

審査報告書

令和3年1月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] バベンチオ点滴静注 200 mg
[一 般 名] アベルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] メルクバイオファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和2年5月26日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（10 mL）中にアベルマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項] 優先審査（令和2年7月15日付け薬生薬審発 0715 第6号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

根治切除不能なメルケル細胞癌

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法

（下線部追加）

[用法及び用量]

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

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

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

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

（下線部追加）

〔承認条件〕

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

審査報告 (1)

令和 2 年 11 月 27 日

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

申請品目

[販 売 名]	バベンチオ点滴静注 200 mg
[一 般 名]	アベルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	メルクバイオフーマ株式会社
[申請年月日]	令和 2 年 5 月 26 日
[剤形・含量]	1 パリアル（10 mL）中にアベルマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	根治切除不能なメルケル細胞癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 <u>局所進行又は転移性の尿路上皮癌に対する一次化学療法の維持療法</u> (下線部追加)
[申請時の用法・用量]	<根治切除不能なメルケル細胞癌、 <u>局所進行又は転移性の尿路上皮癌に対する一次化学療法の維持療法</u> > 通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。 <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌> アキシチニブとの併用において、通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。 (下線部追加)

[目 次]

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

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

本邦では、本薬は、2017 年 9 月に「根治切除不能なメルケル細胞癌」、2019 年 12 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

本薬の根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法の臨床開発として、米国 Pfizer 社により、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が実施された後、疾患進行が認められない局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1001 試験）が 2016 年 4 月から実施された。

米国及び EU では、1001 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2020 年 4 月及び 5 月に承認申請が行われ、米国では 2020 年 6 月に「Bavencio is indicated for the maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) that has not progressed with first-line platinum-containing chemotherapy.」を効能・効果として承認され、EU では現在審査中である。

なお、2020 年 10 月時点において、本薬は根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法に係る効能・効果にて、2 カ国で承認されている。

本邦においては、1001 試験への患者の組入れが 20 年 月 から開始された。

今般、1001 試験を主要な試験成績として、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

「臨床薬理試験に関する資料」として 1001 試験成績等が提出されており、以下の点等に基づき、尿路上皮癌患者と他癌腫患者との間で本薬の PK に明確な差異は認められなかった旨等を説明している。

- 1001 試験において、本薬 10 mg/kg を Q2W で投与した際の初回投与時の C_{max} の幾何平均値（幾何変動係数%）は 193 (68.4) $\mu\text{g/mL}$ ($n=285$) であり、他癌腫患者の C_{max} （「平成 29 年 8 月 31 日付け審査報告書 バベンチオ点滴静注 200 mg」参照）と同程度であったこと。

機構は、提出された資料に基づき、上記の申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

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

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国際共同	1001 試験	Ⅲ	白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が実施された後、疾患進行が認められない局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌患者	700 ①350 ②350	① BSC*との併用で、本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ② BSC	有効性 安全性
参考	海外	001 試験	Ⅰ	<拡大パートの尿路上皮癌コホート>局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌患者	二次拡大コホート： 44 有効性拡大コホート： 205	本薬 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与	有効性 安全性 忍容性

*：抗菌薬投与、栄養補給、代謝障害の治療、最適な症状管理、疼痛管理（緩和的放射線療法を含む）等の治療が含まれ、抗悪性腫瘍剤による積極的な治療は許容されなかった。

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

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：1001 試験<2016 年 4 月 28 日～実施中〔データカットオフ日：2019 年 10 月 21 日〕>）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 4～6 サイクル実施された後¹⁾、疾患進行が認められない局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌患者²⁾（目標症例数：約 668 例）を対象に、本薬/BSC 投与と BSC 単独と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試験が、本邦を含む 29 の国又は地域、231 施設で実施された。

¹⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤/GEM による一次化学療法が実施され、無作為化される 4～10 週前に当該化学療法が終了した患者が対象とされた。

²⁾ 一次化学療法開始時に American Joint Committee on Cancer cancer staging manual（第 7 版）のⅣ期に該当する患者が対象とされた。

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

本試験に登録され無作為化された 700 例（本薬/BSC 群 350 例、BSC 群 350 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/BSC 群 36 例、BSC 群 37 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬/BSC 群 6 例、同意撤回又は全身状態悪化により治験治療開始時の検査及び評価が実施されなかった BSC 群 5 例を除く 689 例（本薬/BSC 群 344 例、BSC 群 345 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/BSC 群 36 例、BSC 群 37 例）。

本試験の主要評価項目として、ITT 集団及び PD-L1 陽性³⁾ 集団における OS が設定された。また、有効性及び無益性の評価を目的とした中間解析が計画され、ITT 集団及び PD-L1 陽性集団における OS に関するイベントがそれぞれ 315 件及び 146 件観察された時点で実施することとされた。最終解析は本試験に最後に登録され無作為化された患者が 12 カ月以上観察され、かつ ITT 集団及び PD-L1 陽性集団における OS に関するイベントがそれぞれ 425 件及び 219 件観察された時点で実施することとされた。複数の主要解析対象集団を設定することに伴う多重性の調整については、ITT 集団及び PD-L1 陽性集団における有意水準（片側）をそれぞれ 0.015 及び 0.01 と割り当てた上で、試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 に制御された。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、OS の中間解析（2019 年 10 月 21 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2、図 1 及び 2 のとおりであり、ITT 集団及び PD-L1 陽性集団において、BSC 群に対する本薬/BSC 群の優越性が検証された。

表 2 OS の中間解析結果（2019 年 10 月 21 日データカットオフ）

	ITT 集団		PD-L1 陽性集団	
	本薬/BSC 群	BSC 群	本薬/BSC 群	BSC 群
例数	350	350	189	169
イベント数 (%)	145 (41.4)	179 (51.1)	61 (32.3)	82 (48.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	21.4 [18.9, 26.1]	14.3 [12.9, 17.9]	— [20.3, —]	17.1 [13.5, 23.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.69 [0.556, 0.863]		0.56 [0.404, 0.787]	
p 値 (片側) *2	0.0005*3		0.0003*4	

—：推定不可、*1：一次化学療法の最良総合効果（CR 又は PR、SD）及び内臓転移（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：一次化学療法の最良総合効果（CR 又は PR、SD）及び内臓転移（あり、なし）を層別因子とした層別 log-rank 検定、*3：有意水準（片側）0.0053、*4：有意水準（片側）0.0014

