



総合製品情報概要

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗ヒトPD-L1 モノクローナル抗体

バベンチオ[®] 点滴静注 200mg

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
注意—医師等の処方箋により使用すること



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

目次

開発の経緯	4
特性	6
製品情報(ドラッグインフォメーション)	8
臨床成績	14
〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉	
JAVELIN Merkel 200試験：国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)	14
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉	
JAVELIN Renal 100試験：国際共同第Ⅰb相試験(B9991002試験：用量設定試験)	28
JAVELIN Renal 101試験：国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)	36
〈根治切除不能な尿路上皮癌〉	
JAVELIN Bladder 100試験：国際共同第Ⅲ相試験(B9991001試験)	68
薬物動態	106
薬効薬理	109
作用機序	109
非臨床試験	110
安全性薬理試験及び毒性試験	114
安全性薬理試験(カニクイザル)	114
毒性試験(カニクイザル)	114
有効成分に関する理化学的知見	116
製剤学的事項	117
取扱い上の注意	117
包装	117
関連情報	117
主要文献	118
製造販売業者の名称及び住所	119

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献他

開発の経緯

バベンチオ[®]点滴静注200mg[一般名：アベルマブ(遺伝子組換え)、以下バベンチオ[®]]は、ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体であり、プログラム細胞死リガンド1(programmed cell death 1 ligand 1:PD-L1)に結合し、PD-L1とその受容体であるプログラム細胞死1(programmed cell death 1:PD-1)の相互作用を阻害します¹⁾。腫瘍細胞は、腫瘍微小環境での免疫監視機構を逃れるため、しばしばPD-L1を発現しています²⁾。バベンチオ[®]による腫瘍細胞上のPD-L1とT細胞上のPD-1の相互作用の阻害は、腫瘍内のT細胞の抑制を解除し、抗腫瘍免疫応答を効果的に増強すると考えられています¹⁾。バベンチオ[®]は主に抗腫瘍CD8⁺細胞傷害性T細胞による免疫応答を増強することにより、治療効果をもたらすと考えられています¹⁾。

〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉

メルケル細胞癌は極めて希少な皮膚悪性腫瘍であり、神経内分泌腫瘍に分類されますが、上皮細胞を由来として発症するとの報告³⁾もあります。米国では、年間のメルケル細胞癌罹患率は100,000人あたり0.6人(2006年時点)と推定され⁴⁾、欧州での罹患率は100,000人あたり0.1~0.4人と報告されています⁵⁾⁶⁾。本邦でのメルケル細胞癌の総患者数に関する正確な統計は得られておらず、その疫学データは非常に限られており1995年に日本皮膚科学会認定の皮膚科及び眼科研修施設を対象としたアンケート調査の結果、患者数は皮膚科146例、眼科28例、計174例と報告されています⁷⁾。現在、メルケル細胞癌患者を対象とした無作為化試験、生存期間延長のエビデンスのある治療法及びメルケル細胞癌に対する既承認の治療法はありません⁸⁾。

バベンチオ[®]の臨床試験は2013年から開始され、国際共同第II相試験として、JAVELIN Merkel 200試験(EMR100070-003試験)が転移性メルケル細胞癌患者を対象として2014年7月に開始され、データカットオフ(2016年9月3日)時点で、その有効性と安全性が確認され、承認されました。

国内では、転移性又は局所進行性の固形癌を有する患者を対象とした、第I相臨床試験(EMR100070-002試験)が実施され、データカットオフ(2015年11月20日)時点で、バベンチオ[®]の忍容性が検討されました。

本邦では、JAVELIN Merkel 200試験：国際共同第II相試験(EMR100070-003試験)を中心とした臨床データパッケージにて、製造販売承認申請を行い、2017年9月に「根治切除不能なメルケル細胞癌」の効能又は効果にて承認されました。米国では2017年3月に承認を取得しました。

なお、2016年12月にバベンチオ[®]はメルケル細胞癌を予定される効能又は効果として、厚生労働省によって希少疾病用医薬品に指定されました。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

腎細胞癌は尿細管上皮に発生する最も一般的な腎腫瘍であり、腎及び腎盂癌全体の90~95%を占めています⁹⁾¹⁰⁾。GLOBOCAN 2018のデータ(世界中の腎腫瘍の診断症例数は毎年403,262例と推定)¹¹⁾から、年間の腎細胞癌の新規患者数は約362,900~383,000例と推定されます。また、腎細胞癌患者の25%以上が初回診断時に進行又は転移が認められています¹²⁾。本邦では、国立がん研究センターの癌の統計によると、腎・尿路(膀胱除く)悪性腫瘍の患者数は26,258例(2015年時点)で、患者数の増加に伴い死亡数も増加しているとされています(2017年に9,470例死亡)¹³⁾。さらに、2006~2008年に遠隔転移を有する腎・尿路(膀胱除く)悪性腫瘍と診断された患者の5年相対生存率は12.9%とされています¹³⁾。なお、治療の適応のない進行腎細胞癌(再発又はIV期)の患者には全身療法が行われ¹⁴⁾、近年、その治療は大きく改善していますが、より効果の高い新たな治療が求められています。

進行腎細胞癌を対象としたバベンチオ®の臨床試験は2015年から開始され、JAVELIN Renal 100試験：国際共同第Ib相試験(B9991002試験)では進行腎細胞癌患者を対象に一次治療としてバベンチオ®とアキシチニブの併用投与の安全性、薬物動態及び薬力学が評価されました。これらの所見を基に進行腎細胞癌患者を対象に一次治療としてバベンチオ®とアキシチニブの併用投与とスニチニブ単剤投与を比較するJAVELIN Renal 101試験：国際共同第III相試験(B9991003試験)を実施し、バベンチオ®とアキシチニブの併用投与の有効性と安全性が確認され、承認されました。

本邦では、JAVELIN Renal 100試験:国際共同第Ib相試験(B9991002試験)及びJAVELIN Renal 101試験:国際共同第III相試験(B9991003試験)に参加し、本2試験を評価資料とした臨床データパッケージにて、製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2019年12月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能又は効果追加が承認されました。米国では2019年5月に承認され、欧州では2019年10月に承認されました。

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

進行尿路上皮癌は、膀胱、腎盂、尿管、尿道の内側を覆う尿路上皮細胞由来の腫瘍です。なかでも膀胱癌は尿路上皮癌の90%を占め、全世界で毎年約550,000例が新たに膀胱癌と診断され、毎年200,000例が膀胱癌により死亡しています¹¹⁾。膀胱癌の発生率及び死亡率は、この25年間変化していません¹⁵⁾。国立がん研究センターの2019年のがん統計予測によると、本邦における2019年の膀胱癌の罹患数及び死亡数予測はそれぞれ21,000例及び9,500例でした¹³⁾。

進行尿路上皮癌に対する一次治療は、プラチナ製剤を含む併用化学療法がガイドラインで標準治療として推奨されています¹⁶⁾。これらの一次化学療法は、初期の奏効率は高いものの、その後、進行がみられることも報告されており¹⁷⁾、長年アンメットメディカルニーズとなっていました。そのため、尿路上皮癌の一次治療において、化学療法の初期の治療効果を持続させる新たな治療が求められていました。

