バベンチオ点滴静注 200mg

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バイオファーマ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利用することはできません。

メルクバイオファーマ株式会社

開発の経緯図を除く当該内容については，M2.5.1 参照。

1. 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 1 に示す。

Table 1.　開発の経緯図

試験項目		試験内容		2010 平成 22	2011 平成 23	2012 平成 24	2013 平成 25	2014 平成 26	2015 平成 27	2016 平成 28	2017 平成 29	2018 平成 30	2019 平成 31
臨床試験	外国	第I相	EMR100070-001 腎細胞癌コホート*	[redacted]									
		第III相	A4061051*	6				12					
	外国および国内	第I相	B9991002						10			4	
		第III相	B9991003							3		6 中間解析	実施中

*参考資料

2019 年 9 月 13 日時点で，アベルマブが腎細胞癌の適応で承認されている国又は地域は米国およびアルゼンチンである（Table 1）。なお，本剤は主にメルケル細胞癌に対する適応で米国を含む 17 ヵ国および欧州連合で承認されている（2019 年 3 月 22 日現在）。

Table 1.　海外における承認申請状況（腎細胞癌）

国，地域名	申請年月	承認年月
米国	2018 年 12 月	2019 年 5 月
欧州	2019 年 2 月	審査中
スイス	2019 年 3 月	審査中
カナダ	2019 年 4 月	審査中
アルゼンチン	2019 年 4 月	2019 年 9 月
ブラジル	2019 年 4 月	審査中
台湾	2019 年 4 月	審査中
オーストラリア	2019 年 5 月	審査中
イスラエル	2019 年 6 月	審査中
韓国	2019 年 8 月	審査中

本剤の米国添付文書（USPI）および欧州製品特性概要（SmPC）の原文，それらの和訳（効能・効果および用法・用量の項）および企業中核データシート（CCDS）を添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use BAVENCIO safely and effectively. See full prescribing information for BAVENCIO.

BAVENCIO® (avelumab) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2017

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indication and Usage (1.3)	05/2019
Dosage and Administration (2.2, 2.3)	10/2018
Dosage and Administration (2.4, 2.5)	05/2019
Warnings and Precautions (5.2, 5.8)	05/2019

----------INDICATIONS AND USAGE----------

BAVENCIO is a programmed death ligand-1 (PD-L1) blocking antibody indicated for:

- Adults and pediatric patients 12 years and older with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC).[a] (1.1)
- Patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) who:
  - Have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy (1.2)
  - Have disease progression within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy.[a] (1.2)
- First-line treatment, in combination with axitinib of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). (1.3, 14.3)

[a] 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.

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Premedicate for the first 4 infusions and subsequently as needed. (2.1)
- Merkel Cell Carcinoma: 800 mg every 2 weeks (2.2)
- Urothelial Carcinoma; 800 mg every 2 weeks. (2.3)
- Renal Cell Carcinoma: 800 mg every 2 weeks in combination with axitinib 5 mg orally twice daily. (2.4)

Administer BAVENCIO as an intravenous infusion over 60 minutes

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Injection: 200 mg/10 mL (20 mg/mL) solution in single-dose vial. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Immune-mediated pneumonitis: Withhold for moderate pneumonitis; permanently discontinue for severe, life-threatening, or recurrent moderate pneumonitis. (5.1)
- Hepatotoxicity and immune-mediated hepatitis: Monitor for changes in liver function. Withhold for moderate hepatitis; permanently discontinue for severe or life-threatening hepatitis. (5.2)
- Immune-mediated colitis: Withhold for moderate or severe colitis; permanently discontinue for life-threatening or recurrent severe colitis. (5.3)
- Immune-mediated endocrinopathies: Withhold for severe or life-threatening endocrinopathies (5.4)
- Immune-mediated nephritis and renal dysfunction: Withhold for moderate or severe nephritis and renal dysfunction; permanently discontinue for life-threatening nephritis or renal dysfunction. (5.5)
- Infusion-related reactions: Interrupt or slow the rate of infusion for mild or moderate infusion-related reactions. Stop the infusion and permanently discontinue BAVENCIO for severe or life-threatening infusion-related reactions. (5.7)
- Major adverse cardiovascular events: Optimize management of cardiovascular risk factors. Discontinue BAVENCIO in combination with axitinib for Grade 3-4 events. (5.8)
- Embryo-fetal toxicity: BAVENCIO can cause fetal harm. Advise of potential risk to a fetus and use of effective contraception. (5.9, 8.1, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (≥ 20%) were:
BAVENCIO in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: fatigue, musculoskeletal pain, diarrhea, nausea, infusion-related reaction, rash, decreased appetite, and peripheral edema. (6.1)

BAVENCIO in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: fatigue, infusion-related reaction, musculoskeletal pain, nausea, decreased appetite, and urinary tract infection. (6.1)

BAVENCIO with axitinib in patients with RCC: diarrhea, fatigue, hypertension, musculoskeletal pain, nausea, mucositis, palmar-plantar erythrodysesthesia, dysphonia, decreased appetite, hypothyroidism, rash, hepatotoxicity, cough, dyspnea, abdominal pain, and headache. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact EMD Serono at 1-800-283-8088 ext. 5563 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 05/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Metastatic Merkel Cell Carcinoma
1.2 Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma
1.3 Advanced Renal Cell Carcinoma
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Premedication
2.2 Recommended Dosage for MCC
2.3 Recommended Dosage for UC
2.4 Recommended Dosage for RCC
2.5 Dose Modifications
2.6 Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Immune-Mediated Pneumonitis
5.2 Hepatotoxicity and Immune-Mediated Hepatitis
5.3 Immune-Mediated Colitis
5.4 Immune-Mediated Endocrinopathies
5.5 Immune-Mediated Nephritis and Renal Dysfunction
5.6 Other Immune-Mediated Adverse Reactions
5.7 Infusion-Related Reactions
5.8 Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)
5.9 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Metastatic Merkel Cell Carcinoma
14.2 Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma
14.3 Advanced Renal Cell Carcinoma
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Reference ID: 4433254

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

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)]*.

1.3 Advanced Renal Cell Carcinoma

BAVENCIO in combination with axitinib is indicated for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) *[see Clinical Studies (14.3)]*.

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 (2.5) and Warnings and Precautions (5.7)]*.

2.2 Recommended Dosage for MCC

The recommended dose of BAVENCIO is 800 mg administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

2.3 Recommended Dosage for UC

The recommended dose of BAVENCIO is 800 mg administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

2.4 Recommended Dosage for RCC

The recommended dose of BAVENCIO is 800 mg administered as an intravenous infusion over 60 minutes every 2 weeks in combination with axitinib 5 mg orally taken twice daily (12 hours apart) with or without food until disease progression or unacceptable toxicity.

When axitinib is used in combination with BAVENCIO, dose escalation of axitinib above the initial 5 mg dose may be considered at intervals of two weeks or longer. Review the Full Prescribing Information for axitinib prior to initiation.

2.5 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 *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	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 *[see Warnings and Precautions (5.2)]* For BAVENCIO in combination with axitinib, see below.	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 *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	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.

Treatment-Related Adverse Reaction	Severity of Adverse Reactions*	Dose Modification
	Grade 4 diarrhea or colitis or recurrent Grade 3 diarrhea or colitis	Permanently discontinue.
Endocrinopathies (including but not limited to hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hyperglycemia) *[see Warnings and Precautions (5.4)]*	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 *[see Warnings and Precautions (5.5)]*	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, pancreatitis, myositis, psoriasis, arthritis, exfoliative dermatitis, erythema multiforme, pemphigoid, hypopituitarism, uveitis, Guillain-Barré syndrome, bullous dermatitis,	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
Stevens Johnson Syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN), rhabdomyolysis, myasthenia gravis, histiocytic necrotizing lymphadenitis, demyelination, vasculitis, hemolytic anemia, hypophysitis, iritis, and encephalitis)† *[see Warnings and Precautions (5.6)]*	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-mediated adverse reactions lasting 12 weeks or longer	Permanently discontinue.
Infusion-related reaction *[see Warnings and Precautions (5.7)]*	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

In patients with RCC being treated with BAVENCIO in combination with axitinib:

- If ALT or AST ≥ 3 times ULN but < 5 times ULN or total bilirubin ≥ 1.5 times ULN but < 3 times ULN, withhold both BAVENCIO and axitinib until these adverse reactions recover to Grades 0-1. If persistent (greater than 5 days), consider corticosteroid therapy [initial dose of 0.5 to 1 mg/kg/day] prednisone or equivalent followed by a taper. Consider rechallenge with a single drug or sequential rechallenge with both drugs after recovery. Dose reduce per the axitinib Full Prescribing Information if rechallenging with axitinib.
- If ALT or AST ≥ 5 times ULN or > 3 times ULN with concurrent total bilirubin ≥ 2 times ULN or total bilirubin ≥ 3 times ULN, permanently discontinue both BAVENCIO and axitinib and consider corticosteroid therapy [initial dose 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper].

When BAVENCIO is administered in combination with axitinib, review the axitinib Full Prescribing Information for recommended dose modifications for axitinib.

2.6 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.

Reference ID: 4433254

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 (2.5)]*.

Pneumonitis occurred in 1.2% 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% 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 Hepatotoxicity and 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 (2.5)]*.

BAVENCIO as a Single Agent

Immune-mediated hepatitis occurred in 0.9% 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% 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.

BAVENCIO with Axitinib

BAVENCIO in combination with axitinib can cause hepatotoxicity with higher than expected frequencies of Grade 3 and 4 ALT and AST elevation. Consider more frequent monitoring of liver enzymes as compared to when the drugs are used as monotherapy. Withhold BAVENCIO and axitinib for moderate (Grade 2) hepatotoxicity and permanently discontinue the combination

for severe or life-threatening (Grade 3 or 4) hepatotoxicity. Administer corticosteroids as needed *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

In patients treated with BAVENCIO in combination with axitinib in the advanced RCC trials, Grades 3 and 4 increased ALT and increased AST were reported in 9% and 7% of patients, respectively. In patients with ALT ≥ 3 times ULN (Grades 2-4, n=82), ALT resolved to Grades 0-1 in 92%. Among the 73 patients who were rechallenged with either BAVENCIO (59%) or axitinib (85%) monotherapy or with both (55%), 66% had no recurrence of ALT ≥ 3 times ULN. Immune-mediated hepatitis was reported in 7% of patients including 4.9% with Grade 3 or 4 immune-mediated hepatitis. Hepatotoxicity led to permanent discontinuation in 6.5% and immune-mediated hepatitis led to permanent discontinuation of either BAVENCIO or axitinib in 5.3% of patients. Among the 35 patients with immune-mediated hepatitis, the median time to onset was 2.8 months (range: 2.1 weeks to 14.5 months) and the median duration of hepatitis was 15 days (range: 2 days to 9 months). Thirty-four patients were treated with corticosteroids and one patient was treated with a non-steroidal immunosuppressant; 33 patients received high-dose corticosteroids for a median of 21 days (range: 4 days to 3 months). Resolution of hepatitis occurred in 31 of the 35 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 (2.5)]*.

Immune-mediated colitis occurred in 1.5% 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% 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 (2.5)]*.

Adrenal insufficiency occurred in 0.5% 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% 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 (2.5)]*.

Immune-mediated thyroid disorders occurred in 6% 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% 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 ≥ 3) hyperglycemia. Resume treatment with BAVENCIO when metabolic control is achieved on insulin replacement or anti-hyperglycemics *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Type 1 diabetes mellitus without an alternative etiology occurred in 0.1% 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 ≤ Grade 1. Permanently discontinue BAVENCIO for life-threatening (Grade 4) nephritis *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Immune-mediated nephritis occurred in 0.1% 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 (2.5)]*.

The following clinically significant, immune-mediated adverse reactions occurred at an incidence of less than 1% of patients who received BAVENCIO as a single agent or in 489 patients who received BAVENCIO in combination with axitinib: immune-mediated myocarditis including fatal cases, pancreatitis 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), 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 (2.5) and Adverse Reactions (6.1)]*.

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

5.8 Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)

BAVENCIO in combination with axitinib can cause severe and fatal cardiovascular events. Consider baseline and periodic evaluations of left ventricular ejection fraction. Monitor for signs and symptoms of cardiovascular events. Optimize management of cardiovascular risk factors, such as hypertension, diabetes, or dyslipidemia. Discontinue BAVENCIO and axitinib for Grade 3-4 cardiovascular events.

MACE occurred in 7% of patients with advanced RCC treated with BAVENCIO in combination with axitinib compared to 3.4% treated with sunitinib in a randomized trial, JAVELIN Renal 101. These events included death due to cardiac events (1.4%), Grade 3-4 myocardial infarction (2.8%), and Grade 3-4 congestive heart failure (1.8%). Median time to onset of MACE was 4.2 months (range: 2 days to 24.5 months).

5.9 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)]*
- Hepatotoxicity and 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)]*
- Major adverse cardiovascular events *[see Warnings and Precautions (5.8)]*

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 reflect exposure to BAVENCIO 10 mg/kg intravenously every 2 weeks as a single agent in 1738 patients enrolled in the JAVELIN Merkel 200 and JAVELIN Solid Tumor trials and to BAVENCIO 10 mg/kg intravenously every 2 weeks in combination with axitinib 5 mg orally twice daily in 489 patients enrolled in the JAVELIN Renal 100 and JAVELIN Renal 101 trials. In the BAVENCIO monotherapy population, 24% of patients were exposed for ≥ 6 months and 7% were exposed for ≥ 12 months. The population characteristics of BAVENCIO in combination with axitinib are

shown below. When BAVENCIO was used in combination with axitinib, 70% of patients were exposed for ≥ 6 months and 31% were exposed for ≥ 12 months. 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.

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 (≥ 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 ≥ 10% of Patients Receiving BAVENCIO in the JAVELIN Merkel 200 Trial

Adverse Reactions	BAVENCIO (N=88)	
	All Grades %	Grade 3-4 %
General Disorders		
Fatigue[a]	50	2
Infusion-related reaction[b]	22	0
Peripheral edema[c]	20	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain[d]	32	2
Arthralgia	16	1
Gastrointestinal Disorders		
Diarrhea	23	0
Nausea	22	0
Constipation	17	1
Abdominal pain[e]	16	2
Vomiting	13	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Rash[f]	22	0
Pruritus[g]	10	0
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite	20	2
Decreased weight	15	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Cough	18	0
Dyspnea[h]	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 ≥ 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 ≥ 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 (≥ 3%) were anemia, fatigue, hyponatremia, hypertension urinary tract infection, and musculoskeletal pain.

The most common adverse reactions (≥ 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 ≥ 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 ≥ 1% of patients treated with BAVENCIO.

Table 4: All Grade Adverse Reactions in ≥ 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[a]	19	2
Diarrhea	18	2
Constipation	18	1
Vomiting/Retching	14	1
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue[b]	41	7
Infusion-related reaction[c]	30	0.4
Peripheral edema[d]	17	0.4
Pyrexia/Temperature increased	16	1
Infections		
Urinary tract infection[e]	21	5
Investigations		
Weight decreased	19	0
Metabolism and Nutrition Disorders		
Decreased appetite/Hypophagia	21	2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal pain[f]	25	3
Renal Disorders		
Creatinine increased/Renal failure[g]	16	3
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders		
Dyspnea/Exertional dyspnea	17	2
Cough/Productive cough	14	0

Adverse Reactions	BAVENCIO (N=242)	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Rash[h]	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 ≥ 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.

Advanced Renal Cell Carcinoma

The safety of BAVENCIO was evaluated in JAVELIN Renal 101. Patients with autoimmune disease other than type I diabetes mellitus, vitiligo, psoriasis, or thyroid disorders not requiring immunosuppressive treatment were excluded. Patients received BAVENCIO 10 mg/kg every 2 weeks administered in combination with axitinib 5 mg twice daily (N=434) or sunitinib 50 mg once daily for 4 weeks followed by 2 weeks off (N=439).

In the BAVENCIO plus axitinib arm, 70% were exposed to BAVENCIO for ≥ 6 months and 29% were exposed for ≥ 1 year in JAVELIN Renal 101 *[see Clinical Studies (14.3)]*.

The median age of patients treated with BAVENCIO in combination with axitinib was 62 years (range: 29 to 83), 38% of patients were 65 years or older, 71% were male, 75% were White, and the ECOG performance score was 0 (64%) or 1 (36%).

Fatal adverse reactions occurred in 1.8% of patients receiving BAVENCIO in combination with axitinib. These included sudden cardiac death (1.2%), stroke (0.2%), myocarditis (0.2%), and necrotizing pancreatitis (0.2%).

Serious adverse reactions occurred in 35% of patients receiving BAVENCIO in combination with axitinib. Serious adverse reactions in ≥ 1% of patients included diarrhea (2.5%), dyspnea (1.8%), hepatotoxicity (1.8%), venous thromboembolic disease (1.6%), acute kidney injury (1.4%), and pneumonia (1.2%).

Permanent discontinuation due to an adverse reaction of either BAVENCIO or axitinib occurred in 22% of patients: 19% BAVENCIO only, 13% axitinib only, and 8% both drugs. The most common adverse reactions (> 1%) resulting in permanent discontinuation of BAVENCIO or the combination were hepatotoxicity (6%) and infusion-related reaction (1.8%).

Dose interruptions or reductions due to an adverse reaction, excluding temporary interruptions of BAVENCIO infusions due to infusion-related reactions, occurred in 76% of patients receiving BAVENCIO in combination with axitinib. This includes interruption of BAVENCIO in 50% of patients. Axitinib was interrupted in 66% and dose reduced in 19% of patients. The most common adverse reaction (> 10%) resulting in interruption of BAVENCIO was diarrhea (10%) and the most common adverse reactions resulting in either interruption or dose reduction of axitinib were diarrhea (19%), hypertension (18%), palmar-plantar erythrodysesthesia (18%), and hepatotoxicity (10%).

The most common adverse reactions (≥ 20%) in patients receiving BAVENCIO in combination with axitinib were diarrhea, fatigue, hypertension, musculoskeletal pain, nausea, mucositis, palmar-plantar erythrodysesthesia, dysphonia, decreased appetite, hypothyroidism, rash, hepatotoxicity, cough, dyspnea, abdominal pain, and headache.

Forty-eight (11%) of patients treated with BAVENCIO in combination with axitinib received an oral prednisone dose equivalent to ≥ 40 mg daily for an immune-mediated adverse reaction *[see Warnings and Precautions (5)]*.

Table 6 summarizes adverse reactions that occurred in ≥ 20% of BAVENCIO in combination with axitinib-treated patients.

Table 6: Adverse Reactions (≥ 20%) of Patients Receiving BAVENCIO in Combination with Axitinib (JAVELIN Renal 101 Trial)[1]

Adverse Reactions	BAVENCIO plus Axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)	
	All Grades %	Grade 3-4 %	All Grades %	Grade 3-4 %
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea[2]	62	8	48	2.7
Nausea	34	1.4	39	1.6
Mucositis[3]	34	2.8	35	2.1
Hepatotoxicity[4]	24	9	18	3.6
Abdominal pain[5]	22	1.4	19	2.1
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[6]	53	6	54	6
Vascular Disorders				
Hypertension[7]	50	26	36	17
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Musculoskeletal pain[8]	40	3.2	33	2.7
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Palmar-plantar erythrodysesthesia	33	6	34	4
Rash[9]	25	0.9	16	0.5
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Dysphonia	31	0.5	3.2	0
Dyspnea[10]	23	3.0	16	1.8
Cough	23	0.2	19	0
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	26	2.1	29	0.9
Endocrine Disorders				
Hypothyroidism	25	0.2	14	0.2
Nervous System Disorders				
Headache	21	0.2	16	0.2

Toxicity was graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.03 (NCI CTCAE v4).

[1] The trial was not designed to demonstrate a statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between BAVENCIO in combination with axitinib and sunitinib.

[2] Diarrhea is a composite term that includes diarrhea, autoimmune colitis, and colitis

[3] Mucositis is a composite term that includes mucosal inflammation and stomatitis

[4] Hepatotoxicity is a composite term that includes ALT increased, AST increased, autoimmune hepatitis, bilirubin conjugated, bilirubin conjugated increased, blood bilirubin increased, drug-induced liver injury, hepatic enzyme increased, hepatic function abnormal, hepatitis, hepatitis fulminant, hepatocellular injury, hepatotoxicity, hyperbilirubinemia, immune-mediated hepatitis, liver function test increased, liver disorder, liver injury, and transaminases increased
[5] Abdominal pain is a composite term that includes abdominal pain, flank pain, abdominal pain upper, and abdominal pain lower
[6] Fatigue is a composite term that includes fatigue and asthenia
[7] Hypertension is a composite term that includes hypertension and hypertensive crisis
[8] Musculoskeletal pain is a composite term that includes musculoskeletal pain, musculoskeletal chest pain, myalgia, back pain, bone pain, musculoskeletal discomfort, neck pain, spinal pain, and pain in extremity
[9] Rash is a composite term that includes rash, rash generalized, rash macular, rash maculo-papular, rash pruritic, rash erythematous, rash papular, and rash pustular
[10] Dyspnea is a composite term that includes dyspnea, dyspnea exertional and dyspnea at rest

Other clinically important adverse reactions that occurred in less than 20% of patients in JAVELIN Renal 101 included arthralgia, weight decreased, and chills.

Patients received pre-medication with an anti-histamine and acetaminophen prior to each infusion. Infusion-related reactions occurred in 12% (Grade 3: 1.6%; no Grade 4) of patients treated with BAVENCIO in combination with axitinib.

Table 7 summarizes selected laboratory abnormalities that occurred in ≥ 20% of BAVENCIO in combination with axitinib-treated patients.

Table 7: Selected Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥ 20% of Patients Receiving BAVENCIO in Combination with Axitinib (JAVELIN Renal 101 Trial)[1]

Laboratory Abnormality	BAVENCIO plus Axitinib[2]		Sunitinib[2]	
	Any Grade %	Grade 3-4 %	Any Grade %	Grade 3-4 %
Chemistry				
Blood triglycerides increased	71	13	48	5
Blood creatinine increased	62	2.3	68	1.4
Blood cholesterol increased	57	1.9	22	0.7
Alanine aminotransferase increased (ALT)	50	9	46	3.2
Aspartate aminotransferase increased (AST)	47	7	57	3.2
Blood sodium decreased	38	9	37	10
Lipase increased	37	14	25	7
Blood potassium increased	35	3.0	28	3.9
Blood bilirubin increased	21	1.4	23	1.4
Hematology				
Platelet count decreased	27	0.7	80	15

Laboratory Abnormality	BAVENCIO plus Axitinib[2]		Sunitinib[2]	
	Any Grade %	Grade 3-4 %	Any Grade %	Grade 3-4 %
Hemoglobin decreased	21	2.1	65	8

[1] The trial was not designed to demonstrate a statistically significant difference in the incidence of laboratory abnormalities between BAVENCIO in combination with axitinib and sunitinib.
[2] Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: BAVENCIO in combination with axitinib group (range: 413 to 428 patients) and sunitinib group (range: 405 to 433 patients).

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.

Of the 480 patients treated with BAVENCIO 10 mg/kg as an intravenous infusion every 2 weeks in combination with axitinib 5 mg twice daily, 453 were evaluable for treatment-emergent anti-drug antibodies (ADA) and 66 (15%) tested positive. A new ADA method with improved sensitivity was used in the RCC population. Patients who tested positive for treatment-emergent ADA had decreased systemic BAVENCIO exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. The development of treatment-emergent ADA against avelumab did not appear to alter the 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.

Advanced Renal Cell Carcinoma

Of the 434 patients randomized to BAVENCIO 10 mg/kg administered in combination with axitinib 5 mg twice daily in the JAVELIN Renal 101 trial, 38% were 65 years or older and 8% were 75 years or older. No overall difference in safety or efficacy were reported between elderly patients and younger patients.

11 DESCRIPTION

Avelumab is a programmed death ligand1 (PD-L1) blocking antibody. Avelumab- is a human IgG1 lambda monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells and 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.

12.2 Pharmacodynamics

Based on exposure efficacy and exposure safety relationships, there are no expected clinically meaningful differences in the safety or efficacy of BAVENCIO administered every 2 weeks at

800 mg or 10 mg/kg in patients with metastatic Merkel cell carcinoma, in patients with urothelial carcinoma and in patients with advanced renal cell carcinoma.

12.3 Pharmacokinetics

Avelumab pharmacokinetics (PK) was assessed using a population PK approach for both single-agent BAVENCIO and BAVENCIO in combination with axitinib. There are no expected clinically meaningful differences in exposure of avelumab administered every 2 weeks at 800 mg or 10 mg/kg in both settings.

BAVENCIO as a single agent

The pharmacokinetics of avelumab as a single agent 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. The geometric mean volume of distribution at steady state for a subject receiving 10 mg/kg was 4.72 L. 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 32.1% (36.2%), which is not considered clinically important. There was no evidence to suggest a change of avelumab clearance over time in patients with UC.

BAVENCIO with axitinib

When BAVENCIO 10 mg/kg was administered in combination with axitinib 5 mg, the respective exposures of avelumab and axitinib were comparable to the single agents. There was no evidence to suggest a clinically relevant change of avelumab clearance over time in patients with advanced RCC.

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. In patients with advanced RCC, BAVENCIO clearance in patients who tested positive for treatment-emergent ADA was 15% higher as compared to clearance in patients who tested negative for treatment-emergent ADA.

Reference ID: 4433254

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 ≥ 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 8. Responses were observed in patients regardless of tumor PD-L1 expression or presence of MCV.

Table 8: 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 ≥ 6 months, n (%)	25 (86%)
Patients with DOR ≥ 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 9. 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 9: 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 (%)	30 (13.3%)	26 (16.1%)
(95% CI)	(9.1, 18.4)	(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

14.3 Advanced Renal Cell Carcinoma

The efficacy and safety of BAVENCIO in combination with axitinib was demonstrated in the JAVELIN Renal 101 trial (NCT02684006), a randomized, multicenter, open-label, study of BAVENCIO in combination with axitinib in 886 patients with untreated advanced RCC regardless of tumor PD-L1 expression [intent-to-treat (ITT) population]. Patients with autoimmune disease or conditions requiring systemic immunosuppression were excluded.

Randomization was stratified according to Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) (0 vs. 1) and region (United States vs. Canada/Western Europe vs. the rest of the world). Patients were randomized (1:1) to one of the following treatment arms:

- BAVENCIO 10 mg/kg intravenous infusion every 2 weeks in combination with axitinib 5 mg twice daily orally (N=442). Patients who tolerated axitinib 5 mg twice daily without Grade 2 or greater axitinib-related adverse events for 2 consecutive weeks could increase

to 7 mg and then subsequently to 10 mg twice daily. Axitinib could be interrupted or reduced to 3 mg twice daily and subsequently to 2 mg twice daily to manage toxicity.
- Sunitinib 50 mg once daily orally for 4 weeks followed by 2 weeks off (N=444) until radiographic or clinical progression or unacceptable toxicity.

Treatment with BAVENCIO and axitinib continued until RECIST v1.1-defined progression of disease by Blinded Independent Central Review (BICR) assessment or unacceptable toxicity. Administration BAVENCIO and axitinib was permitted beyond RECIST-defined disease progression if the patient was clinically stable and considered to be deriving clinical benefit by the investigator. Assessment of tumor status was performed at baseline, after randomization at 6 weeks, then every 6 weeks thereafter up to 18 months after randomization, and every 12 weeks thereafter until documented confirmed disease progression by BICR.

Baseline characteristics were a median age of 61 years (range: 27 to 88), 38% of patients were 65 years or older, 75% were male, 75% were White, and the ECOG PS was 0 (63%) or 1 (37%), respectively. Patient distribution by International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database (IMDC) risk groups was 21% favorable, 62% intermediate, and 16% poor.

The major efficacy outcome measures were progression-free survival (PFS), as assessed by an BICR using RECIST v1.1 and overall survival (OS) in patients with PD-L1-positive tumors using a clinical trial assay (PD-L1 expression level ≥ 1%). Since PFS was statistically significant in patients with PD-L1-positive tumors [HR 0.61 (95% CI: 0.48, 0.79)], it was then tested in the ITT population and a statistically significant improvement in PFS in the ITT population was also demonstrated.

With a median overall survival follow-up of 19 months, overall survival data were immature with 27% deaths in the ITT population.

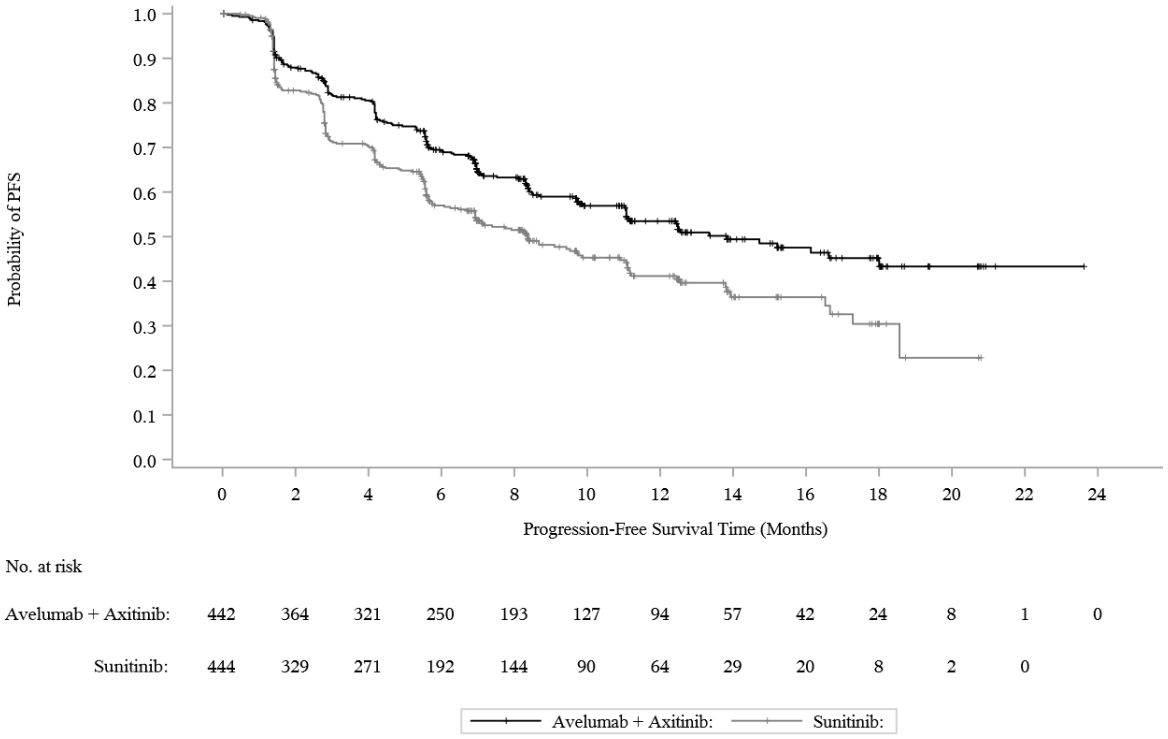
Efficacy results are presented in Table 10 and Figure 1.

Table 10: Efficacy Results from JAVELIN Renal 101 Trial - ITT

Efficacy Endpoints (Based on BICR Assessment)	BAVENCIO plus Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
Progression-Free Survival (PFS)		
Events (%)	180 (41)	216 (49)
Median in months (95% CI)	13.8 (11.1, NE)	8.4 (6.9, 11.1)
Hazard ratio (95% CI)	0.69 (0.56, 0.84)	
2-sided p-value*	0.0002	
Confirmed Objective Response Rate (ORR)		
Objective Response Rate n (%)	227 (51.4)	114 (25.7)
(95% CI)	(46.6, 56.1)	(21.7, 30.0)
Complete Response (CR) n (%)	15 (3.4)	8 (1.8)
Partial Response (PR) n (%)	212 (48)	106 (24)

BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Confidence interval; NE: Not estimable.
* p-value based on stratified log-rank.

Figure 1: K-M Estimates for PFS based on BICR Assessment – ITT



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)]*.