³⁾ 組入れ後に中央検査機関にて Ventana Medical Systems 社の「Ventana PD-L1 (SP263) Assay」を用いた免疫組織化学検査により評価され、以下のいずれかに該当する場合に PD-L1 陽性と判定された。

- ① 腫瘍細胞の 25%以上に膜染色が認められる。
- ② 腫瘍面積のうち、腫瘍に浸潤した免疫細胞が占める面積の割合が 1%超、かつ免疫細胞の 25%以上に染色が認められる。
- ③ 腫瘍面積のうち、腫瘍に浸潤した免疫細胞が占める面積の割合が 1%、かつ免疫細胞の 100%に染色が認められる。

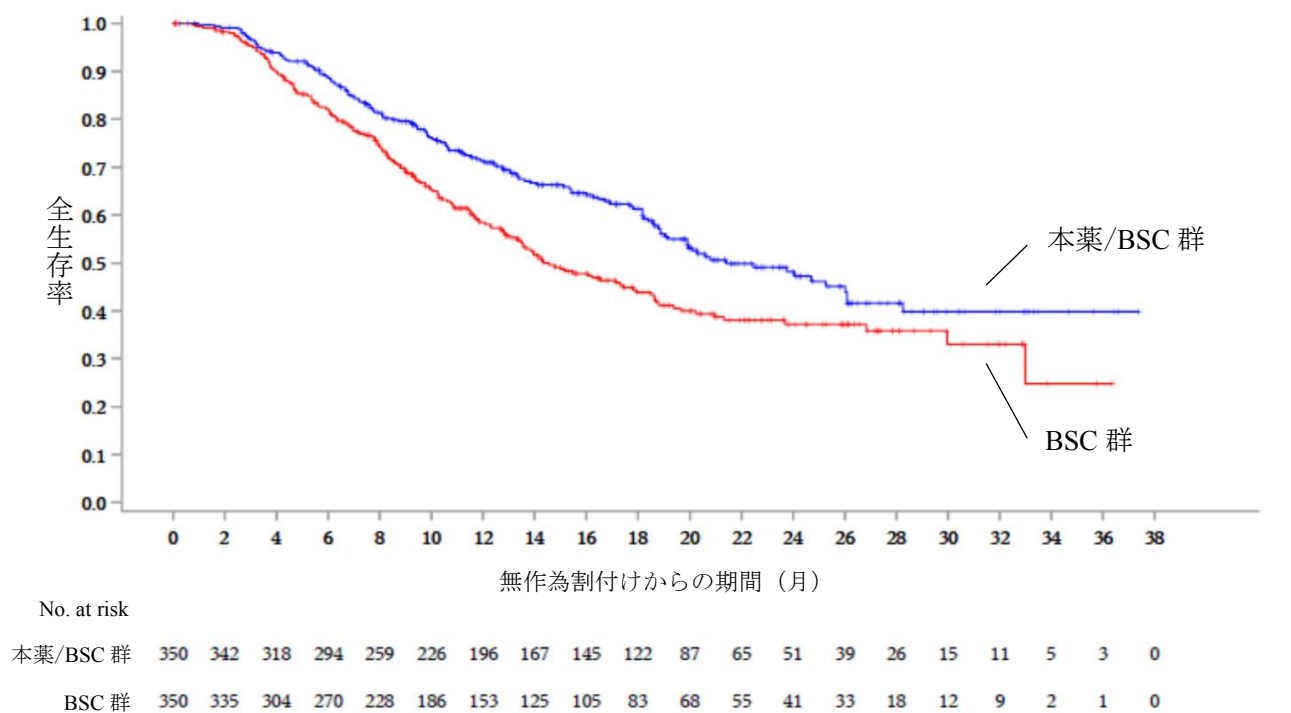


図1 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2019 年 10 月 21 日データカットオフ)

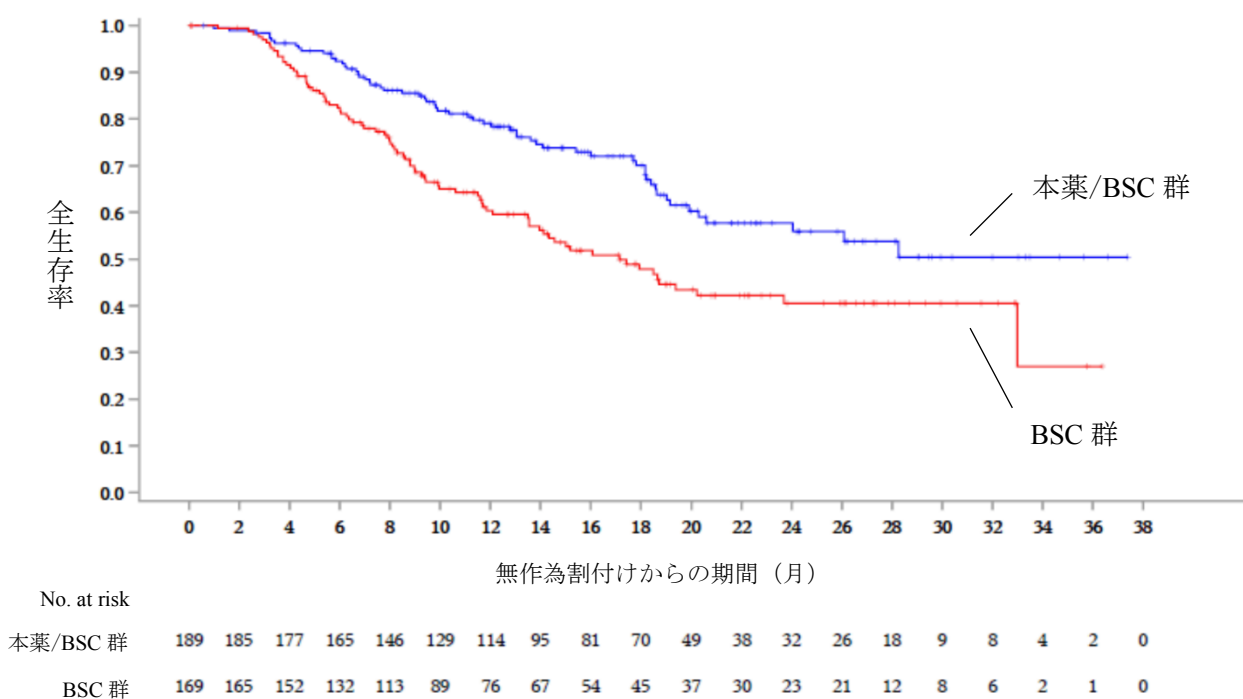


図2 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(PD-L1 陽性集団、2019 年 10 月 21 日データカットオフ)