進行尿路上皮癌を対象としたバベンチオ®のJAVELIN Bladder 100試験：国際共同第III相試験(B9991001試験)は2016年から開始され、プラチナ製剤を含む化学療法後に進行が認められていない局所進行又は転移性の尿路上皮癌患者を対象に、維持療法としてバベンチオ®とベストサポーティブケア(BSC)併用療法と、BSC単独療法を比較検討しました。本試験の結果、バベンチオ®とBSCの併用療法は、BSC単独療法と比較して、統計学的に有意なOS改善が認められ、有効性と安全性が確認され、承認されました。

本邦では、JAVELIN Bladder 100試験：国際共同第III相試験(B9991001試験)に参加し、本試験を評価資料とし、製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2021年2月に「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」の効能又は効果追加が承認されました。米国では、プラチナ製剤を含む化学療法の治療中又は治療後に進行が認められたか、プラチナ製剤を含む化学療法を使用した術前又は術後補助療法から12ヵ月以内に進行が認められた局所進行又は転移性の尿路上皮癌の治療薬として2017年5月に条件付きで承認され、2020年6月30日にJAVELIN Bladder 100試験:国際共同第III相試験(B9991001試験)の結果を根拠として、一次治療のプラチナ製剤を含む化学療法で進行が認められなかった局所進行又は転移性尿路上皮癌に対する維持療法薬として承認されました。

特性

1

バベンチオ®は、本邦で最初に承認されたヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体です。

109ページ参照

2

バベンチオ®は、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により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられます。

109ページ参照

3

〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉

化学療法歴のある転移性メルケル細胞癌患者を対象としたJAVELIN Merkel 200試験(国際共同第II相試験)パートAにおいて、主要評価項目である治療開始6ヵ月時点の奏効率は31.8%(95%信頼区間:21.9%, 43.1%)でした。また、治療開始12ヵ月時点の奏効率は33.0%(95%信頼区間:23.3%, 43.8%)を示し、奏効期間の中央値は未達(95%信頼区間:18.0ヵ月, 推定不能)でした。また、化学療法歴のない転移性メルケル細胞癌患者を対象としたパートBでは、副次評価項目である治療開始6ヵ月時点の奏効率は71.4%(95%信頼区間:41.9%, 91.6%)でした。

14~20ページ参照

4

JAVELIN Merkel 200試験パートA及びパートBにおいて、バベンチオ®を投与された117例中85例(72.6%)に副作用が認められました。

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%)でした。(承認時)

24~27ページ参照

5

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

未治療の切除不能又は転移を有する腎細胞癌患者を対象としたバベンチオ®とアキシチニブの併用投与とスニチニブ単独投与を比較したJAVELIN Renal 101試験:国際共同第III相試験において、PFS最終解析の結果、主要評価項目であるPD-L1陽性患者集団におけるPFSについて、優越性が検証されました[層別ハザード比(95%信頼区間):0.61(0.475-0.790)、 $p < 0.0001$ [層別log-rank検定(片側有意水準: < 0.001)]。PFS中央値は、バベンチオ®+アキシチニブ群が13.8ヵ月(95%信頼区間:11.1ヵ月, 推定不能)、スニチニブ群が7.2ヵ月(95%信頼区間:5.7ヵ月, 9.7ヵ月)でした。もう一つの主要評価項目であるPD-L1陽性患者集団におけるOSは、PFS最終解析の時点では、有意な延長は認められませんでした。

さらに、PFS追加解析の結果、層別ハザード比(95%信頼区間)は0.62(0.490-0.777)でした。PFS中央値は、バベンチオ®+アキシチニブ群が13.8ヵ月(95%信頼区間:10.1ヵ月, 20.7ヵ月)、スニチニブ群が7.0ヵ月(95%信頼区間:5.7ヵ月, 9.6ヵ月)でした。もう一つの主要評価項目であるPD-L1陽性患者集団におけるOSは、OS中間解析2回目の時点では、有意な延長は認められませんでした。

36~47ページ参照

6

JAVELIN Renal 101試験:国際共同第III相試験において、PFS最終解析の結果、PD-L1発現を問わない全患者集団におけるPFS*について、優越性が検証されました[層別ハザード比(95%信頼区間):0.69(0.563-0.840)、 $p = 0.0001$ [層別log-rank検定(片側有意水準: < 0.001)]。PFS中央値は、バベンチオ®+アキシチニブ群が13.8ヵ月(95%信頼区間:11.1ヵ月, 推定不能)、スニチニブ群が8.4ヵ月(95%信頼区間:6.9ヵ月, 11.1ヵ月)でした。以上より、本剤は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能又は効果を取得しました。全患者集団におけるOSは、OS中間解析1回目の時点では、有意な延長は認められませんでした。

さらに、PFS追加解析の結果、層別ハザード比(95%信頼区間)は0.69(0.574-0.825)でした。PFS中央値は、バベンチオ®+アキシチニブ群が13.3ヵ月(95%信頼区間:11.1ヵ月, 15.3ヵ月)、スニチニブ群が8.0ヵ月(95%信頼区間:6.7ヵ月, 9.8ヵ月)でした。全患者集団におけるOSは、OS中間解析2回目の時点では、有意な延長は認められませんでした。

※試験計画をPFS最終解析の前に改訂し、優越性の検証が可能になるようにした。→37ページ参照

36~47ページ参照

7

JAVELIN Renal 101試験のPFS最終解析において、バベンチオ®+アキシチニブ併用投与を受けた434例(日本人33例を含む)中414例(95.4%)に副作用が認められました。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%)でした。(効能又は効果追加承認時)

54～67ページ参照

8

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

バベンチオ®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初めて承認された薬剤です。プラチナ製剤を含む一次化学療法にて進行が認められていない局所進行又は転移性尿路上皮癌患者を対象としたバベンチオ®+ベストサポーティブケア(BSC)群と、BSC群を比較したJAVELIN Bladder 100試験：国際共同第Ⅲ相試験では、全患者集団及びPD-L1陽性患者において統計学的に有意なOS改善が認められ、優越性が検証されました。[全患者集団：片側 $p=0.0005$ [層別log-rank検定(片側有意水準 $p<0.0053$)]、層別ハザード比0.69(95%信頼区間：0.556-0.863)、PD-L1陽性患者：片側 $p=0.0003$ [層別log-rank検定(片側有意水準 $p<0.0014$)]、層別ハザード比0.56(95%信頼区間：0.404-0.787)]

全患者集団におけるOSの中央値はバベンチオ®+BSC群で21.4ヵ月(95%信頼区間：18.9ヵ月-26.1ヵ月)、BSC群で14.3ヵ月(95%信頼区間：12.9ヵ月-17.9ヵ月)でした。PD-L1陽性患者集団におけるOSの中央値はバベンチオ®+BSC群で未達(95%信頼区間：20.3ヵ月-推定不能)、BSC群で17.1ヵ月(95%信頼区間：13.5ヵ月-23.7ヵ月)でした。