Major Adverse Cardiovascular Events

Advise patients receiving BAVENCIO in combination with axitinib to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of cardiovascular events including but not limited to new or worsening chest discomfort, dyspnea, or peripheral edema *[see Warnings and Precautions (5.8)*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise females of reproductive potential that BAVENCIO can cause fetal harm. Instruct females of reproductive potential to use effective contraception during and for at least one month after the last dose of BAVENCIO *[see Warnings and Precautions (5.9) 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)]*.

Manufactured by:
EMD Serono, Inc.
Rockland, MA 02370
U.S.A.

US License No: 1773

Product of Switzerland

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

BAVENCIO is a trademark of Merck KGaA, Darmstadt, Germany

MEDICATION GUIDE

BAVENCIO® (buh-VEN-see-oh)
(avelumab)
injection

What is the most important information I should know about BAVENCIO?

BAVENCIO is a medicine that may treat certain cancers by working with your immune system. BAVENCIO can cause your immune system to attack normal organs and tissues and can affect the way they work. These problems can sometimes become serious or life-threatening and can lead to death**.**

Call or see your healthcare provider right away if you get any symptoms of the following problems or these symptoms get worse:

Lung problems (pneumonitis). Signs and symptoms of pneumonitis may include:

- new or worsening cough
- shortness of breath
- chest pain

Liver problems, including hepatitis. Signs and symptoms of liver problems may include:

- yellowing of your skin or the whites of your eyes
- severe nausea or vomiting
- pain on the right side of your stomach-area (abdomen)
- drowsiness
- dark urine (tea colored)
- bleeding or bruising more easily than normal

Intestinal problems (colitis). Signs and symptoms of colitis may include:

- diarrhea (loose stools) or more bowel movements than usual
- blood in your stools or dark, tarry, sticky stools
- severe stomach-area (abdomen) pain or tenderness

Hormone gland problems (especially the adrenal glands, thyroid, and pancreas). Signs and symptoms that your hormone glands are not working properly may include:

- rapid heart beat
- increased sweating
- extreme tiredness
- weight gain or weight loss
- feeling more hungry or thirsty than usual
- hair loss
- changes in mood or behavior, such as irritability or forgetfulness
- constipation
- your voice gets deeper
- very low blood pressure
- urinating more often than usual
- dizziness or fainting
- nausea or vomiting
- stomach area (abdomen) pain
- feeling cold

Kidney problems, including nephritis. Signs and symptoms of kidney problems may include:

- decrease in your amount of urine
- blood in your urine
- swelling in your ankles
- loss of appetite

Problems in other organs. Signs and symptoms may include:

- severe muscle weakness
- severe or persistent muscle or joint pains
- chest pain and tightness
- trouble breathing
- skin rash, blisters or peeling
- tiredness, sleepiness
- swelling of the feet and legs
- dizziness or fainting
- fever, flu like symptoms
- changes in eyesight
- changes in heartbeat, such as beating fast, or seeming to skip a beat, or pounding sensation

Severe infusion reactions. Signs and symptoms of severe infusion reactions may include:

- chills or shaking
- hives
- flushing
- shortness of breath or wheezing
- low blood pressure
- fever
- back pain
- abdominal pain

Heart problems. When BAVENCIO is used with the medicine axitinib, severe heart problems can happen and can lead to death. Signs and symptoms of heart problems may include:

- swelling of your stomach-area, legs, hands, feet or ankles
- shortness of breath
- nausea or vomiting
- chest discomfort, including pain or pressure
- weight gain
- pain or discomfort in your arms, back, neck, or jaw
- breaking out in a cold sweat
- feeling lightheaded or dizzy

Getting medical treatment right away may help keep these problems from becoming more serious.

Your healthcare provider will check you for these problems during your treatment with BAVENCIO. Your healthcare provider may treat you with corticosteroid or hormone replacement medicines. Your healthcare provider may delay or completely stop treatment with BAVENCIO if you have severe side effects.

What is BAVENCIO?

BAVENCIO is a prescription medicine used to treat:

- a type of skin cancer called Merkel cell carcinoma (MCC) in adults and children 12 years of age and older. BAVENCIO may be used when your skin cancer has spread.
- a type of cancer in the bladder or urinary tract called urothelial carcinoma (UC). BAVENCIO may be used when your cancer:
  - has spread or cannot be removed by surgery (advanced UC), **and**
  - you have received chemotherapy that contains platinum, and it did not work or is no longer working.
- a type of kidney cancer called renal cell carcinoma (RCC). BAVENCIO may be used with the medicine axitinib as your first treatment when your kidney cancer has spread or cannot be removed by surgery (advanced RCC).

It is not known if BAVENCIO is safe and effective in children under the age of 12.

Before you receive BAVENCIO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have immune system problems such as Crohn's disease or ulcerative colitis
- have had an organ transplant
- have lung or breathing problems
- have liver or kidney problems
- have diabetes
- have heart problems or high blood pressure
- have a high cholesterol level in your blood
- are pregnant or plan to become pregnant. BAVENCIO can harm your unborn baby. If you are able to become pregnant, you should use an effective method of birth control during your treatment and for at least 1 month after the last dose of BAVENCIO.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if BAVENCIO passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for at least 1 month after the final dose of BAVENCIO.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive BAVENCIO?

- Your healthcare provider will give you BAVENCIO into your vein through an intravenous (IV) line over 60 minutes.
- BAVENCIO is usually given every 2 weeks.
- Your healthcare provider will give you medicines before the first 4 infusions and then as needed to help reduce infusion reactions.
- Your healthcare provider will decide how many treatments you need.
- Your healthcare provider will do blood tests to check you for certain side effects.

- If you miss any appointments, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment.

What are the possible side effects of BAVENCIO?

BAVENCIO can cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about BAVENCIO?"**

The most common side effects of BAVENCIO in people with MCC include:

- feeling tired
- muscle and bone pain
- diarrhea
- nausea
- infusion-related reaction including chills, fever and back pain
- rash
- decreased appetite
- swelling in your hands, feet, or ankles

The most common side effects of BAVENCIO in people with UC include:

- feeling tired
- infusion-related reaction including chills, fever, back pain, redness and shortness of breath
- muscle and bone pain
- nausea
- decreased appetite
- urinary tract infection

The most common side effects of BAVENCIO when given with axitinib in people with RCC include:

- diarrhea
- feeling tired
- high blood pressure
- muscle and bone pain
- nausea
- mouth sores
- liver problems
- blisters or rash on the palms of your hands and soles of your feet
- hoarseness
- decreased appetite
- low levels of thyroid hormone
- rash
- shortness of breath
- cough
- stomach-area (abdomen) pain
- headache

These are not all the possible side effects of BAVENCIO. Ask your healthcare provider or pharmacist for more information.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of BAVENCIO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. If you would like more information about BAVENCIO, talk with your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about BAVENCIO that is written for health professionals.

What are the ingredients in BAVENCIO?

Active ingredient: avelumab

Inactive ingredients: D-mannitol, glacial acetic acid, polysorbate 20, sodium hydroxide, and Water for Injection

Manufactured by: EMD Serono, Inc. One Technology Place, Rockland, MA 02370 USA, U.S. License No. 1773.
Marketed by: EMD Serono, Inc. and Pfizer Inc., NY, NY 10017 USA.
BAVENCIO is a trademark of Merck KGaA, Darmstadt, Germany.
For more information, call toll-free 1-844-826-8371 or go to www.bavencio.com.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: May 2019

米国の添付文書（効能・効果および用法・用量の項）の和訳

1. 効能・効果

1.1. 転移性メルケル細胞癌

バベンチオ（一般名アベルマブ）は，転移性メルケル細胞癌の成人患者および 12 歳以上の小児患者の治療を適応とする。

本適応症は，腫瘍縮小効果の奏効率および奏効期間に基づく迅速承認下で承認されている。検証的試験において説明および証明される臨床的ベネフィットにより，本適応の承認の継続が見込まれる［臨床試験成績（14.1）参照］。

1.2. 局所進行または転移性尿路上皮癌

本剤は，以下に該当する局所進行または転移性尿路上皮癌患者の治療を適応とする。

- 白金製剤を含む化学療法中または療法後に増悪した患者
- 白金製剤を含む術前補助化学療法または術後補助化学療法の 12 ヵ月以内に増悪した患者

本適応症は，腫瘍縮小効果の奏効率および奏効期間に基づく迅速承認下で承認されている。検証的試験において説明および証明される臨床的ベネフィットにより，本適応の承認の継続が見込まれる［臨床試験成績（14.2）参照］。

1.3. 進行腎細胞癌

本剤とアキシチニブの併用療法は，進行腎細胞癌患者の 1 次治療を適応とする［臨床試験成績（14.3）参照］。

2. 用法・用量

2.1. 前投薬

本剤の初回から 4 回目までの投与では，患者に抗ヒスタミン薬およびアセトアミノフェンを前投薬する。5 回目以降の本剤投与に対する前投薬については，臨床的判断および過去の infusion reaction の有無および重症度に基づいて行うこと［用法・用量（2.5），警告および使用上の注意（5.7）参照］。

2.2. 転移性メルケル細胞癌に対する推奨用量

本剤の推奨用量は 800 mg で，疾患進行または許容できない毒性が認められるまで 2 週間間隔で 60 分以上かけて点滴静注する。

2.3. 局所進行または転移性尿路上皮癌に対する推奨用量

本剤の推奨用量は 800 mg で，疾患進行または許容できない毒性が認められるまで 2 週間間隔で 60 分以上かけて点滴静注する。

2.4. 進行腎細胞癌に対する推奨用量

本剤の推奨用量は 800 mg で，アキシチニブ 5 mg の空腹時または食後の 1 日 2 回（12 時間ごと）経口投与と併用して，疾患進行または許容できない毒性が認められるまで 2 週間間隔で 60 分以上かけて点滴静注する。

本剤とアキシチニブの併用において，アキシチニブの用量を 5 mg（初回投与量）から漸増するときは 2 週間以上の間隔を考慮すること。投与開始前にアキシチニブの添付文書（全文）を確認すること。

2.5. 用量調節

副作用発現時に本剤に推奨される用量調節基準を Table 1 に示す。本剤の副作用の早期発見および推奨される管理方法に関する臨床経過および臨床検査モニタリングガイドライン（免疫抑制剤投与ガイドライン）の詳細な情報は，警告および使用上の注意（5）に記載する。

Table 1.　副作用発現時の本剤の用量調節基準

本剤と関連のある副作用	副作用の重症度*	用量調節
肺臓炎 ［警告および使用上の注意（5.1）参照］	Grade 2 の肺臓炎	本剤を休薬する。 コルチコステロイド漸減療法後に肺臓炎が完全または部分的に回復（Grade 1 以下）した患者には本剤の投与を再開する。
	Grade 3 もしくは 4 の肺臓炎または再発性の Grade 2 の肺臓炎	投与を中止する。
肝炎 ［警告および使用上の注意（5.2）参照］ 本剤とアキシチニブを併用する場合は表下の記載を参照。	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）もしくはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 3 倍超～5 倍，または総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超～3 倍に増加した場合	本剤を休薬する。 コルチコステロイド漸減療法後に肝炎が完全または部分的に回復（Grade 1 以下）した患者には本剤の投与を再開する。
	AST もしくは ALT が基準値上限の 5 倍を超えた場合，または総ビリルビンが基準値上限の 3 倍を超えた場合	投与を中止する。
大腸炎 ［警告および使用上の注意（5.3）参照］	Grade 2 もしくは 3 の下痢または大腸炎	本剤を休薬する。 コルチコステロイド漸減療法後に下痢もしくは大腸炎が完全または部分的に回復（Grade 1 以下）した患者には本剤の投与を再開する。
	Grade 4 の下痢もしくは大腸炎，または再発性の Grade 3 の下痢もしくは大腸炎	投与を中止する。

本剤と関連のある副作用	副作用の重症度*	用量調節
内分泌障害（甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，副腎機能不全，高血糖を含むが，これらに限定されない） ［警告および使用上の注意（5.4）参照］	Grade 3 または 4	本剤を休薬する。 コルチコステロイド漸減療法後に内分泌障害が完全または部分的に回復（Grade 1 以下）した患者には本剤の投与を再開する。
腎炎および腎機能障害 ［警告および使用上の注意（5.5）参照］	血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍超～6 倍に増加した場合	本剤を休薬する。 コルチコステロイド漸減療法後に腎炎および腎機能障害が完全または部分的に回復（Grade 1 以下）した患者には本剤の投与を再開する。
	血清クレアチニンが基準値上限の 6 倍を超えた場合	投与を中止する。
その他の免疫関連副作用（心筋炎，膵炎，筋炎，乾癬，関節炎，剥脱性皮膚炎，多形紅斑，類天疱瘡，下垂体機能低下症，ぶどう膜炎，ギラン・バレー症候群，水疱性皮膚炎，スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）／中毒性表皮壊死融解症（TEN），横紋筋融解症，重症筋無力症，組織球性壊死性リンパ節炎，脱髄，血管炎，溶血性貧血，下垂体炎，虹彩炎，脳炎を含むが，これらに限定されない）** ［警告および使用上の注意（5.6）参照］	以下のいずれかに該当する場合： ・ 上記以外の免疫関連副作用の中等度もしくは重度の臨床徴候または症状 ・ Grade 3 または 4 の内分泌障害	臨床的評価の結果が出るまで本剤を休薬する。 コルチコステロイド漸減療法後にその他の免疫関連副作用が完全または部分的に回復（Grade 1 以下）した患者には本剤の投与を再開する。
	以下のいずれかに該当する場合： ・ 生命を脅かす副作用（内分泌障害を除く） ・ 再発性の重度の免疫関連副作用 ・ 10 mg/日以上のプレドニゾンまたはそれに同等のステロイドの 12 週間を超える投与が必要な場合 ・ 12 週間以上持続する Grade 2 または 3 の免疫関連副作用	投与を中止する。
注入に伴う反応 ［警告および使用上の注意（5.7）参照］	Grade 1 または 2	本剤の投与を中断または投与速度を減速する。
	Grade 3 または 4	投与を中止する。

* 毒性の Grade は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準第 4.0 版（NCI CTCAE v4）に準じる。
** 本剤または他の抗 PD-1/PD-L1 モノクローナル抗体に認められた。

腎細胞癌患者に本剤とアキシチニブを併用する場合，

- ALT もしくは AST が基準値上限の 3 倍以上～5 倍未満，または総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以上～3 倍未満に増加した場合，完全または部分的に回復（Grade 1 以下）するまで本剤およびアキシチニブの両方を休薬すること。増加が 5 日以上持続する場合は，コルチコステロイド漸減療法（初回投与量 0.5～1 mg/kg/日のプレドニゾンまたはそれに同等のステロイド）を考慮すること。回復後は単独での再投与または両剤を順番に再投与することを考慮

すること。アキシチニブ再投与時の減量についてはアキシチニブの添付文書（全文）を確認すること。

- ALT もしくは AST が基準値上限の 5 倍以上の場合，3 倍超で総ビリルビンの上昇（基準値上限の 2 倍以上）を伴う場合，または総ビリルビンが基準値上限の 3 倍以上の場合，本剤およびアキシチニブの両方の投与を中止し，コルチコステロイド漸減療法（初回投与量 1～2 mg/kg/日のプレドニゾンまたはそれに同等のステロイド）を考慮すること。

本剤をアキシチニブと併用する場合，アキシチニブに推奨される用量調節については，アキシチニブの添付文書（全文）を確認すること。

2.6. 調製および投与

調製時

- 微粒子および変色の有無についてバイアルを目視検査すること。本剤は無色～微黄色澄明の液である。溶液に混濁，変色または微粒子が認められる場合はバイアルを廃棄すること。
- 本剤の必要量をバイアルから抜き取り，250 mL の 0.9%生理食塩液または 0.45%生理食塩液の点滴バッグへ注入すること。
- 点滴バッグを静かに反転して希釈液を転倒混和し，泡立てたり振盪したりしないこと。
- 目視により，希釈液が無色透明で，目に見える微粒子がないことを確認すること。
- バイアル中の残液および空のバイアルは廃棄すること。

本剤の希釈液の保存

遮光保存すること。

本剤の希釈液を保存する場合は以下に従うこと：

- 77°F（25℃）以下の室温で保存し，希釈後 4 時間以内に使用すること。

または

- 36～46°F（2～8℃）で冷蔵保存し，希釈後 24 時間以内に使用すること。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。

希釈液を凍結させたり，振盪したりしないこと。

投与時

- 希釈液は，滅菌，非発熱性，タンパク低結合性インラインフィルター（孔径 0.2 μm）を装着した静脈ラインを使用して，60 分以上かけて投与すること。
- 同じ静脈ラインを使用して他剤との混注はしないこと。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Bavencio 20 mg/mL concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each mL of concentrate contains 20 mg of avelumab.
One vial of 10 mL contains 200 mg of avelumab.

Avelumab is a human monoclonal IgG1 antibody directed against the immunomodulatory cell surface ligand protein PD-L1 and produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

Clear, colourless to slightly yellow solution. The solution pH is in the range of 5.0 - 5.6 and the osmolality is between 270 and 330 mOsm/kg.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Bavencio is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the treatment of cancer.

Posology
The recommended dose of Bavencio is 10 mg/kg body weight administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks.

Administration of Bavencio should continue according to the recommended schedule 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 two weeks, and no need for salvage therapy, could continue treatment.

Premedication
Patients have to be premedicated with an antihistamine and with paracetamol prior to the first 4 infusions of Bavencio. If the fourth infusion is completed without an infusion-related reaction, premedication for subsequent doses should be administered at the discretion of the physician.

Treatment modifications
Dose escalation or reduction is not recommended. Dosing delay or discontinuation may be required based on individual safety and tolerability; see Table 1.

Detailed guidelines for the management of immune-related adverse reactions are described in section 4.4.

Table 1: Guidelines for withholding or discontinuation of Bavencio

Treatment-related adverse reaction	**Severity***	**Treatment modification**
Infusion-related reactions	Grade 1 infusion-related reaction	Reduce infusion rate by 50%
	Grade 2 infusion-related reaction	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1; restart infusion with a 50% slower rate
	Grade 3 or Grade 4 infusion-related reaction	Permanently discontinue
Pneumonitis	Grade 2 pneumonitis	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1
	Grade 3 or Grade 4 pneumonitis or recurrent Grade 2 pneumonitis	Permanently discontinue
Hepatitis	Aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) greater than 3 and up to 5 times upper limit of normal (ULN) or total bilirubin greater than 1.5 and up to 3 times ULN	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1
	AST or ALT greater than 5 times ULN or total bilirubin greater than 3 times ULN	Permanently discontinue
Colitis	Grade 2 or Grade 3 colitis or diarrhoea	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1
	Grade 4 colitis or diarrhoea or recurrent Grade 3 colitis	Permanently discontinue
Endocrinopathies (hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hyperglycaemia)	Grade 3 or Grade 4 endocrinopathies	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1
Nephritis and renal dysfunction	Serum creatinine more than 1.5 and up to 6 times ULN	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1
	Serum creatinine more than 6 times ULN	Permanently discontinue

Treatment-related adverse reaction	Severity*	Treatment modification
Other immune-related adverse reactions (including myocarditis myositis, hypopituitarism, uveitis, Guillain-Barré syndrome)	For any of the following: • Grade 2 or Grade 3 clinical signs or symptoms of an immune-related adverse reaction not described above.	Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1
	For any of the following: • Life threatening or Grade 4 adverse reaction (excluding endocrinopathies controlled with hormone replacement therapy) • Recurrent Grade 3 immune-related adverse reaction • Requirement for 10 mg per day or greater prednisone or equivalent for more than 12 weeks • Persistent Grade 2 or Grade 3 immune-mediate adverse reactions lasting 12 weeks or longer	Permanently discontinue

***** Toxicity was graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.03)

<u>*Special populations*</u>

Elderly
No dose adjustment is needed for elderly patients (≥ 65 years) (see sections 5.1 and 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Bavencio in children and adolescents below 18 years of age have not been established.

Renal impairment
No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). There are insufficient data in patients with severe renal impairment for dosing recommendations.

Hepatic impairment
No dose adjustment is needed for patients with mild hepatic impairment (see section 5.2). There are insufficient data in patients with moderate or severe hepatic impairment for dosing recommendations.

<u>Method of administration</u>
Bavencio is for intravenous infusion only. It must not be administered as an intravenous push or bolus injection.

Bavencio has to be diluted with either sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or with sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) solution for injection. It is administered over 60 minutes as an intravenous infusion using a sterile, non-pyrogenic, low-protein binding 0.2 micrometre in-line or add-on filter.

For instructions on the preparation and administration of the medicinal product, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Infusion-related reactions
Infusion-related reactions, which might be severe, have been reported in patients receiving avelumab (see section 4.8).

Patients should be monitored for signs and symptoms of infusion-related reactions including pyrexia, chills, flushing, hypotension, dyspnoea, wheezing, back pain, abdominal pain, and urticaria.

For Grade 3 or Grade 4 infusion-related reactions, the infusion should be stopped and avelumab should be permanently discontinued (see section 4.2).

For Grade 1 infusion-related reactions, the infusion rate should be slowed by 50% for the current infusion. For patients with Grade 2 infusion-related reactions, the infusion should be temporary discontinued until Grade 1 or resolved, then the infusion will restart with a 50% slower infusion rate (see section 4.2).

In case of recurrence of Grade 1 or Grade 2 infusion-related reaction, the patient may continue to receive avelumab under close monitoring, after appropriate infusion rate modification and premedication with paracetamol and antihistamine (see section 4.2).

In clinical trials, 98.6% (433/439) of patients with infusion-related reactions had a first infusion-related reaction during the first 4 infusions of which 2.7% (12/439) were Grade ≥ 3. In the remaining 1.4% (6/439) of patients, infusion-related reactions occurred after the first 4 infusions and all were of Grade 1 or Grade 2.

Immune-related adverse reactions
Most immune-related adverse reactions with avelumab were reversible and managed with temporary or permanent discontinuation of avelumab, administration of corticosteroids and/or supportive care.

For suspected immune-related adverse reactions, adequate evaluation should be performed to confirm aetiology or exclude other causes. Based on the severity of the adverse reaction, avelumab should be withheld and corticosteroids administered. If corticosteroids are used to treat an adverse reaction, a taper of at least 1 month duration should be initiated upon improvement.

In patients, whose immune-related adverse reactions could not be controlled with corticosteroid use, administration of other systemic immunosuppressants may be considered.

Immune-related pneumonitis
Immune-related pneumonitis occurred in patients treated with avelumab. One fatal case has been reported in patients receiving avelumab (see section 4.8).

Patients should be monitored for signs and symptoms of immune-related pneumonitis and causes other than immune-related pneumonitis should be ruled out. Suspected pneumonitis should be confirmed with radiographic imaging.

Corticosteroids should be administered for Grade ≥ 2 events (initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent, followed by a corticosteroid taper).

Avelumab should be withheld for Grade 2 immune-related pneumonitis until resolution, and permanently discontinued for Grade 3, Grade 4 or recurrent Grade 2 immune-related pneumonitis (see section 4.2).

Immune-related hepatitis
Immune-related hepatitis occurred in patients treated with avelumab. Two fatal cases have been reported in patients receiving avelumab (see section 4.8).

Patients should be monitored for changes in liver function and symptoms of immune-related hepatitis and causes other than immune-related hepatitis should be ruled out.

Corticosteroids should be administered for Grade ≥ 2 events (initial dose 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent, followed by a corticosteroid taper).

Avelumab should be withheld for Grade 2 immune-related hepatitis until resolution and permanently discontinued for Grade 3 or Grade 4 immune-related hepatitis (see section 4.2).

Immune-related colitis
Immune-related colitis has been reported in patients receiving avelumab (see section 4.8).

Patients should be monitored for signs and symptoms of immune-related colitis and causes other than immune-related colitis should be ruled out. Corticosteroids should be administered for Grade ≥ 2 events (initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a corticosteroid taper).

Avelumab should be withheld for Grade 2 or Grade 3 immune-related colitis until resolution, and permanently discontinued for Grade 4 or recurrent Grade 3 immune-related colitis (see section 4.2).

Immune-related endocrinopathies
Immune-related thyroid disorders, immune-related adrenal insufficiency, and Type 1 diabetes mellitus have been reported in patients receiving avelumab (see section 4.8). Patients should be monitored for clinical signs and symptoms of endocrinopathies. Avelumab should be withheld for Grade 3 or Grade 4 endocrinopathies until resolution (see section 4.2).

Thyroid disorders (hypothyroidism/hyperthyroidism)
Thyroid disorders can occur at any time during treatment (see section 4.8).

Patients should be monitored for changes in thyroid function (at the start of treatment, periodically during treatment, and as indicated based on clinical evaluation) and for clinical signs and symptoms of thyroid disorders. Hypothyroidism should be managed with replacement therapy and hyperthyroidism with anti-thyroid medicinal product, as needed.

Avelumab should be withheld for Grade 3 or Grade 4 thyroid disorders (see section 4.2).

Adrenal insufficiency
Patients should be monitored for signs and symptoms of adrenal insufficiency during and after treatment. Corticosteroids should be administered (1 to 2 mg/kg/day prednisone intravenously or oral equivalent) for Grade ≥ 3 adrenal insufficiency followed by a taper until a dose of less than or equal to 10 mg/day has been reached.

Avelumab should be withheld for Grade 3 or Grade 4 symptomatic adrenal insufficiency (see section 4.2).

Type 1 diabetes mellitus
Avelumab can cause Type 1 diabetes mellitus, including diabetic ketoacidosis (see section 4.8).

Patients should be monitored for hyperglycaemia or other signs and symptoms of diabetes. Initiate treatment with insulin for Type 1 diabetes mellitus. Avelumab should be withheld and anti-hyperglycaemics in patients with Grade ≥ 3 hyperglycaemia should be administered. Treatment with avelumab should be resumed when metabolic control is achieved on insulin replacement therapy.

Immune-related nephritis and renal dysfunction
Avelumab can cause immune-related nephritis (see section 4.8).

Patients should be monitored for elevated serum creatinine prior to and periodically during treatment. Corticosteroids (initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a corticosteroid

taper) should be administered for Grade ≥ 2 nephritis. Avelumab should be withheld for Grade 2 or Grade 3 nephritis until resolution to ≤ Grade 1 and permanently discontinued for Grade 4 nephritis.

Other immune-related adverse reactions
Other clinically important immune-related adverse reactions were reported in less than 1% of patients: myocarditis including fatal cases, myositis, hypopituitarism, uveitis, and Guillain-Barré syndrome (see section 4.8).

For suspected immune-related adverse reactions, ensure adequate evaluation to confirm aetiology or to rule out other causes. Based on the severity of the adverse reaction, avelumab should be withheld and corticosteroids to be administered. Avelumab should be resumed when the immune-related adverse reaction returns to Grade 1 or less following corticosteroid taper. Avelumab should be permanently discontinued for any Grade 3 immune-related adverse reaction that recurs and for Grade 4 immune-related adverse reaction (see section 4.2).

Patients excluded from clinical studies
Patients with the following conditions were excluded from clinical trials: active central nervous system (CNS) metastasis; active or a history of autoimmune disease; a history of other malignancies within the last 5 years; organ transplant; conditions requiring therapeutic immune suppression or active infection with HIV, or hepatitis B or C.

Sodium content
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been conducted with avelumab.

Avelumab is primarily metabolised through catabolic pathways, therefore, it is not expected that avelumab will have pharmacokinetic drug-drug interactions with other medicinal products.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception
Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving avelumab and should use effective contraception during treatment with avelumab and for at least 1 month after the last dose of avelumab.

Pregnancy
There are no or limited data from the use of avelumab in pregnant women.

Animal reproduction studies have not been conducted with avelumab. However, in murine models of pregnancy, blockade of PD-L1 signalling has been shown to disrupt tolerance to the foetus and to result in an increased foetal loss (see section 5.3). These results indicate a potential risk, based on its mechanism of action, that administration of avelumab during pregnancy could cause foetal harm, including increased rates of abortion or stillbirth.

Human IgG1 immunoglobulins are known to cross the placental barrier. Therefore, avelumab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. It is not recommended to use avelumab during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with avelumab.

Breast-feeding
It is unknown whether avelumab is excreted in human milk. Since it is known that antibodies can be secreted in human milk, a risk to the newborns/infants cannot be excluded.

Breast-feeding women should be advised not to breast-feed during treatment and for at least 1 month after the last dose due to the potential for serious adverse reactions in breast-fed infants.

Fertility
The effect of avelumab on male and female fertility is unknown.

Although studies to evaluate the effect of avelumab on fertility have not been conducted, there were no notable effects in the female reproductive organs in monkeys based on 1-month and 3-month repeat-dose toxicity studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Avelumab has negligible influence on the ability to drive and use machines. Fatigue has been reported following administration of avelumab (see section 4.8). Patients should be advised to use caution when driving or operating machinery until they are certain that avelumab does not adversely affect them.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Avelumab is most frequently associated with immune-related adverse reactions. Most of these, including severe reactions, resolved following initiation of appropriate medical therapy or withdrawal of avelumab (see "Description of selected adverse reactions" below).

The safety of avelumab has been evaluated in 1,738 patients with solid tumours including metastatic MCC receiving 10 mg/kg every 2 weeks of avelumab in clinical studies. In this patient population, the most common adverse reactions with avelumab were fatigue (32.4%), nausea (25.1%), diarrhoea (18.9%), decreased appetite (18.4%), constipation (18.4%), infusion-related reactions (17.1%), weight decreased (16.6%), and vomiting (16.2%).

The most common Grade ≥ 3 adverse reactions were anaemia (6.0%), dyspnoea (3.9%), and abdominal pain (3.0%). Serious adverse reactions were immune-related adverse reactions and infusion-related reaction (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions
Adverse reactions reported for 88 patients with metastatic MCC treated with avelumab 10 mg/kg and adverse reactions reported for 1,650 patients in a phase I study in other solid tumours are presented in Table 2.

These reactions are presented by system organ class and frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 2: Adverse reactions in patients treated with avelumab in clinical study EMR100070-003 and adverse reactions from a phase I study (EMR100070-001) in other solid tumours

Frequency	Adverse drug reactions
Blood and lymphatic system disorders	
Very common	Anaemia
Common	Lymphopenia
Uncommon	Thrombocytopenia, eosinophilia§
Immune system disorders	
Uncommon	Drug hypersensitivity, hypersensitivity anaphylactic reaction, Type I hypersensitivity
Endocrine disorders	
Common	Hypothyroidism*

Frequency	Adverse drug reactions
Uncommon	Adrenal insufficiency*, hyperthyroidism*, thyroiditis*, autoimmune thyroiditis*, adrenocortical insufficiency acute*, autoimmune hypothyroidism*, hypopituitarism*
Metabolism and nutrition disorders	
Very common	Decreased appetite
Uncommon	Diabetes mellitus*, Type 1 diabetes mellitus*
Nervous system disorders	
Common	Headache, dizziness, neuropathy peripheral
Uncommon	Guillain-Barré Syndrome*
Eye disorders	
Uncommon	Uveitis*
Cardiac disorders	
Rare	Myocarditis*
Vascular disorders	
Common	Hypertension, hypotension
Uncommon	Flushing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very common	Cough, dyspnoea
Common	Pneumonitis*
Gastrointestinal disorders	
Very common	Nausea, diarrhoea, constipation, vomiting, abdominal pain
Common	Dry mouth
Uncommon	Colitis*, autoimmune colitis*, enterocolitis*, ileus
Hepatobiliary disorders	
Uncommon	Autoimmune hepatitis*, acute hepatic failure*, hepatic failure*, hepatitis*
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common	Rash*, pruritus*, rash maculo-papular*, dry skin
Uncommon	Rash pruritic*, erythema*, rash generalised*, psoriasis*, rash erythematous*, rash macular*, rash papular*, dermatitis exfoliative*, erythema multiforme*, pemphigoid*, pruritus generalised*, eczema, dermatitis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common	Back pain, arthralgia
Common	Myalgia
Uncommon	Myositis*
Renal and urinary disorders	
Uncommon	Tubulo-interstitial nephritis*
General disorders and administrative site conditions	
Very common	Fatigue, pyrexia, oedema peripheral
Common	Asthenia, chills, influenza like illness
Uncommon	Systemic inflammatory response syndrome*
Investigations	
Very common	Weight decreased
Common	Gamma-glutamyltransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, amylase increased, lipase increased, blood creatinine increased
Uncommon	Alanine aminotransferase (ALT) increased*, aspartate aminotransferase (AST) increased*, blood creatine phosphokinase increased*, transaminases increased*
Injury, poisoning and procedural complications	
Very common	Infusion related reaction

* Immune-related adverse reaction based on medical review

§ Reaction only observed from study EMR 100070-003 (part B) after the data cut-off of the pooled analysis, hence frequency estimated

Description of selected adverse reactions
Data for the following immune-related adverse reactions are based on 1,650 patients in the phase I study EMR100070-001 in other solid tumours and 88 patients in study EMR100070-003 who received avelumab (see section 5.1).