安全性について、治験治療期間中又は治験治療終了後 30 日以内の死亡は、本薬/BSC 群で 5/344 例 (1.5%)、BSC 群で 33/345 例 (9.6%) に認められた。疾患進行による死亡例 (本薬/BSC 群 4 例、BSC 群 27 例) を除く患者の死因は、本薬/BSC 群で敗血症 1 例、BSC 群で慢性閉塞性肺疾患、胆道性敗血症、

敗血症性ショック、肺炎、尿路性敗血症及び心原性ショック各 1 例であり、うち、本薬/BSC 群の敗血症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡は、本薬/BSC 群の敗血症 1 例であった）。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.2.1：001 試験（拡大パートの尿路上皮癌コホート）＜2014 年 9 月～実施中〔データカットオフ日：20 年 月 日〕＞）

局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌患者（目標症例数：二次拡大コホート 例、有効性拡大コホート 例）を対象に、本薬の有効性、安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験の拡大パート⁴⁾が、海外 89 施設で実施された。

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

尿路上皮癌患者を対象とした拡大パートに登録され、本薬が投与された 249 例（二次拡大コホート 44 例、有効性拡大コホート 205 例）が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、二次拡大コホート 7/44 例 (15.9%)、有効性拡大コホート 42/205 例 (20.5%) に認められた。疾患進行による死亡例（二次拡大コホート 7 例、有効性拡大コホート 31 例）を除く患者の死因は、有効性拡大コホートで敗血症 2 例、肺臓炎、腹痛、胃腸出血、尿路性敗血症、慢性閉塞性肺疾患/呼吸不全、腸管穿孔、脳血管発作、他要因、不明各 1 例であり、うち、肺臓炎 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性については、1001 試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、1001 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 4～6 サイクル実施された後、疾患進行が認められない局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌患者に対する維持療法として、本薬の有効性は示されたと判断した。

⁴⁾ 本試験は、進行固形癌患者を対象に、本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした用量漸増パート及び拡大パートから構成される。拡大パートにおいて、尿路上皮癌患者は 2 つのコホート（二次拡大コホート及び有効性拡大コホート）に登録された。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、1001 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

1001 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.2.2014) 等において、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法後に疾患進行が認められない根治切除不能な尿路上皮癌患者は、疾患進行まで更なる治療を追加することなく BSC を含む経過観察を行うこととされていたこと等から、対照群として BSC を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

1001試験の主要評価項目としてOSが設定され、ITT集団及びPD-L1陽性集団において、BSC群に対する本薬/BSC群の優越性が検証された (7.1.1.1参照)。

また、1001 試験の日本人集団における OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3、図 3 及び 4 のとおりであった。

表 3 日本人患者における OS の中間解析結果 (2019 年 10 月 21 日データカットオフ)

	ITT 集団		PD-L1 陽性集団	
	本薬/BSC 群	BSC 群	本薬/BSC 群	BSC 群
例数	36	37	19	23
イベント数 (%)	16 (44.4)	18 (48.6)	9 (47.4)	11 (47.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	24.7 [18.2, -]	18.7 [12.8, 33.0]	18.6 [9.4, -]	19.4 [11.7, 33.0]
ハザード比 [95%CI] *1	0.81 [0.409, 1.585]		1.00 [0.413, 2.412]	
p 値 (片側) *2	0.2652		0.4988	

—: 推定不可、*1: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 非層別 log-rank 検定

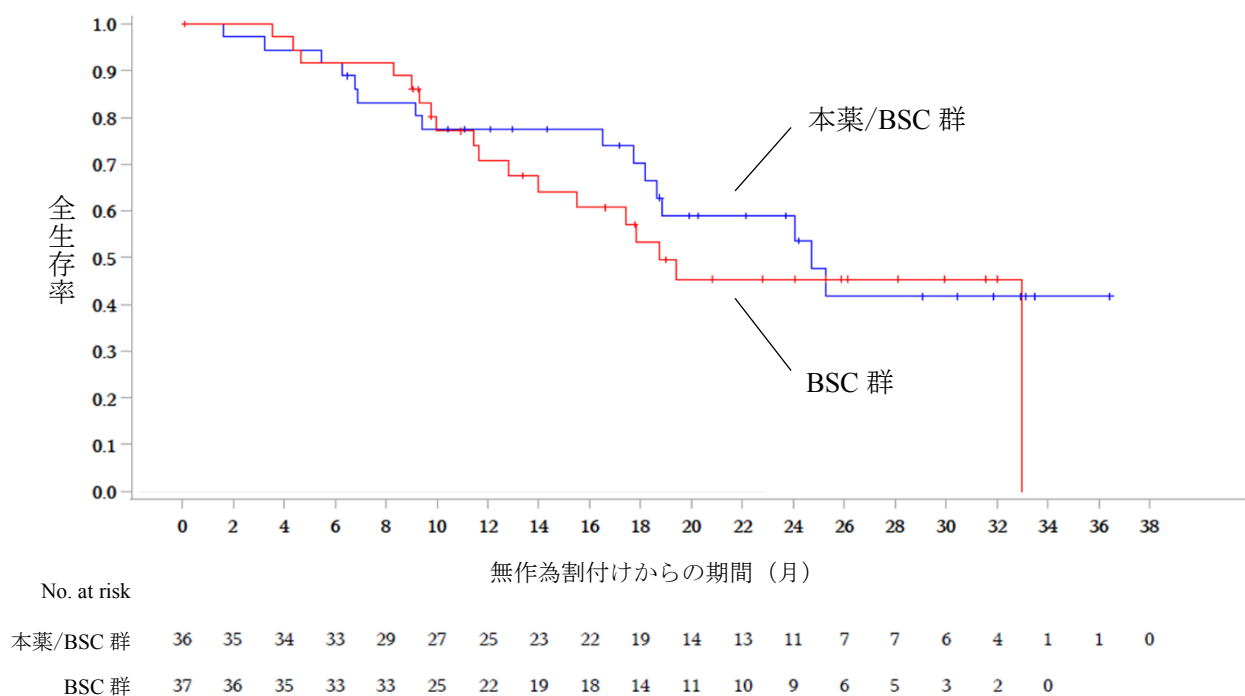


図 3 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2019 年 10 月 21 日データカットオフ)