68～87ページ参照

9

JAVELIN Bladder 100試験において、バベンチオ®+BSCの併用療法を受けた344例(日本人36例を含む)中266例(77.3%)に副作用が認められました。主な副作用は、そう痒症47例(13.7%)、甲状腺機能低下症36例(10.5%)、下痢35例(10.2%)、注入に伴う反応35例(10.2%)、無力症34例(9.9%)、疲労33例(9.6%)、発疹25例(7.3%)、悪寒24例(7.0%)、悪心24例(7.0%)、関節痛23例(6.7%)、発熱23例(6.7%)、甲状腺機能亢進症21例(6.1%)、皮膚乾燥18例(5.2%)でした。(効能又は効果追加承認時)

88～94ページ参照

10

〈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、共通〉

重大な副作用として、間質性肺疾患、肺炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、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、腎障害、筋炎、横紋筋融解症、infusion reaction、重症筋無力症、脳炎が報告されています。また、主な副作用は、下痢、高血圧、疲労、手掌・足底発赤知覚不全症候群、口内炎、悪心、発声障害、食欲減退等でした。なお、電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等、電子添文の改訂には十分ご注意ください。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

*2023年7月改訂(第8版)電子添文に基づき作成

1. 警告

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

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(10mL)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
- 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

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。

〈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〉

- 5.2 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。
- 5.3 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。
- 5.4 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。

6. 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10mg/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10mg/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、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〉

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 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 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10mg/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IgG₁は胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加するおそれがある。[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IgG₁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(2.1%) [1.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.2 肺炎(0.6%)

11.1.3 肝不全(頻度不明)、**肝機能障害**(12.7%)、**肝炎**(0.4%)

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(1.7%)、**重度の下痢**(2.5%)

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(19.6%)

甲状腺機能低下症(16.3%)、甲状腺機能亢進症(5.1%)、甲状腺炎(1.6%)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(1.5%)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(0.2%)、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(0.3%)

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(0.2%) [8.6参照]

11.1.10 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(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(1.7%)

急性腎障害(0.8%)、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(0.2%)、**横紋筋融解症**(頻度不明) [8.7参照]

11.1.13 infusion reaction(22.9%)

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(0.1%)

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]

11.1.15 脳炎(頻度不明)

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、トロポニン増加	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				霧視、流涙増加、眼痛、眼そう痒症、眼刺激	ぶどう膜炎
胃腸障害		下痢(31.4%)、悪心(15.8%)、口内炎、嘔吐	口内乾燥、便秘、腹痛、口腔内痛、消化不良、上腹部痛、鼓腸、胃食道逆流性疾患、腹部不快感	口腔知覚不全、舌痛、腹部膨満、歯肉出血、肛門の炎症、イレウス、直腸炎、下腹部痛、過敏性腸症候群、腸炎	
全身障害		疲労(24.4%)、悪寒、無力症、発熱、粘膜の炎症	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ALP増加	胆管炎	
感染症				毛包炎、カンジダ感染、尿路感染、带状疱疹、インフルエンザ	
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、遊離サイロキシン減少	
代謝及び栄養障害		食欲減退、体重減少	高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症、低リン酸血症、高トリグリセリド血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、高コレステロール血症、高尿酸血症、高血糖、低カリウム血症、脱水	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	血中クレアチンホスホキナーゼ増加、背部痛、四肢痛、筋骨格痛	筋力低下、筋痙攣、関節炎、滑膜炎、頸部痛、多発性関節炎、崙径部痛、滑液嚢腫、関節リウマチ、少関節炎、軟骨石灰化症	
精神・神経系障害		頭痛、味覚不全	浮動性めまい、味覚障害、錯感覚、嗜眠	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、血中クレアチニン増加	自己免疫性腎炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		発声障害、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(16.2%)、そう痒症、発疹、皮膚乾燥	斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、紅斑、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、過角化、皮膚炎、蕁麻疹	水疱、斑状皮疹、紅斑性皮疹、湿疹、寝汗、皮膚剥脱、皮膚病変、多汗症、丘疹性皮疹、乾癬、尋常性白斑、紫斑、斑状出血、毛孔性角化症、扁平苔癬	
血管障害		高血圧(24.7%)		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250mL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、激しく攪拌しないこと。
- 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、0.2μm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。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献
他

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等は8～13ページをご参照ください。

臨床成績

〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉

JAVELIN Merkel 200試験：国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)^{18) 19) 20) 21)}

試験デザイン



*1：固形がんの効果判定規準第1.1版(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1; RECIST 1.1)

試験デザイン 多施設、国際共同、単群、非盲検第Ⅱ相試験

目的 転移性メルケル細胞癌症例を対象に、バベンチオ®の有効性及び安全性を評価する。

対象 パートA 化学療法歴を有する転移性メルケル細胞癌症例 88例(うち日本人症例 3例)
(Stage Ⅳの転移性メルケル細胞癌に対して1ライン以上の化学療法の治療歴があり、かつ直近の化学療法の実施後に病勢進行が認められた症例)
パートB 化学療法歴のない転移性メルケル細胞癌症例 29例

投与方法 バベンチオ®10mg/kgを2週間に1回、1時間かけて静脈内投与した。
投与の約30～60分前に、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェン投与を必須とした(ジフェンヒドラミン25～50mg及びアセトアミノフェン650mgの静脈内投与又は同等の経口投与など)。

評価項目

パートA 有効性 主要評価項目：最良総合効果(BOR) [RECISTガイドライン1.1に基づく独立評価項目レビュー委員会の判定による完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)]
副次評価項目：奏効期間(DOR)、投与開始6ヵ月後及び12ヵ月後の無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)及び奏効状態
探索的評価項目*2: 標的病変におけるベースラインからの変化率、標的病変の最良値までの変化量等
安全性 有害事象の発現及び重症度等

パートB 有効性 主要評価項目：持続的奏効率(DRR) [RECISTガイドライン1.1に基づく独立評価項目レビュー委員会判定による客観的奏効(CR又はPR)が6ヵ月以上持続することと定義]
副次評価項目：最良総合効果(BOR)、奏効期間(DOR)、投与開始6ヵ月後及び12ヵ月後の無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)及び奏効状態
探索的評価項目*2: 標的病変におけるベースラインからの変化率、標的病変の最良値までの変化量等
安全性 有害事象の発現及び重症度等

解析計画及び判定基準*2

パートAの主要評価項目の解析は、帰無仮説を「奏効率が20%以下」とした検定とし、全体の有意水準を0.025(片側)とした。中間解析と主解析の全体の第一種過誤を2.5%(片側)に制御するため、奏効率の信頼区間(主解析で両側95.9%信頼区間)は群逐次検定法を用いて算出した。

パートBの主要評価項目の解析は、持続的奏効率(DRR)の各実測値に対して、Clopper-Pearson法による両側95%信頼区間を求めた。

有効性の主要評価項目はRECISTガイドライン1.1に基づき、独立評価項目レビュー委員会が判定した。パートAでの完全奏効(CR)及び部分奏効(PR)は、CR又はPRが最初に記録されてから5週目以降、できるかぎり6週間隔で定期的実施される二次腫瘍評価で確定することとした。解析対象はバベンチオ®を1回以上投与されたすべての症例であるIntent-to-Treat(ITT)集団とした。パートBでの腫瘍評価スケジュールは修正され、1年目は6週間ごと、2年目からは12週間ごとに行った。解析対象は最大の解析対象集団(FAS)とした。

