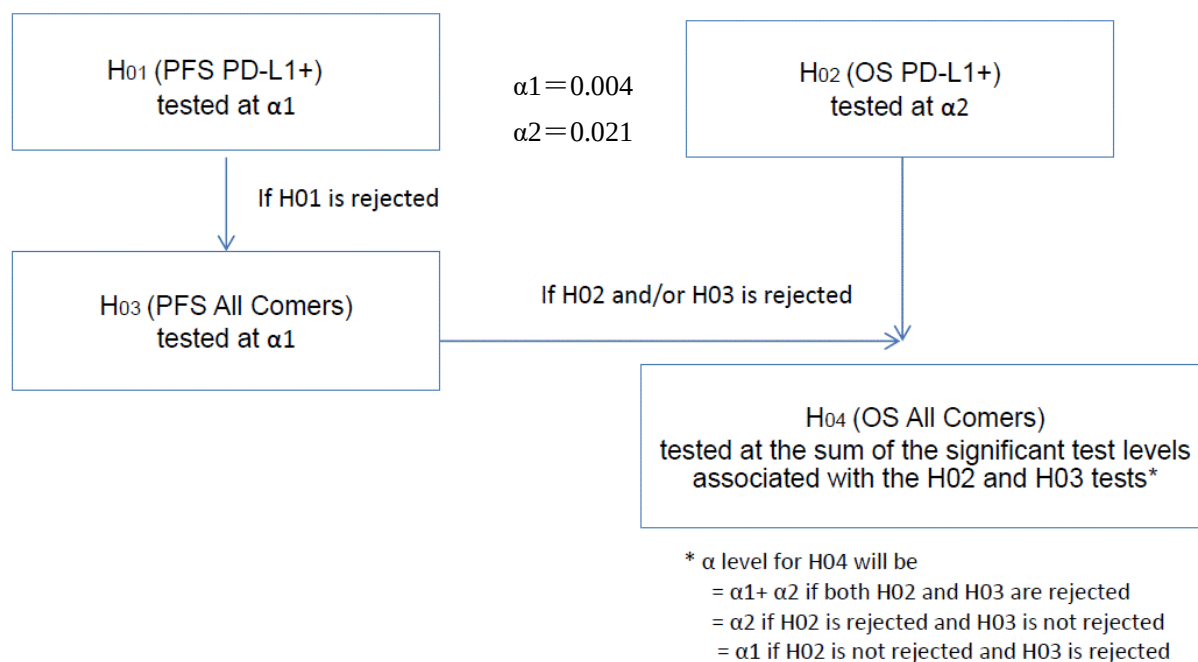


図 1 PFS 及び OS の検定手順及び有意水準 (片側) の割当て

⁷⁾ 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に、アテゾリズマブ/ベバシズマブとスニチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅱ相試験。

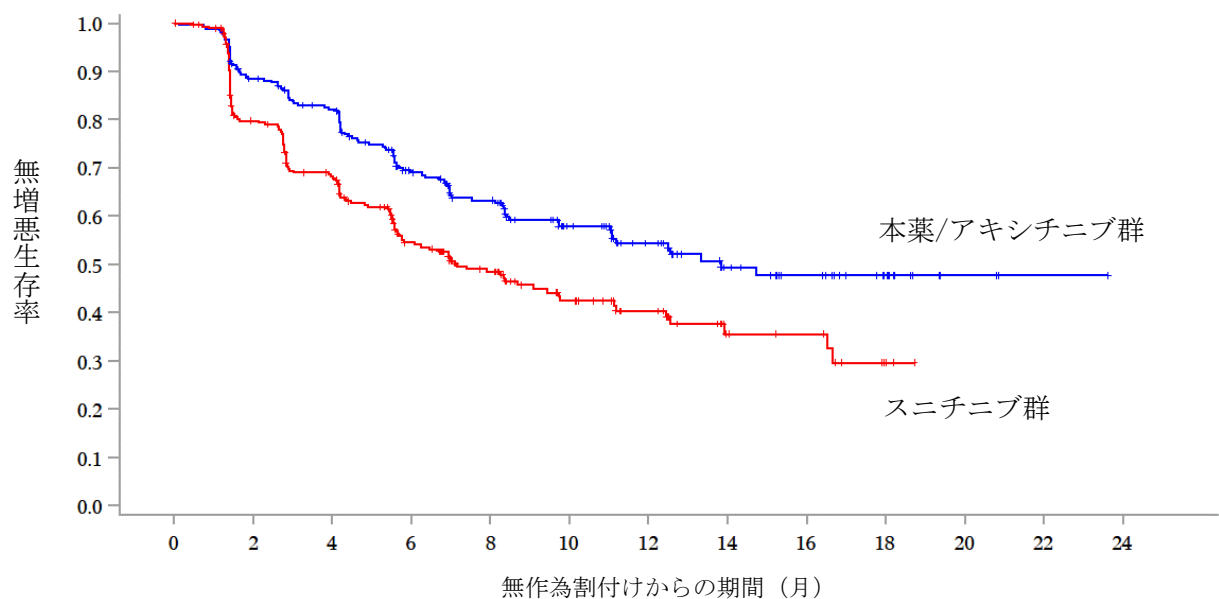
⁸⁾ 血管新生阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に、ニボルマブとエベロリムスの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

有効性について、PFS の中間解析（2018 年 6 月 20 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 並びに図 2 及び 3 のとおりであり、PD-L1 陽性集団及び ITT 集団における PFS について、スニチニブ群に対する本薬/アキシチニブ群の優越性が示された。

表 3 PFS の中間解析結果（独立中央判定、2018 年 6 月 20 日データカットオフ）

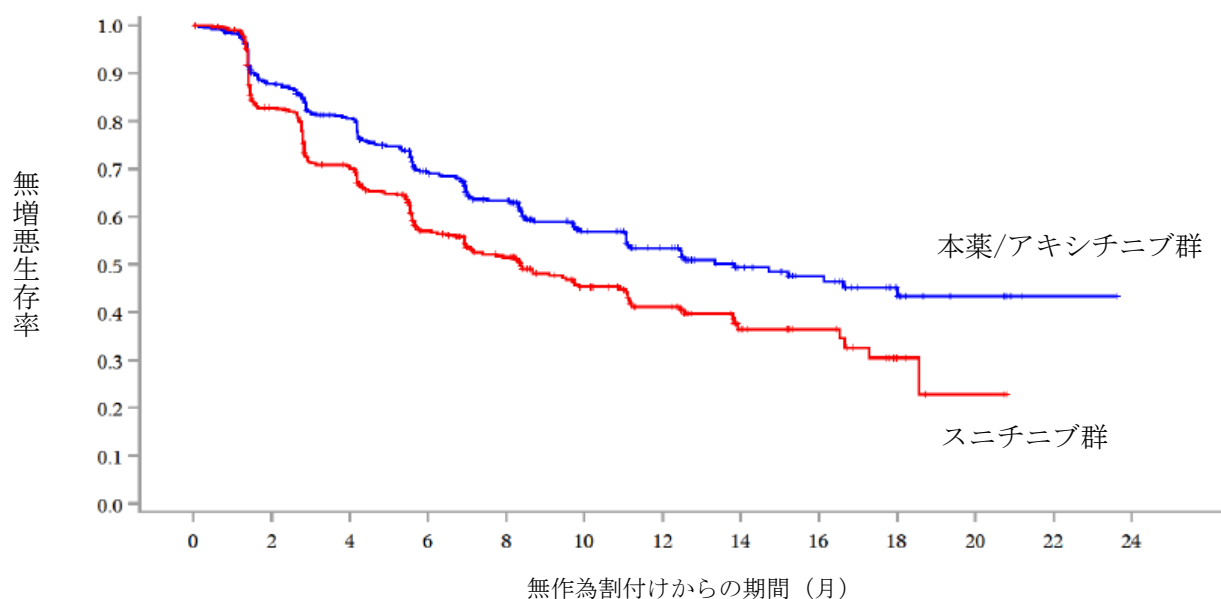
	PD-L1 陽性集団		ITT 集団	
	本薬/アキシチニブ群	スニチニブ群	本薬/アキシチニブ群	スニチニブ群
例数	270	290	442	444
イベント数 (%)	108 (40.0)	145 (50.0)	180 (40.7)	216 (48.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.8 [11.1, -]	7.2 [5.7, 9.7]	13.8 [11.1, -]	8.4 [6.9, 11.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.61 [0.47, 0.79]		0.69 [0.56, 0.84]	
p 値 (片側) *2	<0.0001*3		0.0001*4	

－：推定不可、*1：ECOG PS (0, 1) 及び地域（米国、カナダ・西ヨーロッパ、その他の地域）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：ECOG PS (0, 1) 及び地域（米国、カナダ・西ヨーロッパ、その他の地域）を層別因子とした層別 log-rank 検定、*3：有意水準（片側）0.001、*4：有意水準（片側）0.001



No. at risk												
本薬/アキシチニブ群	270	227	205	154	120	76	53	32	23	13	3	1
スニチニブ群	290	210	174	119	85	49	35	16	13	5	0	0

図 2 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（独立中央判定、PD-L1 陽性集団、2018 年 6 月 20 日データカットオフ）



No. at risk														
本薬/アキシチニブ群		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
		本薬/アキシチニブ群	442	364	321	250	193	127	94	57	42	24	8	1
スニチニブ群		スニチニブ群	444	329	271	192	144	90	64	29	20	8	2	0