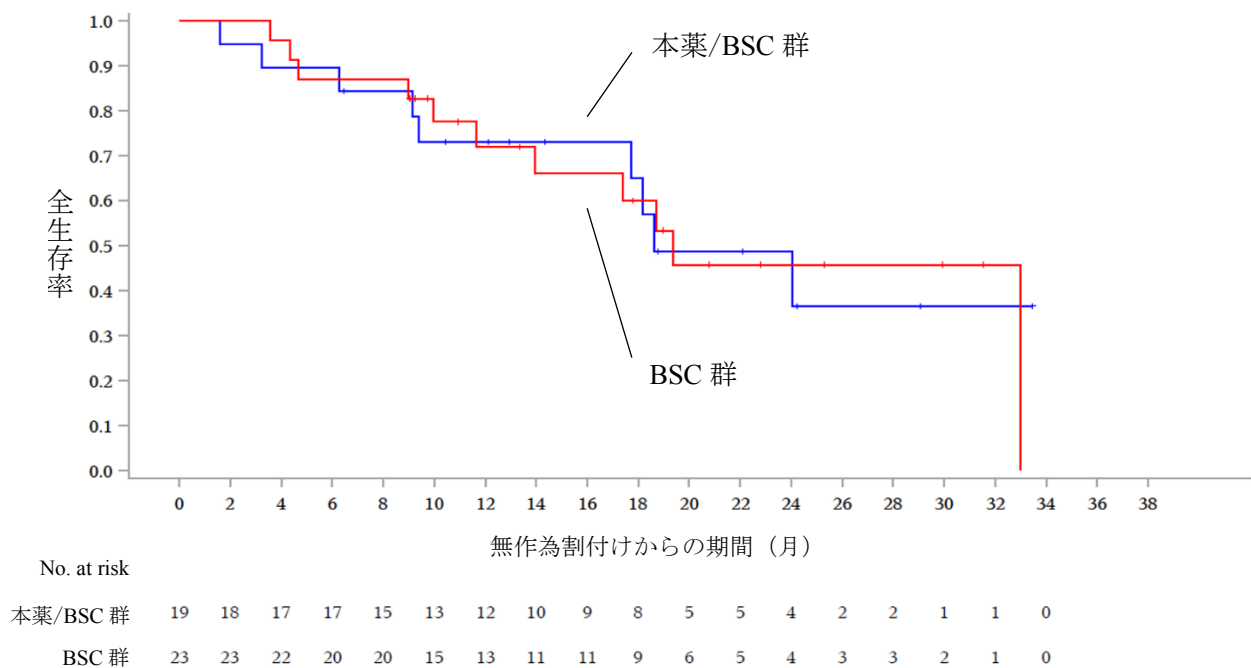


図4 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(PD-L1 陽性集団、2019 年 10 月 21 日データカットオフ)

申請者は、1001 試験の日本人集団における OS に関する上記の結果を踏まえ、本薬の日本人患者における有効性について、以下のように説明している。

抗 PD-1 又は PD-L1 抗体医薬品による後治療を受けた患者は、(i) ITT 集団のうち、①全体集団の本薬/BSC 群及び BSC 群でそれぞれ 22/350 例 (6.3%) 及び 153/350 例 (43.7%)、②日本人集団の本薬/BSC 群及び BSC 群でそれぞれ 14/36 例 (38.9%) 及び 25/37 例 (67.6%)、(ii) PD-L1 陽性集団のうち、③全体集団の本薬/BSC 群及び BSC 群でそれぞれ 10/189 例 (5.3%) 及び 81/169 例 (47.9%)、④日本人集団の本薬/BSC 群及び BSC 群でそれぞれ 6/19 例 (31.6%) 及び 16/23 例 (69.6%) であり、当該後治療を受けた患者の割合は上記 (i) 及び (ii) のいずれの集団においても全体集団と比較して日本人集団で高く、上記①～④の集団のいずれにおいても本薬/BSC 群と比較して BSC 群が高かった。

抗 PD-1 又は PD-L1 抗体医薬品による後治療の影響を補正した本薬の治療効果を推定するため、Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) 法による解析を行った結果⁵⁾、全体集団の ITT 集団及び PD-L1 陽性集団における BSC 群に対する本薬/BSC 群のハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.51 [0.34, 0.83] 及び 0.39 [0.24, 0.88]、日本人集団の ITT 集団及び PD-L1 陽性集団でのハザード比はそれぞれ 0.44 [0.07, 1.63] 及び 0.58 [0.04, 3.07] であった。

以上より、事後的な検討であり結果の解釈は慎重に行うべきであるものの、抗 PD-1 又は PD-L1 抗体医薬品による後治療の影響が、日本人集団の OS の結果に影響している可能性があると考えられた。また、当該後治療の影響を補正した解析結果等を踏まえると、日本人患者においても本薬投与の有効性は期待できると考える。

⁵⁾ 「抗 PD-1 又は PD-L1 抗体医薬品の種類及び投与開始のタイミングによらず、本薬を含む抗 PD-1 又は PD-L1 抗体医薬品の尿路上皮癌に対する OS の延長効果は一定である」とする仮定の下で、BSC 群において当該医薬品による後治療を行わなかった場合の生存時間が推定された。なお、本手法による解析において、上記の仮定が成立していない場合には本薬による治療効果が過大評価される可能性がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001試験の全体集団において、BSC群に対する本薬/BSC群のOSに関する優越性が検証されており（7.1.1.1参照）、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が4～6サイクル実施された後、疾患進行が認められない局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