奏効期間(DOR)、無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)のパラメータ推定にはKaplan-Meier法を用いた。腫瘍量は腫瘍最長径和(sum of the longest diameter)で算出した。

安全性の解析は、特に注目すべき有害事象として免疫関連の有害事象及びinfusion reaction(注入に伴う反応)*3を評価した。安全性解析対象集団はバベンチオ®を1回以上投与されたすべての症例を解析対象集団とした。本試験についての主解析は、パートAでは最後に試験に参加した症例の投与開始6ヵ月時点、12ヵ月時点、探索的解析は投与開始12ヵ月時点で計画した。BOR、DORについては、治療開始6ヵ月時点での解析を計画した。パートBでは2017年3月24日時点で中間解析を実施した。

*2：国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)治験実施計画書を引用とした。

*3：当初MedDRA基本語を、注入に伴う反応、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、過敏症及び1型過敏症としたが、定義を拡大し、投与日に発現し、2日以内に回復した注入反応の潜在的症状に対する基本語(発熱、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、喘鳴、背部痛、腹痛、蕁麻疹)を追加した。

18)社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)承認時評価資料

19)Kaufman, H.L. et al. : Lancet Oncol 17(10): 1374, 2016 本試験は、Merck KGaA及びPfizer Inc.のスポンサーシップのもと、実施されました。

20)Kaufman, H.L. et al. : J Immunother Cancer 6(1): 7, 2018 本試験は、Merck KGaA及びPfizer Inc.のスポンサーシップのもと、実施されました。

21)D'Angelo, S.P. et al. : JAMA Oncol 4(9): e180077, 2018 本試験は、Merck KGaA及びPfizer Inc.のスポンサーシップのもと、実施されました。

患者背景

	パートA (ITT) 症例 88例 (%)	パートB (FAS) 症例 29例 (%)
年齢 中央値 [範囲]	72.5歳 [33~88]	75.0歳 [47~87]
65歳未満	22例 (25.0%)	7例 (24.1%)
65歳以上	66例 (75.0%)	22例 (75.9%)
性別		
男性	65例 (73.9%)	21例 (72.4%)
女性	23例 (26.1%)	8例 (27.6%)
地域		
北米	51例 (58.0%)	18例 (62.1%)
欧州	29例 (33.0%)	11例 (37.9%)
その他	8例 (9.1%)	0
ECOG PS		
0	49例 (55.7%)	23例 (79.3%)
1	39例 (44.3%)	6例 (20.7%)

	パートAA (ITT) 症例 88例 (%)
メルケル細胞癌の原発部位	
皮膚	67例 (76.1%)
リンパ節	12例 (13.6%)
その他*1	2例 (2.3%)
不明	7例 (8.0%)
転移巣あり(試験開始時)	88 (100.0%)
内臓転移(皮膚及びリンパ節以外の部位)	
あり	47例 (53.4%)
なし	41例 (46.6%)
標的病変の腫瘍径 中央値 [範囲]	79.0mm [16~404]
過去の抗癌剤治療歴(アジュバント治療及び 局所治療も含めた過去の抗癌剤治療のライン数)	
1ライン	52例 (59.1%)
2ライン	26例 (29.5%)
3ライン	7例 (8.0%)
4ライン以上	3例 (3.4%)
腫瘍PD-L1発現状況*2	
陽性	58例 (65.9%)
陰性	16例 (18.2%)
不明*3	14例 (15.9%)
メルケル細胞ポリオーマウイルス発現状況*4	
陽性	46例 (52.3%)
陰性	31例 (35.2%)
不明*3	11例 (12.5%)
腫瘍PD-L1/メルケル細胞 ポリオーマウイルス発現状況*2 *4	
PD-L1陽性/メルケル細胞 ポリオーマウイルス陽性	36例 (40.9%)
PD-L1陽性/メルケル細胞 ポリオーマウイルス陰性	19例 (21.6%)
PD-L1陰性/メルケル細胞 ポリオーマウイルス陽性	9例 (10.2%)
PD-L1陰性/メルケル細胞 ポリオーマウイルス陰性	7例 (8.0%)
不明*3	17例 (19.3%)

- *1: 頬の粘膜1例、S字結腸接合部1例
- *2: 免疫組織化学的検査(Dako 73-10抗体)で、染色強度を有する細胞が1%以上を陽性とした
- *3: データ欠損、サンプル不良、サンプル入手不可など
- *4: 免疫組織化学的検査で判定

4. 効能又は効果 ○根治切除不能なメルケル細胞癌

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献
他

化学療法歴あり(パートA)

▶ 最良総合効果(BOR)*¹ (ITT) [主要評価項目]

治療開始6ヵ月時点の主要評価項目である奏効率は31.8%(95.9%信頼区間：21.9%, 43.1%)^{†1}、また、治療開始12ヵ月時点の奏効率は33.0%(95%信頼区間：23.3%, 43.8%)でした^{†2}。

標的病変の評価 最良総合効果(BOR)	治療開始6ヵ月時点 ^{†1} 症例数 88例	治療開始12ヵ月時点 ^{†2} 症例数 88例
奏効率(CR又はPR)	28例(31.8%) [21.9%, 43.1%]	29例(33.0%) [23.3%, 43.8%]
完全奏効(CR) 部分奏効(PR)	8例(9.1%) 20例(22.7%)	10例(11.4%) 19例(21.6%)
安定(SD)	9例(10.2%)	9例(10.2%)
進行(PD)	32例(36.4%)	32例(36.4%)
評価不能	19例(21.6%)	18例(20.5%)

例数(%) [95.9%信頼区間]

例数(%) [95%信頼区間]

*¹：RECISTガイドライン1.1を基準に判定したCR又はPR。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき、独立評価項目レビュー委員会により実施した。

データカットオフ日：

†¹：2016年3月3日 †²：2016年9月3日

▶ 奏効期間(DOR) (ITT) [副次評価項目]

治療開始12ヵ月時点において奏効が確定した29例でのDOR中央値は未達[95%信頼区間：18.0ヵ月, 推定不能、範囲：2.8～23.3⁺ヵ月]でした^{†2}。また、Kaplan-Meier法による推定では、奏効が確定した症例の93%(95%信頼区間：74%, 98%)が6ヵ月以上のDORを示し、74%(95%信頼区間：53%, 87%)が12ヵ月以上のDORを示しました。

標的病変の評価	治療開始12ヵ月時点 ^{†2} 奏効症例数 29例
奏効期間(DOR)中央値	未達 [18.0ヵ月, 推定不能] (範囲：2.8～23.3 ⁺ ヵ月)
奏効が認められた症例のうち 6ヵ月以上持続した奏効の割合* ¹ 12ヵ月以上持続した奏効の割合* ¹	93% [74%, 98%] 74% [53%, 87%]
治療を受けた全症例(88例)のうち 6ヵ月以上奏効が持続した割合* ² [持続的奏効率(DRR)]	30.6% [20.9%, 40.3%]

+：打ち切りデータ
[95%信頼区間]