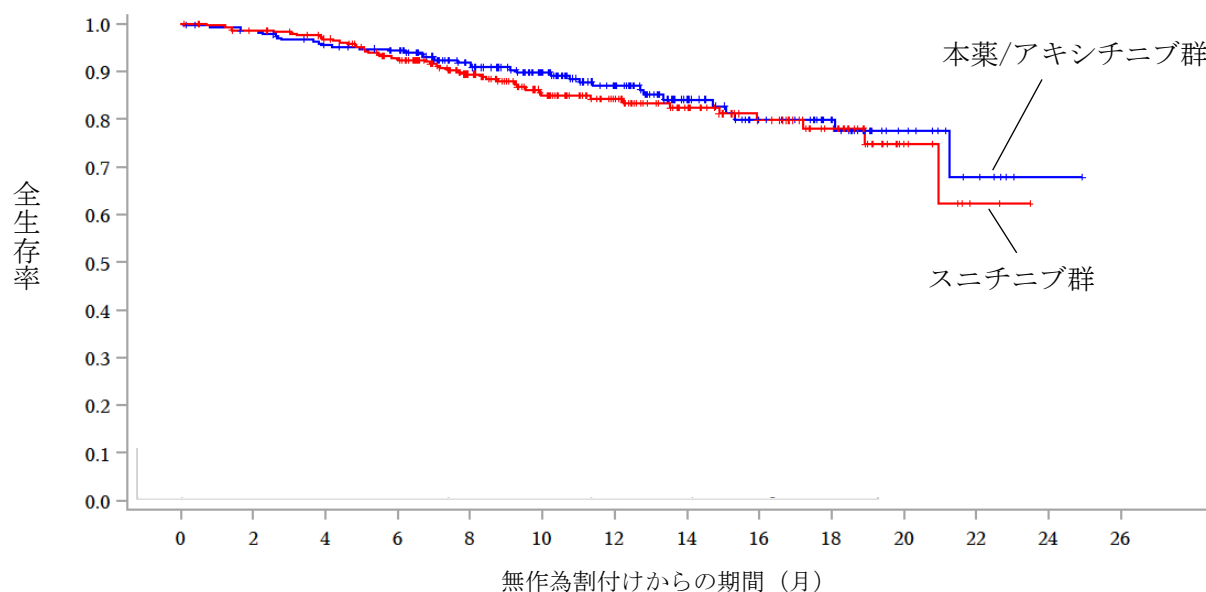
図3 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(独立中央判定、ITT 集団、2018 年 6 月 20 日データカットオフ)

OS の 1 回目の中間解析 (2018 年 6 月 20 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 並びに図 4 及び 5 のとおりであり、PD-L1 陽性集団及び ITT 集団におけるスニチニブ群に対する本薬/アキシチニブ群の統計学的に有意な延長は認められなかった。

表 4 OS の 1 回目の中間解析結果 (2018 年 6 月 20 日データカットオフ)

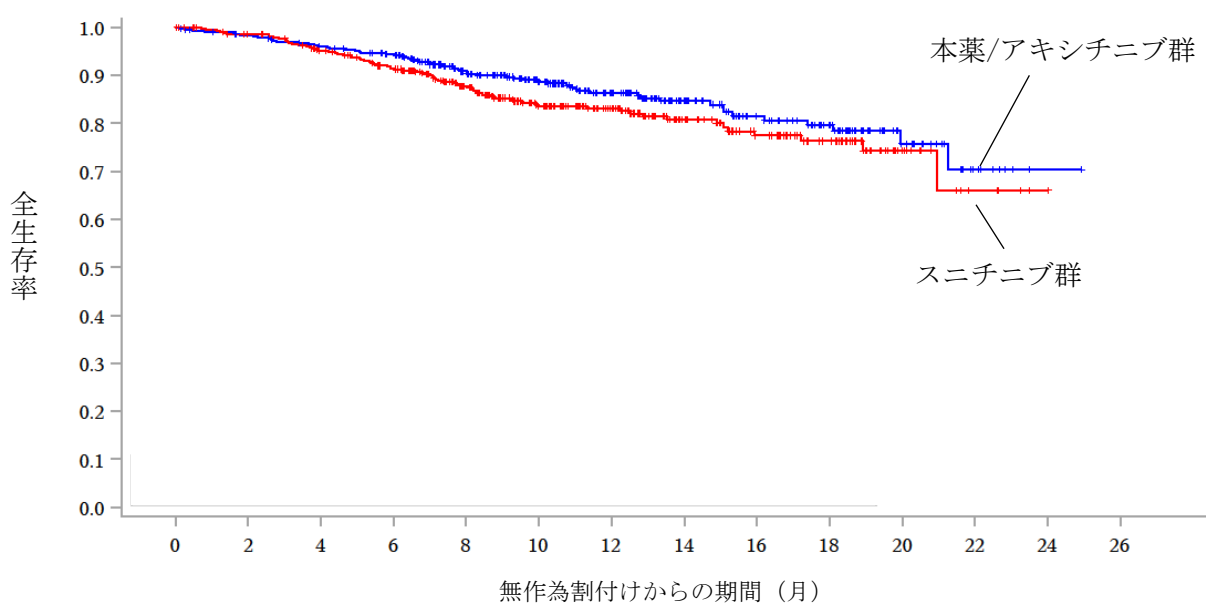
	PD-L1 陽性集団		ITT 集団	
	本薬/アキシチニブ群	スニチニブ群	本薬/アキシチニブ群	スニチニブ群
例数	270	290	442	444
イベント数 (%)	37 (13.7)	44 (15.2)	63 (14.3)	75 (16.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [21.3, —]	— [21.0, —]	— [—, —]	— [21.0, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.82 [0.53, 1.28]		0.78 [0.55, 1.08]	
p 値 (片側) *2	0.1911*3		0.0679*4	

— : 推定不可、*1 : ECOG PS (0, 1) 及び地域 (米国、カナダ・西ヨーロッパ、その他の地域) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : ECOG PS (0, 1) 及び地域 (米国、カナダ・西ヨーロッパ、その他の地域) を層別因子とした層別 log-rank 検定、*3 : 有意水準 (片側) 0.000001、*4 : 有意水準 (片側) 0.00000001



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
本薬/アキシチニブ群	270	263	251	242	192	149	109	67	49	36	13	6	1	0
スニチニブ群	290	280	268	246	187	138	106	75	56	38	9	2	0	

図4 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(PD-L1陽性集団、2018年6月20日データカットオフ)



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
本薬/アキシチニブ群	442	426	412	396	319	252	187	121	93	70	27	8	1	0
スニチニブ群	444	426	401	373	295	224	175	113	84	59	17	5	1	0

図5 OSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2018年6月20日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬/アキシチニブ群で 17/434 例 (3.9%)、スニチニブ群で 17/439 例 (3.9%) に認められた (日本人患者における死亡は認められなか

った)。疾患進行による死亡例（本薬/アキシチニブ群 9 例、スニチニブ群 7 例）を除く患者の死因は、本薬/アキシチニブ群で不明 4 例、心筋炎、突然死、脳血管発作及び肺塞栓症各 1 例、スニチニブ群で肺塞栓症 2 例、急性呼吸不全、心肺停止、心肺不全、脳血管発作、イレウス、腸管穿孔、胸水及び呼吸不全各 1 例であった。このうち、本薬/アキシチニブ群の不明 3 例、心筋炎及び突然死各 1 例、スニチニブ群の腸管穿孔 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.2.2：EMR100070-001 試験（拡大パートの RCC コホート）＜20 年 月～20 年 月＞）

根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者（目標症例数：一次治療コホート 60 例、二次治療コホート 20 例）を対象に、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 40 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、CR が認められた場合は、治験責任医師の判断により CR 確定から最大 24 カ月まで投与を継続できることとされた。

RCC 患者を対象とした拡大パートに登録され、本薬が投与された 82 例（一次治療コホート 62 例、二次治療コホート 20 例）が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、一次治療コホートで 4/62 例（6.5%）、二次治療コホートで 2/20 例（10.0%）に認められた。疾患進行による死亡例（一次治療コホート 1 例、二次治療コホート 1 例）を除く患者の死因は、一次治療コホートで呼吸不全、高カルシウム血症及び頭蓋内出血各 1 例、二次治療コホートは頭蓋内出血 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に、本薬/アキシチニブ投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（1003 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成24年9月5日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号）等に基づき、1003試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対して、本薬/アキシチニブ投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、1003 試験の対照群としてスニチニブを設定した理由について、以下のように説明している。

1003 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（ver.3.2015）等において、1003 試験の対象患者である化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対して、スニチニブの高い有効性が認められた旨の報告（N Engl J Med 2007; 356: 115-24）に基づき、スニチニブが推奨されていたことから、スニチニブを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

1003 試験において、主要評価項目の一つとされた PD-L1 陽性集団における独立中央判定による PFS について、スニチニブ群に対する本薬/アキシチニブ群の優越性が検証された（7.1.1.2 参照）。また、治験実施計画書に規定された検定手順に従って、副次評価項目とされた PD-L1 発現状況を問わない ITT 集団における PFS についても評価され、スニチニブ群と比較して本薬/アキシチニブ群で統計学的に有意な延長が認められた（7.1.1.2 参照）。

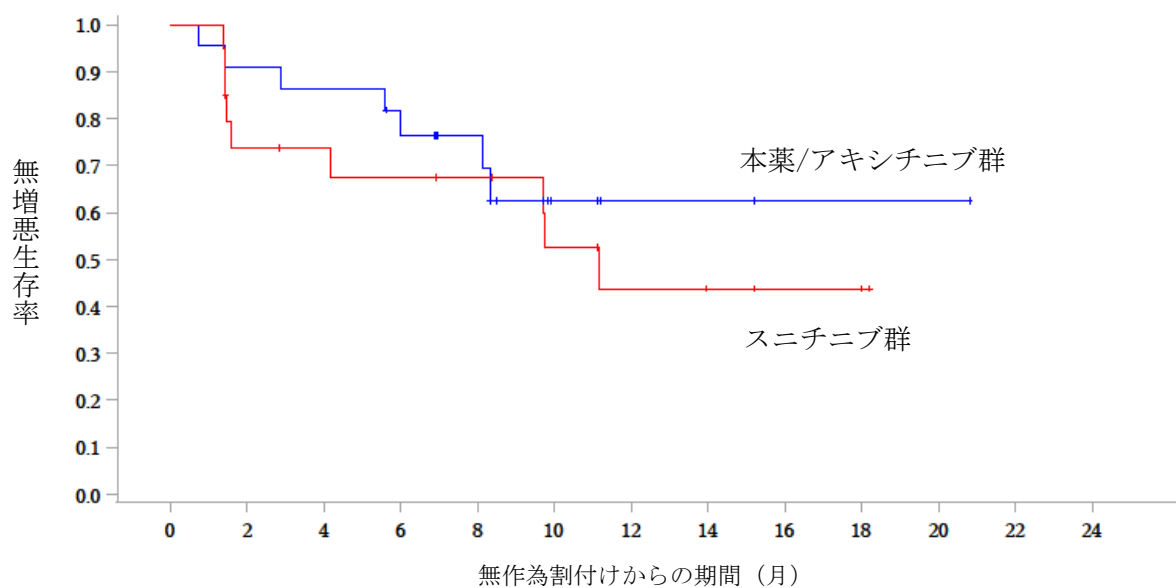
1003 試験のもう一つの主要評価項目とされた PD-L1 陽性集団における OS 及び副次評価項目とされた ITT 集団の OS の 1 回目の中間解析において、スニチニブ群に対する本薬/アキシチニブ群の OS の統計学的に有意な延長は認められなかった（7.1.1.2 参照）。