また、抗PD-1又はPD-L1抗体医薬品による後治療が1001試験の日本人集団におけるOSの結果に影響を及ぼした可能性があると考える旨の申請者の説明については、日本人の患者数及びOSのイベント数が限られていること等から考察には限界があると考え。しかしながら、下記の点等も考慮すると、日本人患者を含め、1001試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 1001試験の日本人集団におけるOSの結果について、BSC群と比較して本薬/BSC群で明らかに短縮する傾向は認められなかったこと。
- 既承認の効能・効果において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「平成29年8月31日付け審査報告書 バベンチオ点滴静注 200 mg」及び「令和元年11月13日付け審査報告書 バベンチオ点滴静注 200 mg」参照）。
- 本薬のPK並びに尿路上皮癌の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。

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

機構は、以下に示す検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が4～6サイクル実施された後、疾患進行が認められない局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象⁶⁾であり、本薬の使用にあたっては、既承認の効能・効果と同様にこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

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

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は1001試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

1001試験における安全性の概要は、表4のとおりであった。

⁶⁾ 肝機能障害、ILD、腎障害、IRR、消化管障害（特に大腸炎・重度の下痢）、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、神経障害（特にギラン・バレー症候群、脳炎・髄膜炎）、心臓障害（特に心筋炎）、筋炎・横紋筋融解症、肺炎、下垂体機能障害及び重症筋無力症（「平成29年8月31日付け審査報告書 バベンチオ点滴静注 200 mg」及び「令和元年11月13日付け審査報告書 バベンチオ点滴静注 200 mg」参照）

表 4 安全性の概要 (1001 試験)

	例数 (%)	
	本薬/BSC 群 344 例	BSC 群 345 例
全有害事象	337 (98.0)	268 (77.7)
Grade 3 以上の有害事象	163 (47.4)	87 (25.2)
死亡に至った有害事象	4 (1.2)	24 (7.0)
重篤な有害事象	96 (27.9)	69 (20.0)
投与中止に至った有害事象	41 (11.9)	0
休薬に至った有害事象	140 (40.7)	—
減量に至った有害事象	1 (0.3) *	—

*: 有害事象により、本薬の投与を完了できなかったことから、当該事象は減量に至った有害事象とされた。

1001 試験において、BSC 群と比較して本薬/BSC 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、疲労（本薬/BSC 群：61 例（17.7%）、BSC 群：24 例（7.0%）、以下、同順）、そう痒症（59 例（17.2%）、6 例（1.7%））、下痢（57 例（16.6%）、17 例（4.9%））、無力症（56 例（16.3%）、19 例（5.5%））、関節痛（56 例（16.3%）、19 例（5.5%））、発熱（51 例（14.8%）、12 例（3.5%））、甲状腺機能低下症（40 例（11.6%）、2 例（0.6%））、発疹（40 例（11.6%）、4 例（1.2%））及び IRR（35 例（10.2%）、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象はリパーゼ増加（14 例（4.1%）、1 例（0.3%））及びアミラーゼ増加（12 例（3.5%）、2 例（0.6%））、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、尿路感染（16 例（4.7%）、7 例（2.0%））であった。本薬/BSC 群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び発現率が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。本薬/BSC 群において、発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、尿路感染症 12 例（3.5%）、ALT 増加、インフルエンザ、リパーゼ増加、血中クレアチニン増加及び甲状腺機能亢進症各 7 例（2.0%）であった。

また、申請者は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 4～6 サイクル実施された後、疾患進行が認められない局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌（1001 試験）と既承認の効能・効果のうち、当該試験と同様に本薬が単独投与された、遠隔転移を有する根治切除不能な MCC（003 試験）との間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

1001 試験における本薬/BSC 群と、003 試験のパート A 及び B において認められた有害事象の発現状況を比較した結果は、表 5 のとおりであった。

表 5 尿路上皮癌及び MCC の安全性の概要

	例数 (%)	
	尿路上皮癌患者 本薬/BSC 群 344 例	MCC 患者 117 例
全有害事象	337 (98.0)	114 (97.4)
Grade 3 以上の有害事象	163 (47.4)	67 (57.3)
死亡に至った有害事象	4 (1.2)	9 (7.7)
重篤な有害事象	96 (27.9)	45 (38.5)
投与中止に至った有害事象	41 (11.9)	11 (9.4)
休薬に至った有害事象	140 (40.7)	38 (32.5)

MCC 患者と比較して尿路上皮癌患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、尿路感染（尿路上皮癌：59 例（17.2%）、MCC：4 例（3.4%）、以下、同順）及び血尿（36 例（10.5%）、0 例）であった。同様に、発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は尿路感染（15 例（4.4%）、1 例（0.9%））、発現率が 3%以上高かった重篤な有害事象は、尿路感染（16 例（4.7%）、1 例（0.9%））であった。同様に、発現率が 3%以上高かった死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験において、BSC 群と比較して本薬/BSC 群で発現率が高い有害事象が認められたものの、概ね本薬の既知の有害事象であり、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が本薬/BSC 群で明らかに高い傾向は認められなかった。また、MCC 患者と比較して尿路上皮癌患者で発現率が高かった有害事象は 1001 試験の BSC 群においても一定の発現率で認められており、いずれも原疾患の影響が考えられる有害事象であること等を考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、尿路上皮癌患者において本薬投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、1001 試験において認められた安全性情報を基に、本薬投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

1001 試験の本薬/BSC 群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要（1001 試験の本薬/BSC 群）

	例数 (%)	
	日本人集団 36 例	外国人集団 308 例
全有害事象	36 (100)	301 (97.7)
Grade 3 以上の有害事象	18 (50.0)	145 (47.1)
死亡に至った有害事象	1 (2.8)	3 (1.0)
重篤な有害事象	9 (25.0)	87 (28.2)
投与中止に至った有害事象	4 (11.1)	37 (12.0)
休薬に至った有害事象	16 (44.4)	124 (40.3)
減量に至った有害事象	0	1 (0.3) *