The management guidelines for these adverse reactions are described in section 4.4.

Immune-related pneumonitis
Across clinical studies, 1.2% (21/1,738) of patients developed immune-related pneumonitis. Of these patients there was 1 (0.1%) patient with a fatal outcome, 1 (0.1%) patient with Grade 4, and 5 (0.3%) patients with Grade 3 immune-related pneumonitis.

The median time to onset of immune-related pneumonitis was 2.5 months (range: 3 days to 11 months). The median duration was 7 weeks (range: 4 days to more than 4 months).

Avelumab was discontinued in 0.3% (6/1,738) of patients due to immune-related pneumonitis. All 21 patients with immune-related pneumonitis were treated with corticosteroids and 17 (81%) of the 21 patients were treated with high-dose corticosteroids for a median of 8 days (range: 1 day to 2.3 months). Immune-related pneumonitis resolved in 12 (57%) of the 21 patients at the time of data cut-off.

Immune-related hepatitis
Across clinical studies, 0.9% (16/1,738) of patients developed immune-related hepatitis. Of these patients, there were 2 (0.1%) patients with a fatal outcome, and 11 (0.6%) patients with Grade 3 immune-related hepatitis.

The median time to onset of immune-related hepatitis was 3.2 months (range: 1 week to 15 months). The median duration was 2.5 months (range: 1 day to more than 7.4 months).

Avelumab was discontinued in 0.5% (9/1,738) of patients due to immune-related hepatitis. All 16 patients with immune-related hepatitis treated with corticosteroids and 15 (94%) of the 16 patients received high-dose corticosteroids for a median of 14 days (range: 1 day to 2.5 months). Immune-related hepatitis resolved in 9 (56%) of the 16 patients at the time of data cut-off.

Immune-related colitis
Across clinical studies, 1.5% (26/1,738) of patients developed immune-related colitis. Of these patients, there were 7 (0.4%) patients with Grade 3 immune-related colitis.

The median time to onset of immune-related colitis was 2.1 months (range: 2 days to 11 months). The median duration was 6 weeks (range: 1 day to more than 14 months).

Avelumab was discontinued in 0.5% (9/1,738) of patients due to immune-related colitis. All 26 patients with immune-related colitis were treated with corticosteroids and 15 (58%) of the 26 patients received high-dose corticosteroids for a median of 19 days (range: 1 day to 2.3 months). Immune-related colitis resolved in 18 (70%) of 26 patients at the time of data cut-off.

Immune-related endocrinopathies
Thyroid disorders
Across clinical studies, 6% (98/1,738) of patients developed immune-related thyroid disorders, of which 90 (5%) patients with hypothyroidism, 7 (0.4%) with hyperthyroidism, and 4 (0.2%) with thyroiditis. Of these patients, there were 3 (0.2%) patients with Grade 3 immune-related thyroid disorders.

The median time to onset of thyroid disorders was 2.8 months (range: 2 weeks to 13 months). The median duration was not estimable (range: 1 day to more than 26 months).

Avelumab was discontinued in 0.1% (2/1,738) of patients due to immune-related thyroid disorders. Thyroid disorders resolved in 7 (7%) of the 98 patients at the time of data cut-off.

Adrenal insufficiency
Across clinical studies, 0.5% (8/1,738) of patients developed immune-related adrenal insufficiency. Of these patients, there was 1 (0.1%) patient with Grade 3.

The median time to onset of immune-related adrenal insufficiency was 2.5 months (range: 1 day to 8 months). The median duration was not estimable (range: 2 days to more than 6 months).

Avelumab was discontinued in 0.1% (2/1,738) of patients due to immune-related adrenal insufficiency. All 8 patients with immune-related adrenal insufficiency were treated with corticosteroids, 4 (50%) of the 8 patients received high-dose systemic corticosteroids (≥ 40 mg prednisone or equivalent) followed by a taper for a median of 1 day (range: 1 day to 24 days). Adrenal insufficiency resolved in 1 patient with corticoid treatment at the time of data cut-off.

Type 1 diabetes mellitus
Type 1 diabetes mellitus without an alternative aetiology occurred in 0.1% (2/1,738) of patients including two Grade 3 reactions that led to permanent discontinuation of avelumab.

Immune-related nephritis and renal dysfunction
Immune-related nephritis occurred in 0.1% (1/1,738) of patients receiving avelumab leading to permanent discontinuation of avelumab.

Immunogenicity
Of 1,738 patients treated with avelumab 10 mg/kg as an intravenous infusion every 2 weeks, 1,627 were evaluable for treatment-emergent anti-drug antibodies (ADA) and 96 (5.9%) tested positive. In ADA positive patients, there may be an increased risk for infusion-related reactions (about 40% and 25% in ADA ever-positive and ADA never-positive patients, respectively). Based on data available, including the low incidence of immunogenicity, the impact of ADA on pharmacokinetics, efficacy and safety is uncertain, while the impact of neutralizing antibodies (nAb) is unknown.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Three patients were reported to be overdosed with 5% to 10% above the recommended dose of avelumab. The patients had no symptoms, did not require any treatment for the overdose, and continued on avelumab therapy.

In case of overdose, patients should be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions. The treatment is directed to the management of symptoms.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other antineoplastic agents, monoclonal antibodies, ATC code: L01XC31.

Mechanism of action

Avelumab is a human immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody directed against programmed death ligand 1 (PD-L1). Avelumab binds PD-L1 and blocks the interaction between PD-L1 and the programmed death 1 (PD-1) and B7.1 receptors. This removes the suppressive effects of PD-L1 on cytotoxic $CD8^+$ T-cells, resulting in the restoration of anti-tumour T-cell responses.

Avelumab has also shown to induce natural killer (NK) cell-mediated direct tumour cell lysis via antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC).

Clinical efficacy and safety

Merkel cell carcinoma (study EMR100070-003)

The efficacy and safety of avelumab was investigated in the study EMR100070-003 with two parts. Part A was a single-arm, multi-centre study conducted in patients with histologically confirmed metastatic MCC, whose disease had progressed on or after chemotherapy administered for distant metastatic disease, with a life expectancy of more than 3 months. Part B included patients with histologically confirmed metastatic MCC who were treatment-naïve to systemic therapy in the metastatic setting.

Patients with active or a history of central nervous system (CNS) metastasis; active or a history of autoimmune disease; a history of other malignancies within the last 5 years; organ transplant; conditions requiring therapeutic immune suppression or active infection with HIV, or hepatitis B or C were excluded.

Patients received avelumab at a dose of 10 mg/kg 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 two weeks, and no need for salvage therapy could continue treatment.

Tumour response assessments were performed every 6 weeks, as assessed by an Independent Endpoint Review Committee (IERC) using Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1.

For Part A, the major efficacy outcome measure was confirmed best overall response (BOR); secondary efficacy outcome measures included duration of response (DOR), and progression-free survival (PFS).

For Part A, an updated efficacy analysis was conducted in all 88 patients after a minimum follow-up of 24 months. Patients received a median of 7 doses of avelumab (range: 1 dose to 72 doses), and the median duration of treatment was 17 weeks (range: 2 weeks to 158 weeks).

Of the 88 patients, 65 (74%) were male, the median age was 73 years (range 33 years to 88 years), 81 (92%) patients were Caucasian, and 49 (56%) patients and 39 (44%) patients with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 and 1, respectively.

Overall, 52 (59%) patients were reported to have had 1 prior anti-cancer therapy for MCC, 26 (30%) with 2 prior therapies, and 10 (11%) with 3 or more prior therapies. Forty-seven (53%) of the patients had visceral metastases.

Table 3 summarises efficacy endpoints in patients receiving avelumab at the recommended dose for study EMR100070-003, Part A, updated with a minimum follow-up of 24 months.

Table 3: Response to avelumab 10 mg/kg every 2 weeks in patients with metastatic MCC in study EMR100070-003 (Part A)*

Efficacy endpoints (Part A) (per RECIST v1.1, IERC)	Results (N=88)
Objective response rate (ORR)	
Response rate, CR+PR** n (%)	29 (33.0%)
(95% CI)	(23.3, 43.8)
Confirmed best overall response (BOR)	
Complete response (CR)** n (%)	10 (11.4%)
Partial response (PR)** n (%)	19 (21.6%)
Duration of response (DOR)[a]	
Median, months	NR
(95% CI)	(18, not estimable)
Minimum, maximum (months)	2.8, 31.8+
≥ 6 months by K-M, (95% CI)	93% (75, 98)
≥ 12 months by K-M, (95% CI)	71% (51, 85)
≥ 24 months by K-M, (95% CI)	67% (46, 81)
Progression-free survival (PFS)	
Median PFS, months	2.7
(95% CI)	(1.4, 6.9)
6-month PFS rate by K-M, (95% CI)	40% (29, 50)
12-month PFS rate by K-M, (95% CI)	29% (19, 39)
24-month PFS rate by K-M, (95% CI)	26% (16, 36)

CI: Confidence interval; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; IERC: Independent Endpoint Review Committee; K-M: Kaplan-Meier; NR: Not reached; +denotes a censored value

* Efficacy data updated with a minimum follow-up of 24 months (cut-off date 26 September 2017)

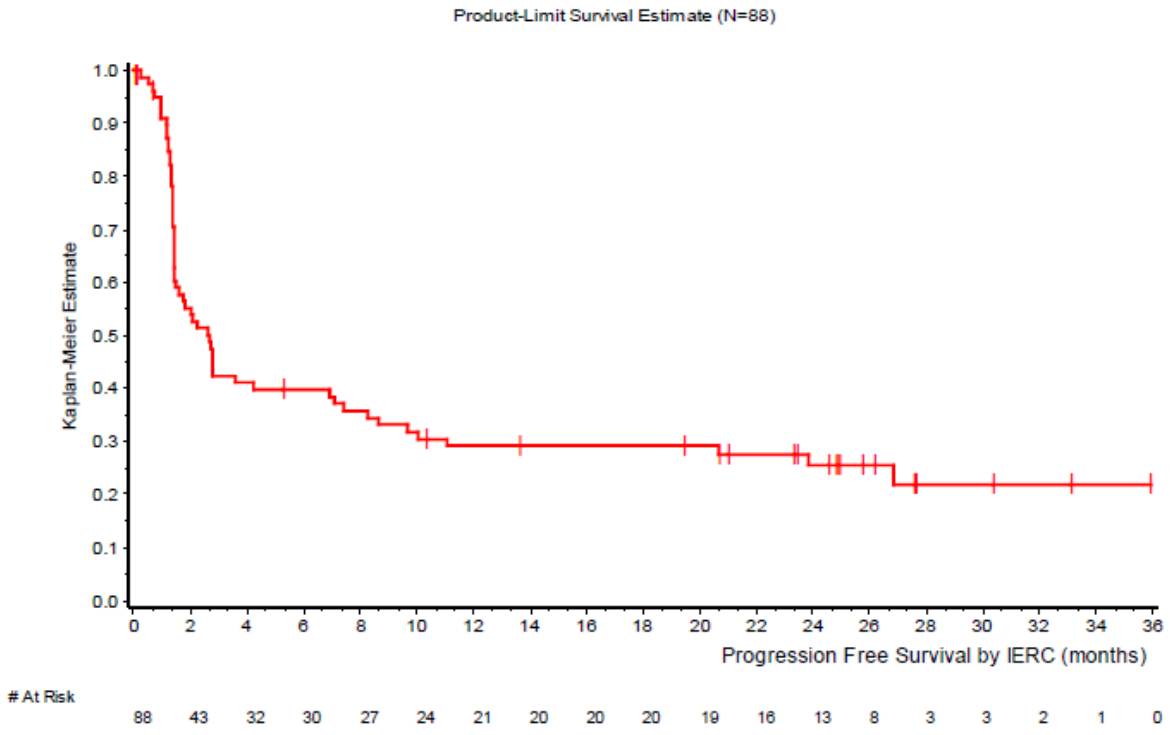
** CR or PR was confirmed at a subsequent tumour assessment

[a] Based on number of patients with confirmed response (CR or PR)

The median time to response was 6 weeks (range: 6 weeks to 36 weeks) after the first dose of avelumab. Twenty-two out of 29 (76%) patients with response were reported to have responded within 7 weeks after the first dose of avelumab.

The updated Kaplan-Meier curve of PFS of the 88 patients (Part A) with metastatic MCC is presented in Figure 1.

Figure 1: Updated Kaplan-Meier estimates of progression-free survival (PFS) per RECIST v1.1, IERC (Part A, minimum follow-up of 24 months)



Tumour samples were evaluated for PD-L1 tumour cell expression, and for Merkel cell polyomavirus (MCV) using an investigational immunohistochemistry (IHC) assay. Table 4 summarises the PD-L1 expression and MCV status of patients with metastatic MCC in study EMR100070-003 (Part A).

Table 4: Objective response rates by PD-L1 expression and MCV tumour status in patients with metastatic MCC in study EMR100070-003 (Part A)

	Avelumab ORR (95% CI)
PD-L1 expression at cut-off of 1%	N=74[a]
Positive (n=58)	36.2% (24.0, 49.9)
Negative (n=16)	18.8% (4.0, 45.6)
PD-L1 expression at cut-off of 5%	N=74[a]
Positive (n=19)	57.9% (33.5, 79.7)
Negative (n=55)	23.6% (13.2, 37.0)
IHC-MCV tumour status	N=77[b]
Positive (n=46)	28.3% (16.0, 43.5)
Negative (n=31)	35.5% (19.2, 54.6)

IHC: Immunohistochemistry; MCV: Merkel cell polyomavirus; ORR: objective response rate
[a] Based on data from patients evaluable for PD-L1
[b] Based on data from patients evaluable for MCV by immunohistochemistry (IHC)

The clinical utility of PD-L1 as a predictive biomarker in MCC has not been established.

For Part B, the major efficacy outcome measure was durable response, defined as objective response (complete response (CR) or partial response (PR)) with a duration of at least 6 months; secondary outcome measures included BOR, DOR, PFS, and OS.

The prespecified interim analysis for Part B included 39 patients who received at least one dose of avelumab and 29 patients with a minimum 13 weeks of follow-up at the time of the data cut-off (cut-off date 24 March 2017).

Of the 39 patients, 30 (77%) were male, the median age was 75 years (range: 47 to 88 years), 33 (85%) were Caucasian, and 31 (79%) and 8 (21%) had an ECOG performance status of 0 and 1 respectively. The efficacy endpoints were based on 29 patients with 13 weeks of follow-up. The objective response rate (ORR) was 62.1% (95% CI: 42.3, 79.3) with 4 (14%) of patients reported to have a complete response and 14 (48%) to have a partial response. The median duration of response was not estimable (95% CI: 4 months, not estimable) with a minimum of 1.2 months to a maximum of 8.3 months duration. Analysis of progression-free survival (PFS) was based on 39 patients who received at least one dose of avelumab, with median PFS of 9.1 months (95% CI: 1.9, not estimable) and estimated 3-month PFS rate by Kaplan-Meier of 67% (95% CI: 48, 80).

A subsequent interim analysis for Part B was conducted with 74 patients who received at least one dose of avelumab and 39 patients with at least 6 months of follow-up at the time of the data cut-off (cut-off date 26 September 2017). Of the 74 patients, 51 (69%) were male, the median age was 74 years (range: 47 to 89 years), 49 (66%) were Caucasian, and 51 (69%) and 23 (31%) had an ECOG performance status of 0 and 1, respectively.

Table 5 summarises the subsequent interim analysis of efficacy endpoints including an estimate of the 6-month rates by Kaplan-Meier for DOR and PFS, in patients receiving avelumab at the recommended dose for study EMR100070-003, Part B.

Table 5: Subsequent interim analysis of response to avelumab 10 mg/kg every 2 weeks in patients with metastatic MCC in study EMR100070-003 (Part B)*

Efficacy endpoints (Part B) (per RECIST v1.1, IERC)	**Results**
Objective response rate (ORR)	(N=39)
Response rate, CR+PR** n (%)	20 (51.3%)
(95% CI)	(34.8,67.6)
Confirmed best overall response (BOR)	(N=39)
Complete response (CR)** n (%)	7 (17.9%)
Partial response (PR)** n (%)	13 (33.3%)
Duration of response (DOR)[a]	(N=39)
Median, months	11.3
(95% CI)	(5.6, not estimable)
Minimum, maximum (months)	1.2, 13.8
≥ 3 months by K-M, (95% CI)	84% (59, 95)
≥ 6 months by K-M, (95% CI)	73% (46, 88)
Progression-free survival (PFS)	(N=74)
Median PFS, months	4.2
(95% CI)	(2.9, 12.7)
3-month PFS rate by K-M, (95% CI)	61% (48, 73)
6-month PFS rate by K-M, (95% CI)	46% (32, 59)

CI: Confidence interval; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; IERC: Independent Endpoint Review Committee; K-M: Kaplan-Meier

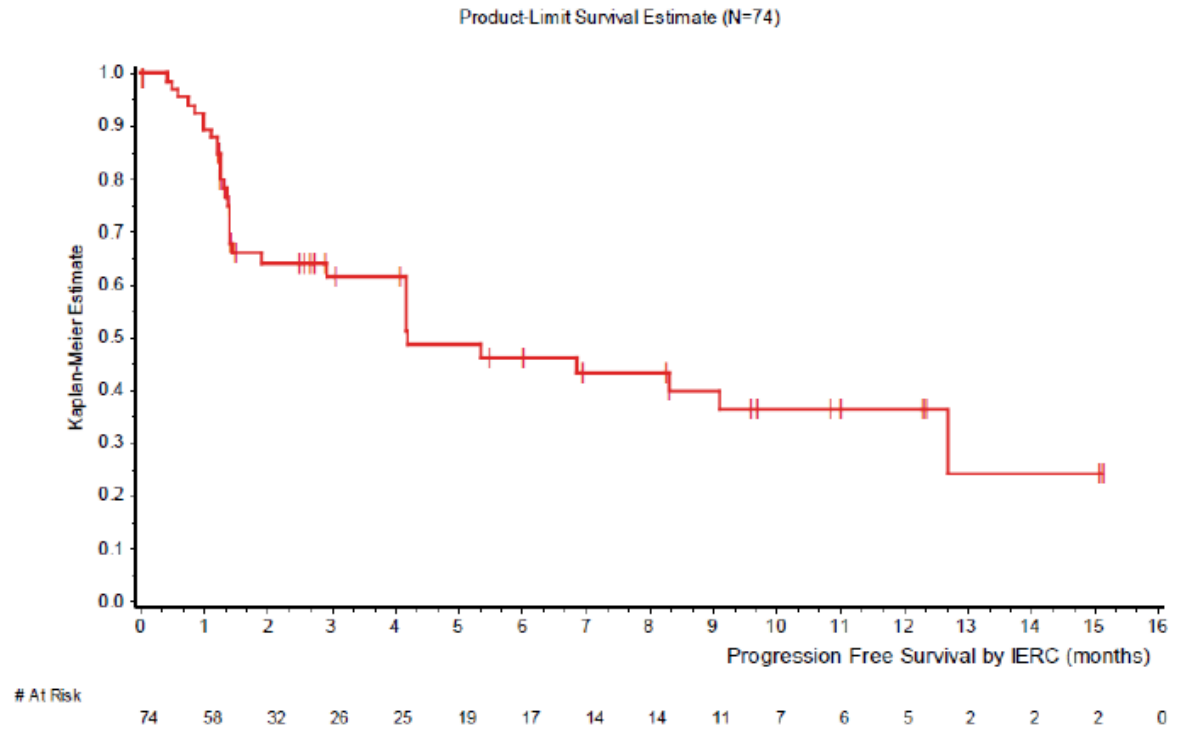
* Efficacy data (cut-off date 26 September 2017) included 39 patients with a minimum follow-up of 6 months for ORR, BOR and DOR analyses, and 74 patients included in the PFS analysis.

** CR or PR was confirmed at a subsequent tumour assessment

[a] Based on number of patients with confirmed response (CR or PR)

Figure 2 presents the Kaplan-Meier curve for PFS from the subsequent interim analysis with 74 patients enrolled into Part B who received at least one dose of avelumab prior to the data cut-off.

Figure 2: Updated Kaplan-Meier estimates of progression-free survival (PFS) per RECIST v1.1, IERC (Part B, N=74)*



* Updated progression-free survival data include 74 patients enrolled into Part B who received at least one dose of avelumab.

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Bavencio in all subsets of the paediatric population for the treatment of Merkel cell carcinoma (see section 4.2 for information on paediatric use).

Conditional approval
This medicinal product has been authorised under a so-called 'conditional approval' scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited. The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution
Avelumab is expected to be distributed in the systemic circulation and to a lesser extent in the extracellular space. The volume of distribution at steady state was 4.72 L.

Consistent with a limited extravascular distribution, the volume of distribution of avelumab at steady state is small. As expected for an antibody, avelumab does not bind to plasma proteins in a specific manner.

Elimination
Based on a population pharmacokinetic analysis from 1,629 patients, the value of total systemic clearance (CL) is 0.59 L/day. In the supplemental analysis, avelumab CL was found to decrease over time: the largest mean maximal reduction (% coefficient of variation [CV%]) from baseline value with different tumour types was approximately 32.1% (CV 36.2%).

Steady-state concentrations of avelumab were reached after approximately 4 to 6 weeks (2 to 3 cycles) of repeated dosing at 10 mg/kg every 2 weeks, and systemic accumulation was approximately 1.25-fold.

The elimination half-life ($t_{½}$) at the recommended dose is 6.1 days based on the population PK analysis.

Linearity/non-linearity
The exposure of avelumab increased dose-proportionally in the dose range of 10 mg/kg to 20 mg/kg every 2 weeks.

Special populations
A population pharmacokinetic analysis suggested no difference in the total systemic clearance of avelumab based on age, gender, race, PD-L1 status, tumour burden, renal impairment and mild or moderate hepatic impairment.

Total systemic clearance increases with body weight. Steady-state exposure was approximately uniform over a wide range of body weights (30 to 204 kg) for body weight normalised dosing.

Renal impairment
No clinically important differences in the clearance of avelumab were found between patients with mild (glomerular filtration rate (GFR) 60 to 89 mL/min, Cockcroft-Gault Creatinine Clearance (CrCL); n=623), moderate (GFR 30 to 59 mL/min, n=320) and patients with normal (GFR ≥ 90 mL/min, n=671) renal function.

Avelumab has not been studied in patients with severe renal impairment (GFR 15 to 29 mL/min).

Hepatic impairment
No clinically important differences in the clearance of avelumab were found between patients with mild hepatic impairment (bilirubin ≤ ULN and AST > ULN or bilirubin between 1 and 1.5 times ULN, n=217) and normal hepatic function (bilirubin and AST ≤ ULN, n=1,388) in a population PK analysis. Hepatic impairment was defined by National Cancer Institute (NCI) criteria of hepatic dysfunction.

Avelumab has not been studied in patients with moderate hepatic impairment (bilirubin between 1.5 and 3 times ULN) or severe hepatic impairment (bilirubin > 3 times ULN).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity in Cynomolgus monkeys administered intravenously doses of 20, 60 or 140 mg/kg once a week for1 month and 3 months, followed by a 2-month recovery period after the 3-month dosing period. Perivascular mononuclear cell cuffing was observed in the brain and spinal cord of monkeys treated with avelumab at ≥ 20 mg/kg for 3 months. Although there was no clear dose-response relationship, it cannot be excluded that this finding was related to avelumab treatment.

Animal reproduction studies have not been conducted with avelumab. The PD-1/PD-L1 pathway is thought to be involved in maintaining tolerance to the foetus throughout pregnancy. Blockade of PD-L1 signalling has been shown in murine models of pregnancy to disrupt tolerance to the foetus and to result in an increase in foetal loss. These results indicate a potential risk that administration of avelumab during pregnancy could cause foetal harm, including increased rates of abortion or stillbirth.

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

Fertility studies have not been conducted with avelumab. In 1-month and 3-month repeat-dose toxicology studies in monkeys, there were no notable effects in the female reproductive organs. Many

of the male monkeys used in these studies were sexually immature and thus no explicit conclusions regarding effects on male reproductive organs can be made.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol
Glacial acetic acid
Polysorbate 20
Sodium hydroxide
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial
2 years

After opening
From a microbiological point of view, once opened, the medicinal product should be diluted and infused immediately.

After preparation of infusion
Chemical and physical in-use stability of the diluted solution has been demonstrated for 24 hours at 20°C to 25°C and room light. From a microbiological point of view, unless the method of dilution precludes the risk of microbial contamination, the diluted solution should be infused immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

10 mL of concentrate in a vial (Type I glass) with a halobutyl rubber stopper and an aluminium seal fitted with a removable plastic cap.

Pack size of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Bavencio is compatible with polyethylene, polypropylene, and ethylene vinyl acetate infusion bags, glass bottles, polyvinyl chloride infusion sets and in-line filters with polyethersulfone membranes with pore sizes of 0.2 micrometre.

Handling instructions
An aseptic technique for the preparation of the solution for infusion should be used.

- The vial should be visually inspected for particulate matter and discoloration. Bavencio is a clear, colourless to slightly yellow solution. If the solution is cloudy, discoloured, or contains particulate matters, the vial should be discarded.
- An infusion bag of appropriate size (preferably 250 mL) containing either sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or with sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) solution for injection should be used. The required volume of Bavencio should be withdrawn from the vial(s) and transferred to the infusion bag. Any partially used or empty vials have to be discarded.
- The diluted solution should be mixed by gently inverting the bag in order to avoid foaming or excessive shearing of the solution.
- The solution should be inspected to ensure it is clear, colourless, and free of visible particles. The diluted solution should be used immediately once prepared.
- Do not co-administer other medicinal products through the same intravenous line. Administer the solution for infusion using a sterile, non-pyrogenic, low-protein binding 0.2 micrometre in-line or add-on filter as described in section 4.2.

After administration of Bavencio, the line should be flushed with either sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or with sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) solution for injection.

Do not freeze or shake the diluted solution. If refrigerated, allow the diluted solution in the intravenous bags to come to room temperature prior to use.

Disposal
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1214/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 18 September 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Merck Serono SA
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Chemin du Fenil - Zone Industrielle B,
1804 Corsier-sur-Vevey
Switzerland

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Merck Serono S.p.A.
Via Delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 - Modugno (BA)
Italy

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of Bavencio in each Member State the marketing authorisation holder (MAH) must agree about the content and format of the educational programme, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The educational programme is aimed at increasing awareness and providing information concerning the signs and symptoms of certain important identified risks of avelumab, including immune-related pneumonitis, hepatitis, colitis, thyroid disorders, adrenal insufficiency, type 1 diabetes mellitus, nephritis and renal dysfunction, myocarditis, myositis, hypopituitarism, uveitis, Guillain-Barre syndrome and infusion related reactions, and how to manage them.

The MAH shall ensure that in each Member State where Bavencio is marketed, all healthcare professionals and patients/carers who are expected to prescribe and use Bavencio have access to/are provided with the following educational package:
- Healthcare Professional / Frequently Asked Question Brochure
- Patient Information Brochure
- Patient Alert Card

The physician educational material should contain:
- The Summary of Product Characteristics
- Healthcare professionals brochure

The healthcare professional / Frequently Asked Question brochure shall contain the following key elements:
- Relevant information (e.g. seriousness, severity, frequency, time to onset, reversibility as applicable) of the following safety concerns associated with the use of Bavencio:
    - Immune-Related Pneumonitis
    - Immune-Related Hepatitis
    - Immune-Related Colitis
    - Immune-Related Endocrinopathies (diabetes mellitus, thyroid disorders, adrenal insufficiency)
    - Immune-related nephritis and renal dysfunction
    - Other immune-related adverse reactions including myocarditis, myositis, hypopituitarism, uveitis and Guillain-Barre Syndrome
    - Infusion-Related Reactions
- Description of the signs and symptoms of immune-related adverse reactions.
- Details on how to minimise the safety concerns through appropriate monitoring and management.
- Reminder to distribute the patient brochure with the patient alert card to all patients receiving treatment with Bavencio and to advise them to carry the patient alert card at all times and show it to any healthcare professional who may treat them.
- Reminder to educate patients/caregivers about the symptoms of immune-related adverse reactions and of the need to report them immediately to the physician.

The patient educational material should contain
- The package leaflet
- Patient Information brochure
- Patient Alert Card

The Patient Information brochure shall contain the following key messages:
- Brief introduction to the tool and its purpose
- Brief introduction to Bavencio treatment
- Recommendation to consult the package leaflet

- Information that avelumab can cause serious side effects during or after treatment, that need to be treated right away and warning message on the importance of being aware of signs and symptoms while receiving avelumab treatment
- Reminder of the importance to consult their doctor before any change of treatment or in case of side effect

The Patient Alert Card shall contain the following key messages:

- Brief introduction to avelumab (indication and purpose of this tool)
- Description of the main signs and symptoms of the following safety concerns and reminder of the importance of notifying their treating physician immediately if symptoms occur, persist or worsen:
    - Immune-Related Pneumonitis
    - Immune-Related Hepatitis
    - Immune-Related Colitis
    - Immune-Related Endocrinopathies (diabetes mellitus, thyroid disorders, adrenal insufficiency)
    - Immune-related nephritis and renal dysfunction
    - Other immune-related adverse reactions including myocarditis, myositis, hypopituitarism, uveitis and Guillain-Barre Syndrome
    - Infusion-Related Reactions
- Warning message for patients on the importance of consulting their doctor immediately in case they develop any of the listed signs and symptoms and on the important not attempting to treat themselves.
- Reminder to carry the Patient Alert Card at all times and to show it to all healthcare professionals that may treat them.
- The card should also prompt to enter contact details of the physician and include a warning message for healthcare professionals treating the patient at any time, including in conditions of emergency, that the patient is using Bavencio.

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14(7) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
In order to confirm the efficacy for chemotherapy-naïve treated patients, the MAH should submit the final results of study EMR 100070-003 - Part B.	30th January 2020

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Bavencio 20 mg/mL concentrate for solution for infusion
avelumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each mL of concentrate contains 20 mg of avelumab.
One vial of 10 mL contains 200 mg of avelumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Mannitol, glacial acetic acid, polysorbate 20, sodium hydroxide, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion.

200 mg/10 mL

1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use after dilution
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

For single use only.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1214/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Bavencio 20 mg/mL sterile concentrate
avelumab
IV after dilution

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

200 mg/10 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Bavencio 20 mg/mL concentrate for solution for infusion
avelumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Bavencio is and what it is used for
2. What you need to know before you use Bavencio
3. How to use Bavencio
4. Possible side effects
5. How to store Bavencio
6. Contents of the pack and other information

1. What Bavencio is and what it is used for

Bavencio contains the active substance avelumab, a monoclonal antibody (a type of protein) that attaches to a specific target in the body called PD-L1.

Bavencio is used to treat adults with Merkel cell carcinoma (MCC)**, a rare type of skin cancer**, when it is metastatic (has spread to other parts of the body).

PD-L1 is found on the surface of MCC cells, and helps protect tumour cells from the immune system (the body's natural defences). Bavencio binds to PD-L1, and blocks this protective effect, allowing the immune system to attack the tumour cells.

2. What you need to know before you use Bavencio

Do not use Bavencio
if you are allergic to avelumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Blood tests and weight checks:
Your doctor will check your general health before and during treatment with Bavencio.
You will have blood tests during your treatment and your doctor will monitor your weight before and during treatment.