また、1003 試験の日本人集団における PFS の中間解析及び OS の 1 回目の中間解析の結果並びに Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び 6 並びに図 6、7、8 及び 9 のとおりであった。

表 5 日本人集団における PFS の中間解析結果（独立中央判定、2018 年 6 月 20 日データカットオフ）

	PD-L1 陽性集団		ITT 集団	
	本薬/アキシチニブ群	スニチニブ群	本薬/アキシチニブ群	スニチニブ群
例数	22	20	33	34
イベント数 (%)	7 (31.8)	9 (45.0)	13 (39.4)	15 (44.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [8.1, —]	11.2 [1.6, —]	16.6 [8.1, —]	11.2 [4.2, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.49 [0.15, 1.56]		0.66 [0.30, 1.46]	
p 値 (片側) *2	0.1100		0.1512	

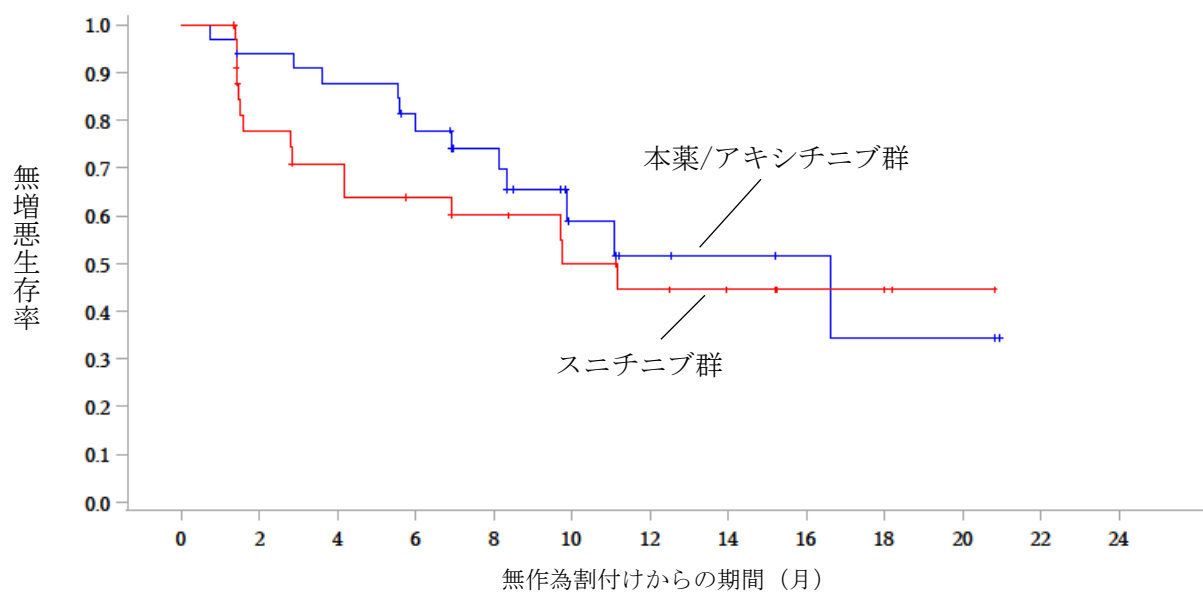
—：推定不可、*1：ECOG PS（0、1）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：ECOG PS（0、1）を層別因子とした層別 log-rank 検定



No. at risk

本薬/アキシチニブ群	22	20	19	14	11	4	2	2	1	1	1	0
スニチニブ群	20	13	12	11	10	7	5	4	3	2	0	

図6 日本人集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(独立中央判定、PD-L1 陽性集団、2018 年 6 月 20 日データカットオフ)



No. at risk

本薬/アキシチニブ群	33	30	28	22	17	8	5	4	3	2	2	0
スニチニブ群	34	23	20	17	14	10	8	6	4	3	1	0

図7 日本人集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(独立中央判定、ITT 集団、2018 年 6 月 20 日データカットオフ)

表6 日本人集団における OS の1回目の中間解析結果 (2018年6月20日データカットオフ)

	PD-L1 陽性集団		ITT 集団	
	本薬/アキシチニブ群	スニチニブ群	本薬/アキシチニブ群	スニチニブ群
例数	22	20	33	34
イベント数 (%)	1 (4.5)	2 (10.0)	3 (9.1)	6 (17.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [17.2, —]	— [19.9, —]	— [17.2, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.53 [0.04, 6.69]		0.42 [0.10, 1.73]	
p 値 (片側) *2	0.3109		0.1086	

— : 推定不可、*1 : ECOG PS (0, 1) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : ECOG PS (0, 1) を層別因子とした層別 log-rank 検定

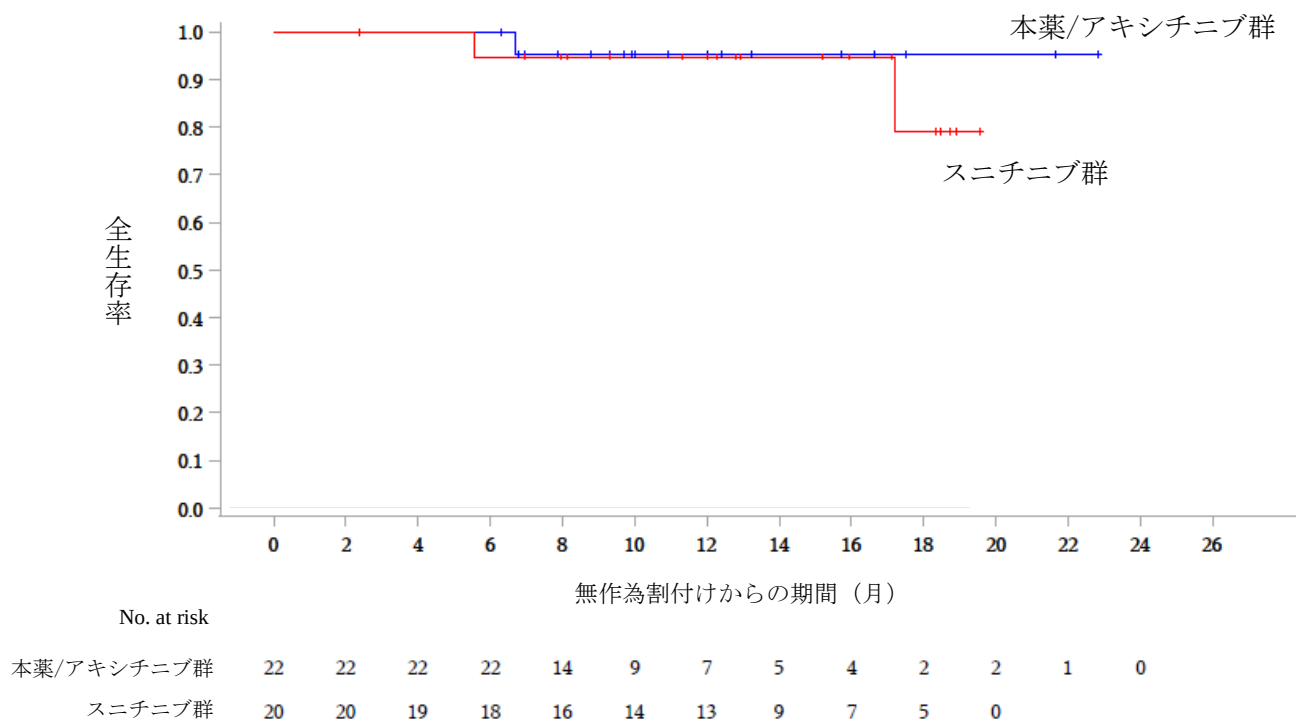
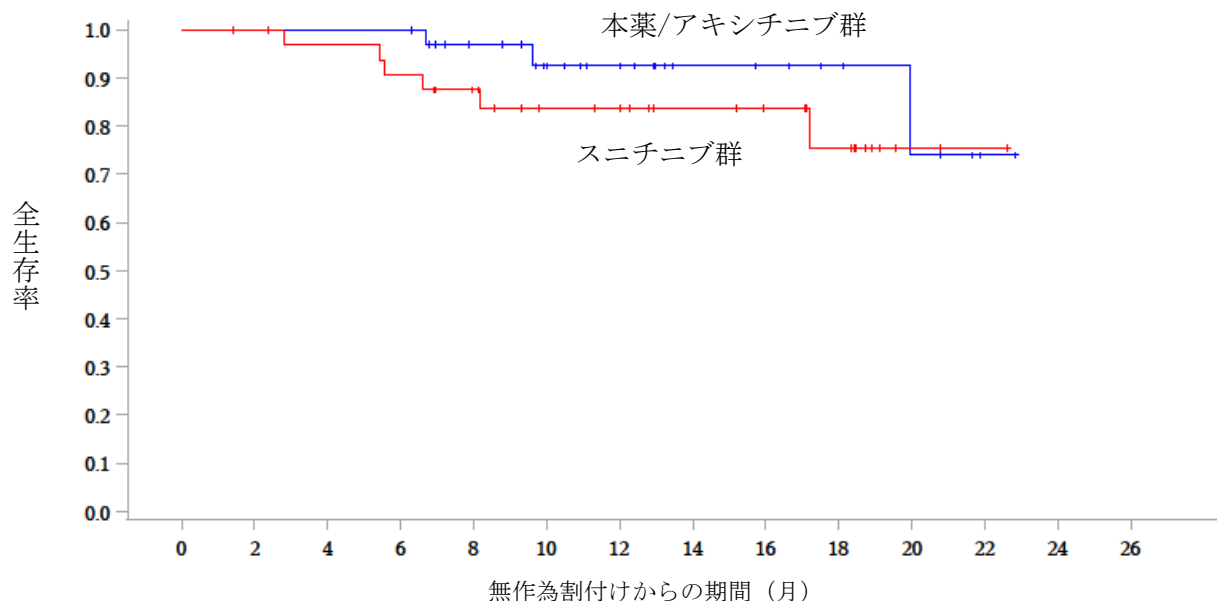