*¹：Kaplan-Meier法による推定

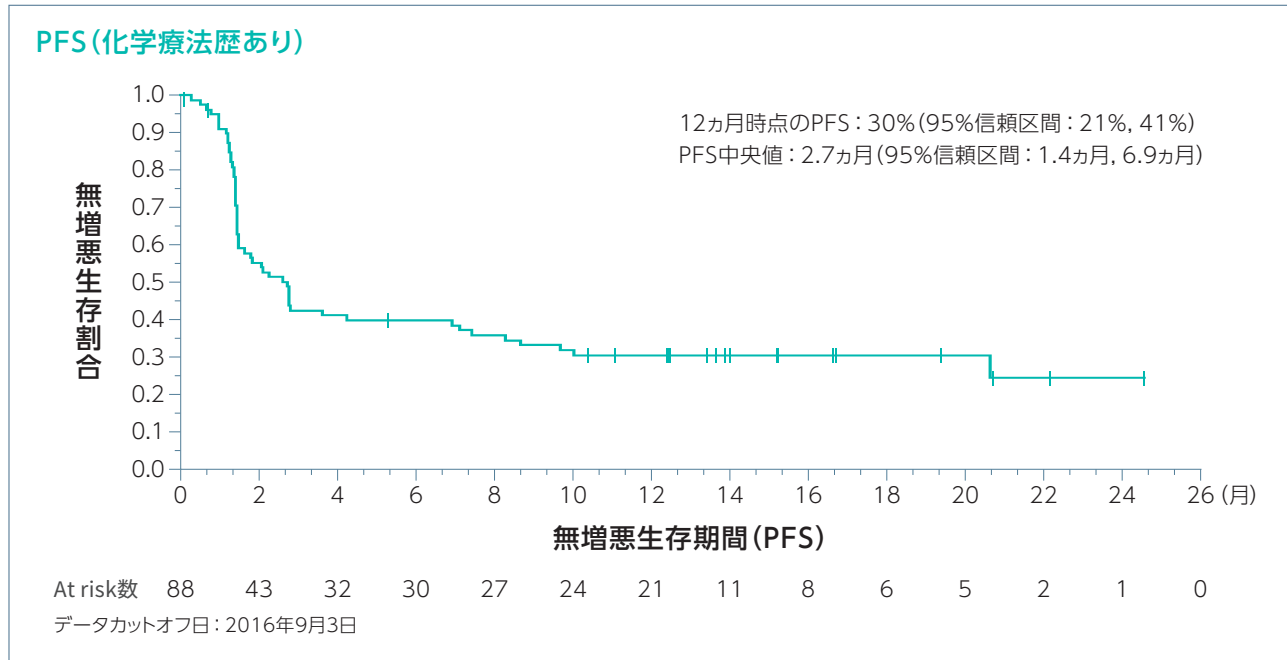
*²：治療開始6ヵ月時点の奏効率及びKaplan-Meier法による推定値に基づき、解析を行った。

データカットオフ日：

†²：2016年9月3日

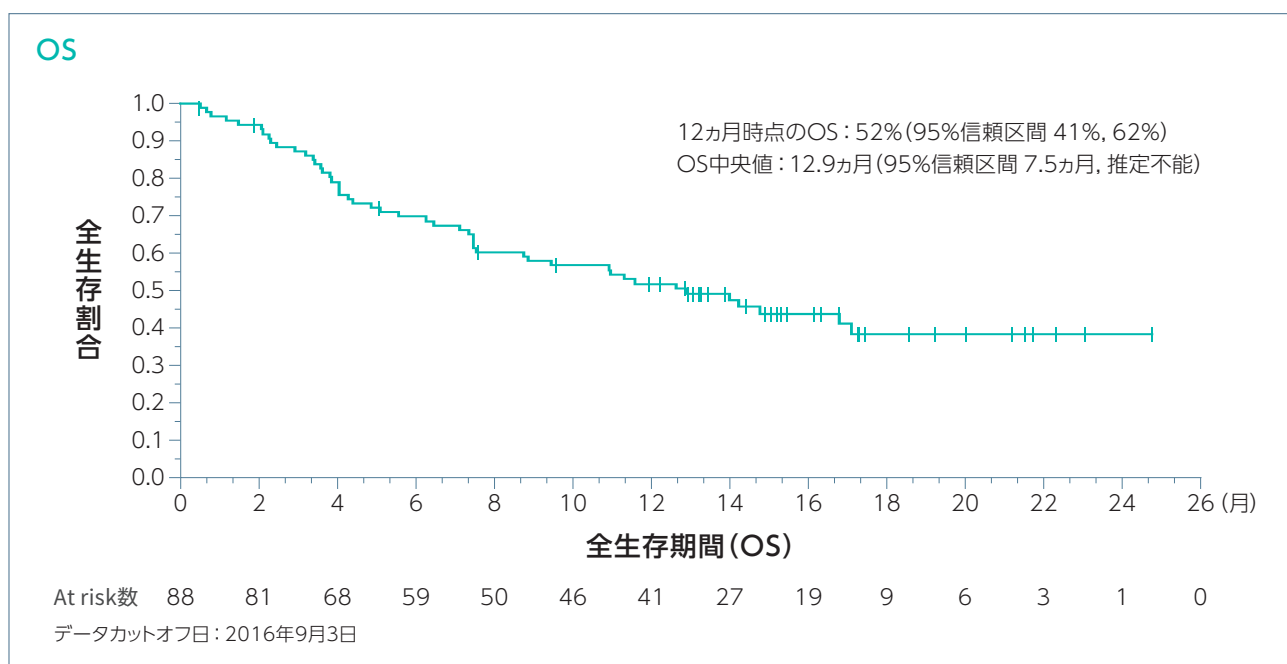
▶ 無増悪生存期間(PFS) (ITT) [副次評価項目]

治療開始12ヵ月時点のPFS中央値は2.7ヵ月(95%信頼区間：1.4ヵ月, 6.9ヵ月)でした。また、Kaplan-Meier法による推定では、6ヵ月時点の無増悪患者の割合は40%(95%信頼区間：29%, 50%)であり、12ヵ月時点では30%(95%信頼区間：21%, 41%)でした。



▶ 全生存期間(OS) (ITT) [副次評価項目]

治療開始12ヵ月時点のOS中央値は12.9ヵ月(95%信頼区間：7.5ヵ月, 推定不能)でした。また、Kaplan-Meier法による推定では、6ヵ月時点及び12ヵ月時点の生存の割合は、それぞれ70%(95%信頼区間：59%, 78%)及び52%(95%信頼区間：41%, 62%)でした。