Talk to your doctor before receiving Bavencio:
It may cause side effects (see section 4). Please note that in some cases symptoms may be delayed, and may develop after your last dose. If you suffer from any of these you should **seek urgent medical attention:**
- infusion-related reactions;
- problems due to inflammation of your lungs (pneumonitis);

- inflammation of your liver (hepatitis);
- inflammation of your intestines (colitis), diarrhoea (watery, loose or soft stools) or more bowel movements than usual;
- problems with your hormone producing glands (the thyroid, adrenal and pituitary glands) that may affect how these glands work;
- Type 1 diabetes, including acid in the blood produced from diabetes (diabetic ketoacidosis);
- problems with your kidneys;
- inflammation of your muscles (myositis);
- inflammation of your heart (myocarditis).

If you experience any of these symptoms when taking Bavencio **do not** try to treat them on your own with other medicines. Your doctor may
- give you other medicines in order to prevent complications and reduce your symptoms,
- withhold the next dose of Bavencio,
- or stop your treatment with Bavencio altogether.

Check with your doctor or nurse before you receive Bavencio if:
- you have an autoimmune disease (a condition where the body attacks its own cells);
- you have human immunodeficiency virus (HIV) infection or acquired immune deficiency syndrome (AIDS);
- you have ever had chronic viral infection of the liver, including hepatitis B (HBV) or hepatitis C (HCV);
- you receive medicines to suppress your immune system;
- you have had an organ transplant.

Children and adolescents
Bavencio has not been studied in children and adolescents below 18 years of age.

Other medicines and Bavencio
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Pregnancy
Bavencio can cause harm to your unborn baby. If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

You must not use Bavencio if you are pregnant unless your doctor specifically recommends it.

If you are a woman who could become pregnant, you must use effective contraceptives while you are being treated with Bavencio and for at least 1 month after your last dose.

Breast-feeding
If you are breast-feeding, tell your doctor.

Do not breast-feed while receiving Bavencio and for at least 1 month after your last dose.

It is unknown if Bavencio passes into your breast milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded.

Driving and using machines
Do not drive or use machines after you have received Bavencio if you are not feeling well enough. Tiredness is a very common side effect of Bavencio and can affect your ability to drive or to use machines.

Bavencio has a low sodium content
Bavencio contains less than 1 mmol sodium (23 mg) in each dose and therefore is essentially sodium-free.

3. How to use Bavencio

You will receive Bavencio in a hospital or clinic, under the supervision of an experienced doctor.

How much Bavencio you will receive
The amount of Bavencio you will receive will be based on your body weight. The recommended dose is 10 mg of avelumab per kilogram of your body weight.

Depending on your dose, the appropriate amount of Bavencio will be added to an infusion bag containing a sodium chloride solution before use. More than one vial of Bavencio may be necessary to obtain the required dose.

How you will receive Bavencio
You will receive Bavencio as an infusion (a drip) into a vein (intravenously) over a period of 1 hour, every 2 weeks. Your doctor will decide how many treatments you need.

Before you receive Bavencio
For at least the first 4 treatments, you will receive paracetamol and an antihistamine before being given Bavencio, to help to prevent possible side effects related to the infusion. Depending on how your body responds to treatment, your doctor may decide to continue giving you these medicines before all of your Bavencio treatments.

If you miss a dose of Bavencio
It is very important for you to keep all your appointments to receive Bavencio. If you miss an appointment, ask your doctor when to schedule your next dose.

If you stop receiving Bavencio
Do not stop treatment with Bavencio unless you have discussed this with your doctor. Stopping your treatment may stop the effect of the medicine.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Some side effects may happen weeks or months after your last dose.

Bavencio acts on your immune system and may cause inflammation in parts of your body (see section 2). Inflammation may cause serious damage to your body and some inflammatory conditions may lead to death and need treatment or withdrawal of Bavencio.

Seek urgent medical attention if you experience inflammation in any part of your body or if you have any of the following signs or symptoms, or if they get worse.

- Signs of infusion-related reactions such as **shortness of breath or wheezing**, **chills or shaking**, **bumpy rash or skin wheals**, **flushing**, **low blood pressure (**dizziness, fatigue, nausea) **fever**, **back pain**, and **abdominal pain**. This is very common.

- Signs of inflammation of the lungs (pneumonitis) may be **breathing difficulties** or **cough**. This is common.

- Signs of inflammation of the liver (hepatitis) may include **yellowing of your skin** (jaundice) or the **whites of your eyes**, **severe nausea or vomiting**, **pain on the right side of your stomach area** (abdomen), **drowsiness**, **dark urine** (tea coloured), **bleeding or bruising more easily than normal**, **feeling less hungry than usual**, **tiredness** or **abnormal liver function tests**. This is uncommon.

- Signs of inflammation of the intestines (colitis) may include **diarrhoea** (loose stools) or **more bowel movements than usual**, **blood in your stools or dark, tarry, sticky stools**, or **severe stomach (abdomen) pain** or **tenderness**. This is uncommon.

- Signs of inflammation of the hormone producing glands (the thyroid, adrenal and pituitary glands) may include **extreme tiredness**, **rapid heart beat**, **increased sweating**, **changes in mood or behaviour**, such as irritability or forgetfulness, **feeling cold**, **very low blood pressure (**fainting, dizziness, fatigue, nausea), **weight change** or **headache**. This is uncommon.

- Signs of type 1 diabetes may include **feeling more hungry** or **thirsty than usual**, **needing to urinate more often**, **weight loss**, and **feeling tired**. This is uncommon.

- Signs of inflammation of the kidney may include **abnormal kidney function tests**, **urinating less than usual**, **blood in your urine**, or **swelling in your ankles**. This is uncommon.

- Signs of inflammation of the muscles (myositis) may include **muscle pain** or **weakness**. This is uncommon.

- Signs of inflammation of the heart (myocarditis) may include **trouble breathing**, **dizziness** or **fainting**, **fever**, **chest pain** and **chest tightness** or **flu like symptoms**. This is rare.

Do not try to treat yourself with other medicines.

Other side effects
The following side effects have been reported in clinical trials with avelumab:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- Decrease in the number of red blood cells
- Nausea, loose stools, constipation, vomiting
- Belly pain, back pain, joint pain
- Feeling tired or weak
- Fever
- Swelling in the arms, feet or legs
- Weight loss, feeling less hungry

Some side effects may not have symptoms and may only be discovered through blood tests.

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- Decrease in the number of white blood cells
- Underactive thyroid gland
- Increases or decreases in blood pressure
- Feeling cold
- Dryness in the mouth
- Skin rash, itching

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- Decrease in the number of platelets in the blood
- Overactive thyroid gland
- Redness in the skin
- Abdominal pain
- Red, itchy, scaly patches on the skin
- Sepsis
- Decreased secretion of hormones produced by adrenal glands
- Underactive pituitary gland
- Inflammation of the eye
- Increased liver enzymes in the blood
- Type 1 diabetes
- Guillain-Barré Syndrome (an immune system disorder that causes nerve inflammation and can result in pain, numbness, muscle weakness and difficulty walking)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Bavencio

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the vial label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

Do not store any unused portion of the concentrate or of the diluted infusion solution for reuse.

Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

6. Contents of the pack and other information

What Bavencio contains

The active substance is avelumab.

One vial of 10 mL contains 200 mg of avelumab. Each mL of concentrate contains 20 mg of avelumab.

The other ingredients are mannitol, glacial acetic acid, polysorbate 20, sodium hydroxide, water for injections (see section 2 “Bavencio has a low sodium content”).

What Bavencio looks like and contents of the pack
Bavencio is a clear, colourless to slightly yellow concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

The pack size is 1 glass vial per carton.

Marketing Authorisation Holder
Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
The Netherlands

Manufacturer
Merck Serono S.p.A.
Via Delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale)
70026 - Modugno (BA)
Italy

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

Handling instructions

Preparation and administration
An aseptic technique for the preparation of the solution for infusion should be used.

- The vial should be visually inspected for particulate matter and discoloration. Bavencio is a clear, colourless to slightly yellow solution. If the solution is cloudy, discoloured, or contains particulate matters, the vial should be discarded.
- An infusion bag of appropriate size (preferably 250 mL) containing either sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or with sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) solution for injection should be used. The required volume of Bavencio should be withdrawn from the vial(s) and be transferred to the infusion bag. Any partially used or empty vials have to be discarded.
- The diluted solution should be mixed by gently inverting the bag in order to avoid foaming or excessive shearing of the solution.
- The solution should be inspected to ensure it is clear, colourless, and free of visible particles. The diluted solution should be used immediately once prepared.
- Do not co-administer other medicinal products through the same intravenous line. Administer the infusion using a sterile, non-pyrogenic, low-protein binding 0.2 micrometre in-line or add-on filter.

After administration of Bavencio, the line should be flushed with either sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or with sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) solution for injection.

Do not freeze or shake the diluted solution. If refrigerated, allow the diluted solution in the intravenous bags to come to room temperature prior to use.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

欧州の添付文書（効能・効果および用法・用量の項）の和訳

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

本剤は単剤投与で転移性メルケル細胞癌の成人患者の治療を適応とする。

4.2. 用法・用量

本剤の投与はがん治療に十分な経験のある医師のもとで行うこと。

用量

本剤の推奨用量は 10 mg/kg（体重）で，2 週間間隔で 60 分以上かけて静脈内投与する。

本剤の投与は，推奨スケジュールに従って，疾患進行または許容できない毒性が認められるまで継続すること。画像診断に基づく疾患進行が認められても，重大な臨床的な全身状態の悪化がない患者（新規の症状または症状の悪化がないこと，2 週間を超えてパフォーマンスステータスに変化がないこと，およびサルベージ療法の必要がないこと）は投与の継続が可能である。

前投薬

本剤の初回から 4 回目までの投与では，患者に抗ヒスタミン薬およびパラセタモールを前投薬する。4 回目の投与が終了した時点で注入に伴う反応が認められなければ，5 回目以降の投与では医師の判断に従って前投薬を行う。

用量調節

用量漸増または減量は推奨されない。各患者の安全性および忍容性に基づいて本剤を休薬または中止すること（Table 1 参照）。

免疫関連副作用の管理に関する詳細なガイドラインは 4.4 項に記載する。

Table 1.　副作用発現時の本剤の用量調節基準

本剤と関連のある副作用	副作用の重症度*	用量調節
注入に伴う反応	Grade 1 の注入に伴う反応	投与速度を半分に減速する。
	Grade 2 の注入に伴う反応	副作用が Grade 1 以下に回復するまで休薬し，回復後は休薬前の半分の速度で投与を再開する。
	Grade 3 または 4 の注入に伴う反応	投与を中止する。
肺臓炎	Grade 2 の肺臓炎	副作用が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3 もしくは 4 の肺臓炎または再発性の Grade 2 の肺臓炎	投与を中止する。

本剤と関連のある副作用	副作用の重症度*	用量調節
肝炎	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)もしくはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 3 倍超～5 倍，または総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超～3 倍に増加した場合	副作用が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	AST もしくは ALT が基準値上限の 5 倍を超えた場合，または総ビリルビンが基準値上限の 3 倍を超えた場合	投与を中止する。
大腸炎	Grade 2 もしくは 3 の大腸炎または下痢	副作用が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 4 の大腸炎もしくは下痢, または再発性の Grade 3 の大腸炎	投与を中止する。
内分泌障害（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 または 4 の内分泌障害	副作用が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
腎炎および腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍超～6 倍に増加した場合	副作用が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限の 6 倍を超えた場合	投与を中止する。
その他の免疫関連副作用（心筋炎，筋炎，下垂体機能低下症，ぶどう膜炎，ギラン・バレー症候群など）	以下のいずれかに該当する場合： ・ 上記以外の免疫関連副作用の Grade 2 もしくは 3 の臨床徴候または症状	副作用が Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	以下のいずれかに該当する場合： ・ 生命を脅かす副作用または Grade 4 の副作用（ホルモン補充療法でコントロール可能な内分泌障害を除く） ・ 再発性の Grade 3 の免疫関連副作用 ・ 10 mg/日以上のプレドニゾンまたはそれに同等のステロイドの 12 週間を超える投与が必要な場合 ・ 12 週間以上持続する Grade 2 または Grade 3 の免疫関連副作用	投与を中止する。

* 毒性の Grade は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準第 4.0 版（NCI CTCAE v4.03）に準じる。

<u>特別な患者集団</u>

（高齢者）
高齢患者（65 歳以上）に対し用量調節の必要はない（5.1 項および 5.2 項参照）。

（小児集団）
18 歳未満の小児および青年期患者での本剤の安全性および有効性は確立されていない。

（腎機能障害を有する患者）
軽度から中等度の腎機能障害患者に対し用量調節の必要はない（5.2 項参照）。

重度の腎機能障害を有する患者に対しての推奨用量については現在のところ十分なデータは得られていない。

（肝機能障害患者を有する患者）
軽度の肝機能障害患者に対し用量調節の必要はない（5.2 項参照）。中等度から重度の肝機能障害を有する患者に対しての推奨用量については現在のところ十分なデータは得られていない。

投与方法

本剤は静脈内投与のみに使用する。急速静注またはボーラス投与は行わないこと。

本剤は 9 mg/mL（0.9%）生理食塩液または 4.5 mg/mL（0.45%）生理食塩液のいずれかで希釈すること。本剤は，滅菌，非発熱性，タンパク低結合性，0.2 μm のインラインフィルターまたはアドオンフィルターを使用して，60 分以上かけて静脈内投与すること。

本剤の調製および投与の方法に関しては 6.6 項を参照のこと。

Company Core Data Sheet

INN	avelumab
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

*以下、非開示のためCompany Core Data Sheet 2～39ページを削除

アベルマブ（本剤）および本剤の同種同効品として，スニチニブ，アテゾリズマブおよびニボルマブの情報を下表に示す。

販売名	バベンチオ点滴静注200mg	スーテントカプセル12.5mg	テセントリク点滴静注1200mg	オプジーボ点滴静注20mg/100mg/240mg
一般的名称	アベルマブ（遺伝子組換え）	スニチニブリンゴ酸塩	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）
会社名	メルクバイオファーマ株式会社	ファイザー株式会社	中外製薬株式会社	小野薬品工業株式会社
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 （下線部追加予定）	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 膵神経内分泌腫瘍	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 進展型小細胞肺癌	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 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
添付文書改訂日	20XX年X月改訂（第X版）	2018年9月改訂（第13版）	2019年8月改訂（第5版）	2019年7月改訂（第26版）
備考	－	対照薬（B9991003試験）	－	－

※※2018年９月改訂（第13版）
※2018年３月改訂

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品注）

スーテントカプセル12.5mg

SUTENT® Capsule

スニチニブリンゴ酸塩カプセル

日本標準商品分類番号
８７４２９１

承認番号	22000AMX01605
薬価収載	2008年６月
販売開始	2008年６月
再審査結果	2017年12月
効能追加	2012年８月
国際誕生	2006年１月

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

スーテント用ユーザー工場

【警　告】

1. 本剤の投与にあたっては、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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. 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（左室駆出率の変動を含む）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」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]
3. 可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがある。RPLSが疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

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女性［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

QT間隔延長又はその既往歴のある患者［QT間隔延長が悪化もしくは再発するおそれがある。（「重大な副作用」の項参照）］

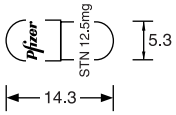
【組成・性状】

1. 組成

１カプセル中：

成分＼販売名	スーテントカプセル 12.5 mg
有効成分	スニチニブリンゴ酸塩 16.7 mg（スニチニブとして12.5 mg）
添加物	D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体）ラウリル硫酸ナトリウム、三二酸化鉄、酸化チタン

2. 性状

外形（mm）	識別コード	色調等
 ４号硬カプセル	Pfizer STN 12.5 mg	キャップ：濃赤褐色 ボディ：濃赤褐色

【効能・効果】

イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
膵神経内分泌腫瘍

［効能・効果に関連する使用上の注意］

イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

1. 本剤の術前及び術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
2. イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者に本剤を使用する際には慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。［「慎重投与」の項参照］

膵神経内分泌腫瘍

臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

【用法・用量】

イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

通常、成人にはスニチニブとして１日１回50 mgを４週間連日経口投与し、その後２週間休薬する。これを１コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

膵神経内分泌腫瘍

通常、成人にはスニチニブとして１日１回37.5 mgを経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、１日１回50 mgまで増量できる。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

1. サイトカイン製剤を含む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. 本剤はCYP3A4によって代謝されるため、併用するCYP3A4阻害剤あるいは誘導剤については可能な限り他の類薬に変更する、又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4に影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]
3. CYP3A4阻害剤との併用において、本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されている。やむを得ずCYP3A4阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]
4. CYP3A4誘導剤との併用において、本剤の血漿中濃度が低下することが報告されているため、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]
5. 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。減量して投与を継続する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、12.5 mg（１減量レベル）ずつ減量すること。なお、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項も参照すること。

本剤の副作用が発現した場合の休薬減量基準

副作用	グレード2	グレード3	グレード4
血液系	同一投与量を継続	副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開できる。	副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。
非血液系 (心臓系を除く)	同一投与量を継続	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は主治医の判断により休薬前と同一投与量又は投与量を1レベル下げて投与を再開する。	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。もしくは主治医の判断で投与を中止する。
心臓系 ・左室駆出率低下 ・心室性不整脈	副作用がグレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。	投与を中止する。
ただし、以下の副作用が発現した場合は、同一用量での投与の継続が可能である。 イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌： • グレード3～4の血清リパーゼ増加又はアミラーゼ増加で、臨床的又は画像診断上確認された膵炎の徴候がない場合。ただし、臨床症状、臨床検査又は画像上のモニタリングを、回復するまで頻度を上げて行う。 • 臨床症状を伴わないグレード4の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症 • グレード3のリンパ球減少 膵神経内分泌腫瘍： • 臨床症状を伴わないグレード4の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症 • 対処療法によりコントロール可能なグレード3又は4の悪心、嘔吐又は下痢 • グレード3又は4のリンパ球減少			

6.膵神経内分泌腫瘍については、本剤を一定期間投与しても、重篤な有害事象がなく、十分な効果が見られない場合は、用法・用量に従って本剤を増量することができる。

【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）

⑴イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者［本剤に対する忍容性がないおそれがある。］

⑵骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増悪するおそれがある。］

⑶高血圧の患者［高血圧が悪化するおそれがある。］

⑷心疾患又はその既往歴のある患者［心疾患が悪化もしくは再発するおそれがある。(「重要な基本的注意」の項参照)］

⑸脳血管障害又はその既往歴のある患者［脳血管障害が悪化もしくは再発するおそれがある。］

⑹肺塞栓症又はその既往歴のある患者［肺塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある。］

⑺脳転移を有する患者［脳出血又はてんかん様発作があらわれるおそれがある。(「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)］

⑻甲状腺機能障害のある患者［症状が悪化するおそれがある。］

⑼重度の肝障害（Child-Pugh分類C）のある患者［使用経験がない。(「薬物動態」の項参照)］

2.重要な基本的注意

⑴骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、各投与コース開始前を含め定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止する等、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

⑵高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は定期的に血圧を測定し、必要に応じて適切な処置を行うこと。管理できない重症の高血圧が認められた場合は、休薬すること。[「重大な副作用」の項参照]

⑶腫瘍変性・縮小に伴う出血があらわれることがあるので、十分に観察を行い、定期的検査において血液検査（ヘモグロビン）等を実施すること。また、本剤を肺に腫瘍のある患者に投与すると、生命を脅かす重症の喀血又は肺出血が起こるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合、必要に応じて投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

⑷脳転移を有する患者で脳出血があらわれることがあるので、脳転移を疑う症状がなく、本剤の投与が開始された患者においても、患者を慎重に観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。

⑸抗不整脈薬を服用している患者、不整脈につながる心疾患、徐脈もしくは電解質異常の既往のある患者に本剤を投与する場合には、Torsade de pointesを含む心室性不整脈が起こる可能性があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項及び「薬物動態」の項参照]

⑹心不全、左室駆出率低下があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。

1)本剤の投与開始前に心疾患のリスクについて、左室駆出率の測定等により確認すること。心疾患のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、うっ血性心不全の徴候及び症状について綿密な観察を行うこと。

2)左室駆出率の低下が認められた症例の多くは、第2コースまでに発現が認められていることから、投与初期から経胸壁心エコー図検査等の心機能検査を適宜行うこと。

3)心不全の症状が認められる場合は、投与を中止すること。また、左室駆出率が50%未満でかつベースラインから20%を超えて低下している患者では、休薬又は減量すること。[「重大な副作用」の項参照]

⑺血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に膵酵素を含む検査を行うこと。腹痛等の膵炎を示唆する臨床症状や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行い、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

⑻甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に甲状腺機能の検査を行い、甲状腺機能障害を有する患者には投与開始前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中に甲状腺機能障害を示唆する症状が認められた場合は、甲状腺機能の検査を行うこと。なお、まれに甲状腺機能亢進に引き続き、甲状腺機能低下を認める症例が報告されているので、十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

⑼AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は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。[「重大な副作用」の項参照]

⑽毛髪又は皮膚の色素脱失又は変色があらわれることがあるので、本剤を投与する場合にはその内容を適切に患者に説明すること。また、皮膚の乾燥、肥厚又はひび割れ、手掌及び足底の水疱又は発疹などがあらわれることがあるので、十分に観察を行い異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること。

⑾創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。

⑿めまい、傾眠、意識消失等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3.相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。CYP3A4活性を阻害する薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。またCYP酵素を誘導する薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が低下する可能性がある。[「用法･用量」、「用法･用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等） マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン等） HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル等） グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、本剤の用量を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3A4の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 デキサメタゾン フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下する可能性があり、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3A4の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド　等	QT間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。
抗不整脈薬 キニジン プロカインアミド ジソピラミド ソタロール　等	QT間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

※4.副作用

国内臨床試験において、本剤を投与された93例全例に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少77例（82.8％）、好中球減少74例（79.6％）、白血球減少73例（78.5％）、皮膚変色68例（73.1％）、手足症候群64例（68.8％）、食欲不振62例（66.7％）、疲労59例（63.4％）、下痢59例（63.4％）、貧血55例（59.1％）、高血圧55例（59.1％）、肝機能障害55例（59.1％）等であった。（承認時までの調査の集計）

イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
製造販売後の特定使用成績調査において、本剤を投与された2145例中2049例（95.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、血小板減少1429例（66.6%）、手足症候群848例（39.5%）、白血球減少830例（38.7%）、高血圧800例（37.3%）、甲状腺機能低下症756例（35.2%）、貧血441例（20.6%）、好中球減少422例（19.7%）、口内炎417例（19.4%）、下痢396例（18.5％）、肝機能障害394例（18.4％）、食欲不振338例（15.8％）、発熱309例（14.4％）、倦怠感259例（12.1％）、悪心228例（10.6%）、リパーゼ増加227例（10.6%）等であった。（再審査終了時）

⑴重大な副作用

1）**骨髄抑制**

汎血球減少（0.1％[注1)]）、血小板減少（82.8％）、白血球減少（78.5％）、好中球減少（79.6％）、貧血（59.1％）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2）**感染症**

好中球減少の有無にかかわらず肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎等の重篤な感染症（頻度不明[注2)]）があらわれることがあり、死亡例も報告されている。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。

3）**高血圧（59.1％）**

高血圧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減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。

4）**出血**

鼻出血（23.7％）、皮下出血（16.1％）、口腔内出血（6.5％）、性器出血（2.2％）、喀血（3.2％）、結膜出血（1.1％）、腫瘍出血（1.1％）、消化管出血（7.5％）、脳出血（0.3％[注1)]）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5）**消化管穿孔**

腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし、消化管穿孔（0.2％[注1)]）又は消化管瘻（頻度不明[注2)]）があらわれることがある。また、消化管穿孔については、腫瘍の急激な壊死・縮小を伴わず発現した例も報告されている。観察を十分行い、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。

6）**QT間隔延長（6.5％）、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）（0.3％[注1)]）**

QT間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7）**心不全（3.2％）、左室駆出率低下（9.7％）**

心不全、左室駆出率低下があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8）**肺塞栓症（1.0％[注1)]）、深部静脈血栓症（0.9％[注1)]）**

肺塞栓症、深部静脈血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減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9）**血栓性微小血管症（頻度不明[注2)]）**

血栓性微小血管症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等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。

10）**一過性脳虚血発作（0.3％[注1)]）、脳梗塞（0.2％[注1)]）**

一過性脳虚血発作、脳梗塞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減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11）**播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明[注2)]）**

播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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。

12）**てんかん様発作（1.1％）、可逆性後白質脳症症候群（0.2％[注1)]）**

てんかん様発作、可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがあるので、てんかん様発作及びRPLSに一致する徴候や症状〔高血圧（伴わない例もある）、頭痛、覚醒低下、精神機能変化、及び皮質盲を含めた視力消失など〕が認められた場合は、本剤の投与を中止し、高血圧管理を含め、適切な処置を行うこと。

13）**急性膵炎（0.9％[注1)]）**

急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行うなど観察を十分に行い、膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14）**甲状腺機能障害**

甲状腺機能低下症（33.3％）、甲状腺機能亢進症（1.1％）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中に甲状腺機能の検査を行うなど十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。

15）**肝不全、肝機能障害、黄疸**

肝不全（0.1％[注1)]）、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP上昇を伴う肝機能障害（59.1％）、血中ビリルビンの増加（28.0％）、黄疸（1.0％[注1)]）があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬、又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

※※16）**急性胆嚢炎（頻度不明[注2)]）**

無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎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、休薬するなど適切な処置を行うこと。

17）**間質性肺炎（2.2％）**

間質性肺炎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。

18）**急性腎障害（1.1％）**

急性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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

19）**ネフローゼ症候群（3.2％）**

ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、本剤投与開始前に尿検査を行うことが望ましい。本剤投与中も、尿蛋白等の観察を十分に行い、ネフローゼ症候群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。

20）**横紋筋融解症（頻度不明[注2)]）、ミオパシー（0.1％[注1)]）**

横紋筋融解症、ミオパシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

21）**副腎機能不全（0.3％[注1)]）**

副腎機能不全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。

22）**腫瘍崩壊症候群（0.2％[注1)]）**

腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）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。

23）**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明[注2)]）、多形紅斑（頻度不明[注2)]）**

皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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。

注1：外国臨床試験における副作用発現頻度

注2：自発報告のため頻度不明

⑵その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	20%以上	2%以上~20%未満	2％未満	頻度不明[注)]
感染症	上気道炎（24.7％）	ウイルス感染、麦粒腫、真菌感染、耳部感染、爪囲炎、肺炎、尿路感染、毛包炎	気管支炎、蜂巣炎、歯瘻、感染性腸炎	口腔感染
血液	リンパ球数減少（57.0％）	好酸球数増加	血中エリスロポエチン増加、単球数減少	
内分泌		TSH増加、甲状腺炎	TSH減少、遊離T3減少、エストラジオール増加	
代謝	食欲不振（66.7％）、リパーゼ増加（52.7％）、低アルブミン血症（43.0％）、高アミラーゼ血症（38.7％）、低リン酸血症（23.7％）、低蛋白血症（21.5％）	低カルシウム血症、脱水、高尿酸血症、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低血糖症、高カルシウム血症、低クロール血症、高ナトリウム血症	アルカローシス、テタニー、血中トリグリセリド増加、高リン酸塩血症、低マグネシウム血症、糖尿病悪化、血中アミラーゼ減少、高コレステロール血症、高脂血症、グリコヘモグロビン増加	
精神系		不眠症	抑うつ気分	不安
神経系	味覚異常（49.5％）、頭痛（28.0％）	めまい、味覚消失、しびれ感、意識消失、振戦	ニューロパシー、回転性めまい、平衡障害、記憶障害、認知障害、傾眠、思考力低下	錯感覚、知覚過敏、嗜眠
眼		結膜炎、眼脂、流涙増加、霧視	黄斑浮腫、眼乾燥、眼瞼炎、光視症、視覚障害、深径覚の変化、白内障、涙腺刺激症状、眼の異物感、睫毛変色	眼球浮腫
耳		耳鳴	耳介腫脹	
心血管系		動悸、心嚢液貯留、心房細動、上室性不整脈	徐脈、心筋症、頻脈、ほてり、心筋梗塞	
呼吸器		発声障害、鼻炎、咳嗽、胸水、呼吸困難、鼻乾燥、しゃっくり	一酸化炭素拡散能減少、湿性咳嗽、低酸素症、努力呼気量減少、肺水腫、鼻痛、鼻浮腫	
消化器	下痢（63.4％）、口内炎（52.7％）、悪心（47.3％）、歯肉炎（28.0％）、嘔吐（25.8％）、口唇炎（22.6％）、腹痛（21.5％）	消化不良、肛門直腸障害［肛門炎、肛門潰瘍等］、便秘、腹部不快感、痔核、舌炎、腹部膨満、歯周炎、腹水、口のしびれ感、嚥下障害、胃炎、口唇乾燥、胃腸炎、逆流性食道炎	口内乾燥、おくび、口腔内浮腫、歯肉萎縮、痔瘻、変色便、胃酸過多、胃腸障害、歯痛、齲歯、唾液分泌低下	鼓腸、消化管潰瘍、食道炎
※※ 肝胆道系		脂肪肝		
皮膚	皮膚変色（73.1％）、手足症候群（68.8％）、発疹（46.2％）、顔面浮腫（35.5％）	脱毛症、そう痒症、紅斑、皮膚乾燥、皮膚炎、紫斑、皮膚剥脱、爪の異常、湿疹、毛髪色素脱失、毛髪変色、ざ瘡、爪変色、蕁麻疹、皮膚びらん	過角化、硬結、水疱、多汗症、皮膚障害、皮膚色素脱失、皮膚疼痛、皮下結節、被角血管腫、爪甲脱落症	皮膚病変、壊疽性膿皮症
筋骨格系		筋骨格痛、筋痛、関節痛、筋痙縮、筋硬直、筋力低下、骨痛	関節炎、関節腫脹、単径部痛、筋緊張	
腎臓	血中クレアチニン増加（38.7％）、蛋白尿（20.4％）	BUN増加、血尿、着色尿、排尿困難、腎機能障害	血中クレアチニン減少、水腎症、膿尿、頻尿、血中クレアチン増加	
生殖器		性器潰瘍、不規則月経	月経過多、月経遅延	
その他	疲労（63.4％）、LDH増加（44.1％）、浮腫（44.1％）、発熱（35.5％）、ALP増加（23.7％）、倦怠感（23.7％）	体重増加、CRP増加、体重減少、粘膜炎、悪寒、胸痛、CK（CPK）増加、口渇、熱感	創傷治癒遅延、粘膜乾燥、無力症、疼痛、PO_2低下、血中二酸化炭素増加、血胸、創合併症、血管拡張、胸部不快感、握力低下、異常感	過敏症

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明

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ことが多いので、注意して投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与[1,2)]

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。［妊婦における使用経験はない。動物実験（ラット及びウサギ）で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている。］

⑵授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［授乳婦における使用経験はない。動物実験（ラット）において、スニチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。］

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（使用経験が少ない）。

8.過量投与

過量投与に対する特異的な解毒剤はない。必要に応じて、嘔吐又は胃洗浄によって、未吸収の薬剤を除去すること。

9.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

10.その他の注意[3~5)]

⑴本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験が

ある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が報告されている。

⑵成長板が閉鎖していないサルを用いた反復投与毒性試験において、骨端軟骨の異形成が認められた。本所見の頻度及び程度は用量依存的であった。

⑶ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、副腎皮質のうっ血・出血（サル）及び壊死（ラット）が認められた。