図8 日本人集団におけるOSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線 (PD-L1陽性集団、2018年6月20日データカットオフ)



	No. at risk												
1	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
本薬/アキシチニブ群	33	33	33	33	24	18	14	9	8	6	4	1	0
スニチニブ群	34	33	31	29	24	19	18	14	12	9	2	1	0

図9 日本人集団におけるOSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(ITT集団、2018年6月20日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、1003試験の対象とされた、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型RCC患者に対する本薬/アキシチニブ投与の有効性は、PD-L1発現状況にかかわらず示されたと判断した。

- 主要評価項目の一つであるPD-L1陽性集団におけるPFSについて、スニチニブ群に対する本薬/アキシチニブ群の優越性が示され、また、副次評価項目の一つであり、階層的な検定手順（7.1.1.2 参照）に従って評価されたITT集団におけるPFSについても、スニチニブ群と比較して本薬/アキシチニブ群で統計学的に有意な延長が認められたこと。加えて、得られた上記のPFSの延長効果は臨床的に意義がある結果であったこと。
- 主要評価項目の一つであるPD-L1陽性集団におけるOS及び副次評価項目の一つであるITT集団におけるOSのいずれについても、スニチニブ群と比較して本薬/アキシチニブ群で短縮する傾向は認められなかったこと。
- 1003試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、1003試験の日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、根治切除不能又は転移性のRCC患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象（肝機能障害、

ILD、腎障害、IRR、消化管障害（特に大腸炎・重度の下痢）、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、神経障害（特にギラン・バレー症候群、脳炎・髄膜炎）、心臓障害（特に心筋炎）、筋炎・横紋筋融解症及び腓炎）（「平成29年8月31日付け審査報告書 バベンチオ点滴静注 200 mg」等参照）に加え、下垂体機能障害及び重症筋無力症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬及びアキシチニブの休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/アキシチニブ投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、1003試験において認められた安全性情報を基に、本薬/アキシチニブ投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

1003試験における安全性の概要は、表7のとおりであった。

表7 安全性の概要（1003試験）

	例数 (%)	
	本薬/アキシチニブ群 434 例	スニチニブ群 439 例
全有害事象	432 (99.5)	436 (99.3)
Grade 3 以上の有害事象	309 (71.2)	314 (71.5)
死亡に至った有害事象	17 (3.9)	17 (3.9)
重篤な有害事象	150 (34.6)	126 (28.7)
投与中止に至った有害事象		
本薬	84 (19.4)	—
アキシチニブ	56 (12.9)	—
スニチニブ	—	59 (13.4)
休薬に至った有害事象		
本薬	217 (50.0)	—
アキシチニブ	287 (66.1)	—
スニチニブ	—	244 (55.6)
減量に至った有害事象		
本薬	1 (0.2)	—
アキシチニブ	81 (18.7)	—
スニチニブ	—	105 (23.9)

1003試験において、スニチニブ群と比較して本薬/アキシチニブ群で発現率が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、下痢（本薬/アキシチニブ群270例（62.2%）、スニチニブ群209例（47.6%）、以下、同順）、高血圧（215例（49.5%）、158例（36.0%））、発声障害（133例（30.6%）、14例（3.2%））、甲状腺機能低下症（108例（24.9%）、61例（13.9%））、呼吸困難（86例（19.8%）、57例（13.0%））、体重減少（85例（19.6%）、30例（6.8%））、関節痛（85例（19.6%）、50例（11.4%））、ALT増加（74例（17.1%）、50例（11.4%））、悪寒（69例（15.9%）、33例（7.5%））、そう痒症（61例（14.1%）、22例（5.0%））及びIRR（53例（12.2%）、0例）であった。同様に、本薬/アキシチニブ群で発現率が2%以上高かったGrade3以上の有害事象は、高血圧（111例（25.6%）、75例（17.1%））、下痢（29例（6.7%）、12例（2.7%））及びALT増加（26例（6.0%）、11例（2.5%））、発現率が2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT増加（18例（4.1%）、1例（0.2%））及びAST増加（12例（2.8%）、1例（0.2%））、発現率が2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢（90例

(20.7%)、22 例 (5.0%))、高血圧 (70 例 (16.1%)、27 例 (6.2%))、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (70 例 (16.1%)、33 例 (7.5%))、ALT 増加 (42 例 (9.7%)、14 例 (3.2%))、AST 増加 (30 例 (6.9%)、13 例 (3.0%))、悪心 (24 例 (5.5%)、14 例 (3.2%))、粘膜の炎症 (19 例 (4.4%)、6 例 (1.4%))、呼吸困難 (15 例 (3.5%)、4 例 (0.9%))、タンパク尿 (14 例 (3.2%)、3 例 (0.7%)) 及び IRR (10 例 (2.3%)、0 例) であった。スニチニブ群と比較して本薬/アキシチニブ群で発現率が 2% 以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1003 試験において、スニチニブ群と比較して本薬/アキシチニブ群で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬又はアキシチニブにおいて既知の有害事象であった。また、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が本薬/アキシチニブ群で明らかに高い傾向は認められなかったことを考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬及びアキシチニブの休薬等の適切な対応がなされるのであれば、RCC 患者において本薬/アキシチニブ投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、1003 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/アキシチニブ投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

1003 試験の本薬/アキシチニブ群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 8 のとおりであった。

表 8 安全性の概要 (1003 試験の本薬/アキシチニブ群)		
	例数 (%)	
	日本人患者 33 例	外国人患者 401 例
全有害事象	33 (100)	399 (99.5)
Grade 3 以上の有害事象	21 (63.6)	288 (71.8)
死亡に至った有害事象	0	17 (4.2)
重篤な有害事象	11 (33.3)	139 (34.7)
投与中止に至った有害事象		
本薬	6 (18.2)	78 (19.5)
アキシチニブ	1 (3.0)	55 (13.7)
休薬に至った有害事象		
本薬	15 (45.5)	202 (50.4)
アキシチニブ	27 (81.8)	260 (64.8)
減量に至った有害事象		
本薬	0	1 (0.2)
アキシチニブ	12 (36.4)	69 (17.2)

1003 試験の本薬/アキシチニブ群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (日本人患者：21 例 (63.6%)、外国人患者：124 例 (30.9%)、以下、同順)、甲状腺機能低下症 (18 例 (54.5%)、90 例 (22.4%))、発声障害 (15 例 (45.5%)、118 例 (29.4%))、口内炎 (13 例 (39.4%)、89 例 (22.2%))、IRR (9 例 (27.3%)、44 例 (11.0%))、発熱 (8 例 (24.2%)、48 例 (12.0%))、上咽頭炎 (8 例 (24.2%)、23 例 (5.7%))、倦怠感 (6 例 (18.2%)、4 例 (1.0%))、肝機能異常 (6 例 (18.2%)、1 例 (0.2%))、タンパク尿 (6

例（18.2%）、20 例（5.0%））、アミラーゼ増加（5 例（15.2%）、18 例（4.5%））であった。同様に発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（10 例（30.3%）、101 例（25.2%））、肝機能異常（4 例（12.1%）、1 例（0.2%））、ALT 増加（4 例（12.1%）、22 例（5.5%））、GGT 増加（3 例（9.1%）、10 例（2.5%））、甲状腺機能亢進症（2 例（6.1%）、1 例（0.2%））であった。同様に発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、甲状腺機能亢進症（2 例（6.1%）、0 例）、発現率が 5%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢（10 例（30.3%）、80 例（20.0%））、ALT 増加（5 例（15.2%）、37 例（9.2%））、AST 増加（4 例（12.1%）、26 例（6.5%））、タンパク尿（4 例（12.1%）、10 例（2.5%））、甲状腺機能亢進症（3 例（9.1%）、2 例（0.5%））、食欲減退（3 例（9.1%）、13 例（3.2%））、肝機能異常（3 例（9.1%）、1 例（0.2%））及び倦怠感（2 例（6.1%）、0 例）、発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（4 例（12.1%）、19 例（4.7%））であった。発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1003 試験において検討された日本人の患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、本薬及びアキシチニブの休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬/アキシチニブ投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも既知の有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

7.R.3.3 その他

申請者は、本薬と同様に PD-1 と PD-L1 との結合を阻害する薬剤（ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ及びデュルバルマブ）における有害事象の発現状況から、本薬投与により発現が想定される①下垂体機能障害及び②重症筋無力症の発現状況について、それぞれ以下のように説明している。

① 下垂体機能障害：

下垂体機能障害として、MedDRA PT の「視床下部一下垂体一副腎系抑制」、「視床下部一下垂体障害」、「リンパ球性下垂体炎」、「下垂体機能低下症」及び「下垂体炎」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験及び製造販売後の使用経験において、本薬投与により下垂体機能障害を発現した患者は表 9 のとおりであった。

表 9 下垂体機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	PT*1	Grade	重篤性	発現時期 (日目)	持続期間 (日)	本薬の 処置	本薬との 因果関係	転帰
1003 試験	61	男	外国人	下垂体炎	2	非重篤	169	継続	継続	あり	軽快
1003 試験	82	女	外国人	リンパ球性 下垂体炎	3	非重篤	340	継続	休薬	あり	未回復
EMR100070- 001 試験	67	女	外国人	下垂体機能 低下症	2	非重篤	492	—	非該当*2	あり	未回復