開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

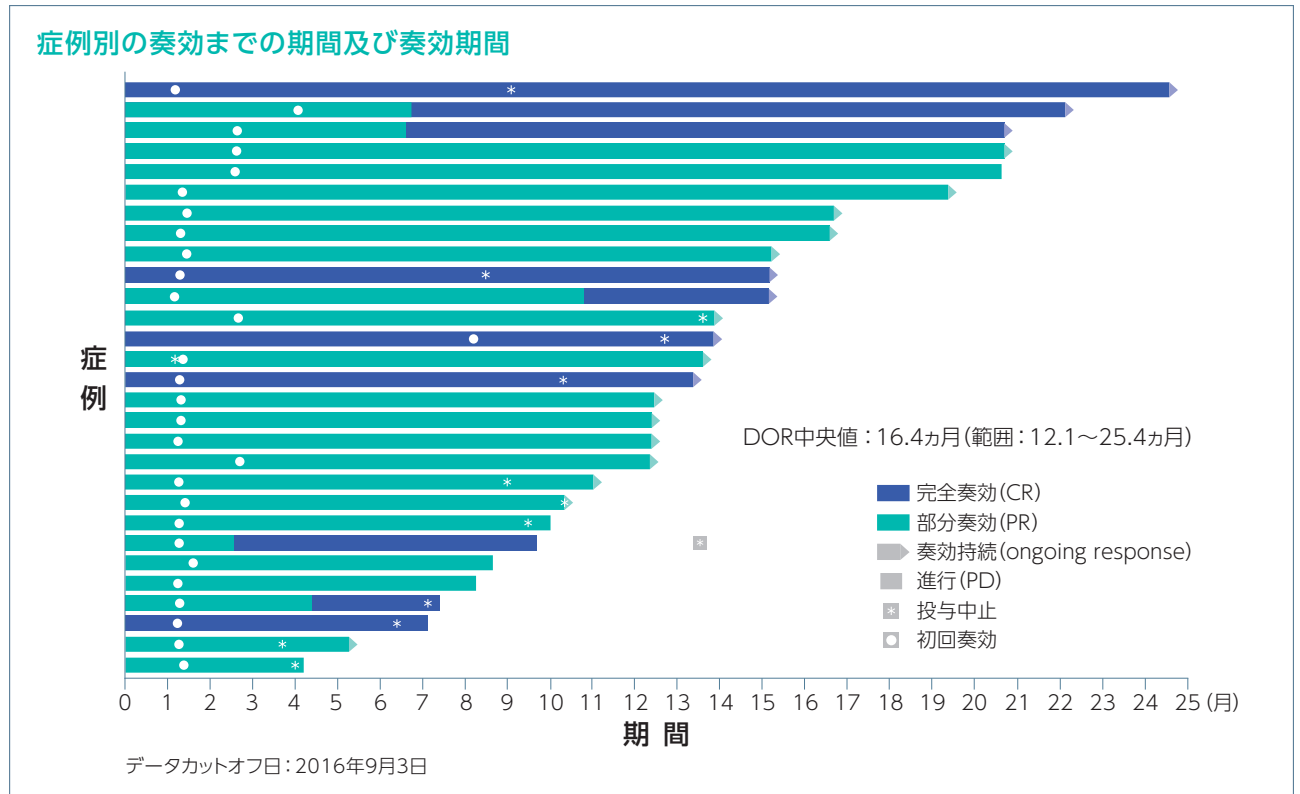
包装

関連情報

主要文献他

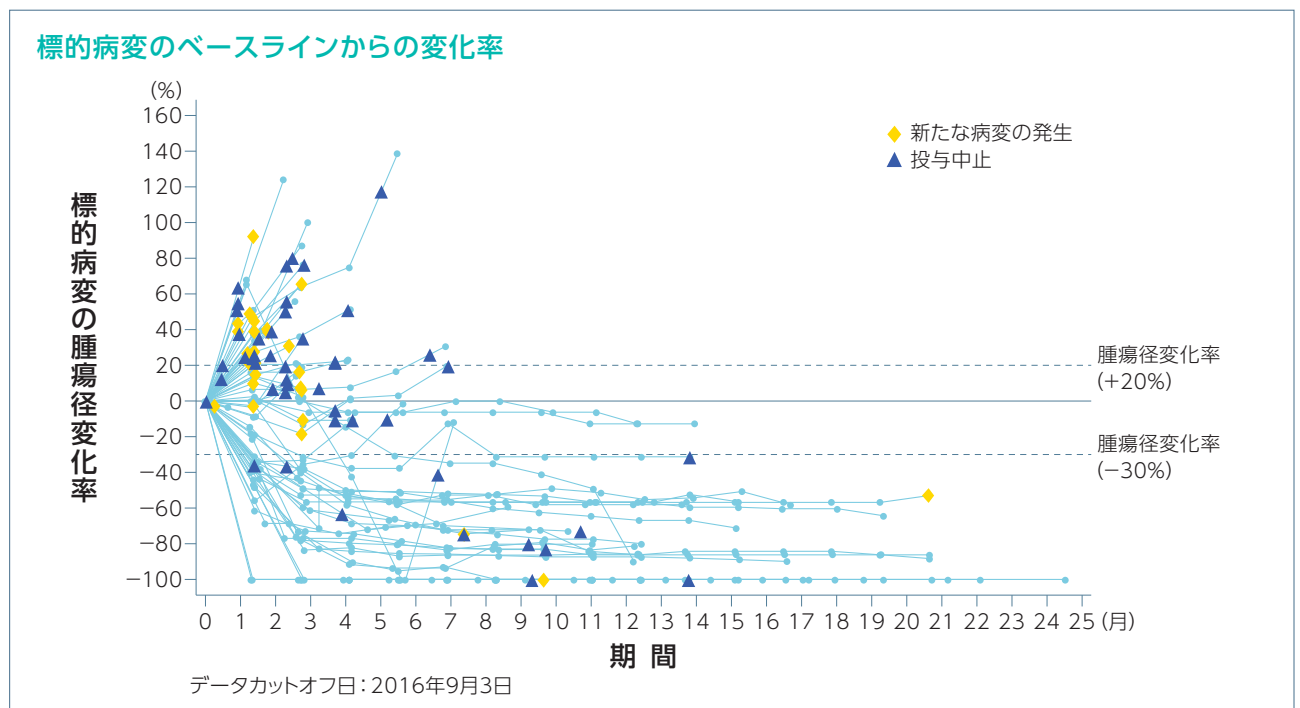
▶ 奏効期間(DOR) (症例別) (ITT) [副次評価項目]