⑷反復投与毒性試験（ラット及びサル）において雌雄の生殖器官への影響が認められた。

⑸6ヵ月がん原性試験（ヘミ接合体rasH2トランスジェニックマウス）において、胃粘膜上皮細胞の過形成（25 mg/kg/day以上投与群）、胃・十二指腸の癌（50 mg/kg/day投与群）が認められた。また、脾臓及び子宮の血管肉腫の発生頻度の増加が認められた（雌25 mg/kg/day以上投与群）。2年間がん原性試験（SD系ラット）において、副腎髄質の褐色細胞腫及び過形成の発生頻度の増加が認められた（雄3 mg/kg/day投与群、1年間以上投与後）。また、十二指腸のブルンネル腺癌（雌1 mg/kg/day以上投与群と雄3 mg/kg/day投与群）及び腺胃の粘液細胞の過形成（雄3 mg/kg/day投与群）が認められた。

【薬物動態】

1.血中濃度

⑴単回投与[6]

健康成人男性12例に本剤50 mgを単回経口投与した時、スニチニブは緩徐に吸収され、最高血漿中濃度（C_{max}）到達時間（t_{max}）は7.5時間（中央値）であった。スニチニブ及び活性代謝物（N-脱エチル体）のC_{max}（平均値）はそれぞれ33.4 ng/mL及び7.32 ng/mLであり、血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）はそれぞれ1396 ng･h/mL及び692 ng･h/mLであった。また、スニチニブ及びN-脱エチル体の消失半減期（平均値）はそれぞれ49.5時間及び75.3時間であった。

⑵反復投与

消化管間質腫瘍[7]

消化管間質腫瘍患者9例に本剤25 mg又は50 mgを1日1回反復経口投与したとき、投与1日目及び28日目におけるスニチニブ及びN-脱エチル体のC_{max}及びAUC_{0-24}のいずれも用量にほぼ比例して増加した。スニチニブ及びN-脱エチル体の血漿中濃度はそれぞれ投与7～14日目及び14～21日目までに定常状態に達し、28日目におけるAUC_{0-24}はそれぞれ初回投与の約4倍及び11倍であった。

表1.日本人消化管間質腫瘍患者9例に反復投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与日	投与量（mg）	スニチニブ			N-脱エチル体		
		C_{max}（ng/mL）	AUC_{0-24}（ng･h/mL）	t_{max}注）（h）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{0-24}（ng･h/mL）	t_{max}注）（h）
1日目	25（3例）	12.1± 4.9	199± 89	6（4, 8）	1.96±1.27	30.9±20.6	6（4, 8）
	50（6例）	22.8± 6.4	374± 69	7（6, 24）	4.13±0.93	70.0±14.4	9（6, 24）
28日目	25（3例）	39.5±25.0	858±600	10（6, 10）	15.2±10.2	324±223	4（2, 8）
	50（6例）	69.3±18.9	1406±364	6（1, 24）	38.8±16.0	772±358	2.5（0, 48）

注：中央値（範囲）

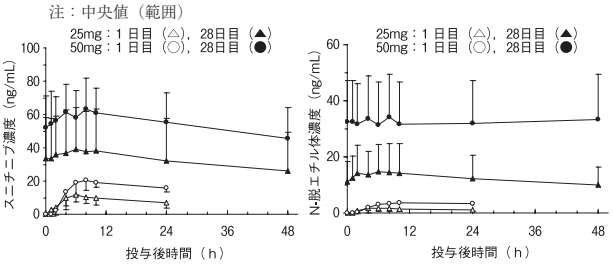


図1.日本人消化管間質腫瘍患者に本剤25 mg（3例）及び50 mg（6例）を反復投与したときの1日目及び28日目におけるスニチニブ及びN-脱エチル体の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

膵神経内分泌腫瘍[8]

膵神経内分泌腫瘍患者に本剤37.5 mgを1日1回反復経口投与したとき、投与13～16日目におけるスニチニブ及びN-脱エチル体の血漿中トラフ濃度（10例、平均値±標準偏差）はそれぞれ53.9±17.6 ng/mL及び23.7±7.0 ng/mLであった。

⑶食事の影響（外国人データ）[9]

健康成人16例に空腹時あるいは食後に本剤50 mgを単回経口投与したとき、スニチニブの薬物動態に対する食事の影響はみられなかった。

2.蛋白結合率

*In vitro*におけるスニチニブ及びN-脱エチル体（100 ng/mL～4000 ng/mL）のヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ約95％及び90％であった。

3.代謝・排泄[7,10,11]

⑴*In vitro*の試験において、本剤は主にCYP3A4によってN-脱エチル体に代謝され、N-脱エチル体も主にCYP3A4により代謝されることが示唆されている。日本人消化管間質腫瘍患者に本剤25 mg及び50 mgを反復投与したとき、N-脱エチル体のAUC_{0-24}値はスニチニブの48.5％であった。

⑵外国人健康成人男性6例に[^{14}C]-標識スニチニブ50 mgを単回経口投与したとき、投与後21日目までに投与放射能の61％が糞中、16％が尿中に排泄された。また、血漿、尿及び糞中にスニチニブ及びN-脱エチル体が主な成分として検出された。

4.薬物相互作用

⑴ケトコナゾール（外国人データ）[12]

健康成人男性26例に、本剤10 mgをケトコナゾール（錠剤及び注射剤は国内未承認）（400 mg、1日1回7日間投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、スニチニブのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ59％及び74％増加したが、N-脱エチル体はそれぞれ29％及び12％減少した。スニチニブとN-脱エチル体の両者を合わせたC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ49％及び51％増加した。

⑵リファンピシン[6]

日本人及び外国人健康成人男性25例に本剤50 mgをリファンピシン（600 mg、1日1回17日間投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、スニチニブのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ56％及び78％低下したが、N-脱エチル体はそれぞれ137％及び27％上昇した。スニチニブとN-脱エチル体の両者を合わせたC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ23％及び46％低下した。

5.特殊集団における薬物動態

⑴肝機能障害を有する被験者における薬物動態（外国人データ）[13]

本剤50 mgを軽度及び中等度（Child-Pugh分類A及びB）の肝機能障害を有する被験者（各8例）に単回投与したとき、スニチニブ及びN-脱エチル体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、健康被験者（7例）とほぼ同様であった。重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施していない。

⑵腎機能障害を有する被験者における薬物動態[14]

本剤50 mgを重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス＜30 mL/min）あるいは血液透析を要する末期腎不全被験者（外国人各8例）に単回投与したとき、重度腎機能障害被験者では、スニチニブ及びN-脱エチル体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、健康被験者（8例、クレアチニンクリアランス＞80 mL/min）とほぼ同様であった。末期腎不全被験者では、血液透析によりスニチニブ及びN-脱エチル体が除去されることはほとんどなかったが、健康被験者と比べ、スニチニブのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ38％及び47％低下、N-脱エチル体はそれぞれ30％及び31％低下した。

表2.健康被験者及び腎機能障害を有する被験者に本剤50 mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与群	スニチニブ			N-脱エチル体		
	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng･h/mL）	t_{max}注）（h）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng･h/mL）	t_{max}注）（h）
健康被験者（8例）	26.1±6.5	1917± 535	7（6, 12）	5.7±1.3	770±106	6（6, 12）
重度腎機能障害（8例）	24.6±9.7	1815±1093	8（6, 12）	4.7±1.7	629±262	6（4, 12）
末期腎不全（8例）	16.1±3.1	1012± 288	7（6, 12）	4.1±1.2	535±117	6（4, 36）

注：中央値（範囲）

6.QT間隔に対する影響（外国人データ）[15]

進行固形癌患者24例の評価可能例を対象にQT間隔延長の検討を行った。薬物血漿中濃度が治療域の場合、QTcF平均値のベースラインからの最大変化は、9.6 msec（90％信頼区間の上限15.1 msec）であった。薬物血漿中濃度が治療域の約2倍の場合、QTcF平均値のベースラインからの最大変化は、15.4 msec（90％信頼区間の上限22.4 msec）であった。陽性対照として使用したモキシフロキサシン（400 mg）のQTcF平均値のベースラインからの最大変化は5.6 msecであった。グレード2（CTCAE version 3.0）を超えるQTc間隔の延長は認められず、不整脈が認められた患者はなかった。

【臨床成績】

1.国内臨床試験

消化管間質腫瘍[7)]

承認申請時までの国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において、メシル酸イマチニブの治療歴を有する消化管間質腫瘍患者（30例）を対象として、本剤50 mg/日を4週間連日投与2週間休薬スケジュール（4/2スケジュール）で投与した結果、4例（13.3%）が部分奏効、8例（26.7%）が4コース（22週）以上持続する病状安定化であり、これを合わせたクリニカルベネフィット率は40.0%であった。

投与量	50 mg（30例）
奏効率[注1)] （95%信頼区間） クリニカルベネフィット率[注2)] （95%信頼区間）	13.3%（4例） （3.8-30.7） 40.0%（12例） （22.7-59.4）
完全奏効（CR） 部分奏効（PR） 病状安定化（SD）≧4コース（22週）	0% 13.3%（4例） 26.7%（8例）

注1：RECISTによるCR＋PRの症例の占める割合
注2：RECISTによるCR＋PR＋4コース（22週）以上持続するSDの症例の占める割合

腎細胞癌[16)]

第Ⅱ相試験において、腎細胞癌患者（未治療患者群25例、既治療患者群26例）を対象として、本剤50 mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、未治療患者群の奏効例は12例（48.0%）、既治療患者群の奏効例は12例（46.2%）であった。組織分類では淡明細胞癌が96.1%（49/51）であった。

	未治療患者群 （25例）	既治療患者群 （26例）
奏効率[注)] （95%信頼区間）	48.0%（12例） （27.8-68.7）	46.2%（12例） （26.6-66.6）
完全奏効（CR） 部分奏効（PR）	4.0%（1例） 44.0%（11例）	0% 46.2%（12例）

注：RECISTによるCR＋PRの症例の占める割合

膵神経内分泌腫瘍[8)]

承認申請時までの国内第Ⅱ相試験において、根治切除不能な進行再発・転移高分化型膵神経内分泌腫瘍（12例）を対象として、本剤37.5 mg/日を連日投与した結果、5例（41.7%）が部分奏効、4例（33.3%）が24週以上持続する病状安定化であり、これを合わせたクリニカルベネフィット率は75.0%であった。

投与量	37.5 mg（12例）
奏効率[注1)] （95%信頼区間） クリニカルベネフィット率[注2)] （95%信頼区間）	41.7%（5例） （15.2-72.3） 75.0%（9例） （42.8-94.5）
完全奏効（CR） 部分奏効（PR） 病状安定化（SD）≧24週	0% 41.7%（5例） 33.3%（4例）

注1：RECISTによるCR＋PRの症例の占める割合
注2：RECISTによるCR＋PR＋24週以上持続するSDの症例の占める割合

2.外国臨床試験

消化管間質腫瘍[17,18)]

(1)メシル酸イマチニブの治療に抵抗性又は不忍容の消化管間質腫瘍患者における第Ⅰ/Ⅱ相試験

本剤50 mg/日を4/2スケジュールで投与された55例中5例（9.1%）が部分奏効、28例（50.9%）が22週以上持続する病状安定化であり、クリニカルベネフィット率は60.0%であった。

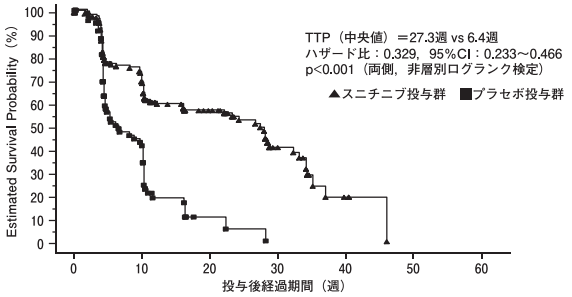
無増悪期間中央値は34週（95%信頼区間：22.0-46.0）であった。

(2)メシル酸イマチニブの治療に抵抗性又は不忍容の消化管間質腫瘍患者における第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ比較試験

本剤50 mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、第Ⅲ相試験（スニチニブ群207例、プラセボ群105例）における無増悪期間中央値はスニチニブ群で27.3週、プラセボ群で6.4週であった。奏効率は、それぞれ6.8%（14/207）（95%信頼区間：3.7-11.1）、0%（0/105）であった。（2005年1月時点の中間解析結果）

	スニチニブ群 （207例）	プラセボ群 （105例）	p-値[注)]	ハザード比
無増悪期間中央値（週） （95%信頼区間）	27.3 （16.0-32.1）	6.4 （4.4-10.0）	＜0.001	0.329 （0.233-0.466）

注：ログランク検定



リスク集合（at risk数）

スニチニブ投与	178	95	50	18	3	0
プラセボ投与	93	28	2	0	0	0

図1　独立効果判定機関の評価に基づく無増悪期間（TTP）のKaplan-Meier曲線

腎細胞癌[19～21)]

(1)腎細胞癌患者（既治療患者群）における第Ⅱ相試験（2試験）

第Ⅱ相試験において、腎細胞癌患者（106例[注)]、63例）を対象として、本剤50 mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、奏効率はそれぞれ、25.5%（27/106）、36.5%（23/63）であり、無増悪期間中央値はそれぞれ、34.0週（95%信頼区間：24.1-36.0）、37.7週（95%信頼区間：24.0-46.4）であった。組織分類では淡明細胞癌がそれぞれ91.5%（97/106）、87.3%（55/63）であった。

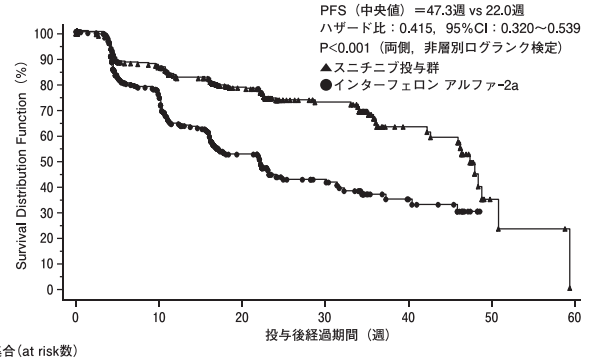
注：2005年1月時点の中間解析結果

(2)腎細胞癌患者（未治療患者群）を対象にインターフェロン アルファ-2aを対照薬とした第Ⅲ相無作為化比較試験

第Ⅲ相試験において、本剤（50 mg/日、4/2スケジュール）又はインターフェロン アルファ-2a（6週間を1サイクルとして週3回間歇皮下投与、1週目3 MU、2週目6 MU、3週目以降9 MU）を投与した結果、腎細胞癌患者における無増悪生存期間中央値はスニチニブ群で47.3週（95%信頼区間：42.6-50.7）、インターフェロン アルファ-2a群で22.0週（95%信頼区間：16.4-24.0）であった。奏効率はそれぞれ27.5%（103/375）及び5.3%（20/375）であった。組織分類では淡明細胞癌がそれぞれ89.1%（334/375）及び90.4%（339/375）であった。（2005年11月時点の中間解析結果）

	スニチニブ群 （375例）	インターフェロン アルファ-2a群 （375例）	p-値[注)]	ハザード比
無増悪生存期間中央値（週） （95%信頼区間）	47.3 （42.6-50.7）	22.0 （16.4-24.0）	＜0.001	0.415 （0.320-0.539）

注：ログランク検定



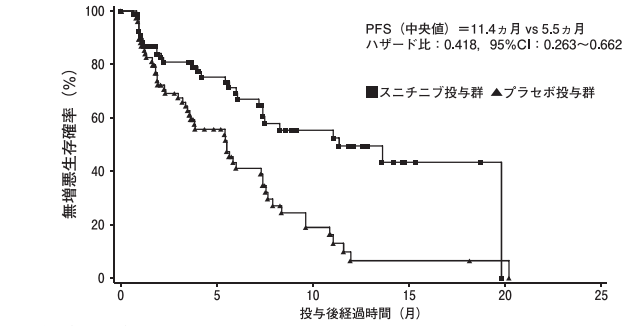
リスク集合（at risk数）

スニチニブ投与	375	274	173	84	31	3	0
IFN-α投与	375	207	84	38	16	0	0

図2　独立効果判定機関の評価に基づく無増悪生存期間（PFS）のKaplan-Meier曲線

膵神経内分泌腫瘍[22)]

根治切除不能な進行再発・転移高分化型膵神経内分泌腫瘍患者における第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ比較試験において、本剤37.5 mg/日を連日投与した。本試験（スニチニブ群86例、プラセボ群85例）は、事前に計画された中間解析に必要なイベント数に到達する前に早期中止され、試験中止時における無増悪生存期間中央値はスニチニブ群で11.4ヵ月（95%信頼区間：7.4-19.8）、プラセボ群で5.5ヵ月（95%信頼区間：3.6-7.4）、ハザード比は0.418（95%信頼区間：0.263-0.662）であった。



リスク集合（at risk数）

スニチニブ投与	86	39	19	4	0	0
プラセボ投与	85	28	7	2	1	0

図３　治験責任（分担）医師の評価に基づく無増悪生存期間（PFS）のKaplan-Meier曲線

【薬効薬理】[23)]

1.抗腫瘍効果

ヒト腫瘍異種移植、マウス同系白血病、トランスジェニックマウス、及び化学発癌の各げっ歯類腫瘍モデルにおいて腫瘍増殖阻害、腫瘍の退縮の効果を示した。

2.血管新生阻害効果

*In vitro*において、VEGFによる血管内皮細胞の増殖及び内皮細胞による血管発芽を阻害した。また、ヒト腫瘍異種移植ヌードマウス及びヒト新生児包皮を移植したSCIDマウスにおいて、移植部位における血管新生を阻害した。

3.作用機序

*In vitro*の試験において、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR-*α*及びPDGFR-*β*）、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR-1、VEGFR-2及びVEGFR-3）、幹細胞因子受容体（KIT）、fms様チロシンキナーゼ3（FLT3）、コロニー刺激因子-1受容体（CSF-1R）及びグリア細胞由来神経栄養因子受容体（RET）の受容体チロシンキナーゼ活性を阻害した。また、*in vivo*の腫瘍においてもPDGFR-*β*、VEGFR-2、KIT及びFLT3のリン酸化を阻害した。

4.代謝物の薬理作用

*In vitro*の試験において、無細胞系又は細胞系におけるVEGFR-2、PDGFR-*β*及びKITのリン酸化に対する本剤及び主要代謝物（N-脱エチル体）のKi値又はIC_{50}値はそれぞれ３～13 nmol/L及び２～20 nmol/L、VEGFR-2、PDGFR-*α*又はPDGFR-*β*を発現した細胞の増殖に対するIC_{50}値はそれぞれ４～69 nmol/L及び20～100 nmol/Lであった。

【有効成分に関する理化学的知見】

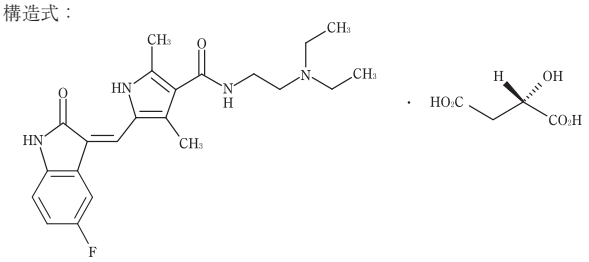
一般名：スニチニブリンゴ酸塩（Sunitinib Malate）

化学名：*N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[(*Z*)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide mono[(2*S*)-2-hydroxysuccinate]

分子式：$C_{22}H_{27}FN_4O_2 \cdot C_4H_6O_5$

分子量：532.56

構造式：



性　状：スニチニブリンゴ酸塩は黄色～だいだい色の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、*N*,*N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

分配係数(log D)：2.7(pH7.4、1-オクタノール／水)

【包　　装】

スーテントカプセル12.5 mg：14カプセル×４シート（PTP）

【主要文献】

1)社内資料：胚・胎児発生に関する試験 [L20080218001]
2)社内資料：排泄の検討(ラット) [L20080218002]
3)社内資料：反復投与毒性試験 [L20080218003]
4)社内資料：６ヵ月がん原性試験(マウス) [L20100521002]
5)社内資料：２年間がん原性試験(ラット) [L20110614040]
6)社内資料：健康成人における薬物動態(単回投与) [L20080218004]
7)社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(消化管間質腫瘍) [L20080218005]
8)社内資料：国内第Ⅱ相試験(膵神経内分泌腫瘍) [L20120217025]
9)社内資料：健康成人における薬物動態(食事の影響) [L20080218006]
10)社内資料：代謝物の検討 [L20080218007]
11)社内資料：健康成人における薬物動態 [L20080218009]
12)社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用 [L20080218010]
13)社内資料：肝機能障害者における薬物動態 [L20080218011]
14)Khosravan, R. et al.：J Clin Pharmacol 50(4)：472, 2010 [L20090930096]
15)社内資料：固形がん患者におけるQT間隔に対する影響 [L20080218013]
16)社内資料：国内第Ⅱ相試験(腎細胞癌) [L20080218014]
17)社内資料：外国第Ⅰ/Ⅱ相試験(消化管間質腫瘍) [L20080218015]
18)社内資料：外国第Ⅲ相試験(消化管間質腫瘍) [L20080218016]
19)社内資料：外国第Ⅱ相試験(腎細胞癌) [L20080218017]
20)社内資料：外国第Ⅱ相試験(腎細胞癌) [L20080218018]
21)社内資料：外国第Ⅲ相試験(腎細胞癌) [L20080218019]
22)Raymond, E. et al.：New Engl J Med 364(6)：501, 2011 [L20110221093]
23)社内資料：薬効薬理試験 [L20080218020]

【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ください。

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

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標
016
PAA113733

＊＊2019年８月改訂（第５版）
＊2018年12月改訂

日本標準商品分類番号
８７４２９１

規制区分：生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品[注2)]
貯　　法：遮光、２～８℃保存
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1[注1)]ヒト化モノクローナル抗体

テセントリク®点滴静注1200mg

TECENTRIQ®

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）注

承認番号	23000AMX00014
薬価収載	2018年４月
販売開始	**2018年４月**
＊＊効能追加	2019年８月
国際誕生	2016年５月

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

【警告】

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族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（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。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）。

【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】

販売名		テセントリク点滴静注1200mg
成分・含有量（1バイアル中）	内容量	20.0mL
	有効成分	アテゾリズマブ（遺伝子組換え）[注3)] 1200mg
	添加物	L-ヒスチジン62.0mg、氷酢酸16.5mg、精製白糖821.6mg、ポリソルベート20 8.0mg
剤形		注射剤（バイアル）
性状		澄明～乳白光を呈する無色～帯褐黄色の液
pH		5.5～6.1
浸透圧比		0.45～0.80

注3）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・効果】

○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○進展型小細胞肺癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

＊＊切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

＊1. 化学療法未治療の扁平上皮癌の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。

＊2. 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。

3. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【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。

＊＊進展型小細胞肺癌

臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、【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。

＊＊＊【用法・用量】

化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合

カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として１回1200mgを60分かけて３週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、２回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合

通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として１回1200mgを60分かけて３週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、２回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

進展型小細胞肺癌患者の場合

カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として１回1200mgを60分かけて３週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、２回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

＊1. 化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において、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. 進展型小細胞肺癌において、カルボプラチン及びエトポシドとの併用に際しては【臨床成績】の項の内容、特に、併用する抗悪性腫瘍剤の用法・用量を十分に理解した上で投与すること。

3. 投与時には本剤20mLを注射筒で抜き取り、日局生理食塩液約250mLに添加し、点滴静注する。

＊＊＊4. 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	程度	処置
間質性肺疾患等の呼吸器障害	Grade 2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は、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性の場合	本剤を中止する。

注1）PD-L1：Programmed Death-Ligand 1
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

副作用	程度	処置
肝機能障害	Grade 2(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倍の増加)が5日を超えて継続する場合	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は、本剤を中止する。
	Grade 3以上(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)の場合	本剤を中止する。
大腸炎/下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、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は、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。
膵炎	・Grade 3以上のアミラーゼ又はリパーゼ高値 ・Grade 2又は3の膵炎	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は、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性の膵炎	本剤を中止する。
内分泌障害	Grade 3以上の高血糖	血糖値が安定するまで、本剤を休薬する。
	・症候性の甲状腺機能低下症 ・症候性の甲状腺機能亢進症、又は甲状腺刺激ホルモン値0.1mU/L未満の無症候性の甲状腺機能亢進症	左記の状態が回復するまで、本剤を休薬する。
	Grade 2以上の副腎機能不全	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は、本剤を中止する。
	・Grade 2又は3の下垂体炎 ・Grade 2又は3の下垂体機能低下症	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は、本剤を中止する。
	・Grade 4又は再発性の下垂体炎 ・Grade 4又は再発性の下垂体機能低下症	本剤を中止する。
脳炎、髄膜炎	全Grade	本剤を中止する。
神経障害	Grade 2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は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
	全Gradeのギラン・バレー症候群	本剤を中止する。
重症筋無力症	全Grade	本剤を中止する。
皮膚障害	Grade 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は、本剤を中止する。
	Grade 4の場合	本剤を中止する。
腎炎	Grade 2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は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
筋炎	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は、本剤を中止する。
	Grade 3の再発又はGrade 4の場合	本剤を中止する。
心筋炎	Grade 2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は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
眼障害	Grade 2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は、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
Infusion reaction	Grade 1の場合	投与速度を50%に減速する。なお、軽快した後30分間経過観察し、再発しない場合には投与速度を元に戻すことができる。
	Grade 2の場合	投与を中断し、軽快後に投与速度を50%に減速し再開する。
	Grade 3以上の場合	本剤を直ちに中止する。

GradeはNCI-CTCAE(National Cancer Institute-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(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

⑴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。患者の状態を十分に観察し、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た場合には、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、本剤投与終了後も患者の状態を十分に観察すること(「重大な副作用」の項参照)。

⑵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(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。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(「重大な副作用」の項参照)。

⑶AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTP、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、本剤の投与開始前及び投与期間中は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(「重大な副作用」の項参照)。

＊＊⑷甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)等を行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること(「重大な副作用」の項参照)。

＊＊⑸アナフィラキシーを含む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(「重大な副作用」の項参照)。

＊⑹化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者において、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ(遺伝子組換え)を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、投与中は定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。

＊＊＊**3. 副作用**

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

プラチナ製剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(OAK試験)で本剤が投与された609例(日本人56例を含む)において、390例(64.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、疲労87例(14.3%)、悪心53例(8.7%)、食欲減退52例(8.5%)、無力症51例(8.4%)、発熱50例(8.2%)、下痢47例(7.7%)、発疹42例(6.9%)、そう痒症38例(6.2%)等であった。(承認時)

化学療法歴のない扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(IMpower150試験)で本剤と抗悪性腫瘍剤(カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ(遺伝子組換え))が投与されたB群393例(日本人36例を含む)において286例(72.8%)に副作用が認められた。主な副作用は下痢65例(16.5%)、疲労64例(16.3%)、悪心53例(13.5%)、発疹50例(12.7%)、関節痛41例(10.4%)、食欲減退41例(10.4%)、甲状腺機能低下症39例(9.9%)、無力症38例(9.7%)等であった。また、B群の日本人36例において4例(11.1%)に発熱性好中球減少症が認められた。(承認時)

＜進展型小細胞肺癌＞

化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験(IMpower133試験)で本剤が投与された198例(日本人20例を含む)において、128例(64.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、疲労24例(12.1%)、好中球減少23例(11.6%)、食欲減退22例(11.1%)、血小板減少19例(9.6%)、悪心18例(9.1%)、甲状腺機能低下症18例(9.1%)、貧血17例(8.6%)、下痢12例(6.1%)、便秘12例(6.1%)、発疹12例(6.1%)等であった。(承認時)

⑴重大な副作用

1) 間質性肺疾患：間質性肺疾患(1.9%)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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害、肝炎：AST(GOT)増加(3.7%)、ALT(GPT)増加(3.9%)、Al-P増加(1.6%)、γ-GTP増加(0.5%)、ビリルビン増加(0.5%)等を伴う肝機能障害、肝炎(0.5%)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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

3) 大腸炎、重度の下痢：大腸炎(1.3%)、重度の下痢(1.4%)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、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

4) 膵炎：膵炎(0.2%)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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

5) 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、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。

6) 甲状腺機能障害：甲状腺機能低下症(6.0%)、甲状腺機能亢進症(2.6%)、甲状腺炎(0.7%)等の甲状腺機能障害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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

7) 副腎機能障害：副腎機能不全(0.2%)等の副腎機能障害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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

8) 下垂体機能障害：下垂体炎(0.3%)等の下垂体機能障害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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

9) 脳炎、髄膜炎：脳炎(0.2%)、髄膜炎(0.3%)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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

10) 神経障害：末梢性ニューロパチー(2.8%)、ギラン・バレー症候群(0.3%)等の神経障害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本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

11) 重症筋無力症：重症筋無力症(頻度不明[注4])があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、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を投与する等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

12) 重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明[注4])、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明[注4])、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、患者の状態を十分に観察し、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。

13) **腎機能障害**：急性腎障害(0.5%)、腎不全(0.3%)、尿細管間質性腎炎(0.3%)等の腎機能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を中止する等の適切な処置を行うこと。

14) **筋炎、横紋筋融解症**：筋炎(0.1%)、横紋筋融解症(0.2%)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。

15) **心筋炎**：心筋炎(頻度不明[注4])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。

16) **Infusion reaction**：アナフィラキシーを含むInfusion reaction(1.9%)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本剤の投与を中止する等の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本剤の投与を直ちに中止し、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。

17) **発熱性好中球減少症**：本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ(遺伝子組換え)との併用において、発熱性好中球減少症(2.8%)[注5]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適切な処置を行うこと。

⑵その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満
精神神経系		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、錯感覚、不眠症	意識レベルの低下、感覚鈍麻、失神
眼			霧視、眼乾燥、結膜炎
消化器	悪心、下痢、食欲減退、便秘	嘔吐、口内炎、腹痛、口内乾燥	嚥下障害、リパーゼ増加、アミラーゼ増加
循環器			高血圧、潮紅、低血圧
呼吸器		咳嗽、呼吸困難、気道感染、鼻出血	肺炎、鼻炎、胸水、口腔咽頭痛、発声障害、喀血、低酸素症、鼻閉
皮膚	発疹、そう痒症	皮膚乾燥、脱毛症、斑状丘疹状皮疹、紅斑	ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、乾癬、紅斑性皮疹、寝汗
筋骨格系	関節痛	筋骨格痛、筋肉痛	筋痙縮
泌尿器			高クレアチニン血症、蛋白尿、尿路感染
血液	貧血、血小板減少	好中球減少、白血球減少、リンパ球減少	
代謝		低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症	高血糖、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低リン酸血症、高カリウム血症、低カルシウム血症
その他	疲労、無力症、発熱	体重減少、倦怠感、浮腫、インフルエンザ様疾患、悪寒、粘膜の炎症	過敏症、腫脹、疼痛、胸痛、血中乳酸脱水素酵素増加

注4)各事象の発現頻度は、OAK試験、IMpower150試験及びIMpower133試験から集計し、これらの試験以外で報告された副作用については頻度不明とした。

注5)発現頻度は、IMpower150試験から集計した。

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ことが多いので、患者の状態を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

⑴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。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。また、ヒトIgG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。]

⑵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性については不明であるが、ヒトIgG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

⑴調製時：

1)調製時には、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

2)調製時は静かに転倒混和すること。

3)用時調製し、調製後は速やかに使用すること。

⑵投与時：

1)0.2又は0.22μmのインラインフィルターを使用すること。

2)点滴静注のみとし、静脈内大量投与、急速静注はしないこと。

3)他剤との混注をしないこと。

8. その他の注意

⑴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。

⑵カニクイザルに本剤50mg/kgを週1回、26週間反復投与した毒性試験において、雌動物に月経周期異常が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

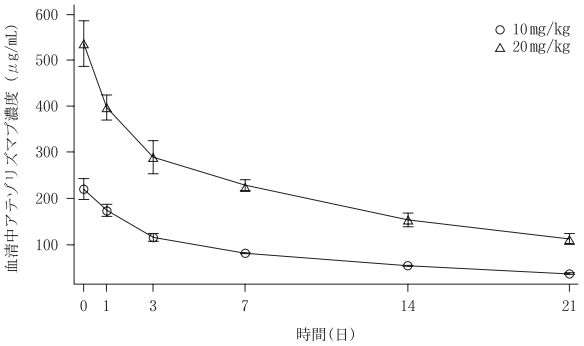
1. 血中濃度

⑴単回投与（日本人における成績）[1)]