*1：MedDRA ver.21.0、*2：事象発現前に本薬の投与が終了していた。

1003 試験の本薬/アキシチニブ群及び EMR100070-001 試験の拡大パート全体（本薬 10 mg/kg Q2W 単独投与）において、下垂体機能障害はそれぞれ 2/434 例（0.5%）及び 1/1,695 例（0.1%）に認められ、いずれの患者も本薬との因果関係は否定されなかった。その他の本薬の臨床試験及び国内外の製造販売後において、下垂体機能障害は認められなかった。

② 重症筋無力症：

重症筋無力症として、MedDRA HLT の「重症筋無力症およびその関連症状」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験及び製造販売後の使用経験において、本薬投与により重症筋無力症を発現した患者は表 10 のとおりであった。

表 10 重症筋無力症を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	PT*	Grade	重篤性	発現 時期 (日目)	持続 期間 (日)	本薬の 処置	本薬との 因果関係	転帰
1003 試験	79	男	外国人	重症筋無力症	2	非重篤	57	継続	中止	あり	未回復
製造販売後	67	男	外国人	重症筋無力症	2	重篤	28	—	中止	あり	未回復

*：1003 試験では MedDRA ver.21.0、製造販売後の症例では MedDRA ver.22.0

1003 試験の本薬/アキシチニブ群において、重症筋無力症は 1/434 例（0.2%）に認められ、本薬との因果関係は否定されなかった。その他の本薬の臨床試験において、重症筋無力症は認められなかった。

海外における製造販売後（本薬 10 mg/kg Q2W 単独投与）において、本薬との因果関係が否定されない重篤な重症筋無力症 1 例が認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①及び②について、国内外の臨床試験及び製造販売後において本薬との因果関係が否定されない事象が報告されていること、また、本薬と同様に PD-1 と PD-L1 との結合を阻害する薬剤において発現が認められ、注意喚起されていることから、本薬の投与に際しては当該事象に注意が必要であり、臨床試験における当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。加えて、発現例数が限られていること等から、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、申請どおり、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する本薬/アキシチニブ投与に係る記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCNガイドライン (ver.1.2020) :
化学療法歴のない淡明細胞型 RCC 患者に対する治療選択肢の一つとして、IMDC リスク分類 favorable リスク及び intermediate/poor リスクのいずれにおいても、本薬/アキシチニブ投与が推奨される。

申請者は、1003 試験において、①本薬と血管新生阻害剤を併用投与することとした経緯・理由、及び②本薬と併用投与される血管新生阻害剤として、NCCN ガイドライン (ver.3.2015) 等で 1003 試験の対象患者に対して推奨されていたスニチニブではなくアキシチニブを設定した経緯・理由について、以下のように説明している。

- ① マウス結腸癌由来 Colon-26 細胞株を皮下移植した Balb/c マウスを用いて、PD-1 と PD-L1 の結合を阻害する薬剤と血管新生阻害剤の併用投与の腫瘍増殖抑制作用が検討され、その結果、それぞれの単独投与と比較して、併用投与により当該作用の増強が認められたこと (Clin Exp Immunol 2013; 172: 500-6) 等から、本薬と血管新生阻害剤を併用投与することで、いずれかの薬剤の単独投与より高い抗腫瘍効果が得られると考え、本薬と血管新生阻害剤を併用投与することとした。
- ② 下記の点等から、本薬と併用する血管新生阻害剤としてアキシチニブを設定した。
 - 根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象に、抗 PD-1 抗体医薬品であるニボルマブとスニチニブの併用投与等の安全性及び忍容性を検討することを目的とした海外第 I 相試験 (CheckMate-016 試験) において、ニボルマブとスニチニブの併用投与では Grade 3 又は 4 の副作用の発現率が高かったこと等から、当該併用投与の開発は困難と判断されたこと (J Immunother Cancer 2018; 6: 109)。
 - 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に、アキシチニブとソラフェニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第 III 相試験 (A4061051 試験) において、ソラフェニブ群に対するアキシチニブ群の PFS のハザード比 [95%CI] は 0.77 [0.56, 1.05] であり、明確な差異は認められなかったこと (Lancet Oncol 2013; 14: 1287-94)。
 - 1002試験において、本薬/アキシチニブ投与は忍容可能であったこと (7.1.1.1参照)。
 - EMR100070-001試験 (拡大パートの RCC コホート) の一次治療コホートにおける、本薬単独投与による奏効率 (16.1%) と比較して、同様の対象患者における 1002試験の本薬/アキシチニブ投与による奏効率 (60.0%) が高かったこと。

機構は、根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する本薬/アキシチニブ投与の臨床的位置付け及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

1003 試験の結果から、本薬/アキシチニブ投与は、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。また、1003 試験では IMDC リスク分類が favorable、intermediate 及び poor リスクの患者集団におけるスニチニブ群に対する本薬/アキシチニブ群の PFS のハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.54 [0.32, 0.91]、0.74 [0.57, 0.95] 及び 0.57 [0.38, 0.88] であり、明確な差異は認められていないこと等から、本薬/アキシチニブ投与は、IMDC リ

スク分類にかかわらず、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対して有効性が期待できると考える。

さらに、1003 試験の対象とされなかった非淡明細胞型 RCC 患者に対する本薬/アキシチニブ投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験成績は得られていないものの、国内診療ガイドラインにおいて RCC に対する治療法は組織型ごとに区別されておらず、非淡明細胞型 RCC に対しては淡明細胞型 RCC に準じた治療が行われていること等を考慮すると、非淡明細胞型 RCC 患者に対しても本薬/アキシチニブ投与は治療選択肢の一つになると考える。

以上より、本薬の効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定した。ただし、術後補助療法の対象となる RCC 患者に対して本薬の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

なお、根治切除不能又は転移性の RCC 患者における本薬/アキシチニブと既承認又は申請中の抗悪性腫瘍剤との使分けについては、下記のように考える。

- IMDC リスク分類における favorable リスク（既承認の抗悪性腫瘍剤：パゾパニブ）：
本薬/アキシチニブとパゾパニブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないものの、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（COMPARZ 試験）において、スニチニブ群に対するパゾパニブ群の PFS のハザード比 [95%CI] は 1.05 [0.90, 1.22] であり（N Engl J Med 2013; 369: 722-31）、明確な差異は認められていないことを踏まえると、本薬/アキシチニブはパゾパニブより優先される。
- IMDC リスク分類の intermediate/poor リスク（既承認の抗悪性腫瘍剤：ニボルマブ/イピリムマブ、申請中の抗悪性腫瘍剤：ペムブロリズマブ/アキシチニブ）：
本薬/アキシチニブとニボルマブ/イピリムマブ及びペムブロリズマブ/アキシチニブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについて不明であるものの、それぞれの薬剤の有効性及び安全性に関する以下の点等を踏まえ、個々の患者の状態に応じて治療が選択される。
 - 有効性：CheckMate-214 試験⁹⁾（「平成 30 年 7 月 26 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg」等参照）及び KEYNOTE-426 試験¹⁰⁾（N Eng J Med 2019; 380: 1116-27）において、それぞれニボルマブ/イピリムマブ及びペムブロリズマブ/アキシチニブはスニチニブと比較して OS の有意な延長を示した。一方、1003 試験における本薬/アキシチニブでは、2 回目の中間解析時点での OS イベントの集積は十分でなく¹¹⁾、OS に関する評価はまだ結論が得られていないこと。
 - 安全性：CheckMate-214 試験におけるニボルマブ/イピリムマブと比較して、1003 試験における本薬/アキシチニブで下痢（本薬/アキシチニブ投与：62.2%、ニボルマブ/イピリムマブ投与：37.5%、以下、同順）、高血圧（49.5%、9.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（33.4%、1.6%）

⁹⁾ 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に、ニボルマブ/イピリムマブとスニチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

¹⁰⁾ 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に、ペムブロリズマブ/アキシチニブとスニチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験。

¹¹⁾ OS の 2 回目の中間解析（2019 年 1 月 28 日データカットオフ）における、PD-L1 陽性集団のイベント発生率は本薬/アキシチニブ群で 66/270 例（24.4%）、スニチニブ群で 79/290 例（27.2%）であった。

等の有害事象の発現率が高かった一方、免疫関連有害事象に対する高用量ステロイド投与¹²⁾が行われた患者の割合が少ない傾向（11.1%、27.8%）が認められたこと。また、KEYNOTE-426 試験におけるペムブロリズマブ/アキシチニブと比較して、1003 試験における本薬/アキシチニブ投与で肝機能障害に関連する有害事象の発現率が低い傾向（AST 増加（本薬/アキシチニブ投与：14.5%、ペムブロリズマブ/アキシチニブ投与：26.1%、以下、同順）及び ALT 増加（17.1%、26.8%））が示唆されたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬/アキシチニブと他の抗悪性腫瘍剤（パゾパニブ、ニボルマブ/イピリムマブ、ペムブロリズマブ/アキシチニブ等）との使分けについては、これらの薬剤との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかについては不明であり、個々の患者の状態に応じて治療が選択されると判断した。

7.R.4.2 PD-L1発現状況別の本薬/アキシチニブ投与の有効性及び安全性並びに投与対象について

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

に回答した。
1003 試験では、ロシュ・ダイアグノスティックス社の「ベンタナ OptiView PD-L1（SP263）」を用いて腫瘍組織検体の PD-L1 の発現状況が測定され、PD-L1 発現状況（カットオフ値：1、5 又は 10%）別の本薬/アキシチニブの①有効性及び②安全性はそれぞれ下記のとおりであった¹³⁾。

① 有効性：

1003 試験における PD-L1 発現状況（カットオフ値：1、5 又は 10%）別の PFS は表 11 及び図 10 のとおりであった（2018 年 6 月 20 日データカットオフ）。

いずれのカットオフ値でも PD-L1 陽性集団及び陰性集団ともに、スニチニブ群と比較して本薬/アキシチニブ群における PFS（独立中央判定）の延長効果が認められたこと等から、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/アキシチニブの有効性が期待できると考える。

¹²⁾ プレドニゾロン 40 mg/日以上。

¹³⁾ 1003 試験に組み入れられた本薬/アキシチニブ群 442 例、スニチニブ群 444 例のうち、本薬/アキシチニブ群 402 例、スニチニブ群 410 例で腫瘍組織検体の PD-L1 発現状況の評価が可能であった。