奏効が確定した29例のうち、21例においてデータカットオフ時点で奏効が持続していました。



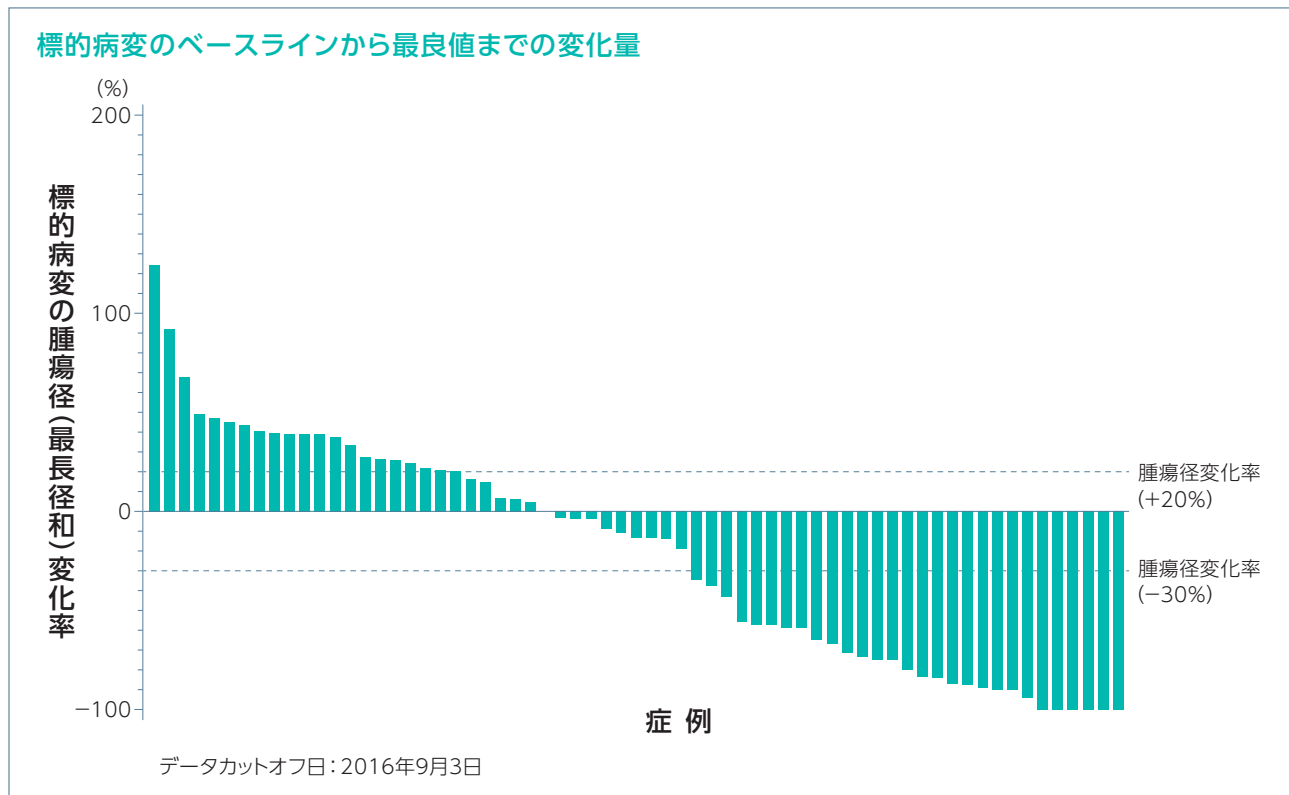
▶ 標的病変の変化率(ITT) [探索的評価項目]

標的病変の腫瘍径の測定が可能であった65例について、奏効が認められた29例中22例(75.9%)では抗腫瘍効果判定初回時(治療開始7週)に腫瘍の縮小が認められました。29例中25例において6ヵ月以上の持続的奏効が認められました。



▶ 標的病変の最良値までの変化量(ITT) [探索的評価項目]

標的病変の腫瘍径の測定が可能であった65例について、治療開始12ヵ月時点でのベースラインから最良値までの変化量は以下のようなものでした。



開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献他

化学療法歴なし(パートB)

2016年12月30日、2017年3月24日をデータカットオフ日として中間解析を実施しました。

▶ 持続的奏効率(DRR) (FAS) [主要評価項目]

中間解析時点では、イベント集積が十分でないため結果が得られていませんでした。
(2016年12月30日データカットオフ時点で持続的奏効率は評価していない。)

▶ 最良総合効果(BOR)*¹ (FAS) [副次評価項目] (中間解析時点)

治療開始6ヵ月時点の奏効率は71.4%(95%信頼区間：41.9%, 91.6%)^{†1}でした。
(2016年12月30日データカットオフ時点での奏効率は62.5%[95%信頼区間：35.4%, 84.8%])^{†2}

標的病変の評価	治療開始6ヵ月時点	
	症例数 14例 ^{†1}	症例数 16例 ^{†2}
最良総合効果(BOR)* ²	71.4%[41.9%, 91.6%]	62.5%[35.4%, 84.8%]
奏効率(CR又はPR)		
完全奏効(CR)	4例(28.6%)	3例(18.8%)
部分奏効(PR)	6例(42.9%)	7例(43.8%)
安定(SD)	1例(7.1%)	2例(12.5%)
進行(PD)	2例(14.3%)	3例(18.8%)
評価不能* ³	1例(7.1%)	1例(6.3%)

例数(%) [95%信頼区間]

*1：RECISTガイドライン1.1を基準に判定したCR又はPR。なお、抗腫瘍効果はRECISTガイドライン1.1版に基づき、独立評価項目レビュー委員会により実施した。

*2：3ヵ月以上の追跡調査を行った29例、6ヵ月以上の追跡調査を行った14例の患者を含む。

*3：患者は、バベンチオ*とは因果関係のない有害事象のために評価前に死亡した。

データカットオフ日：

†1：2017年3月24日

†2：2016年12月30日

▶ 奏効期間(DOR) (FAS) [副次評価項目] (中間解析時点)

治療開始6ヵ月時点でのDOR中央値は未達[95%信頼区間：4.0ヵ月, 推定不能]でした^{†1}。また、Kaplan-Meier法による推定では、奏効が確定した症例の100%(95%信頼区間：推定不能)が3ヵ月以上のDORを示し、89%(95%信頼区間：43%, 98%)が6ヵ月以上のDORを示しました。

(2016年12月30日データカットオフ時点では、奏効が確定した10例が全例持続中であったため、DORの中央値及び95%信頼区間は推定できなかった。)

効果の持続* ¹	治療開始6ヵ月時点
奏効期間(DOR)中央値	未達[4.0ヵ月, 推定不能]
奏効が認められた症例のうち 3ヵ月以上持続した奏効の割合	100%[推定不能]
奏効が認められた症例のうち 6ヵ月以上持続した奏効の割合	89%[43%, 98%]

[95%信頼区間]