日本人の進行固形癌患者３例ずつに本剤10又は20mg/kg[注6)]を90分（±15分）間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。両用量群の全身クリアランスは同程度の値を示し、分布容積はほぼ血漿容量に相当した。

注6）承認された用法・用量：1200mgを３週間間隔で60分かけて点滴静注

単回投与時の血清中濃度推移（各用量N=３、平均値±標準偏差）



単回投与時の薬物動態パラメータ（各用量N=３、平均値±標準偏差）

投与量 (mg/kg)	C_{max}* (μg/mL)	AUC_{inf} (μg・day/mL)	V_{ss} (L)	CL (L/day)	$t_{1/2}$ (day)
10	220±21.9	2290±101	3.72±1.14	0.236±0.0572	11.7±0.969
20	536±49.4	6630±668	3.82±0.718	0.213±0.0609	13.0±1.32

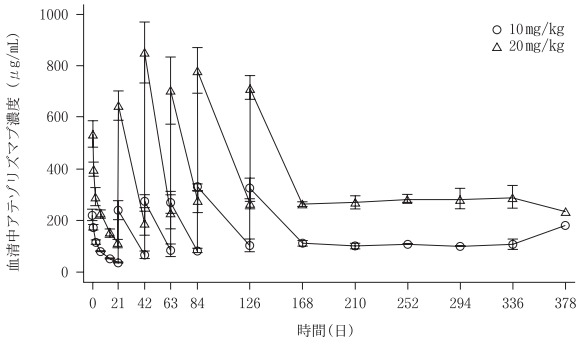
*C_{max}：初回投与時（Cycle1 Day1）の投与後30分の採血

⑵反復投与（日本人における成績）[1)]

日本人の進行固形癌患者３例ずつに本剤10又は20mg/kg[注6)]を３週間間隔で90分（±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、２回目以降30分（±10分）に短縮可能）間点滴静注したときの血清中アテゾリズマブ濃度推移は以下のとおりであった。蓄積係数の平均値は1.25～3.06であった。

注6）承認された用法・用量：1200mgを３週間間隔で60分かけて点滴静注

反復投与時の血清中濃度推移
（各用量N=１～３、平均値±標準偏差）



⑶反復投与（日本人における成績）[2)]

非小細胞肺癌患者613例（日本人患者56例）を対象に本剤1200mgを３週間間隔で60分（±15分、初回投与における忍容性が確認された場合、２回目以降30分（±10分）に短縮可能）間点滴静注したときの日本人における血清中アテゾリズマブ濃度は以下のとおりであった。

反復投与時の日本人における血清中アテゾリズマブ濃度（平均値±標準偏差（例数））

サイクル	採血時点	血清中濃度（μg/mL）
Cycle1 Day1	投与30分後	452±107（N=56）
Cycle2 Day1	投与前	98.2±32.4（N=46）
Cycle3 Day1	投与前	162±40.8（N=40）
Cycle4 Day1	投与前	188±55.6（N=35）
Cycle8 Day1	投与前	224±99.1（N=18）

＊＊＊【臨床成績】

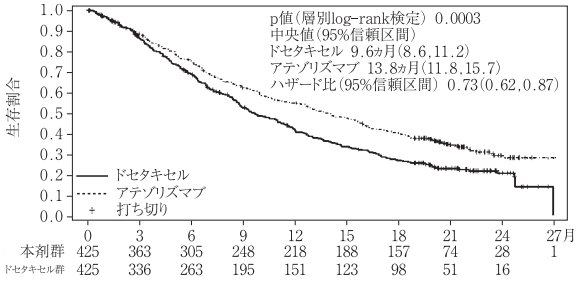
＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

1. 国際共同第Ⅲ相臨床試験（OAK試験）[3)]

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注7)]のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1225例（本剤群613例、ドセタキセル群612例）を対象に、本剤とドセタキセルとの有効性及び安全性を比較する第Ⅲ相試験を実施した。本剤1200mg又はドセタキセル75mg/m²を３週間間隔で点滴静注した。最初にランダム化された850例（日本人64例を含む）の全患者集団において、本剤群でドセタキセル群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比[95％信頼区間]：0.73[0.62,0.87]、P=0.0003[層別log-rank検定]）、中央値[95％信頼区間]は本剤群で13.8[11.8,15.7]カ月、ドセタキセル群で9.6[8.6,11.2]カ月であった。

注7）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

OAK試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（全患者集団）



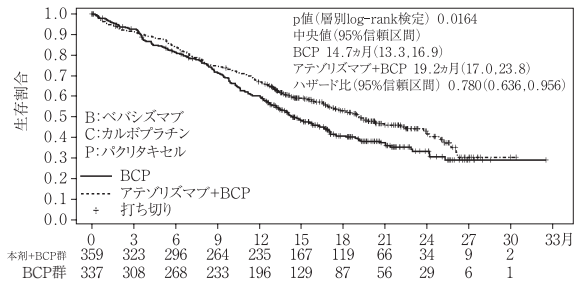
2. 国際共同第Ⅲ相臨床試験（IMpower150試験）[4)]

化学療法歴のない[注8)]、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1202例（日本人93例を含む）を対象に、本剤1200mgと他の抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン＋パクリタキセル[A群、402例]、又はカルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）[B群、400例]）の併用投与の有効性及び安全性を、併用化学療法（カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブ（遺伝子組換え）[C群、400例]）と比較する第Ⅲ相試験を実施した[注9)]。2018年１月22日の中間解析の結果、*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者を除く1045例（日本人67例を含む）のITT-WT集団において、本剤併用群（B群359例）で対照群（C群337例）と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比[95%信頼区間]0.780[0.636,0.956]、P=0.0164[層別log-rank検定]、有意水準両側0.0184）、中央値[95%信頼区間]は本剤併用群B群で19.2[17.0,23.8]カ月、対照群C群で14.7[13.3,16.9]カ月であった。なお、本剤併用群（A群349例）は対照群C群と比較して全生存期間において有意な延長は認められなかった。また、日本人患者におけるITT-WT集団の全生存期間の中央値[95%信頼区間]は、本剤併用群（B群32例）で19.8[14.1,24.2]カ月、対照群（C群14例）で推定不能[13.2,推定不能]であった（ハザード比[95%信頼区間]1.311[0.498,3.446]）。

注8）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者が組み入れられた。

注9）本剤1200mg、カルボプラチンAUC 6、パクリタキセル200mg/m²、ベバシズマブ（遺伝子組換え）15mg/kgを３週間間隔で４又は６サイクル投与後、本剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を３週間間隔で投与した。

IMpower150試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT-WT集団）



＜進展型小細胞肺癌＞

3. 国際共同第Ⅰ/Ⅲ相臨床試験（IMpower133試験）[5)]

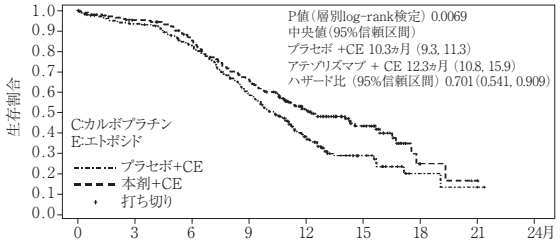
化学療法歴のない進展型小細胞肺癌患者[注10)]403例（日本人42例を含む）を対象に、本剤1200mgとカルボプラチン+エトポシドの併用療法（本剤群、201例）の３週間間隔投与の有効性及び安全性をプラセボとカルボプラチン+エトポシドの併用療法（プラセボ群、

202例）と比較する第Ⅰ/Ⅲ相ランダム化試験を実施した[注11]。中間解析の結果、全患者集団において、本剤群でプラセボ群と比較して主要評価項目である全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95％信頼区間］：0.701［0.541, 0.909］、P=0.0069［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0193）、中央値［95％信頼区間］は本剤群で12.3［10.8, 15.9］カ月、プラセボ群で10.3［9.3, 11.3］カ月であった。

注10）進展型の基準はVeterans Administration Lung Study Group（VALG）staging system for SCLCに基づいて判断された。また、限局型小細胞肺癌に対する根治的化学放射線療法（CRT）を施行し、かつ直近の化学療法、放射線療法又はCRTから6カ月以上経過した後に進展型小細胞肺癌と診断された患者も組み入れられた。

注11）本剤1200mg（又はプラセボ）及びカルボプラチンAUC 5を各サイクルの1日目に、エトポシド100mg/m²を各サイクルの1、2、3日目に3週間間隔で4サイクル投与後、本剤1200mg（又はプラセボ）を3週間間隔で投与した。

IMpower133試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（全患者集団）



本剤+CE群	201	182	159	121	74	33	5	1
プラセボ+CE群	202	186	160	114	59	21	3	2

【薬効薬理】[6,7]

アテゾリズマブは、ヒトPD-L1に対するヒト化モノクローナル抗体であり、PD-L1とその受容体であるPD-1との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的なT細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
（Atezolizumab（Genetical Recombination））（JAN）

構造式：アミノ酸214個のL鎖2本とアミノ酸448個のH鎖2本からなるタンパク質

分子式：H鎖（$C_{2191}H_{3362}N_{580}O_{665}S_{15}$）
L鎖（$C_{1032}H_{1593}N_{273}O_{334}S_{6}$）

分子量：144,610.56

＊【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＜化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

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。

【包　　装】

テセントリク点滴静注1200mg：20mL×1バイアル

【主要文献】

1）Mizugaki H et al.：Invest New Drugs, 34：596, 2016
2）社内資料：薬物動態解析報告書（OAK試験）
3）Rittmeyer A et al.：Lancet, 389：255, 2017（OAK試験）
＊ 4）Socinski MA et al.：N Engl J Med, 378：2288, 2018（IMpower150試験）
＊＊ 5）Horn L et al.：N Engl J Med, 379：2220, 2018（IMpower133試験）
6）社内資料：*In vitro*結合性及び結合阻害活性の評価
7）社内資料：マウス腫瘍移植モデルにおける抗腫瘍効果の検討

【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ください。

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax ：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

製造販売元
中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

84014288

**2019年7月改訂（第26版）
*2019年7月改訂

日本標準商品分類番号 874291

— 抗悪性腫瘍剤 —

ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注]

オプジーボ®点滴静注20mg
オプジーボ®点滴静注100mg
オプジーボ®点滴静注240mg

《OPDIVO®》

ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤

	オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注240mg
承認番号	22600AMX00768	22600AMX00769	23000AMX00812
薬価収載	2014年9月		2018年11月
販売開始	2014年9月		**2018年11月**
効能追加	2018年8月		−
用量変更	2018年8月		−
国際誕生	2014年7月		

貯　　法：遮光、2～8℃保存
****使用期限**：外箱に表示（3年）

注）注意−医師等の処方箋により使用すること

〔警　　告〕

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族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、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）

〔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〕

販売名		オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注240mg
有効成分		ニボルマブ（遺伝子組換え）[注1]		
含量／容量[注2]（1バイアル中）		20mg/2mL	100mg/10mL	240mg/24mL
添加物	D-マンニトール	60mg	300mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	141mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	70.1mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.189mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	4.8mg
	pH調節剤	適量	適量	適量
	2成分			
剤形		注射剤（バイアル）		
pH		5.5～6.5		
浸透圧比		約1.2（生理食塩液対比）		
性状		無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。		

注1）：本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）：本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、246mg/24.6mLである。

〔効能・効果〕

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
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌
がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、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。
(2) 化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、IMDC[注]リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。
(3) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない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。
(4) がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
(5) がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
(6) 非小細胞肺癌、腎細胞癌、頭頸部癌及び胃癌の場合、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。
(7) 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合、「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。

注）：International Metastatic RCC Database Consortium

〔用法・用量〕

1．悪性黒色腫

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

2．根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

3．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔で点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。
(2) 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0.22μm）を使用すること。
(3) 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及び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単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
(4) 非小細胞肺癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌及び悪性胸膜中皮腫の場合、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。
(5) 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。

〔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〔自己免疫疾患が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）〕
(3) 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕
(4) 結核の感染又は既往を有する患者〔結核を発症するおそれがある。（「重大な副作用」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。（「重大な副作用」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、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査を実施すること。（「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）
(3) 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎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内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。異常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）
(4) アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、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、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）

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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。

4．副作用[1)]

〈単独投与〉

〈悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02及び08試験：59例）、国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験：日本人18例を含む452例）、〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05及び06試験：111例）、〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験：日本人37例を含む406例）、〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験：17例）、〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験：日本人18例を含む236例）、〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験：日本人152例を含む330例）及び〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験：34例）の安全性評価対象の計1,645例中、1,160例（70.5%）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（5%以上）は疲労361例（21.9%）、そう痒症237例（14.4%）、下痢215例（13.1%）、発疹195例（11.9%）、悪心178例（10.8%）、食欲減退121例（7.4%）、甲状腺機能低下症117例（7.1%）、関節痛102例（6.2%）及び無力症88例（5.3%）であった。（〈悪性黒色腫における術後補助療法〉・〈がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉・〈固定用量〉一変承認時）

〈イピリムマブ（遺伝子組換え）併用投与〉

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉に対する国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験：30例）、海外第Ⅲ相試験（CA209067試験：313例）及び〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉に対する国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA 209214試験：日本人38例を含む547例）の安全性評価対象の計890例中、839例（94.3%）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（15%以上）は疲労325例（36.5%）、下痢303例（34.0%）、そう痒症276例（31.0%）、発疹227例（25.5%）、悪心201例（22.6%）、発熱151例（17.0%）、高リパーゼ血症146例（16.4%）、甲状腺機能低下症144例（16.2%）及び食欲減退143例（16.1%）であった。（〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉用法追加時）

なお、「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

(1) **重大な副作用**

1)**間質性肺疾患**

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.0%、6.9%）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）

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※、0.1%）、心筋炎（頻度不明※、0.1%）、筋炎（0.1%、0.6%）、横紋筋融解症（頻度不明※、0.1%）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リーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

＊3)**大腸炎、小腸炎、重度の下痢**

大腸炎（1.3%、7.0%）、小腸炎（頻度不明※、頻度不明※）、重度の下痢（1.0%、6.0%）があらわれることがあり、腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。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。

4)**1型糖尿病**

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.4%、0.6%）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。

5)**重篤な血液障害**

免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明※、頻度不明※）、溶血性貧血（頻度不明※、0.1%）、無顆粒球症（頻度不明※、頻度不明※）等の重篤な血液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。

6)**肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎**

肝不全（頻度不明※、頻度不明※）、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.7%、4.7%）、肝炎（0.3%、2.4%）、硬化性胆管炎（頻度不明※、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。

7)**甲状腺機能障害**

甲状腺機能低下症（7.1%、16.2%）、甲状腺機能亢進症（3.1%、10.7%）、甲状腺炎（1.2%、3.7%）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、適切な処置を行うこと。

8)**下垂体機能障害**

下垂体炎（0.7%、5.8%）、下垂体機能低下症（0.2%、0.8%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%、0.1%）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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

9)**神経障害**

末梢性ニューロパチー（1.2%、3.1%）、多発ニューロパチー（0.1%、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（頻度不明※、頻度不明※）、ギラン・バレー症候群（頻度不明※、0.1%）、脱髄（頻度不明※、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。

10)**腎障害**

腎不全（0.5%、1.8%）、尿細管間質性腎炎（0.1%、0.2%）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。

11)**副腎障害**

副腎機能不全（0.9%、4.9%）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。

12)**脳炎**

脳炎（頻度不明※、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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

13)**重度の皮膚障害**

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明※、頻度不明※）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明※、0.1%）、類天疱瘡（頻度不明※、0.1%）、多形紅斑（0.2%、0.2%）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。

14)**静脈血栓塞栓症**

深部静脈血栓症（0.1%、0.3%）、肺塞栓症（0.1%、0.1%）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。

15)**Infusion reaction**

アナフィラキシー、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（2.5%、3.9%）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。

16)**血球貪食症候群**

血球貪食症候群（頻度不明※、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。

17)**結核**

結核（頻度不明※、頻度不明※）を発症することがあるので、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。

(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。

1)**単独投与**

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
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、血小板減少症	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、好中球減少症、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
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
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害		リパーゼ増加	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害		眼乾燥	ぶどう膜炎、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
＊**胃腸障害**	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘、消化不良	腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、膵炎、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	十二指腸潰瘍

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
全身障害	疲労、無力症	倦怠感、発熱、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、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、血中リン増加、低クロール血症、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	筋肉痛、四肢痛	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、背部痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頚部痛、腱炎、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、うつ病	
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、膀胱炎
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	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、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹、湿疹、尋常性白斑	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、脱毛症、皮膚色素減少、皮膚腫瘤、皮膚炎、白斑、酒さ	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、低血圧、血管炎	
その他		体重減少	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(CPK)減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK(CPK)増加	組織球性壊死性リンパ節炎

2)**併用投与**

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
血液及びリンパ系障害	貧血	血小板減少症、好中球減少症、好酸球増加症、白血球減少症、リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、ヘモグロビン減少	好中球数増加、単球数減少、赤血球数減少
心臓障害		頻脈、動悸	不整脈、心不全	心房細動、徐脈、心肥大、急性心不全、心室性期外収縮、伝導障害、心電図QT延長
耳及び迷路障害		回転性めまい	難聴	耳不快感
内分泌障害			性腺機能低下	尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性

		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明※
	眼障害		霧視、眼乾燥	ぶどう膜炎、視力障害、硝子体浮遊物、流涙増加、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
*	**胃腸障害**	腹痛、下痢、嘔吐、悪心、便秘、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、消化不良、胃食道逆流性疾患、嚥下障害、膵炎、口内炎	胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、腸管穿孔、腹水、口唇炎	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、流涎過多、口の感覚鈍麻、口腔障害、歯肉出血、消化管出血
	全身障害	疲労、発熱、無力症	倦怠感、疼痛、浮腫、粘膜の炎症、悪寒、インフルエンザ様疾患	顔面浮腫、口渇、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛	
	免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、インターロイキン濃度増加
	感染症		肺感染、結膜炎、鼻咽頭炎	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹	癰、歯周炎、爪感染、外耳炎、中耳炎
	代謝及び栄養障害	食欲減退、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	糖尿病、高血糖、低ナトリウム血症、脱水、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス	高マグネシウム血症、総蛋白減少、血中リン増加
	筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	関節炎、筋骨格痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋力低下	筋骨格硬直、関節腫脹、頚部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎	シェーグレン症候群、開口障害
	精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、不眠症、錯感覚、錯乱状態	失神、不安、うつ病、感覚鈍麻、傾眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、腓骨神経麻痺	
	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、膀胱炎
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽、呼吸困難	発声障害、口腔咽頭痛	しゃっくり、気道の炎症、胸水、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症	肺出血、喉頭浮腫、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	発疹、そう痒症、丘疹性皮疹、皮膚乾燥	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、多汗症、寝汗、蕁麻疹、尋常性白斑	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素過剰、毛髪変色、手足症候群、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤	酒さ、紫斑
	血管障害		高血圧、低血圧、ほてり	潮紅	血管炎
	その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK(CPK)増加、体重増加	細胞マーカー増加、血中CK(CPK)減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、組織球性壊死性リンパ節炎

※：単独投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02、05、06、08、15及び41試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025、ONO-4538-11/CA209141、ONO-4538-12及びONO-4538-21/CA209238試験）の結果から、併用投与の発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）、海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214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。

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。

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、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する）によ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。〕

(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。〕

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）。

8．適用上の注意

(1) 調製時

1) バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。

2) 本剤は日局生理食塩液又は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。なお、希釈する場合、1回240mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。

3) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

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。

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。

6) 他剤との混注はしないこと。

(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。

(3) 投与時

本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。

9．その他の注意

(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。

(2) サルに本剤50mg/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。

(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。[2,3]

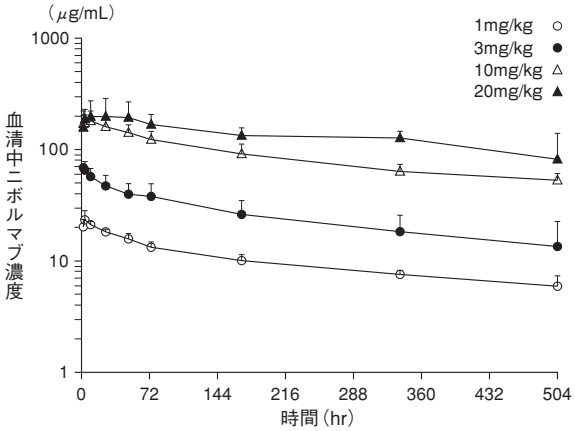
〔薬物動態〕

1．血中濃度

(1) 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤1～20mg/kgを1時間以上かけて単回静脈内持続投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。全身クリアランス（CL）は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積（Vss）は体重あたりの血漿量（約50mL/kg）に近い値を示した。[4]

（平均値＋標準偏差、1mg/kg：n=3、3mg/kg：n=5、10mg/kg：n=6、20mg/kg：n=3）

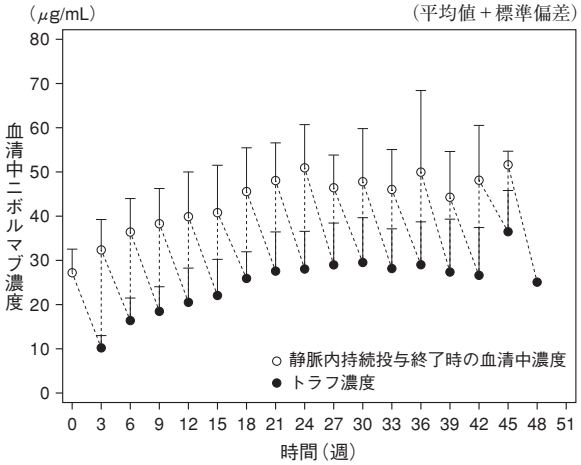


投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax（μg/mL）	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax（hr）	3.0（1.0-9.0）	1.0（1.0-3.0）	3.0（1.0-9.0）	9.0（3.0-25）
$AUC_{0\text{-}504}$（μg·hr/mL）	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$（hr）	360±10	320±170	520±270	410±230
CL（mL/hr/kg）	0.127±0.020	0.210±0.152	0.126±0.027	0.206±0.143
Vss（mL/kg）	64.6±6.7	69.7±10.2	83.6±27.4	96.8±12.1

平均値 ± 標準偏差、Tmax：中央値（範囲）

(2) 反復投与

日本人悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間に1回反復静脈内持続投与したときの投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度の推移を以下に示す。投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度は投与18週以降概ね一定に推移し、投与18週目には定常状態に達した。[5]



（注）本剤の承認された用法・用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

また、日本人悪性胸膜中皮腫患者に本剤240mgを2週間に1回反復静脈内持続投与したとき、投与後2週、4週及び18週の血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ20.5±6.02μg/mL、38.4±12.5μg/mL及び60.9±27.2μg/mLであった。

〔臨床成績〕

1．悪性黒色腫

(1) **悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）**[5]

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者35例を対象に、本剤2mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は22.9%（90%信頼区間：13.4～36.2%[*1]）であった。なお、事前に設定した閾値は12.5%であった。

	例数（%）
完全奏効（CR）	1（2.9）
部分奏効（PR）	7（20.0）
安　　定（SD）	15（42.9）
進　　行（PD）	11（31.4）
評価不能	1（2.9）

＊1：Wilsonのスコア法を用いた近似法により求めた信頼区間。一方、二項分布の確率計算に基づく正確法により求めた90%信頼区間は11.9～37.5%であった。

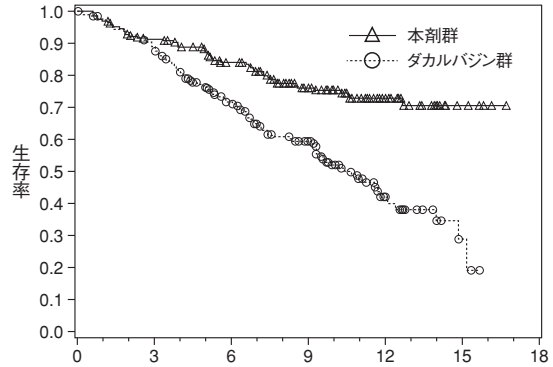
(2) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08試験）[6]

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者24例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は29.2%（90%信頼区間：16.7～45.9%）であった。なお、事前に設定した閾値は6.0%であった。

	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	7（29.2）
安　　定（SD）	9（37.5）
進　　行（PD）	7（29.2）
評価不能	1（4.2）

(3) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209066試験）[7]

BRAF V600変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者418例（本剤群210例、ダカルバジン群208例）を対象に、ダカルバジンを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群でNE*2 [NE～NE]ヵ月、ダカルバジン群で10.84 [9.33～12.09]ヵ月であり、本剤はダカルバジンに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.42 [99.79%信頼区間：0.25～0.73]、p<0.0001 [層別log-rank検定]、2014年6月24日データカットオフ）。



＊2：NEは推定不能

(4) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209037試験）[8,9]

イピリムマブ（遺伝子組換え）又はBRAF阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者405例（本剤群272例、化学療法（ダカルバジン又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用）群133例）を対象に、化学療法を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）について本剤が投与された最初の120例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で31.7%（95%信頼区間：23.5～40.8%、2014年3月10日データカットオフ）であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）について182例のイベント（死亡）数にて中間解析を行った結果、本剤群で15.47 [12.39～NE*3]ヵ月、化学療法群で13.67 [11.50～NE*3]ヵ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比0.93 [95%信頼区間：0.68～1.26]、p=0.6299 [層別log-rank検定]、2014年11月12日データカットオフ）。

	例数（%）
完全奏効（CR）	4（3.3）
部分奏効（PR）	34（28.3）
安　　定（SD）	28（23.3）
進　　行（PD）	42（35.0）
評価不能	12（10.0）

＊3：NEは推定不能

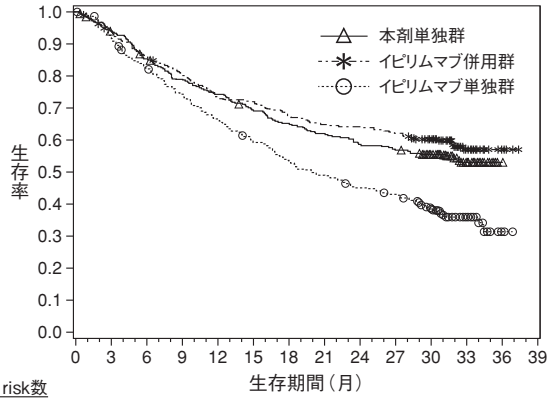
(5) 悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）[10]

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者30例を対象に、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した*4。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は33.3%（95%信頼区間：17.3～52.8%）であった。なお、事前に設定した閾値は23.8%であった。

	例数（%）
完全奏効（CR）	1（3.3）
部分奏効（PR）	9（30.0）
安　　定（SD）	12（40.0）
進　　行（PD）	7（23.3）
評価不能	1（3.3）

(6) 悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）[11]

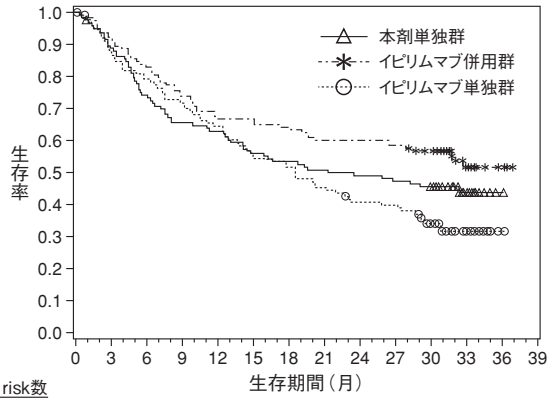
化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例（イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*4群314例、本剤単独群316例、イピリムマブ（遺伝子組換え）単独（I単独）群315例）を対象に、I単独投与を対照としてN+I併用投与と本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I併用群でNE*5 [NE～NE]ヵ月、本剤単独群でNE*5 [29.08～NE]ヵ月、I単独群で19.98 [17.08～24.61]ヵ月であり、N+I併用投与及び本剤単独投与はI単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した（N+I併用投与：ハザード比0.55 [98%信頼区間：0.42～0.72]、p<0.0001 [層別log-rank検定]、本剤単剤投与：ハザード比0.63 [98%信頼区間：0.48～0.81]、p<0.0001 [層別log-rank検定]、2016年8月1日データカットオフ）。



また、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に

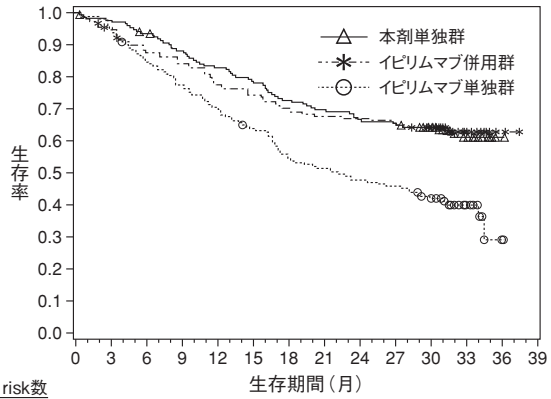
解析を行った。PD-L1発現率別（1%未満及び1%以上）の全生存期間の結果を以下に示す。

PD-L1 発現率 1%未満



at risk数														
本剤単独群	117	103	86	76	73	65	62	59	57	55	50	16	2	0
イピリムマブ併用群	123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	66	18	4	0
イピリムマブ単独群	113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	32	10	1	0

PD-L1 発現率 1%以上



at risk数														
本剤単独群	171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	98	36	1	0
イピリムマブ併用群	155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	85	27	3	0
イピリムマブ単独群	164	155	138	126	115	102	89	83	77	74	64	21	2	0

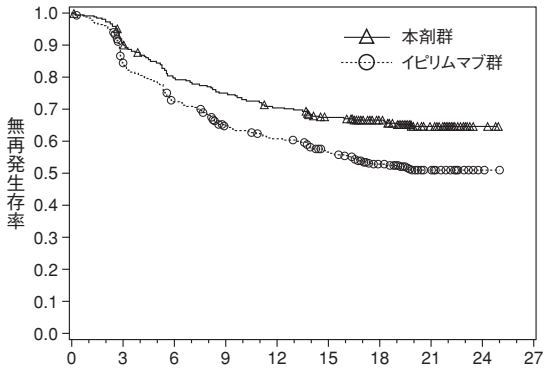
PD-L1発現率	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）*5	ハザード比［95%信頼区間］
＜1%	N+I併用群	123	NE［26.45～NE］	0.59［0.42～0.83］
	I単独群	113	18.56［13.67～23.20］	
≧1%	N+I併用群	155	NE［NE～NE］	0.54［0.39～0.74］
	I単独群	164	22.11［17.08～29.67］	
＜1%	N+I併用群	123	NE［26.45～NE］	0.74［0.52～1.06］
	本剤単独群	117	23.46［13.01～NE］	
≧1%	N+I併用群	155	NE［NE～NE］	1.03［0.72～1.48］
	本剤単独群	171	NE［NE～NE］	

＊4：本剤1回1mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）3mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

＊5：NEは推定不能

(7) 悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験） [12]

完全切除後のⅢb/c期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者906例（日本人患者28例を含む。本剤群453例、イピリムマブ（遺伝子組換え）群453例）を対象に、イピリムマブ（遺伝子組換え）*6を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群でNE*7［NE～NE］ヵ月、イピリムマブ（遺伝子組換え）群でNE*7［16.56～NE］ヵ月であり、本剤はイピリムマブ（遺伝子組換え）に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.65［97.56%信頼区間：0.51～0.83］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2017年6月12日データカットオフ）。



at risk数										
本剤群	453	399	353	332	311	291	249	71	5	0
イピリムマブ群	453	364	314	269	252	225	184	56	2	0