表 11 PD-L1 発現状況別の PFS (ITT 集団、独立中央判定、2018 年 6 月 20 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	PFS		
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用*2 の p 値
<1%	本薬/アキシチニブ	132	16.1 [9.7, -]	0.89 [0.61, 1.31]	0.2406
	スニチニブ	120	11.1 [6.9, 17.3]		
≥1%	本薬/アキシチニブ	270	13.8 [11.1, -]	0.61 [0.47, 0.79]	0.6238
	スニチニブ	290	7.2 [5.7, 9.7]		
<5%	本薬/アキシチニブ	293	16.1 [11.1, -]	0.73 [0.57, 0.94]	0.1569
	スニチニブ	271	9.8 [7.1, 12.6]		
≥5%	本薬/アキシチニブ	109	12.5 [8.4, -]	0.63 [0.43, 0.91]	0.1569
	スニチニブ	139	5.7 [4.4, 9.4]		
<10%	本薬/アキシチニブ	363	14.7 [11.1, -]	0.73 [0.58, 0.91]	0.1569
	スニチニブ	359	9.1 [7.1, 12.5]		
≥10%	本薬/アキシチニブ	39	13.8 [5.6, -]	0.48 [0.26, 0.89]	0.1569
	スニチニブ	51	4.2 [2.8, 6.9]		

ー：推定不可、*1：ECOG PS (0、1) 及び地域（米国、カナダ・西ヨーロッパ、その他の地域）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1発現状況及び③投与群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデル

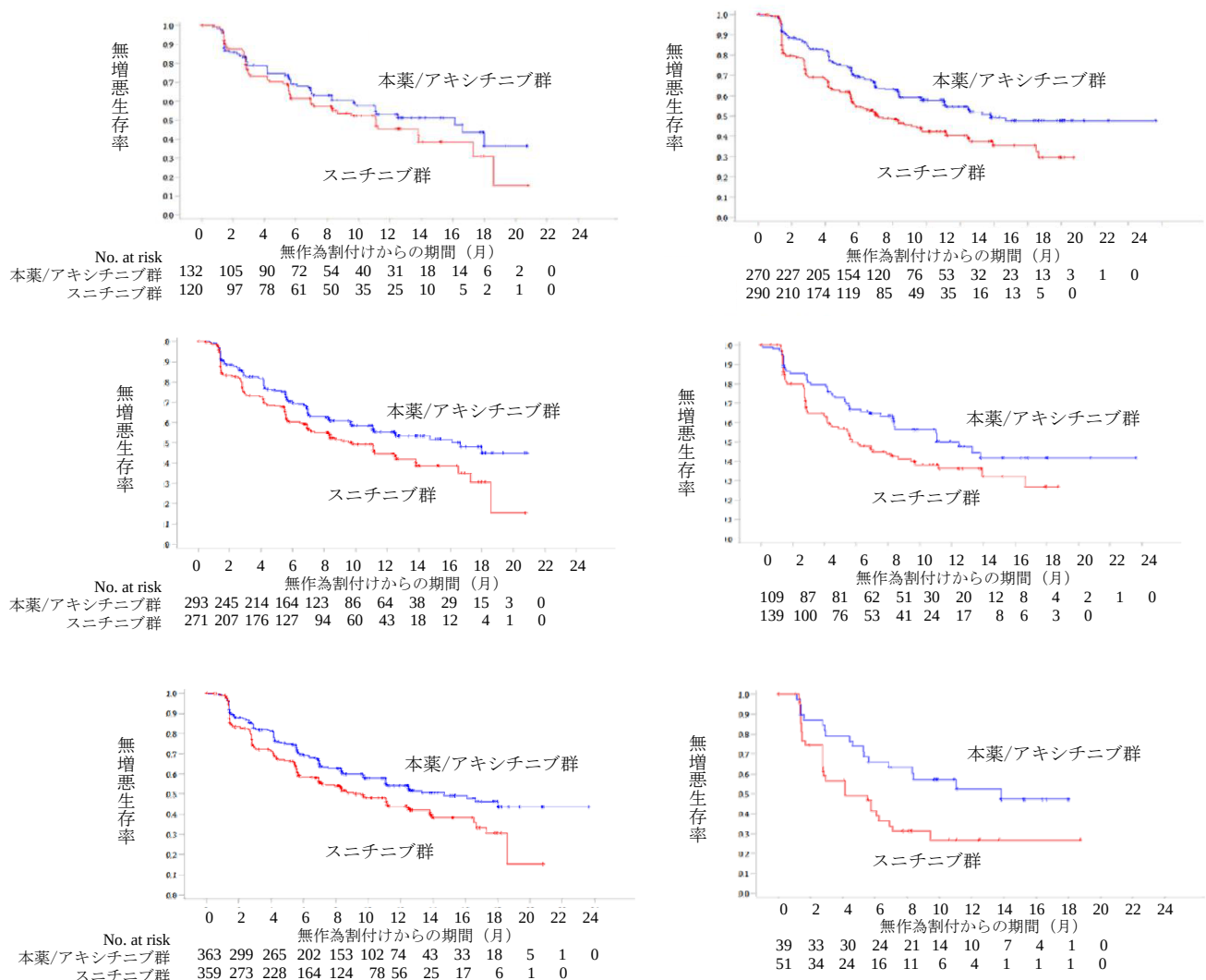


図 10 PD-L1 発現状況別の PFS の Kaplan-Meier 曲線 (2018 年 6 月 20 日データカットオフ)
(左上図：<1%、右上図：≥1%、左中央図：<5%、右中央図：≥5%、左下図：<10%、右下図：≥10%)

② 安全性：

1003 試験における PD-L1 発現状況別の安全性の結果は、表 12 のとおりであった。

PD-L1 発現状況別の本薬/アキシチニブ投与の安全性について、患者数が限られているため結果の解釈に限界があるものの、カットオフ値における PD-L1 陽性集団と陰性集団との間で本薬/アキシチニブ投与の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/アキシチニブ投与は忍容可能であると考ええる。

表 12 PD-L1 発現状況別の安全性の概要（1003 試験の本薬/アキシチニブ群）

	例数（%）	
PD-L1 発現	< 1%	≥ 1%
全有害事象	131/131 (100)	264/266 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	89/131 (67.9)	188/266 (70.7)
死亡に至った有害事象	1/131 (0.8)	12/266 (4.5)
重篤な有害事象	46/131 (35.1)	90/266 (33.8)
PD-L1 発現	< 5%	≥ 5%
全有害事象	288/289 (99.7)	107/108 (99.1)
Grade 3 以上の有害事象	205/289 (70.9)	72/108 (66.7)
死亡に至った有害事象	10/289 (3.5)	3/108 (2.8)
重篤な有害事象	106/289 (36.7)	30/108 (27.8)
PD-L1 発現	< 10%	≥ 10%
全有害事象	357/358 (99.7)	38/39 (97.4)
Grade 3 以上の有害事象	251/358 (70.1)	26/39 (66.7)
死亡に至った有害事象	13/358 (3.6)	0
重篤な有害事象	124/358 (34.6)	12/39 (30.8)

上記①及び②の検討結果から、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者において、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬/アキシチニブ投与が推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬/アキシチニブ投与の効果予測因子に関する情報については、PD-L1 以外の因子も含めて引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の RCC に係る用法・用量について、申請時には「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。」と設定されていた。しかしながら、本申請後に申請者より、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を変更する旨が説明された。

<用法・用量>

アキシチニブとの併用において、通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬の投与時に発現することがある infusion reaction を軽減させるため、本薬投与前に抗ヒスタミン

剤、解熱鎮痛剤等の投与を行うこと。

- 副作用発現時の本薬の休薬、中止の目安について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、上記の変更後の内容のとおり設定することが適切であると判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量等について

申請者は、根治切除不能又は転移性のRCCに係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

1003試験における用法・用量について、1002試験における本薬/アキシチニブ投与の結果等（7.1.1.1参照）を基に、アキシチニブ5 mgをBIDで経口投与との併用で、本薬10 mg/kgをQ2Wで静脈内投与する設定とした。その結果、1003試験において根治切除不能又は転移性のRCCに対する本薬/アキシチニブ投与の臨床的有用性が示されたこと（7.1.1.2参照）、及び現時点において本薬とアキシチニブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与を検討した臨床試験成績は得られていないことから、1003試験における設定に基づき、用法・用量に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「アキシチニブとの併用において、通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1回10 mg/kg（体重）を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。」と設定することとした。

- 本薬の投与時に発現することがあるinfusion reactionを軽減させるため、本薬投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与を行うこと。
- 副作用発現時の本薬の休薬、中止の目安について。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の休薬・中止の目安について、以下のように説明している。

既承認の効能・効果の承認時に設定された本薬の副作用発現時の用量調節基準は、MCC患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験であるEMR100070-003試験における規定に準じて設定されていた。一方、RCC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験である1003試験における用量調節基準は、他のPD-1とPD-L1の結合を阻害する薬剤の安全性情報等も踏まえて本薬の初回承認後に改訂されたCCDSに基づいて設定された。当該基準に従うことにより根治切除不能又は転移性のRCC患者に対する本薬の有効性が示され、かつ、本薬の有害事象が管理可能であったことから、本一変申請に際し、本薬の副作用発現時の用量調節基準を、1003試験及び最新のCCDSで設定された基準と同一の内容に改訂することが適切であると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、下記のように記載整備した上で、用法・用量に関連する注意の項に設定することが適切であると判断した。

副作用発現時の用量調節基準
(既承認の内容に下線部追加、取消線部削除)

副作用	程度*	処置
ILD	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3、又は4 又は再発性の Grade 2 の場合	本薬の投与を中止する。
肝機能障害	AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	本薬の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3 又は 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本薬の投与を中止する。
内分泌障害 (1 型糖尿病を除く) 甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、高血糖	症候性の内分泌障害 Grade 3 又は 4 の場合	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。
腎障害	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 4 の場合	本薬の投与を中止する。
infusion reaction	Grade 1 の場合	投与速度を半分に減速する。
	Grade 2 の場合	投与を中断する。患者の状態が安定した場合（Grade 1 以下）には、中断時の半分の投与速度で投与を再開する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を中止する。
上記以外の副作用(1 型糖尿病を含む)	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 投与再開時に Grade 2 の同じ副作用が出現した場合は本薬の投与を中止する。
	・ Grade 3 又は 4 の場合 ・ Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合 ・ 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 ・ 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合	本薬の投与を中止する。

* : GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.4.0に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、既承認の効能・効果である MCC は極めて希少な疾患であり、現在実施中の MCC 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査において本薬の安全性情報の集積が限られていること等から、根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。また、申請者は、当該調査計画について、以下のように説明している。

本調査においては、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性情報は限られていること等を考慮し、本薬の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク¹⁴⁾ のうちの本薬の投与が極めて限定される対象における事象（胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用）以外の事象等を本調査の安全性検討事項として設定し、当該事象の発現状況等を網羅的に検討することを計画している。

調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定した事象の 1003 試験における発現率を考慮し、一定（発現率が 1%）以上の発現が認められた事象を 90%以上の確率で少なくとも 1 例以上収集することが可能となる症例数として 250 例と設定した。

観察期間については、1003 試験において、本調査の安全性検討事項に設定した事象は概ね本薬投与開始後 52 週までに発現したこと、及び本薬の投与継続により発現率が増加する傾向がある事象は認められなかったことから、本薬投与開始後 52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の RCC 患者に本薬を投与した際の安全性情報は限られていること、及び既承認の効能・効果である MCC は希少な疾患であり、実施中の全例調査方式による製造販売後調査の結果が得られていないことを考慮すると、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」を踏まえ、ILD、肺炎、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、IRR、脳炎・髄膜炎、下垂体機能障害及び重症筋無力症を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、申請者の提示する内容で差し支えないと判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のために提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第 I b 相試験（1002 試験）

有害事象は用量設定パートで 16/16 例（100%）、用量拡大パートで 39/39 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は用量設定パートで 15/16 例（93.8%）、用量拡大パートで 38/39 例（97.4%）に認められた。各パートで発現率が 30%以上の有害事象は、用量設定パートで下痢 12 例（75.0%）、疲労 10 例（62.5%）、アミラーゼ増加 9 例（56.3%）、便秘、悪心及び高血圧各 8 例（50.0%）、発声障害、咳嗽、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び頭痛各 7 例（43.8%）、ALT 増加、リパーゼ増加、発疹及び関節痛各 6 例（37.5%）、呼吸困難及び浮動性めまい各 5 例（31.3%）、用量拡大パートで下痢 25 例（64.1%）、疲労及び発声障害各 20 例（51.3%）、高血圧 18 例（46.2%）、発疹 14 例（35.9%）、AST 増加 13 例（33.3%）であった。

¹⁴⁾ ILD、肺炎、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、IRR、脳炎・髄膜炎、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用。

重篤な有害事象は用量設定パートで 5/16 例 (31.3%)、用量拡大パートで 18/39 例 (46.2%) に認められた。各パートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、用量拡大パートで疾患進行、失神寸前の状態、脊髄圧迫、血腫及び IRR 各 2 例 (5.1%) であった。このうち、用量拡大パートの IRR 2 例、血腫 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は用量設定パートで 4/16 例 (25.0%)、用量拡大パートで 9/39 例 (23.1%) に認められた。各パートで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、用量拡大パートで ALT 増加 2 例 (5.1%) であった。このうち、用量拡大パートの ALT 増加 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (1003 試験)

有害事象は本薬/アキシチニブ群で 432/434 例 (99.5%)、スニチニブ群で 436/439 例 (99.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/アキシチニブ群で 414/434 例 (95.4%)、スニチニブ群で 423/439 例 (96.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬/アキシチニブ群 434 例		スニチニブ群 439 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	432 (99.5)	309 (71.2)	436 (99.3)	314 (71.5)
胃腸障害				
下痢	270 (62.2)	29 (6.7)	209 (47.6)	12 (2.7)
悪心	148 (34.1)	6 (1.4)	172 (39.2)	7 (1.6)
口内炎	102 (23.5)	8 (1.8)	103 (23.5)	4 (0.9)
嘔吐	80 (18.4)	4 (0.9)	87 (19.8)	7 (1.6)
便秘	77 (17.7)	0	64 (14.6)	0
消化不良	35 (8.1)	0	83 (18.9)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	180 (41.5)	15 (3.5)	176 (40.1)	16 (3.6)
無力症	64 (14.7)	11 (2.5)	72 (16.4)	13 (3.0)
悪寒	69 (15.9)	1 (0.2)	33 (7.5)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
発声障害	133 (30.6)	2 (0.5)	14 (3.2)	0
咳嗽	100 (23.0)	1 (0.2)	83 (18.9)	0
呼吸困難	86 (19.8)	13 (3.0)	57 (13.0)	7 (1.6)
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	145 (33.4)	25 (5.8)	148 (33.7)	19 (4.3)
臨床検査				
体重減少	85 (19.6)	12 (2.8)	30 (6.8)	4 (0.9)
ALT 増加	74 (17.1)	26 (6.0)	50 (11.4)	11 (2.5)
血管障害				
高血圧	215 (49.5)	111 (25.6)	158 (36.0)	75 (17.1)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	114 (26.3)	9 (2.1)	126 (28.7)	4 (0.9)
神経系障害				
頭痛	89 (20.5)	1 (0.2)	71 (16.2)	1 (0.2)
味覚異常	57 (13.1)	0	142 (32.3)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	85 (19.6)	4 (0.9)	50 (11.4)	2 (0.5)
背部痛	77 (17.7)	2 (0.5)	65 (14.8)	8 (1.8)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	108 (24.9)	1 (0.2)	61 (13.9)	1 (0.2)

SOC PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬/アキシチニブ群 434 例		スニチニブ群 439 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液及びリンパ系障害				
貧血	26 (6.0)	7 (1.6)	101 (23.0)	36 (8.2)
血小板減少症	15 (3.5)	1 (0.2)	85 (19.4)	27 (6.2)
好中球減少症	6 (1.4)	1 (0.2)	83 (18.9)	35 (8.0)

重篤な有害事象は本薬/アキシチニブ群で 150/434 例 (34.6%)、スニチニブ群で 126/439 例 (28.7%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/アキシチニブ群で下痢 9 例 (2.1%)、呼吸困難 8 例 (1.8%)、疾患進行 7 例 (1.6%)、急性腎障害 6 例 (1.4%)、肺炎 5 例 (1.2%)、スニチニブ群で腹痛及び貧血各 9 例 (2.1%)、急性腎障害 8 例 (1.8%)、発熱 6 例 (1.4%)、呼吸困難及び血尿各 5 例 (1.1%) であった。このうち、本薬/アキシチニブ群の下痢 6 例、呼吸困難 4 例、急性腎障害 3 例、スニチニブ群の発熱、急性腎障害及び貧血各 5 例、腹痛 4 例、血尿 2 例、呼吸困難 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/アキシチニブ群で 99/434 例 (22.8%)、スニチニブ群で 59/439 例 (13.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/アキシチニブ群で ALT 増加 18 例 (4.1%)、AST 増加 12 例 (2.8%)、IRR 8 例 (1.8%)、疾患進行及び死亡各 4 例 (0.9%)、肺塞栓症 3 例 (0.7%)、下痢、無力症、ILD、トランスアミナーゼ上昇、脳血管発作、脳症、心筋炎、肝機能異常、タンパク尿、口内炎、高血圧及び血中ビリルビン増加各 2 例 (0.5%)、スニチニブ群で手掌・足底発赤知覚不全症候群 4 例 (0.9%)、疾患進行、肺塞栓症及び脳血管発作各 3 例 (0.7%)、悪心、腹痛、疲労、出血性卒中、タンパク尿及び急性腎障害各 2 例 (0.5%) であった。このうち、本薬/アキシチニブ群の ALT 増加 17 例、AST 増加 11 例、IRR 8 例、死亡 3 例、肺塞栓症、下痢、無力症、ILD、トランスアミナーゼ上昇、心筋炎、肝機能異常、口内炎、血中ビリルビン増加、高血圧及びタンパク尿各 2 例、脳血管発作 1 例、スニチニブ群の手掌・足底発赤知覚不全症候群 4 例、悪心、疲労、タンパク尿、急性腎障害及び脳血管発作各 2 例、腹痛、肺塞栓症及び出血性卒中各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (EMR100070-001 試験 (拡大パートの RCC コホート))

有害事象は一次治療コホートで 62/62 例 (100%)、二次治療コホートで 19/20 例 (95.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は一次治療コホートで 51/62 例 (82.3%)、二次治療コホートで 14/20 例 (70.0%) に認められた。各コホートで発現率が 30%以上の有害事象は、一次治療コホートで疲労 27 例 (43.5%)、咳嗽 22 例 (35.5%)、下痢 20 例 (32.3%)、悪心 19 例 (30.6%)、二次治療コホートで疲労 10 例 (50.0%)、呼吸困難 9 例 (45.0%)、下痢 7 例 (35.0%)、関節痛 6 例 (30.0%) であった。

重篤な有害事象は一次治療コホートで 14/62 例 (22.6%)、二次治療コホートで 7/20 例 (35.0%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、一次治療コホートで背部痛及び高カルシウム血症各 2 例 (3.2%)、二次治療コホートで疾患進行、呼吸困難及び胸水各 2 例 (10.0%) であり、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は一次治療コホートで 3/62 例 (4.8%)、二次治療コホートで 4/20 例 (20.0%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、一次治療コホートで AST

増加、腎炎及びアナフィラキシー反応各 1 例（1.6%）、二次治療コホートで非心臓性胸痛、疾患進行、肺臓炎、胸水及び IRR 各 1 例（5.0%）であった。このうち、一次治療コホートの AST 増加、腎炎及びアナフィラキシー反応各 1 例、二次治療コホートの肺臓炎及び IRR 各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、根治切除不能又は転移性の RCC に対する本薬/アキシチニブ投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬/アキシチニブ投与は、根治切除不能又は転移性の RCC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、臨床的位置付け、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、根治切除不能又は転移性の RCC に対してアキシチニブと併用投与する際の本薬投与を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 11 月 13 日