*：有害事象により、本薬の投与を完了できなかったことから、当該事象は減量に至った有害事象とされた。

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、発熱（日本人患者：10 例（27.8%）、外国人患者：41 例（13.3%）、以下、同順）、上咽頭炎（7 例（19.4%）、19 例（6.2%））、齲歯（4 例（11.1%）、0 例）、白血球数減少（4 例（11.1%）、0 例）及び口内炎（4 例（11.1%）、3 例（1.0%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（4 例（11.1%）、9 例（2.9%））、腎盂腎炎（2 例（5.6%）、1 例（0.3%））及び血中トリグリセリド増加（2 例（5.6%）、1 例（0.3%））、発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象は、腎盂腎炎（2 例（5.6%）、1 例（0.3%））、発現率が 5%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、腎盂腎炎（3 例（8.3%）、1 例（0.3%））であった。発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験において検討された日本人の患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、本薬の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められていないこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象の多くは Grade 2 以下であったこと。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、本申請後に申請者より修正する旨が説明され、本薬の効能・効果は「根治切除不能な尿路上皮癌に対する化学療法の維持療法」と設定された。また、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨が設定された。

- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の投与を行う場合には、化学療法にて疾患進行していない患者を対象とすること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法」と設定することが適切であると判断した。

- 化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 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、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 4～6 サイクル実施された後、疾患進行が認められない局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌患者に対する本薬投与に係る内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.6.2020) :
局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌における化学療法後の維持療法として本薬投与は推奨される。

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

1001 試験の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が 4～6 サイクル実施された後、疾患進行が認められない局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

また、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法の投与期間が 4 サイクル未満の患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、1001 試験の対象が、4～6 サイクル

の一次化学療法が実施された後、疾患進行が認められない患者であった旨については添付文書の臨床成績の項において情報提供することが適切であると考ええる。

加えて、1001 試験の対象とされなかった、①白金系抗悪性腫瘍剤を含まない一次化学療法及び②二次化学療法が実施された後、疾患進行が認められない患者に対する維持療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、本薬の作用機序を踏まえると、前治療歴が本薬の有効性に影響する可能性は低いと考えることから、本薬の投与対象を、「白金系抗悪性腫瘍剤を含む」一次化学療法後の患者に限定する必要性は低く、添付文書の臨床成績の項において 1001 試験に組み入れられた患者の前治療歴に関する情報提供を行うことが適切であると考ええる。

なお、現時点では、本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性を検討した臨床成績は得られていないことから、手術の補助療法における本薬の投与は推奨されないと考える。

上記に加えて、尿路上皮癌において「局所進行又は遠隔転移を有する」と「根治切除不能」は同義であること等から、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能な尿路上皮癌に対する化学療法の維持療法」と設定することが適切であると考えた。

- 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の投与を行う場合には、化学療法にて疾患進行していない患者を対象とすること。

機構が考察した内容は、以下の通りである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の適応患者の選択にあたっては、1001 試験に組み入れられた患者の前治療歴等に関する情報は重要であると考えことから、添付文書の臨床成績の項において、1001 試験の対象とされた患者の詳細（前治療歴等）について情報提供し、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法」と設定することが適切であると判断した。

- 化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 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、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.2 PD-L1 の発現状況別の本薬の有効性及び安全性並びに投与対象について

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

1001 試験では、Ventana Medical Systems 社の「Ventana PD-L1 (SP263) Assay」を用いて腫瘍組織検体の PD-L1 の発現状況³⁾が解析され、PD-L1 の発現状況別の本薬の①有効性及び②安全性が検討された。

① 有効性：

1001 試験における PD-L1 発現別の OS の中間解析（2019 年 10 月 21 日データカットオフ）の結果及び Kaplan Meier 曲線は表 7、図 5 及び 6 のとおりであった。

PD-L1 陽性及び陰性のいずれの集団においても BSC 群と比較して本薬/BSC 群における OS の延長効果が認められたこと等から、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

表 7 PD-L1 発現状況別の OS の中間解析結果 (ITT 集団、2019 年 10 月 21 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値*2
陽性	本薬/BSC 群	189	— [20.3, —]	0.57 [0.41, 0.79]	0.08
	BSC 群	169	17.1 [13.5, 23.7]		
陰性	本薬/BSC 群	139	18.8 [13.3, 22.5]	0.85 [0.62, 1.18]	
	BSC 群	132	13.7 [10.8, 17.8]		

— : 推定不可、*1 : ①投与群、②PD-L1発現状況及び③投与群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量としたCox比例ハザードモデル、*2 : Wald検定

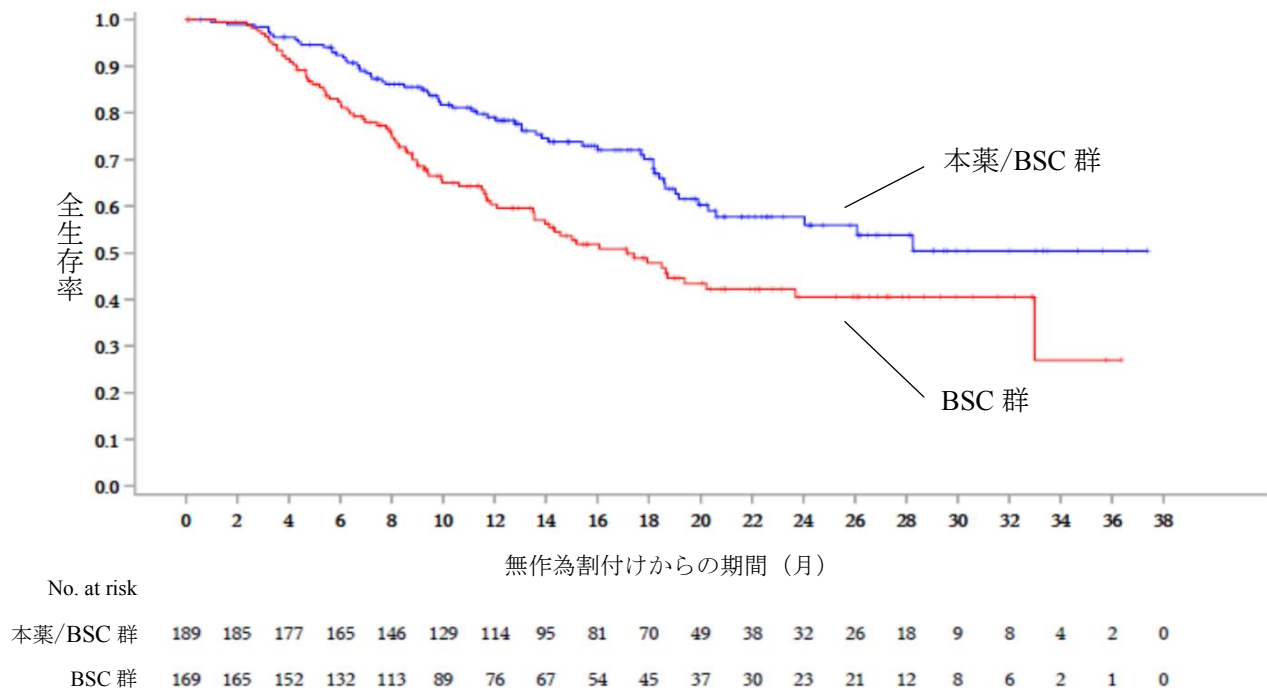


図 5 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(PD-L1 陽性集団、2019 年 10 月 21 日データカットオフ)