＊6：イピリムマブ（遺伝子組換え）は、本邦において悪性黒色腫に対する術後補助療法の効能・効果では承認されていない。

＊7：NEは推定不能

2．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

〈扁平上皮癌〉

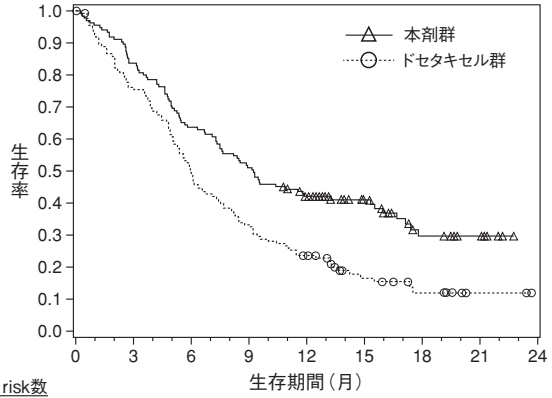
(1) 非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05試験） [13]

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）35例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は25.7%（95%信頼区間：14.2～42.1%）であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。

	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	9（25.7）
安　定（SD）	10（28.6）
進　行（PD）	16（45.7）
評価不能	0（0.0）

(2) 非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209017試験） [14]

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）272例（本剤群135例、ドセタキセル群137例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で9.23[7.33～13.27]ヵ月、ドセタキセル群で6.01[5.13～7.33]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.59[96.85%信頼区間：0.43～0.81]、p=0.0002[層別log-rank検定]、2014年12月15日データカットオフ）。



at risk数									
本剤群	135	113	86	69	52	31	15	7	0
ドセタキセル群	137	103	68	45	30	14	7	2	0

〈非扁平上皮癌〉

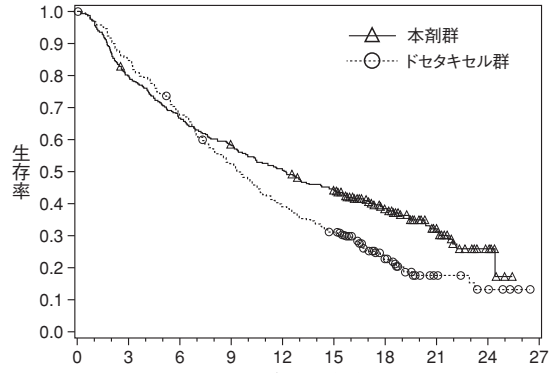
(1) **非小細胞肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06試験）**[15]

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）76例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は19.7%（95%信頼区間：12.3～30.0%）であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。

	例数（%）
完全奏効（CR）	2（2.6）
部分奏効（PR）	13（17.1）
安　　定（SD）	21（27.6）
進　　行（PD）	38（50.0）
評価不能	1（1.3）
測定可能病変なし	1（1.3）

(2) **非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CA209057試験）**[16]

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）582例（本剤群292例、ドセタキセル群290例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で12.19[9.66～14.98]ヵ月、ドセタキセル群で9.36[8.05～10.68]ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73[95.92%信頼区間：0.59～0.89]、p=0.0015[層別log-rank検定]、2015年3月18日データカットオフ）。

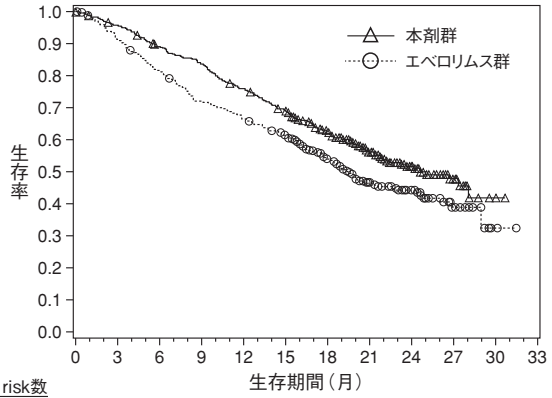


at risk数										
本剤群	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
ドセタキセル群	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

3．根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

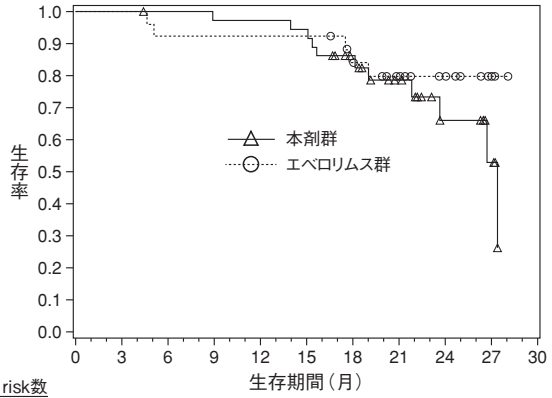
(1) **腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）**

血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等）を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者821例（日本人患者63例を含む。本剤群410例、エベロリムス群411例）を対象に、エベロリムスを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で25.00[21.75～NE*[8]]ヵ月、エベロリムス群で19.55[17.64～23.06]ヵ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73[98.52%信頼区間：0.57～0.93]、p=0.0018[層別log-rank検定]、2015年6月18日データカットオフ）。[17]



at risk数												
本剤群	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
エベロリムス群	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

また、日本人部分集団63例（本剤群37例、エベロリムス群26例）の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤群で27.37[23.62～NE*[8]]ヵ月、エベロリムス群でNE*[8][NE～NE]ヵ月であった（ハザード比1.50[95%信頼区間：0.49～4.54]、2015年6月18日データカットオフ）。

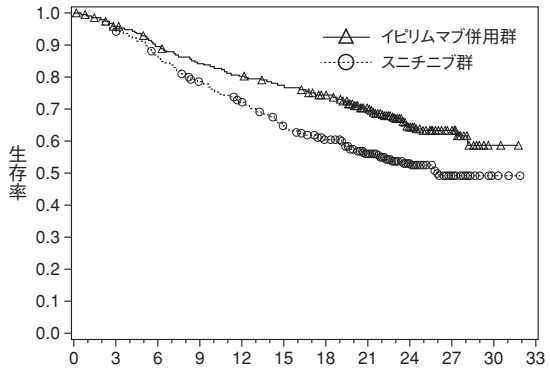


at risk数											
本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

＊8：NEは推定不能

(2) **腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）**[18]

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者1,096例（日本人患者72例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*[9]群550例、スニチニブ群546例）を対象に、スニチニブを対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるIMDC*[10]リスク分類intermediate及びpoorリスク患者（N+I併用群425例、スニチニブ群422例）の全生存期間（中央値[95%信頼区間]）は、N+I併用群でNE*[11][28.16～NE]ヵ月、スニチニブ群で25.95[22.08～NE*[11]]ヵ月であり、N+I併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63[99.8%信頼区間：0.44～0.89]、p<0.0001[層別log-rank検定]、2017年8月7日データカットオフ）。



at risk数												
イピリムマブ併用群	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
スニチニブ群	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

＊9：本剤1回3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。
＊10：International Metastatic RCC Database Consortium
＊11：NEは推定不能

4．再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫

(1) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験）[19]

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）17例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定によるCR又はPR）は75.0%（95%信頼区間：47.6～92.7%）であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。

	例数（%）
完全寛解（CR）	4（25.0）
部分寛解（PR）	8（50.0）
安　　定（SD）	2（12.5）
進　　行（PD）	1　（6.3）
評価不能	1　（6.3）

有効性評価対象16例の試験成績を示した。

(2) 古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CA209205試験）[20]

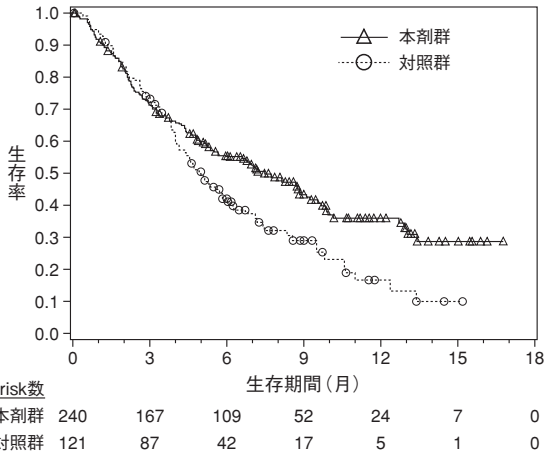
自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（コホートB、ECOG Performance Status 0及び1）80例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定によるCR又はPR）は66.3%（95%信頼区間：54.8～76.4%）であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。

	例数（%）
完全寛解（CR）	7　（8.8）
部分寛解（PR）	46（57.5）
安　　定（SD）	18（22.5）
進　　行（PD）	6　（7.5）
評価不能	3　（3.8）

5．再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌

頭頸部癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験）[21]

プラチナ製剤を含む化学療法*12終了後から6ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌*13患者361例（日本人患者27例を含む。本剤群240例、対照群121例）を対象に、治験担当医師が選択した治療（メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ）を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で7.49［5.49～9.10］ヵ月、対照群で5.06［4.04～6.05］ヵ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.70［97.73%信頼区間：0.51～0.96］、p=0.0101［層別log- rank検定］、2015年12月18日データカットオフ）。



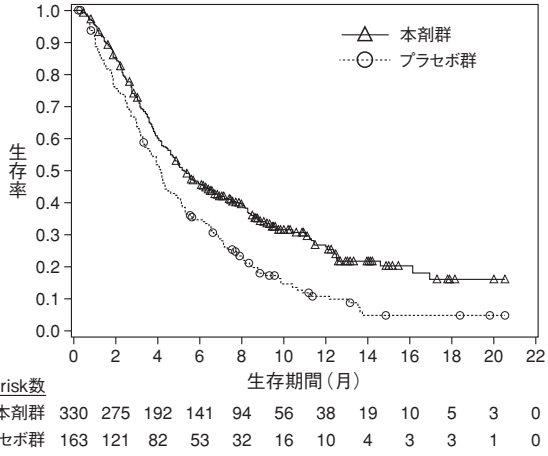
at risk数							
本剤群	240	167	109	52	24	7	0
対照群	121	87	42	17	5	1	0

＊12：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。
＊13：対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

6．がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験）[22]

2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌）患者493例（日本人患者226例を含む。本剤群330例、プラセボ群163例）を対象に、プラセボを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で5.26［4.60～6.37］ヵ月、プラセボ群で4.14［3.42～4.86］ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63［95%信頼区間：0.51～0.78］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2016年8月13日データカットオフ）。



at risk数												
本剤群	330	275	192	141	94	56	38	19	10	5	3	0
プラセボ群	163	121	82	53	32	16	10	4	3	3	1	0

7．がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験）[23]

プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）34例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（Modified RECIST criteria（2004）に基づく中央判定によるCR又はPR）は29.4%（95%信頼区間：16.8～46.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は5.0%であった。

	例数（%）
完全奏効（CR）	0　（0.0）
部分奏効（PR）	10（29.4）
安　　定（SD）	13（38.2）
進　　行（PD）	9（26.5）
評価不能	2　（5.9）

〔薬 効 薬 理〕

作用機序

ニボルマブは、ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。[24)]

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）
Nivolumab（Genetical Recombination）
分子量：約145,000
本　質：ヒトPD-1に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、重鎖221番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される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。

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈根治切除不能な悪性黒色腫〉

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。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

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。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

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。

〔包　　装〕

オプジーボ点滴静注20mg　2mL：1バイアル
オプジーボ点滴静注100mg　10mL：1バイアル
オプジーボ点滴静注240mg　24mL：1バイアル

〔主 要 文 献〕

1）オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド（適応疾患別）
2）小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CA209039）試験成績（社内資料）
3）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209205）試験成績（社内資料）
4）Yamamoto N. et al.：Invest. New Drugs, **35**：207, 2017（ONO-4538-01試験）
5）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料）
6）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
7）Robert C. et al.：N. Engl. J. Med., **372**：320, 2015（CA209066試験）
8）Weber J. S. et al.：Lancet Oncol., **16**：375, 2015（CA209037試験）
9）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209037）試験成績（社内資料）
10）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）
11）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209067）試験成績（社内資料）
12）Weber J. et al.：N. Engl. J. Med., **377**：1824, 2017（ONO-4538-21/CA209238試験）
13）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料）
14）Brahmer J. et al.：N. Engl. J. Med., **373**：123, 2015（CA209017試験）
15）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料）
16）Borghaei H. et al.：N. Engl. J. Med., **373**：1627, 2015（CA209057試験）
17）Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., **373**：1803, 2015（ONO-4538-03/CA209025試験）
18）Motzer R. J. et al.：N. Engl. J. Med., **378**：1277, 2018（ONO-4538-16/CA209214試験）
19）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験成績（社内資料）
20）Younes A. et al.：Lancet Oncol., **17**：1283, 2016（CA209205試験）
21）Ferris R. L. et al.：N. Engl. J. Med., **375**：1856, 2016（ONO-4538-11/CA209141試験）
22）Kang Y-K. et al.：Lancet, **390**：2461, 2017（ONO-4538-12試験）
23）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-41）試験成績（社内資料）
24）Wang C. et al.：Cancer Immunol. Res., **2**：846, 2014

〔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。

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話　0120-080-340（オプジーボ/ヤーボイ専用ダイヤル）

〔製 造 販 売〕
小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

〔プロモーション提携〕
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

最新の添付文書を参照のこと

20XX 年 XX 月作成（第 X 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：24 ヶ月

抗悪性腫瘍剤　ヒト型抗ヒト PD-L1 モノクローナル抗体
アベルマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

バベンチオ®点滴静注 200mg

BAVENCIO® intravenous infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22900AMX00990000
販売開始	2017 年 11 月

1. 警告

1.1.本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2.間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.2、9.1.2、11.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1　組成

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
添加剤	D-マンニトール	510 mg
	ポリソルベート 20	5 mg
	氷酢酸	6 mg
	水酸化ナトリウム	3 mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2　製剤の性状

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

4. 効能又は効果

○根治切除不能なメルケル細胞癌
○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉

通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈効能共通〉

7.2 本剤の投与時に発現することがある infusion reaction を軽減させるため、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与を行うこと。［8.9、11.1.13 参照］

7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休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、4 又は再発性の Grade 2 の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、高血糖	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
心筋炎	新たに発現した心徴候、臨床検査値又は心電図による心筋炎の疑い	休薬又は投与中止する。
腎障害	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	Grade 4 の場合	本剤の投与を中止する
infusion	Grade 1 の場合	投与速度を半分に

reaction		減速する。
	Grade 2 の場合	投与を中断する。患者の状態が安定した場合（Grade 1 以下）には、中断時の半分の投与速度で投与を再開する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	・Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で 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）v4.0 に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8.2 間質性肺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。［1.2、9.1.2、11.1.1 参照］

8.3 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3 参照］

8.4 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.5、11.1.6、11.1.7 参照］

8.5 1 型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、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。［11.1.8 参照］

8.6 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK 上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。［11.1.9 参照］

8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.12 参照］

8.8 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.11 参照］

8.9 infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分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。［7.2、11.1.13 参照］

8.10 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。［11.1.14 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺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。［1.2、8.2、11.1.1 参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒト IgG_1 は胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加するおそれがある。［9.4 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG_1 はヒト乳汁中に排出されることが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 **間質性肺疾患**（1.3%）

［1.2、8.2、9.1.2 参照］

11.1.2 **膵炎**（0.4%）

11.1.3 **肝不全**（頻度不明）、**肝機能障害**（17.6%）、**肝炎**（0.5%）

肝不全、AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎があらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.4 **大腸炎**（1.6%）、**重度の下痢**（4.0%）

持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には投与を休薬又は中止すること。

11.1.5 **甲状腺機能障害**

甲状腺機能低下症（20.0%）、甲状腺機能亢進症（4.5%）、甲状腺炎（1.8%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.6 **副腎機能障害**

副腎機能不全（1.6%）等の副腎機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.7 **下垂体機能障害**

下垂体炎（0.4%）、下垂体機能低下症（頻度不明）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.8 **1 型糖尿病**（0.5%）

糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1 型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止してインスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。［8.5 参照］

11.1.9 **心筋炎**（0.4%）［8.6 参照］

11.1.10 **神経障害**

末梢性ニューロパチー（3.4%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.11 **腎障害**

急性腎障害（0.9%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがある。［8.8 参照］

11.1.12 **筋炎**（頻度不明）、**横紋筋融解症**（頻度不明）
［8.7 参照］

11.1.13 infusion reaction（24.7%）
アナフィラキシー、発熱、悪寒、呼吸困難等があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［7.2、8.9 参照］

11.1.14 **重症筋無力症**（0.2%）
重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。［8.10 参照］

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		血小板減少、貧血、好中球減少	リンパ球減少、好酸球増加	
心臓障害		駆出率減少、徐脈、動悸	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	
眼障害			眼痛、流涙増加、眼そう痒症、眼刺激、霧視	
胃腸障害	下痢（44.6%）、口内炎（22.3%）、悪心（21.2%）、嘔吐、口内乾燥、腹痛	消化不良、便秘、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、鼓腸、腹部不快感 舌痛、口腔知覚不全、歯肉出血、肛門の炎症	腹部膨満、腸炎、イレウス、下腹部痛、過敏性腸症候群	
全身障害	疲労（33.6%）、悪寒、粘膜の炎症、無力症、発熱	末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、胸痛、倦怠感、疼痛	末梢腫脹、歩行障害	
肝胆道系障害		血中 Al-P 増加	胆管炎	
感染症			カンジダ感染、毛包炎、インフルエンザ、帯状疱疹	
内分泌障害		血中甲状腺刺激ホルモン増加		血中甲状腺刺激ホルモン減少
代謝及び栄養障害	食欲減退（16.7%）、体重減少	高リパーゼ血症、低リン酸血症、高トリグリセリド血症、高アミラーゼ血症、低マグネシウム血症、高コレステロール血症、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、高尿酸血症、高血糖、血中コルチコトロピン増加	高カリウム血症、体重増加、低カルシウム血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、四肢痛、血中クレアチニン増加、筋痙縮、筋骨格痛	筋力低下、頚部痛、滑液嚢腫、滑膜炎、軟骨石灰化症、鼡径部痛	
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、錯感覚、振戦、知覚過敏	不眠症、感覚鈍麻、会話障害、パーキンソン病、リビドー減退、微細運動機能障害	
腎及び尿路障害		蛋白尿	自己免疫性腎炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	発声障害（21.1%）、呼吸困難、咳嗽、鼻出血	口腔咽頭痛、鼻漏		
皮膚及び皮下組織障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群（26.1%）、そう痒症、発疹、皮膚乾燥	斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、過角化、水疱、斑状皮疹、蕁麻疹、寝汗、皮膚剥脱	紅斑性皮疹、湿疹、全身性皮疹、皮膚炎、丘疹性皮疹、皮膚病変、多汗症、斑状出血、毛孔性角化症	
血管障害	高血圧（39.2%）	低血圧、潮紅		
その他			挫傷、腫瘍随伴症候群、腫瘍疼痛	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 目視による確認を行い、外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として日局生理食塩液を使用すること。

14.1.3 本剤の必要量を注射筒で抜き取り、通常 250 mL の日局生理食塩液に添加して希釈すること。

14.1.4 泡立たないように、静かに転倒混和し、激しく撹拌しないこと。

14.1.5 本剤は保存剤を含まないため、希釈後、速やかに使用すること。希釈後すぐに使用せず保存する場合には、25℃以下で 4 時間又は 2～8℃で 24 時間以内に投与を完了すること。希釈液を冷蔵保存した場合には、投与前に室温に戻すこと。また、バイアル中及び希釈後の残液は廃棄すること。

14.1.6 希釈液は凍結させないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他剤との混注はしないこと。

14.2.2 本剤は、0.2 μm のインラインフィルターを通して投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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[注)] 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_{max} 又は AUC は投与量にほぼ比例して増加した[1)]。

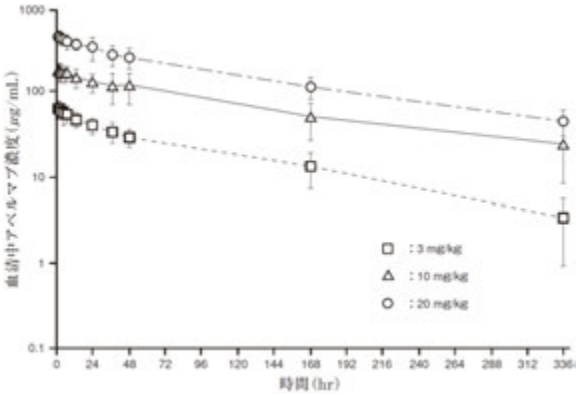


図 1　日本人進行固形癌患者にアベルマブを投与量 3～20 mg/kg で点滴静注した時[注)] の血清中濃度推移（算術平均±標準偏差）、3 mg/kg：n＝5、10 mg/kg：n＝6、20 mg/kg：n＝6）

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_{max} (μg/mL)	64.0 (22.2)	179 (19.6)	459 (13.6)
$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	6060 (32.0) ※	21510 (45.4) ※	53700 (24.3)
$t_{1/2}$ (hr)	94.0 (31.7)	122 (33.1)	112 (11.6)
t_{max} (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)
Vz (mL/kg)	61.0 (25.3) ※	73.8 (17.2) ※	60.6 (21.7)

幾何平均値（幾何 CV%）、t_{max}：中央値（範囲）
※：n＝4

16.1.2　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[注)] 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[1)]。

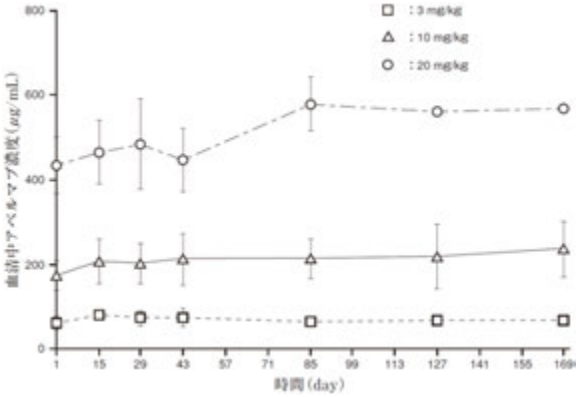


図 2　反復投与時の投与終了時の血清中濃度推移（算術平均±標準偏差）
3 mg/kg：n＝5（Day 1）、n＝4（Day 15～43）、n＝3（Day 85）、n＝1（Day 127 及び 169）
10 mg/kg：n＝6（Day 1～43）、n＝3（Day 85～169）
20 mg/kg：n＝6（Day 1 及び 15）、n＝5（Day 29）、n＝4（Day 43）、n＝2（Day 85）、n＝1（Day 127～169）

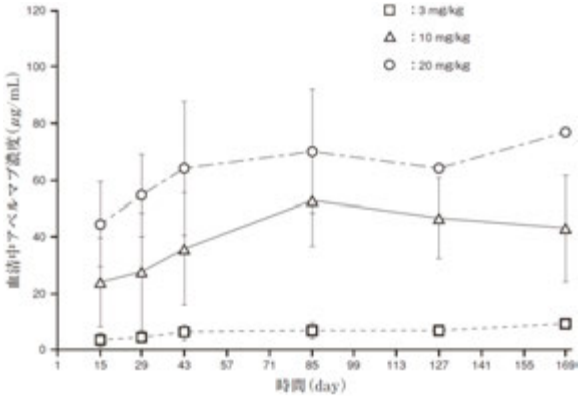


図 3　反復投与時のトラフ濃度推移（算術平均±標準偏差）
3 mg/kg：n＝4（Day 15～43）、n＝3（Day 85）、n＝1（Day 127 及び 169）
10 mg/kg：n＝6（Day 15～43）、n＝3（Day 85～169）
20 mg/kg：n＝6（Day 15）、n＝5（Day 29）、n＝4（Day 43）、n＝2（Day 85）、n＝1（Day 127 及び 169）

注）本剤の承認された用法及び用量は、1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注である。

17. 臨床成績

17.1　有効性及び安全性に関する試験

＜根治切除不能なメルケル細胞癌＞

17.1.1　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※1 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※1 の中間解析結果※2 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[2)]。

※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）

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。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

17.1.2　国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）

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腎細胞癌患者 886 例（日本人患者 67 例を含む）を対象として、本剤（10 mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与）とアキシチニブ（開始用量として 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与）の併用投与とスニチニブ（50 mg 1 日 1 回を 4 週間経口投与し、2 週間休薬）の有効性及び安全性を比較する

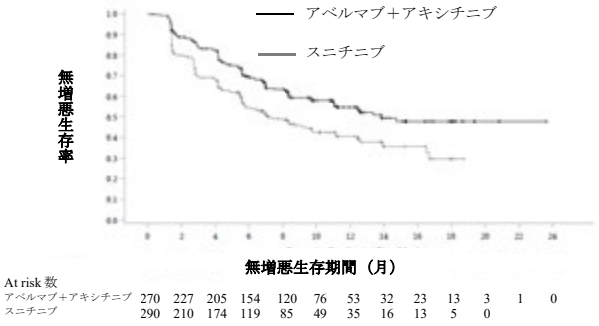
ことを目的とした、非盲検無作為化国際共同第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目は PD-L1 陽性※患者における無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）であり、副次評価項目として PD-L1 の発現を問わない全患者における PFS 及び OS を評価した。事前に計画した中間解析（2018 年 6 月 20 日データカットオフ）において、本剤とアキシチニブの併用投与は PD-L1 陽性患者における PFS 及び PD-L1 の発現を問わない全患者における PFS のいずれについてもスニチニブに対して統計学的に有意な延長を示した[3)]。

※：腫瘍組織における免疫細胞の PD-L1 発現率 1%以上

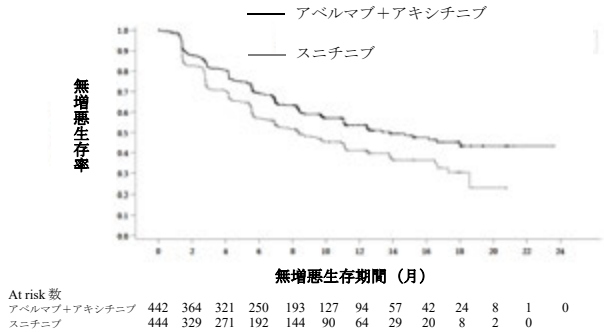
PFS 及び OS の結果

		PD-L1 陽性患者集団		全患者集団	
		本剤+アキシチニブ（N=270）	スニチニブ（N=290）	本剤+アキシチニブ（N=442）	スニチニブ（N=444）
PFS※1	中央値（月）（95%信頼区間）	13.8 (11.1, NE)	7.2 (5.7, 9.7)	13.8 (11.1, NE)	8.4 (6.9, 11.1)
	ハザード比※2（95%信頼区間）	0.61 (0.47, 0.79)		0.69 (0.56, 0.84)	
	片側 p 値※2	<0.0001		0.0001	
OS	中央値（月）（95%信頼区間）	NE (21.3, NE)	NE (21.0, NE)	NE (NE, NE)	NE (21.0, NE)
	ハザード比※2（95%信頼区間）	0.82 (0.53, 1.28)		0.78 (0.55, 1.08)	
	片側 p 値※2	0.1911		0.0679	

NE：推定不能、※1：独立効果判定に基づく、※2：ECOG performance status（0、1）及び地域（米国、カナダ／西ヨーロッパ、その他の地域）による層別 Cox 比例ハザードモデル及び層別 log-rank 検定



PD-L1 陽性患者集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線



全患者集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線

本剤とアキシチニブの併用投与を受けた 434 例（日本人 33 例を含む）中 414 例（95.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 235 例（54.1%）、高血圧 208 例（47.9%）、疲労 156 例（35.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 144 例（33.2%）、発声障害 116 例（26.7%）、悪心 107 例（24.7%）、甲状腺機能低下症 105 例（24.2%）、口内炎 96 例（22.1%）、食欲減退 86 例（19.8%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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[4)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：アベルマブ（遺伝子組換え）
Avelumab（Genetical Recombination）
分子量：約 147,000
分子式：$C_{6374}H_{9898}N_{1694}O_{2010}S_{44}$
重鎖　$C_{2194}H_{3410}N_{578}O_{670}S_{16}$
軽鎖　$C_{993}H_{1543}N_{269}O_{335}S_{6}$
本　質：ヒト PD-L1 に対する遺伝子組換えヒト IgG_1 モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 450 個のアミノ酸残基からなる重鎖 2 本及び 216 個のアミノ酸残基からなる軽鎖 2 本で構成される糖タンパク質である。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

10 mL：1 バイアル（ガラスバイアル）

23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅰ相試験（薬物動態）（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.2.2）
2）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003 試験）（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.6.2）
3）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）（2019 年 12 月 XX 日承認、CTD2.7.3.3、2.7.6.1）
4）社内資料：作用機序（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

メルクバイオファーマ株式会社
東京都目黒区下目黒 1-8-1　アルコタワー

26.2 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

TABLE OF CONTENTS

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠 2
1.1. 効能・効果（案） 2
1.2. 効能・効果（案）の設定根拠 2
1.2.1. 有効性 2
1.2.2. 安全性 3
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠 4
2.1. 用法・用量（案） 4
2.2. 用法・用量（案）の設定根拠 4

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1. 効能・効果（案）

（下線部追記箇所）

○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

以下に示す有効性および安全性に基づき，アベルマブの効能・効果（案）を設定した。

1.2. 効能・効果（案）の設定根拠

1.2.1. 有効性

未治療の根治切除不能または転移性の腎細胞癌を有する患者（以下，aRCC 患者）を対象としてアベルマブとアキシチニブの併用投与とスニチニブの単剤投与を比較する国際共同第 3 相試験（B9991003 試験）の結果から，アベルマブとアキシチニブの併用投与は未治療の aRCC 患者に対して有効であることが示された。PD-L1 発現を問わない全患者集団において，アベルマブ 10 mg/kg　2 週に 1 回（Q2W）静脈内投与とアキシチニブ 5 mg 1 日 2 回（BID）経口投与の併用投与は，スニチニブ単剤投与と比較して統計的に有意に無増悪生存期間（PFS）（BICR 判定）を延長した［ハザード比 0.69（95%信頼区間　：0.563，0.840；片側層別ログランク検定 p=0.0001），PFS 中央値：13.8 ヵ月 vs 8.4 ヵ月］。

PD-L1 陰性患者集団の部分集団解析においても，スニチニブ単剤投与と比べてアベルマブとアキシチニブの併用投与で良好な PFS の結果が認められたことから，全患者集団における本併用投与のベネフィットは PD-L1 陽性患者集団の結果のみに起因するものではないことが確認された。また，治験責任医師判定においても BICR 判定と同様の PFS の改善が示された。患者背景別の部分集団解析では，事前に規定したすべての部分集団（Heng および MSKCC リスク分類を含む）において本併用投与はスニチニブ単剤投与と比較して良好な PFS の延長を示した。

客観的奏効率（ORR）についてもスニチニブ群と比較して併用群で良好な結果が示された。全患者集団において併用群の ORR はスニチニブ群の 2 倍であった（51.4% vs 25.7%）。最良総合効果（BOR）で完全奏効（CR）（BICR 判定）を達成した患者の割合は併用群でより高く（3.4% vs 1.8%），進行が認められた患者の割合は併用群でより低かった（11.5% vs 18.7%）。

併用群ではスニチニブ群と比較してより早期に奏効が認められた。全患者集団における奏効までの期間（TTR）の中央値は併用群でより短かった（2.6 ヵ月 vs 3.2 ヵ月）。

全患者集団のいずれの投与群も奏効期間（DR）の中央値は未達であった。12 ヵ月時点の奏効持続率は，併用群が 0.642（95%信頼区間：0.548，0.722）であったのに対して，スニチニブ群では 0.608（95%信頼区間：0.417，0.753）であり，併用群でより良好な傾向が認められた。

中間解析時点において，全患者集団における全生存期間（OS）の中央値は，併用群およびスニチニブ群のいずれも未達であったが，スニチニブ群と比較して併用群で良好な傾向が認められた

［ハザード比 0.78（95%信頼区間：0.554，1.084）；片側層別ログランク検定 p=0.0679］。PD-L1 陽性患者集団においても同様の傾向が認められた。