申請品目

[販 売 名] バベンチオ点滴静注 200 mg
[一 般 名] アベルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] メルクセローノ株式会社（現 メルクバイオフーマ株式会社）
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1003 試験）において、①主要評価項目の一つである PD-L1 陽性集団における PFS について、スニチニブ群に対する本薬/アキシチニブ群の優越性が示されたこと、②副次評価項目の一つであり、階層的な検定手順に従って評価された ITT 集団における PFS について、スニチニブ群と比較して本薬/アキシチニブ群で統計学的に有意な延長が認められたこと等から、1003 試験の対象患者に対する本薬/アキシチニブ投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 1003 試験において、本薬/アキシチニブ投与の第 I b 相試験（1002 試験）及び他の PD-1 と PD-L1 との結合を阻害する薬剤の臨床試験の結果を踏まえ、下記①及び②の試験計画の変更が行われた（審査報告 (1) 「7.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。しかしながら、得られた 1003 試験の結果からは、PFS については、PD-L1 陽性集団及び ITT 集団のいずれにおいても統計学的に有意な延長が認められ、OS については、PD-L1 陽性集団及び ITT 集団ともに延長効果は認められなかった。1003 試験の計画変更の根拠とされた試験成績と 1003 試験において得られた成績との間で差異が認められた原因も踏まえて、本薬/アキシチニブ投与の有効性と PD-L1 の発現状況との関連について検討すべきである。
 - ① PD-1 と PD-L1 との結合を阻害する薬剤では、PD-L1 陰性の患者と比較して PD-L1 陽性の患者において奏効が認められる可能性が高いことが示唆され、主要な有効性解析対象が ITT 集団から PD-L1 陽性集団に変更された。

- ② PD-1 と PD-L1 との結合を阻害する薬剤では、PFS よりも OS でベネフィットが得られる可能性があることが示唆され、主要評価項目として OS が追加された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、1003 試験の計画変更の根拠とされた試験成績と 1003 試験において得られた成績との間で差異が認められたことを踏まえた上で、本薬/アキシチニブ投与の有効性と PD-L1 の発現状況との関連について再度説明を求め、申請者は上記①及び②別にそれぞれ以下のように回答した。

- ① 1002 試験及び IMmotion150 試験¹⁵⁾ の成績を考慮し、1003 試験の主要な有効性解析対象を ITT 集団から PD-L1 陽性集団に変更したものの、小規模の患者を対象に探索的試験として実施された当該 2 試験の成績に基づいて PD-1 と PD-L1 との結合を阻害する薬剤の有効性と PD-L1 の発現状況との関連について結論付けることは適切でないとする。一方、1003 試験は検証的試験として実施され、階層的な検定手順に従って評価された ITT 集団における PFS について、スニチニブ群と比較して本薬/アキシチニブ群で統計学的に有意な PFS の延長が認められ、得られた PFS の延長効果は臨床的に意義がある結果であったこと等から、本薬/アキシチニブ投与に関しては PD-L1 の発現状況にかかわらず有効性が示されたと結論付けられるとする。
- ② 1003 試験は最終解析までに統計学的に有意な OS の延長を検出するよう計画されている。OS の 1 回目の中間解析（2018 年 6 月 20 日データカットオフ）時点におけるイベント数は、PD-L1 陽性集団及び ITT 集団でそれぞれ最終解析に必要なイベント数の 22.0 及び 25.8%であり、PD-L1 陽性集団及び ITT 集団ともに現時点での成績に基づいて OS に関して結論付けることは適切でないとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。ただし、本薬/アキシチニブ投与による OS の延長効果については、1003 試験において引き続き情報収集し、OS に関する成績が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記の内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象（肝機能障害、ILD、腎障害、IRR、消化管障害（特に大腸炎・重度の下痢）、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1 型糖尿病、神経障害（特にギラン・バレー症候群、脳炎・髄膜炎）、心臓障害（特に心筋炎）、筋炎・横紋筋融解症及び腓炎）に加えて下垂体機能障害及び重症筋無力症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した

¹⁵⁾ 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象に、アテゾリズマブ/ベバシズマブとスニチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第 II 相試験。

鑑別診断や管理、本薬及びアキシチニブの休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/アキシチニブ投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、申請どおり、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

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

なお、副作用発現時の本薬の用量調節基準については、審査報告（1）の「7.R.5.2 本薬の用量調節について」の項における検討を踏まえ、根治切除不能又は転移性のRCC患者に対する本薬の有効性及び安全性が示された国際共同第Ⅲ相試験（1003試験）における用量調節基準に準じて、本薬の用量調節基準を以下のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬の投与時に発現することがある infusion reaction を軽減させるため、本薬投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与を行うこと。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本薬の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	処置
ILD	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3、4 又は再発性の Grade 2 の場合	本薬の投与を中止する。
肝機能障害	AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	本薬の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本薬の投与を中止する。
甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、高血糖	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
心筋炎	新たに発現した心徴候、臨床検査値又は心電図による心筋炎の疑い	休薬又は投与中止する。
腎障害	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 4 の場合	本薬の投与を中止する。
infusion reaction	Grade 1 の場合	投与速度を半分に減速する。
	Grade 2 の場合	投与を中断する。患者の状態が安定した場合（Grade 1 以下）には、中断時の半分の投与速度で投与を再開する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本薬の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	- Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合 - 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合	本薬の投与を中止する。

*：GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.4.0に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象に、調査予定症例数を 250 例、観察期間を本薬投与開始後 52 週間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての根治切除不能又は転移性の RCC 患者を対象とする製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、機構は、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、ILD、膵炎、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、IRR、脳炎・髄膜炎、下垂体機能障害及び重症筋無力症を設定することが適切であると判断した。
- 調査予定症例数及び観察期間については、申請者の提示する内容で差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

本調査の安全性検討事項については、ILD、膵炎、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、IRR、脳炎・髄膜炎、下垂体機能障害及び重症筋無力症を設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 14 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 15 及び表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• ILD • 膵炎 • 肝機能障害 • 大腸炎・重度の下痢 • 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、<u>下垂体機能障害</u>）* • 1型糖尿病 • 心筋炎 • 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む） • 腎障害 • 筋炎・横紋筋融解症 • IRR	• 脳炎・髄膜炎 • 胚・胎児毒性 • 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 • <u>重症筋無力症</u>	該当なし
有効性に関する検討事項		
• 使用実態下での根治切除不能な MCC 患者における有効性		

下線：今般追加する検討事項、*：既承認の効能・効果に対する承認時に設定されていた「甲状腺機能障害」及び「副腎機能障害」と今般追加する下垂体機能障害を併せて、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）として設定

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 根治切除不能又は転移性のRCC患者を対象とした市販直後調査 - 根治切除不能なMCC患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） - 根治切除不能又は転移性のRCC患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） - 製造販売後臨床試験（EMR100070-003試験パートB、1002試験及び1003試験の継続試験）	- 根治切除不能なMCC患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） - 製造販売後臨床試験（EMR100070-003試験パートB及び1003試験の継続試験）	- 根治切除不能又は転移性のRCC患者を対象とした市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 16 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	52 週間
予定症例数	250 例
主な調査項目	安全性検討事項：ILD、肺炎、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、IRR、脳炎・髄膜炎及び重症筋無力症 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、原疾患の状況、既往歴、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬剤等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は希少疾病用医薬品として承認された新有効成分含有医薬品に対する希少疾病用医薬品に指定されていない効能・効果等の追加に係るものであることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は5年10カ月と設定することが適切と判断する。

〔効能・効果〕（下線部追加）

根治切除不能なメルケル細胞癌

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

〔用法・用量〕（下線部追加）

＜根治切除不能なメルケル細胞癌＞

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

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

アキシチニブとの併用において、通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。

[承認条件]

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

[警告]（変更なし）

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。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加）

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

＜根治切除不能なメルケル細胞癌＞

他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

＜効能共通＞

1. 本剤の投与時に発現することがある infusion reaction を軽減させるため、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与を行うこと。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	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 又は再発性の Grade 2 の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	AST 若しくは ALT が基準値上限の3～5倍、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	AST 若しくは ALT が基準値上限の5 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の3 倍超に増加した場合	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 又は3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3 又は4 又は再発性の Grade 3 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)— 甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、高血糖	症候性の内分泌障害 Grade 3 又は4 の場合	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。
腎障害	Grade 2 又は3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 4 の場合	本剤の投与を中止する。
infusion reaction	Grade 1 の場合	投与速度を半分に減速する。
	Grade 2 の場合	投与を中断する。患者の状態が安定した場合（Grade 1 以下）には、中断時の半分の投与速度で投与を再開する。
	Grade 3 又は4 の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用—(1 型糖尿病を含む)—	Grade 2 又は3 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 - Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合 - 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合	本剤の投与を中止する。

*：GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.4.0に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	bis in die	1 日 2 回
CCDS	Company Core Data Sheet	
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
C _{trough}	serum concentration at the end of the dosing interval	最低血清中濃度
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
GGT	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HLT	high level term	高位語
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium	
intermediate/poor リスク		intermediate リスク及び poor リスク
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer	
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell 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
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
SOC	system organ class	器官別大分類
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
血管新生阻害剤		血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤
国内診療ガイドライン		腎癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編
1002 試験		B9991002 試験
1003 試験		B9991003 試験
抗アベルマブ抗体		アベルマブ（遺伝子組換え）に対する抗体
アテゾリズマブ		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

アテゾリズマブ/ベバシズマブ		アテゾリズマブとベバシズマブとの併用
イピリムマブ		イピリムマブ（遺伝子組換え）
スニチニブ		スニチニブリンゴ酸塩
ソラフェニブ		ソラフェニブトシル酸塩
デュルバルマブ		デュルバルマブ（遺伝子組換え）
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
ニボルマブ/イピリムマブ		ニボルマブとイピリムマブとの併用
パゾパニブ		パゾパニブ塩酸塩
ベバシズマブ		ベバシズマブ（遺伝子組換え）
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
ペムブロリズマブ/アキシチニブ		ペムブロリズマブとアキシチニブとの併用
本薬		アベルマブ（遺伝子組換え）
本薬/アキシチニブ		本薬とアキシチニブとの併用