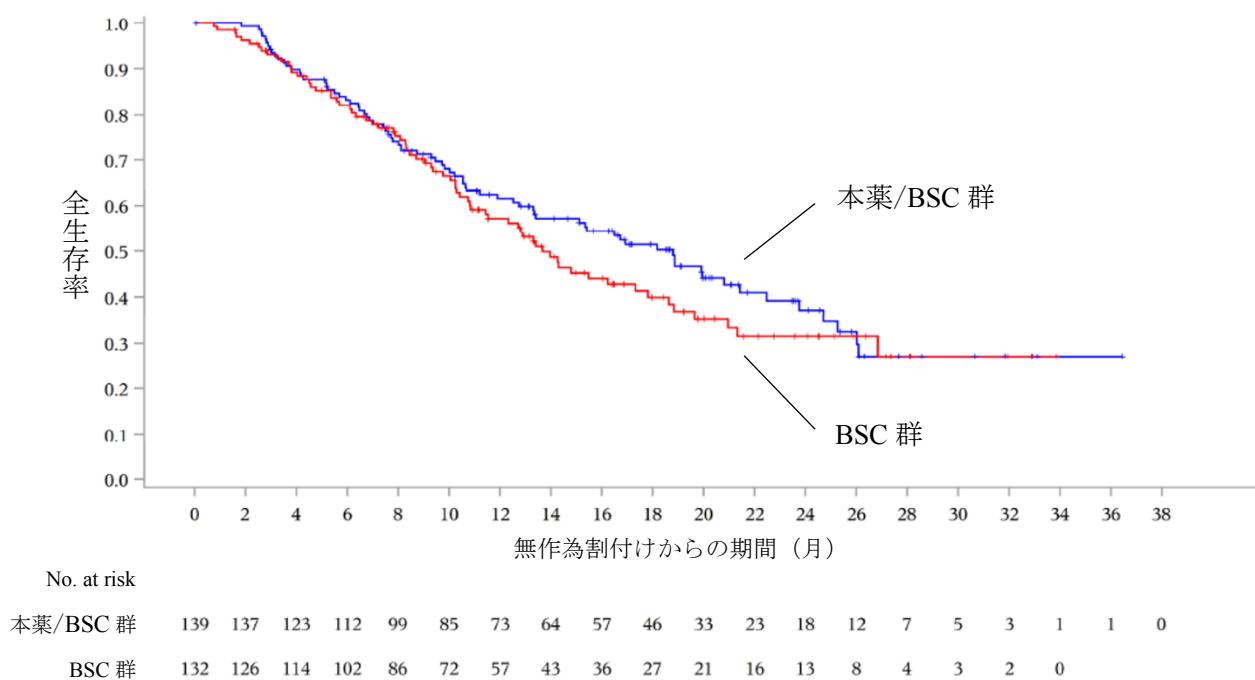


図6 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線
(PD-L1陰性集団、2019年10月21日データカットオフ)

② 安全性：

1001試験の本薬/BSC群において、PD-L1陽性及びPD-L1陰性集団での全Gradeの有害事象の発現率はそれぞれ99.5及び97.1%、Grade3以上の有害事象はそれぞれ50.3及び45.3%、重篤な有害事象はそれぞれ27.3及び31.4%であった。PD-L1の発現状況と本薬の安全性との間に明確な差異は認められなかった。

上記①及び②の検討結果から、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法としての本薬の投与に際し、PD-L1の発現状況に基づき投与対象を特定する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

7.R.5 用法・用量について

本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、既承認の効能・効果であるMCCの内容と同一であった。

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

<用法・用量>（既承認の効能・効果であるMCCの内容と同一）

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

＜用法・用量に関連する注意＞（既承認の効能・効果である MCC の内容と同一）

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の投与時に発現することがある infusion reaction を軽減させるため、本薬投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与を行うこと。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本薬の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の用量調節基準

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

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

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法としての本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

既承認の内容と同様の用法・用量及び副作用発現時の用量調節基準が設定された 1001 試験において、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法の維持療法としての本薬の臨床的有用性が示された。なお、1001 試験において、本薬の投与期間の上限は規定されていなかったことに加え、本薬が 2 年以上投与さ

れた患者は 23/350 例（6.6%）であり、うち、CR が得られた患者は 13/350 例（3.7%）（一次化学療法終了時に CR が得られていた患者 6 例、及び本薬投与後に CR が得られた患者 7 例）のみであり、重大な安全性上の問題は認められていないことを考慮すると、特段の注意喚起を設定する必要はないと考える。

以上より、本申請において、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を既承認の内容から変更する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査を計画している。

本調査の安全性検討事項については、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性情報は限られていること等を考慮し、本薬の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク⁷⁾のうち本薬投与の可能性が極めて限定的であると考えられる対象における事象（胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用）以外の事象を設定することとした。

調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定した事象の 1001 試験における発現率を考慮し、250 例と設定した。

観察期間については、1001 試験において、本調査の安全性検討事項に設定した事象の発現時期等を考慮し、本薬投与開始後 52 週間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の尿路上皮癌患者に本薬を投与した際の安全性情報は限られていること、及び実施中の既承認の効能・効果に係る全例調査方式の製造販売後調査の結果が得られていないことから、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報等を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者の計画した内容で差し支えないと判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

⁷⁾ ILD、膵炎、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、IRR、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（1001 試験）

有害事象は、本薬/BSC 群で 337/344 例（98.0%）、BSC 群で 268/345 例（77.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/BSC 群で 266/344 例（77.3%）、BSC 群で 4/345 例（1.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