次治療の無増悪生存期間（PFS2）はスニチニブ群と比較して併用群で長く，一次治療としての本併用投与が二次治療の効果に悪影響を及ぼさないことが示唆された。

日本人集団においても試験全体と同様の結果が得られた。PD-L1 発現を問わない全患者集団において，併用群ではスニチニブ群と比較して良好な PFS（BICR 判定）の延長が認められ［ハザード比 0.66（95%信頼区間：0.296, 1.464），PFS 中央値：16.6 ヵ月 vs 11.2 ヵ月］，同様の傾向が PD-L1 陽性患者集団においても認められた。日本人における併用群の ORR は良好であり，全患者集団において併用群の ORR はスニチニブ群を大きく上回った（60.6% vs 17.6%）。また，中間解析時点では，日本人の全患者集団のいずれの投与群においても OS の中央値は未達であったが，スニチニブ群と比較して併用群で良好な傾向が認められた［ハザード比 0.42（95%信頼区間：0.102, 1.729）］。OS について，同様の傾向が PD-L1 陽性患者集団においても認められた。

以上より，アベルマブとアキシチニブの併用投与は，PD-L1 の発現状況を問わず，未治療の aRCC 患者に対して有効であることが示された。

1.2.2. 安全性

M2.5.5 項に記載のとおり，全体として，一次治療としてアベルマブとアキシチニブを併用投与した aRCC 患者の安全性プロファイルは，良好かつ管理可能であり，各薬剤を単剤投与した際の既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

アベルマブとアキシチニブの併用投与では，各薬剤で既に知られている安全性プロファイルと類似しており，全患者集団および PD-L1 陽性患者集団に臨床的に意味のある差は認められなかった。

試験全体と日本人患者の安全性プロファイルに大きな差はなかった。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1. 用法・用量（案）

（下線部追記箇所）

〈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。

2.2. 用法・用量（案）の設定根拠

未治療の aRCC 患者を対象にアベルマブとアキシチニブの併用投与を検討する国際共同第 1b 相試験（B9991002 試験）および B9991003 試験の結果に基づき，アベルマブの用法・用量（案）を設定した。

詳細は M2.7.3.4.1 項を参照。

1. 使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）は，平成 29 年 6 月 8 日付薬生発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知「医療用薬品の添付文書等の記載要領について」に準拠し，本剤の臨床試験成績，ファイザー社の企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet），米国添付文書および同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

（下線部：追記箇所，取り消し線部：削除箇所）

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>1. 警告
1.1.本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
1.2.間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.2、 9.1.2、11.1.1 参照］</td><td>現行のとおり。</td></tr>
<tr><td>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>現行のとおり。</td></tr>
<tr><td><u>5. 効能又は効果に関連する注意</u>
<u>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</u>
<u>5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</u></td><td>術後補助療法として本薬の投与を検討した臨床試験はないため項を新設した。</td></tr>
<tr><td>7. 用法及び用量に関連する注意
<u>〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉</u>
7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
<u>〈効能共通〉</u>
7.2 本剤の投与時に発現することがある infusion reaction を軽減させるため、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与を行うこと。［8.9、11.1.13 参照］
7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。
副作用発現時の用量調節基準
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度※</th><th>処置</th></tr>
<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><u>Grade 3、4又は再発性の Grade 2 の場合</u></td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
</table></td><td>7.3 B9991003 試験および CCDS に準じた記載に変更した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
肝機能障害	AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	
	AST若しくはALTが基準値上限の5倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合	本剤の投与を中止する。	
大腸炎・下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤の投与を中止する。	
甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、高血糖	Grade 3又は4の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	
心筋炎	新たに発現した心徴候、臨床検査値又は心電図による心筋炎の疑い	休薬又は投与中止する。	
腎障害	Grade 2又は3の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	
	Grade 4の場合	本剤の投与を中止する	
infusion reaction	Grade 1 の場合	投与速度を半分に減速する。	
	Grade 2 の場合	投与を中断する。患者の状態が安定した場合（Grade 1 以下）には、中断時の半分の投与速度で投与を再開する。	
	Grade 3 又は4の場合	本剤の投与を中止する。	

<table>
<tr><th colspan="3">使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td rowspan="2">上記以外の副作用</td><td>Grade 2又は3の場合</td><td>Grade 1 以下に回復するまで休薬する。</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>・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</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">※：Grade は NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0 に準じる。</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">8. 重要な基本的注意
8.1 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
8.2 間質性肺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。［1.2、 9.1.2、11.1.1 参照］
8.3 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3 参照］
8.4 甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害があらわれることがあるので、定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.5、11.1.6、11.1.7 参照］
8.5 1 型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、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。［11.1.8 参照］</td><td>8.4 下垂体機能障害が B9991003 試験およびEMR100070-001 において報告されていること、また同種同効薬においても注意喚起されていることから追記し、注意喚起文の記載を整備した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
8.6 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK 上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。［11.1.9 参照］ 8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.12 参照］ 8.8 腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.11 参照］ 8.9 infusion reaction があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分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。［7.2、11.1.13 参照］ 8.10 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。［11.1.14 参照］	8.10 重症筋無力症が B9991003 試験及び海外の製造販売後において報告されていること、また同種同効薬においても注意喚起されていることから項を新設した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。 9.1.2 間質性肺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。［1.2、8.2、11.1.1 参照］ 9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。［9.5 参照］ 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒト IgG_1 は胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加するおそれがある。［9.4 参照］ 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG_1 はヒト乳汁中に排出されることが知られている。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	現行のとおり。

使用上の注意（案）	設定根拠
9.8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。	
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患（1.3%） ［1.2、8.2、9.1.2 参照］ 11.1.2 膵炎（0.4%） 11.1.3 肝不全（頻度不明）、肝機能障害（17.6%）、肝炎（0.5%） 肝不全、AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎があらわれることがある。［8.3 参照］ 11.1.4 大腸炎（1.6%）、重度の下痢（4.0%） 持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には投与を休薬又は中止すること。 11.1.5 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（20.0%）、甲状腺機能亢進症（4.5%）、甲状腺炎（1.8%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］ 11.1.6 副腎機能障害 副腎機能不全（1.6%）等の副腎機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］ 11.1.7 下垂体機能障害 下垂体炎（0.4%）、下垂体機能低下症（頻度不明）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］ 11.1.8 1 型糖尿病（0.5%） 糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1 型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止してインスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。［8.5 参照］ 11.1.9 心筋炎（0.4%）［8.6 参照］ 11.1.10 神経障害 末梢性ニューロパチー（3.4%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。 11.1.11 腎障害 急性腎障害（0.9%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがある。［8.8 参照］ 11.1.12 筋炎（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）［8.7 参照］ 11.1.13 infusion reaction（24.7%） アナフィラキシー、発熱、悪寒、呼吸困難等があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、本剤の投	単独投与時，併用投与時の副作用頻度を合算集計した結果をもとに頻度を変更した。 11.1.7 下垂体機能障害が B9991003 試験のアベルマブとアキシニチブ併用群において 2 例報告されていること，CCDS において下垂体機能障害が有害事象として記載されていることから，「重大な副作用」として注意喚起する必要があると判断し，項を新設した。

使用上の注意（案）	設定根拠

与を中止する等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［7.2、8.9 参照］

11.1.14 重症筋無力症（0.2%）

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので､呼吸状態の悪化に十分注意すること｡[8.10 参照]

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		血小板減少、貧血、好中球減少	リンパ球減少、好酸球増加	
心臓障害		駆出率減少、徐脈、動悸	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	
眼障害			眼痛、流涙増加、眼そう痒症、眼刺激、霧視	
胃腸障害	下痢（44.6%）、口内炎（22.3%）、悪心（21.2%）、嘔吐、口内乾燥、腹痛	消化不良、便秘、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、鼓腸、腹部不快感 舌痛、口腔知覚不全、歯肉出血、肛門の炎症	腹部膨満、腸炎、イレウス、下腹部痛、過敏性腸症候群	
全身障害	疲労（33.6%）、悪寒、粘膜の炎症、無力症、発熱	末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、胸痛、倦怠感、疼痛	末梢腫脹、歩行障害	
肝胆道系障害		血中Al-P増加	胆管炎	
感染症			カンジダ感染、毛包炎、インフルエンザ、帯状疱疹	
内分泌障害		血中甲状腺刺激ホルモン増加		血中甲状腺刺激ホルモン減少
代謝及び栄養障害	食欲減退（16.7%）、体	高リパーゼ血症、低リン酸血	高カリウム血症、体重増加、	

11.1.14 重症筋無力症が B9991003 試験のアベルマブとアキシニチブ併用群において 1 例報告されていること，同種同効薬においても注意喚起されていることから「重大な副作用」として注意喚起する必要があると判断し，項を新設した。

11.2 その他の副作用
5 例以上に発現した事象および現行添付文書に記載のある事象を頻度別に記載した。臨床試験では発現していないが CCDS に記載のある事象を頻度不明として記載した。また，発現頻度が 15%以上の副作用についてはその頻度を丸括弧で追記した。

使用上の注意（案）					設定根拠
	重減少	症、高トリグリセリド血症、高アミラーゼ血症、低マグネシウム血症、高コレステロール血症、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、高尿酸血症、高血糖、血中コルチコトロピン増加	低カルシウム血症		
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛	背部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、四肢痛、血中クレアチニン増加、筋痙縮、筋骨格痛	筋力低下、頚部痛、滑液嚢腫、滑膜炎、軟骨石灰化症、鼡径部痛		
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	浮動性めまい、嗜眠、錯感覚、振戦、知覚過敏	不眠症、感覚鈍麻、会話障害、パーキンソン病、リビドー減退、微細運動機能障害		
腎及び尿路障害		蛋白尿	自己免疫性腎炎		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	発声障害（21.1%）、呼吸困難、咳嗽、鼻出血	口腔咽頭痛、鼻漏			
皮膚及び皮下組織障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群（26.1%）、そう痒症、発疹、皮膚乾燥	斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、過角化、水疱、斑状皮疹、蕁麻疹、寝汗、皮膚剥脱	紅斑性皮疹、湿疹、全身性皮疹、皮膚炎、丘疹性皮疹、皮膚病変、多汗症、斑状出血、毛孔性角化症		
血管障害	高血圧（39.2%）	低血圧、潮紅			
その他			挫傷、腫瘍随伴症候群、腫瘍疼痛		
14. 適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 目視による確認を行い、外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。 14.1.2 希釈液として日局生理食塩液を使用すること。					現行のとおり。

使用上の注意（案）	設定根拠
14.1.3 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。 14.1.4 泡立たないように、静かに転倒混和し、激しく撹拌しないこと。 14.1.5 本剤は保存剤を含まないため、希釈後、速やかに使用すること。希釈後すぐに使用せず保存する場合には、25℃以下で 4 時間又は 2～8℃で 24 時間以内に投与を完了すること。希釈液を冷蔵保存した場合には、投与前に室温に戻すこと。また、バイアル中及び希釈後の残液は廃棄すること。 14.1.6 希釈液は凍結させないこと。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 他剤との混注はしないこと。 14.2.2 本剤は、0.2 μm のインラインフィルターを通して投与すること。	
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。	現行のとおり。

1. JAN

本薬は平成 28 年 10 月 17 日付薬生薬審発 1017 第 1 号により以下のように通知された。

一般的名称：

（日本名）アベルマブ（遺伝子組換え）

（英　名）Avelumab (Genetical Recombination)

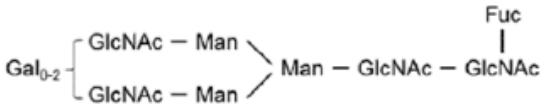
2. INN

本薬は r-INN として WHO Drug Information, Vol. 30, No. 1, 2016 (List 75), P.100-101 に収載されている。

r-INN：avelumab

化学名：immunoglobulin G1-lambda1, anti-[Homo sapiens CD274 (programmed death ligand 1, PDL1, PD-L1, B7 homolog 1, B7H1)], Homo sapiens monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-450) [Homo sapiens VH (IGHV3- 23*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) - IGHG1*01, Gm17,1 (CH1 (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450) (121-450)], (223-215')-disulfide with lambda1 light chain (1'-216')　[Homo sapiens V-LAMBDA (IGLV2-14*01 (99.00%) - IGLJ1*01) [9.3.10] (1'-110') -IGLC1*02 (111'-216')]; dimer (229-229":232-232")-bisdisulfide

（現行）

化学名・別名	一般名：アベルマブ（遺伝子組換え）（JAN） 本質：アベルマブは，ヒトプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。アベルマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アベルマブは，450 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（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。
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 SDFYPGAVTV 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 YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY 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；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：  $C_{6374}H_{9898}N_{1694}O_{2010}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖） H 鎖 $C_{2194}H_{3410}N_{578}O_{670}S_{16}$ L 鎖 $C_{993}H_{1543}N_{269}O_{335}S_6$

<table>
<tr><td>効能・効果</td><td>根治切除不能なメルケル細胞癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>原体：劇薬
製剤：生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>販売名：バベンチオ点滴静注 200mg
有効成分：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</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>性</td><td>投与量
（mg/kg）</td><td>概略の致死量
（mg/kg）</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>静脈内</td><td>♂，♀</td><td>20，60，140</td><td>>140
（亜急性毒性試験の結果を参照）</td></tr>
</table>
亜急性
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路
投与期間
投与頻度</td><td>性</td><td>投与量
（mg/kg）</td><td>無毒性量
（mg/kg）</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td rowspan="2">サル</td><td>静脈内
4 週間
1 週 1 回</td><td>♂，♀</td><td>20，60，140</td><td>140</td><td>特記すべき変化なし</td></tr>
<tr><td>静脈内
13 週間
1 週 1 回</td><td>♂，♀</td><td>20，60，140</td><td>140</td><td>特記すべき変化なし</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国際共同第 II 相試験 Part A および 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）
<table>
<tr><td>副作用発現率</td><td>85／117
＝72.6%</td><td>臨床検査値異常発現率</td><td>20／117
＝17.1%</td></tr>
<tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td><td>臨床検査値異常の種類</td><td>件数</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>29 件</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>5 件</td></tr>
<tr><td>infusion reaction</td><td>17 件</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>5 件</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>11 件</td><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>4 件</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>10 件</td><td>リパーゼ増加</td><td>3 件</td></tr>
<tr><td>発疹</td><td>8 件</td><td>血中アルカリホスファターゼ増加</td><td>2 件</td></tr>
<tr><td>無力症</td><td>7 件</td><td>体重減少</td><td>2 件　等</td></tr>
<tr><td>そう痒症</td><td>7 件　等</td><td></td><td></td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>メルクバイオファーマ株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

（追加）

<table>
<tr><td>化学名･別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能･効果</td><td>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
（下線部を追加）</td></tr>
<tr><td>用法･用量</td><td>＜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。
（下線部を追加）</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分･分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>
副作用の発現率

国際共同第 3 相試験（B9991003 試験）：95.4%（414/434）

<table>
<tr><th rowspan="2">副作用</th><th colspan="2">B9991003 試験</th></tr>
<tr><th>例数</th><th>%</th></tr>
<tr><td>下痢</td><td>235/434</td><td>54.1</td></tr>
<tr><td>高血圧</td><td>208/434</td><td>47.9</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>156/434</td><td>35.9</td></tr>
<tr><td>手掌・足底発赤知覚不全症候群</td><td>144/434</td><td>33.2</td></tr>
<tr><td>発声障害</td><td>116/434</td><td>26.7</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>107/434</td><td>24.7</td></tr>
<tr><td>甲状腺機能低下症</td><td>105/434</td><td>24.2</td></tr>
<tr><td>口内炎</td><td>96/434</td><td>22.1</td></tr>
<tr><td>食欲減退</td><td>86/434</td><td>19.8</td></tr>
</table>

臨床検査値異常の発現率

B9991003 試験において, ベースライン値に関わらず投与期間中にグレード 1 以上（CTCAE v4.03）の臨床検査値の変動が認められた例数、その発現率を記載

<table>
<tr><th rowspan="2">臨床検査値異常</th><th colspan="2">B9991003 試験</th></tr>
<tr><th>例数</th><th>%</th></tr>
<tr><td>血液学的検査</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>　貧血</td><td>250/428</td><td>58.4</td></tr>
<tr><td>　リンパ球数減少</td><td>200/428</td><td>46.7</td></tr>
<tr><td>　好中球数減少</td><td>49/428</td><td>11.4</td></tr>
<tr><td>　血小板数減少</td><td>132/428</td><td>30.8</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	血液生化学検査		
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	241/428	56.3
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	223/428	52.1
	血中ビリルビン増加	94/428	22.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	81/417	19.4
	クレアチニン増加	401/428	93.7
	高血糖	191/428	44.6
	リパーゼ増加	173/419	41.3
	アミラーゼ増加	163/413	39.5
会社	メルクバイオファーマ株式会社　　製剤：輸入		

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
第 3 部　品質に関する文書									
3.2.S　原薬									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.2.P　製剤									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.2.R 各極の要求資料									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
第 4 部　非臨床試験報告書									
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									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.1.2　副次的薬理試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
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									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.2　吸収									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
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									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
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									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.3　遺伝毒性試験									
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4　がん原性試験									
4.2.3.4.1　長期がん原性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.3　その他の試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5　生殖発生毒性試験									
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
		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									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
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									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.3　参考文献									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
第5部　臨床試験報告書									
5.2　臨床試験一覧表									
5.2		全臨床試験一覧表	ファイザー社	—	—	—	—	—	—
5.3　試験報告書									
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.3　In Vitro - In Vivoの関連を検討した試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	B9999001 Addendum 1	[redacted] Validation Report ID 218-1407 (Addendum 1), “Validation of a Gyrolab Assay for Measuring MSB0010718C in Human Serum” Merck Serono Validation No. 15- GR023-V0.	[redacted]	2017年1月	[redacted] 米国	外国	社内資料	参考	—
	B9999001 Addendum 2	[redacted] Validation Report ID 218-1407 (Addendum 2), “Validation of a Gyrolab Assay for Measuring MSB0010718C in Human Serum” Merck Serono Validation No. 15- GR023-V0.	[redacted]	2017年10月	[redacted] 米国	外国	社内資料	参考	—
	B9999001 Addendum 3	[redacted] Validation Report ID 218-1407 (Addendum 3), “Validation of a Gyrolab Assay for Measuring MSB0010718C in Human Serum” Merck Serono Validation No. 15- GR023-V0.	[redacted]	2018年1月	[redacted] 米国	外国	社内資料	参考	—
5.3.1.4.2	B9997001 Amendment 2	[redacted] Validation Report 218-1503 (Amendment 2), “The Validation of an ECL Assay for the Detection of Anti-Drug Antibodies against MSB0010718C (Anti-PD-L1) in Human Serum”	[redacted]	2017年10月	[redacted] 米国	外国	社内資料	参考	—
5.3.1.4.3	A4069004	[redacted] Validation Report 142091, “The Validation of an LC-MS/MS Assay Method for the Determination of AG-013736 in Human K3-EDTA Plasma”	[redacted]	2011年4月	[redacted] カナダ	外国	社内資料	参考	—
	A4069004 Amendment 1	[redacted] Validation Report 142091 (Amendment 1), “The Validation of an LC-MS/MS Assay Method for the Determination of AG-013736 in Human K3-EDTA Plasm.”	[redacted]	2012年9月	[redacted] カナダ	外国	社内資料	参考	—
	A4069004 Addendum 1	[redacted] Validation Report 140046 (Addendum 1), “The Validation of a LC-MS/MS Method for the Determination of Axitinib in K3-EDTA Human Plasma (Addendum 1)”	[redacted]	2018年5月	[redacted] カナダ	外国	社内資料	参考	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.1.4.4	A4069005	[redacted] Validation Report 20004105/ 142318, "The Cross Validation of an LC-MS/MS Assay Method for the Determination of Axitinib (AG-013736) in Human K3-EDTA Plasma"	[redacted]	2011年7月	[redacted] カナダ	外国	社内資料	参考	—
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									
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
		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	Modeling and Simulation Pop PK Analysis Report, version 1.0 March 2017	Population pharmacokinetic evaluation of clinical trials EMR100070-001, EMR100070-002 and EMR100070-003 (revised)	Merck KGaA	2017年3月	NA	外国	社内資料	参考	無
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									
		該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
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	PMAR-EQDD-B999e-DP4-888	Population Pharmacokinetic and Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis of Safety Endpoints for Avelumab in Combination with Axitinib in Renal Cell Carcinoma sBLA	Pfizer, Inc.	2018年11月	NA	外国	社内資料	評価	無
5.3.4.2.2	PMAR-EQDD-B999e-DP4-889	Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis of Progression-Free Survival for Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Axitinib in Renal Cell Carcinoma	Pfizer, Inc.	2018年11月	NA	外国	社内資料	評価	無
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	B9991003	A Phase 3, Multinational, Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study of Avelumab (MSB0010718C) in Combination with Axitinib (Inlyta®) versus Sunitinib (Sutent®) Monotherapy in the First-Line Treatment of Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma	Pfizer, Inc.	2016年3月～2018年6月（データカットオフ日）	カナダ、米国、日本、韓国、オーストラリア、ニュージーランド、ハンガリー、ルーマニア、ロシア、メキシコ、イスラエル、オーストリア、ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、英国	国内，外国	社内資料	評価	無
5.3.5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	B9991002	A Phase 1b, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Avelumab (MSB0010718C) in Combination With Axitinib (AG-013736) in Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer	Pfizer, Inc.	2015年10月～2018年4月（データカットオフ日）	米国、日本、英国	国内，外国	社内資料	評価	無
5.3.5.2.2	EMR100070-001	A Phase I, open-label, multiple-ascending dose trial to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, biological and clinical activity of avelumab (MSB0010718C) in subjects with metastatic or locally advanced solid tumors and expansion to selected indications	Merck KGaA, EMD Serono	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（データカットオフ日）	米国、フランス、ベルギー、ドイツ、韓国、チェコ、英国	外国	社内資料	参考	無
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		安全性追加解析図表	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価	無
5.3.5.3.2		日本人解析図表	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.5.3.3		Avelumab SAEs Other Pfizer and EMD Sponsored Clinical Trials	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.3.4		安全性追加解析図表補遺	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価	無
5.3.5.4　その他の試験報告書									
5.3.5.4.1	A4061051	AG-013736 (Axitinib) for the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer	Pfizer, Inc.	2010年6月～2012年7月（データカットオフ日）、2014年12月（データカットオフ日）	ボスニアヘルツェゴビナ、ブルガリア、チリ、中国、インド、マレーシア、メキシコ、フィリピン、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、台湾、ウクライナ、米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6.1		Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) avelumab (Bavencio), 23 Mar 2017 to 22 Jun 2017	Merck KGaA	2017年3月23日～2017年6月22日	—	外国	社内資料	—	無
5.3.6.2		Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) avelumab (Bavencio), 23 Jun 2017 to 22 Sep 2017	Merck KGaA	2017年6月23日～2017年9月22日	—	外国	社内資料	—	無
5.3.6.3		Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) avelumab (Bavencio), 23 Sep 2017 to 22 Dec 2017	Merck KGaA	2017年9月23日～2017年12月22日	—	外国	社内資料	—	無
5.3.6.4		Quarterly Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER) avelumab (Bavencio), 23 Dec 2017 to 22 Mar 2018	Merck KGaA	2017年12月23日～2018年3月22日	—	外国	社内資料	—	無
5.3.6.5		Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER) avelumab (Bavencio), 23 Sep 2017 to 22 Mar 2018	Merck KGaA	2017年9月23日～2018年3月22日	—	国内，外国	社内資料	—	無
5.3.6.6		Periodic Safety Update Report 9 for Axitinib, 27 Jan 2017 to 26 Jan 2018	ファイザー社	2017年1月27日～2018年1月26日	—	国内，外国	社内資料	—	無
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	B9991002 B9991003	症例一覧表	Pfizer, Inc.	—	—	国内，外国	社内資料	—	無
5.3.7.2	B9991002 B9991003	有害事象一覧表	Pfizer, Inc.	—	—	国内，外国	社内資料	—	無
5.3.7.3	B9991002 B9991003	重篤な有害事象一覧表	Pfizer, Inc.	—	—	国内，外国	社内資料	—	無
5.3.7.4	B9991002 B9991003	臨床検査値異常変動症例一覧表	Pfizer, Inc.	—	—	国内，外国	社内資料	—	無
5.4　参考文献									
5.4.1	—	Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review.	Gupta K, Miller JD, Li JZ, et al.	—	—	外国	Cancer Treat Rev 2008;34 (3):193-205.	—	—
5.4.2	—	International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality.	Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, et al.	—	—	外国	Eur Urol 2015;67(3):519-30.	—	—
5.4.3	—	Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.	Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al.	—	—	外国	CA Cancer J Clin 2018;Sep 12:doi:10.3322/caac.21492.	—	—
5.4.4	—	Epidemiology and screening for renal cancer.	Rossi SH, Klatte T, Usher-Smith J, et al.	—	—	外国	World J Urol 2018;36(9):1341-53.	—	—
5.4.5	—	国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス 最新がん統計 (https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/index.html)	—	—	—	国内	—	—	—
5.4.6	—	Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma.	Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2013;31:181-6.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.7	－	Tumor biology and prognostic factors in renal cell carcinoma.	Finley DS, Pantuck AJ, Belldegrun AS.	－	－	外国	Oncologist 2011;16:4.	－	－
5.4.8	－	Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma.	Choueiri TK, Motzer RJ.	－	－	外国	N Engl J Med 2017;376:354-66.	－	－
5.4.9	－	Cabozantinib approved for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma.	－	－	－	外国	Clin Adv Hematol Oncol 2018;16(2):96.	－	－
5.4.10	－	Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma.	Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al.	－	－	外国	N Engl J Med 2018;378(14):1277-90.	－	－
5.4.11	－	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. version 2. 2019.	－	－	－	外国	－	－	－
5.4.12	－	Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial.	Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al.	－	－	外国	Lancet 2007;370:2103-11.	－	－
5.4.13	－	Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma.	Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.	－	－	外国	N Engl J Med 2007;356(2):115-24.	－	－
5.4.14	－	Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma.	Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al.	－	－	外国	N Engl J Med 2007;356:2271-81.	－	－
5.4.15	－	Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial.	Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al.	－	－	外国	J Clin Oncol 2010;28(6):1061-8.	－	－
5.4.16	－	Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by independent review and overall survival update.	Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al.	－	－	外国	Eur J Cancer. 2018;94:115-25.	－	－
5.4.17	－	腎癌診療ガイドライン2017年版 日本泌尿器学会編	－	－	－	国内	－	－	－
5.4.18	－	Targeted therapies for treatment of renal cell carcinoma: recent advances and future perspectives.	Minguet J, Smith KH, Bramlage CP, et al.	－	－	外国	Cancer Chemother Pharmacol 2015;76(2):219-33.	－	－
5.4.19	－	Sunitinib and other targeted therapies for renal cell carcinoma.	Powles T, Chowdhury S, Jones R, et al.	－	－	外国	Br J Cancer 2011;104(5):741-5.	－	－
5.4.20	－	New treatment options for metastatic renal cell carcinoma.	Rodriguez-Vida A, Hutson TE, Bellmunt J, et al.	－	－	外国	ESMO Open 2017;2(2):e000185.	－	－
5.4.21	－	Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance.	Ng CS, Wood CG, Silverman PM, et al.	－	－	外国	AJR Am J Roentgenol 2008;191(4):1220-32.	－	－
5.4.22	－	Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study.	Heng D, Xie W, Regan M, et al.	－	－	外国	J Clin Oncol 2009; 27:5794-9.	－	－
5.4.23	－	Interferon-alfa as a comparative treatment for treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma.	Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al.	－	－	外国	J Clin Oncol 2002;20:289-96.	－	－
5.4.24	－	Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma.	Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al.	－	－	外国	N Engl J Med 2015;373(19):1803-13.	－	－

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.25	–	Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with sunitinib or pazopanib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Presented at ASCO 2014 Genitourinary (Nonprostate) Cancers Symposium; 31 May 2014: Chicago, Illinois: Abstract 5010 slides.	Amin A, Plimack ER, Infante JR, et al.	–	–	外国	–	–	–
5.4.26	–	IMmotion151: A randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma: Presented at ASCO 2018 Genitourinary Cancers Symposium; 10 Feb 2018b: San Francisco, CA: Abstract 578 slides.	Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, et al.	–	–	外国	–	–	–
5.4.27	–	A phase II study of atezolizumab (atezo) with or without bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts).	McDermott DF, Atkins MB, Motzer RJ, et al.	–	–	外国	J Clin Oncol 2017;35 (Suppl 6S): Abstract 431.	–	–
5.4.28	–	Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): results from cohort A of KEYNOTE-427. ASCO 2018 Annual Meeting. Abstract 4500.	McDermott DF, Lee J-L, Szczylik C, et al.	–	–	外国	–	–	–
5.4.29	–	Immunologic and clinical responses after vaccinations with peptide-pulsed dendritic cells in metastatic renal cancer patients.	Wierecky J, Muller MR, Wirths S, et al.	–	–	外国	Cancer Res 2006;66:5910-8.	–	–
5.4.30	–	Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment.	Zou W, Chen L.	–	–	外国	Nat Rev Immunol 2008;8(6):467-77.	–	–
5.4.31	–	Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired.	Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemskerk B, et al.	–	–	外国	Blood 2009;114:1537-44.	–	–
5.4.32	–	Clinical activity and safety of anti-PD-1 (BMS-936558, MDX-1106) in patients with previously treated metastatic renal cell carcinoma (mRCC).	McDermott DF, Drake CG, Sznol M, et al.	–	–	外国	J Clin Oncol 2012;30 (Suppl): Abstract 4505.	–	–
5.4.33	–	Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC).	Cho DC, Sosman JA, Sznol M, et al.	–	–	外国	J Clin Oncol 2013;31(2): (Suppl): Abstract 4505.	–	–
5.4.34	–	The parallel lives of angiogenesis and immunosuppression: cancer and other tales.	Motz GT, Coukos G.	–	–	外国	Nat Rev Immunol 2011;11(10):702-11.	–	–
5.4.35	–	VEGFR2 is selectively expressed by FOXP3high CD4+ Treg.	Suzuki H, Onishi H, Wada J, et al.	–	–	外国	Eur J Immunol 2010 Jan;40(1):197-203.	–	–
5.4.36	–	VEGFA/VEGFR2-targeted therapies prevent the VEGFA-induced proliferation of regulatory T cells in cancer.	Terme M, Tartour E, Taieb J.	–	–	外国	Oncoimmunology 2013 Aug 1;2(8):e25156.	–	–
5.4.37	–	Cytokine levels correlate with immune cell infiltration after anti-VEGF therapy in preclinical mouse models of breast cancer.	Roland CL, Lynne KD, Toombs JE, et al.	–	–	外国	PLoS One 2009 Nov 3;4(11):e7669.	–	–
5.4.38	–	Axitinib augments antitumor activity in renal cell carcinoma via STAT3-dependent reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation.	Yuan H, Cai P, Li Q, et al.	–	–	外国	Biomed Pharmacother 2014;68 (6):751-6.	–	–
5.4.39	–	Simultaneous blockade of programmed death 1 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) induces synergistic anti-tumour effect in vivo.	Yasuda S, Sho M, Yamato I, et al.	–	–	外国	Clin Exp Immunol 2013;172:500-6.	–	–
5.4.40	–	Axitinib versus sorafenib as first line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised open label phase 3 trial.	Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al.	–	–	外国	Lancet Oncol 2013;14(13):1287-94.	–	–
5.4.41	–	Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal-cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial.	Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al.	–	–	外国	Lancet 2011;378:1931-9.	–	–
5.4.42	–	Sutent (sunitinib) United States Prescribing Information, Pfizer Inc, NY. Online. (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021938s033lbl.pdf)	–	–	–	外国	–	–	–

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.43	–	Sutent (sunitinib) Summary of Product Characteristics, Pfizer Ltd, UK. Online. (https://www.medicines.org.uk/emc/product/227/smpc)	–	–	–	外国	–	–	–
5.4.44	–	Sunitinib impairs the proliferation and function of human peripheral T cell and prevents T-cell-mediated immune response in mice.	Gu Y, Zhao W, Meng F, et al.	–	–	外国	Clin Immunol 2010;135:55-62.	–	–
5.4.45	–	Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized phase 3 AXIS trial.	Ueda T, Uemura H, Tomita Y, et al.	–	–	外国	Jpn J Clin Oncol 2013 Jun;43(6):616-28.	–	–