器官別大分類 PT (MedDRA ver.22.1)	例数 (%)			
	本薬/BSC 群 344 例		BSC 群 345 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	337 (98.0)	163 (47.4)	268 (77.7)	87 (25.2)
胃腸障害				
下痢	57 (16.6)	2 (0.6)	17 (4.9)	1 (0.3)
便秘	56 (16.3)	2 (0.6)	31 (9.0)	0
悪心	54 (15.7)	1 (0.3)	22 (6.4)	2 (0.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	61 (17.7)	6 (1.7)	24 (7.0)	2 (0.6)
無力症	56 (16.3)	0	19 (5.5)	4 (1.2)
感染症及び寄生虫症				
尿路感染	59 (17.2)	15 (4.4)	36 (10.4)	9 (2.6)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	56 (16.3)	2 (0.6)	19 (5.5)	0
背部痛	55 (16.0)	4 (1.2)	34 (9.9)	8 (2.3)
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	59 (17.2)	1 (0.3)	6 (1.7)	0

重篤な有害事象は、本薬/BSC群で96/344例（27.9%）、BSC群で69/345例（20.0%）に認められた。各群で4例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬/BSC群で尿路感染16例（4.7%）、急性腎障害6例（1.7%）、血尿5例（1.5%）、IRR、敗血症及び疼痛各4例（1.2%）、BSC群で疾患進行16例（4.6%）、尿路感染7例（2.0%）、急性腎障害6例（1.7%）であり、うち、本薬/BSC群のIRR4例、尿路感染、急性腎障害及び敗血症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/BSC群で41/344例（11.9%）に認められた。3例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、IRR4例（1.2%）、トロポニンT増加及びリパーゼ増加各3例（0.9%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第Ⅰ相試験（001 試験）（拡大パートの尿路上皮癌コホート）

有害事象は、248/249 例（99.6%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、176/249 例（70.7%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は疲労 87 例（34.9%）、悪心 67 例（26.9%）、食欲減退 59 例（23.7%）、IRR58 例（23.3%）、尿路感染 54 例（21.7%）、便秘及び下痢各 53 例（21.3%）、体重減少 51 例（20.5%）であった。

重篤な有害事象は、134/249例（53.8%）に認められた。5例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行42例（16.9%）、尿路感染9例（3.6%）、急性腎障害及び血尿各8例（3.2%）、敗血症6例（2.4%）、腹痛、発熱、肺炎、尿路性敗血症、脱水及び背部痛各5例（2.0%）であり、うち、急性腎障害、脱水及び発熱各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、49/249例（19.7%）に認められた。3例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、疾患進行9例（3.6%）、疲労4例（1.6%）、IRR3例（1.2%）であり、うち、IRR3例、疲労1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法としての有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和3年1月7日

申請品目

[販 売 名] バベンチオ点滴静注 200 mg
[一 般 名] アベルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] メルクバイオフーマ株式会社
[申請年月日] 令和2年5月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が4～6サイクル実施された後、疾患進行が認められない局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌患者を対象とした1001試験において、主要評価項目とされたITT集団及びPD-L1陽性集団におけるOSについて、いずれもBSC群に対する本薬/BSC群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、白金系抗悪性腫瘍剤を含む一次化学療法が4～6サイクル実施された後、疾患進行が認められない局所進行又は遠隔転移を有する尿路上皮癌患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された事象（肝機能障害、ILD、腎障害、IRR、消化管障害（特に大腸炎・重度の下痢）、甲状腺機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、神経障害（特にギラン・バレー症候群、脳炎・髄膜炎）、心臓障害（特に心筋炎）、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、下垂体機能障害及び重症筋無力症）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、尿路上皮癌患者においても本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 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、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を、以下のとおり設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞（既承認の効能・効果である MCC の内容と同一）

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

＜用法・用量に関連する注意＞（既承認の効能・効果である MCC の内容と同一）

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の投与時に発現することがある infusion reaction を軽減させるため、本薬投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与を行うこと。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本薬の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の用量調節基準

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

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

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

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与されたすべての根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とする製造販売後調査を実施し、安全性情報等を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、機構は、本調査の安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間については、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 9 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 10 及び 11 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 9 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- ILD - 膵炎 - 肝機能障害 - 大腸炎・重度の下痢 - 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害） 1 型糖尿病 - 心筋炎 - 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む） - 腎障害 - 筋炎・横紋筋融解症 - infusion reaction	- 脳炎・髄膜炎 - 重症筋無力症 - 胚・胎児毒性 - 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用	該当なし
有効性に関する検討事項（今般の一変申請に係る事項）		
該当なし		

今般の一変申請に伴う変更はなし

表 10 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 根治切除不能な MCC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） - 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） - 根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） - 製造販売後臨床試験（003 試験パート B、B9991002 試験、B9991003 試験及び 1001 試験の継続試験）	- 根治切除不能な MCC 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） - 製造販売後臨床試験（003 試験パート B の継続試験）	- 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 11 製造販売後調査計画の骨子（案）

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

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法

に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 7 年 10 月 19 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

根治切除不能なメルケル細胞癌

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法

[用法・用量]（下線部追加）

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

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

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

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

[承認条件]

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

[警告]（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加）

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

1. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＜根治切除不能な尿路上皮癌における化学療法後の維持療法＞

2. 化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。

3. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
4. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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・用量に関連する注意] (下線部追加)

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

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＞

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。
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 reaction	Grade 1 の場合	投与速度を半分に減速する。
	Grade 2 の場合	投与を中断する。患者の状態が安定した場合 (Grade 1 以下) には、中断時の半分の投与速度で投与を再開する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	・ Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合 ・ 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 ・ 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合	本剤の投与を中止する。

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BSC	best supportive care	
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRR	infusion related reaction	注入に伴う反応
ITT	intention-to-treat	
MCC	Merkel cell carcinoma	メルケル細胞癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドラ イン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer	
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand-1	プログラム細胞死-リガンド-1
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
SD	stable disease	安定
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
001 試験		EMR100070-001 試験
003 試験		EMR100070-003 試験
1001 試験		B9991001 試験
白金系抗悪性腫 瘍剤		CBDCA 又は CDDP
白金系抗悪性腫 瘍剤/GEM		白金系抗悪性腫瘍剤と GEM との併用
本薬		アベルマブ（遺伝子組換え）
本薬/BSC		本薬と BSC との併用