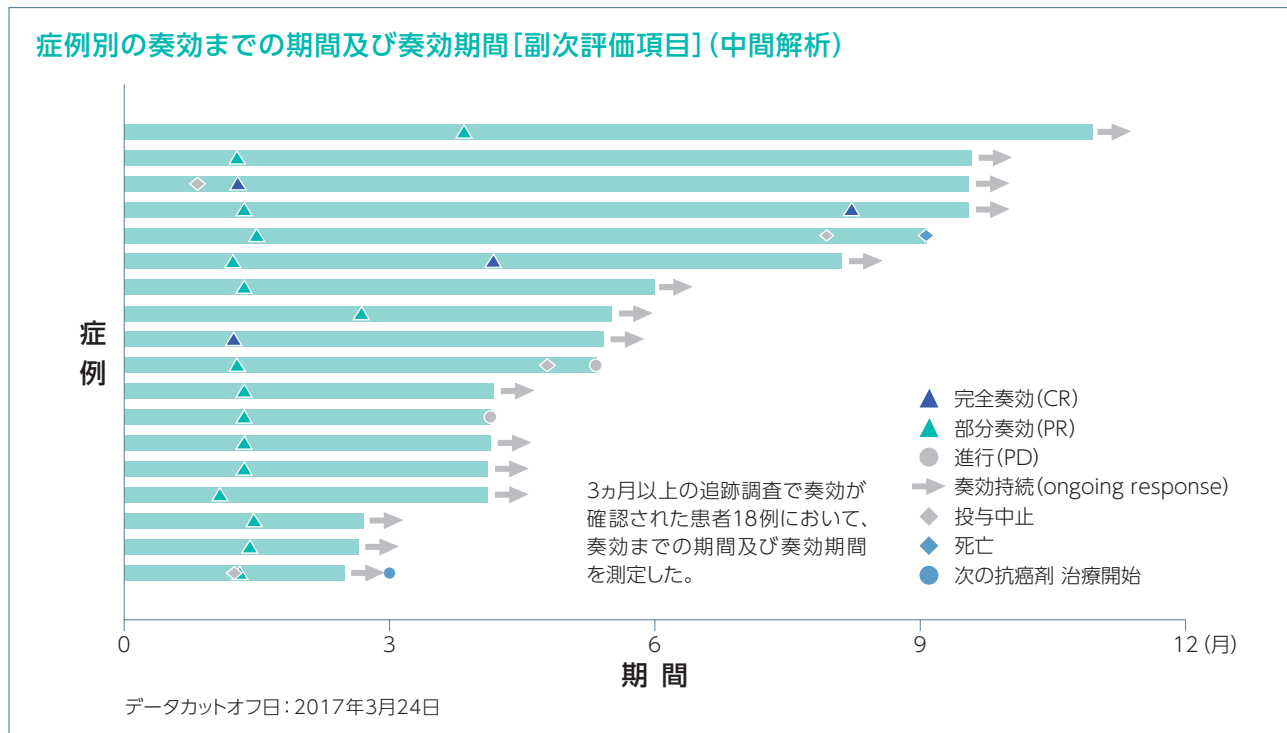
*1：3ヵ月以上の追跡調査を行った18例、6ヵ月以上の追跡調査を行った10例の患者を含む。

データカットオフ日：

†1：2017年3月24日

▶ 奏効期間(DOR) (症例別) (FAS) [副次評価項目] (中間解析時点)

奏効が確定した18例のうち、16例において治療開始6週時点で奏効が認められました。



開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

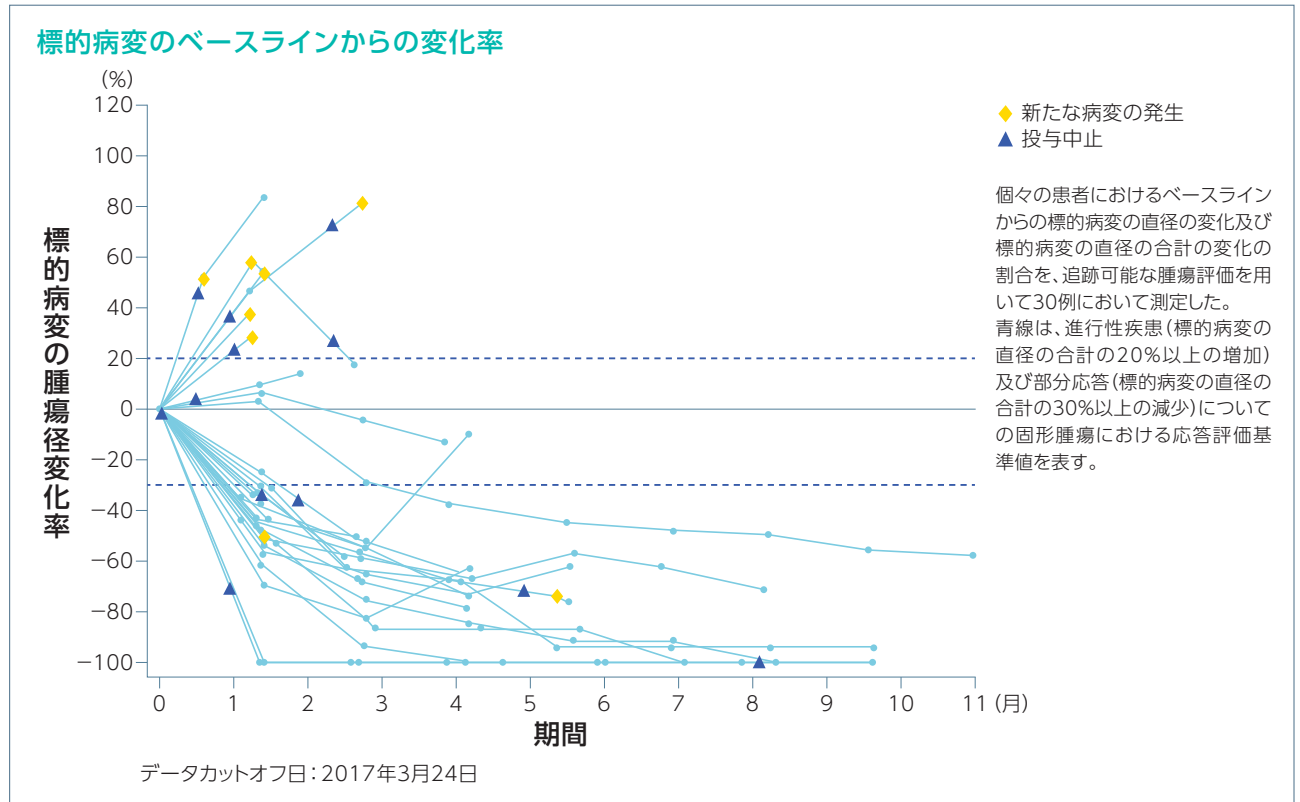
包装

関連情報

主要文献他

▶ 標的病変の変化率(FAS) [探索的評価項目] (中間解析時点)

標的病変の腫瘍径の測定が可能であった30例中21例(70%)で、30%以上の標的病変におけるベースラインからの腫瘍縮小が報告されました。



▶ 安全性*1(安全性解析対象集団)

本剤が投与された117例中85例(72.6%)に副作用*2が認められました。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%)でした。重篤な副作用は、パートAでは腸炎、infusion reaction、トランスアミナーゼ上昇、軟骨石灰化症、滑膜炎、尿細管間質性腎炎各1件であり、パートBでは歩行障害、infusion reaction、腫瘍随伴症候群各1件でした。副作用による投与中止は、パートAではトランスアミナーゼ上昇1件、パートBではinfusion reaction 2件、肝機能検査値上昇、腫瘍随伴症候群、胆管炎各1件でした。副作用による死亡は認められませんでした。(承認時)

*1：承認時評価資料に基づき集計した。

*2：治験実施時の定義に基づき、本剤投与開始日(1日目)から最終投与30日後あるいは次の抗癌剤治療開始日前日のいずれかのうち、早い時期に発現した副作用(本剤との因果関係が否定できない有害事象)を集計した。

※安全性解析対象集団については試験デザイン項目をご参照ください。

開発の経緯

特
性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包
装

関連情報

主要文献
他

副作用

JAVELIN Merkel 200試験：国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)^{18) 19)}

JAVELIN Merkel 200試験：国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)において、本剤が投与された117例(日本人3例を含む)中85例(72.6%)に副作用*1が認められました。(承認時)

*1：試験実施時の定義に基づき、本剤投与開始日(1日目)から最終投与30日後あるいは次の抗癌剤治療開始日前日のいずれかのうち、早い時期に発現した副作用(本剤との因果関係が否定できない有害事象)を集計した。

※安全性解析対象集団については試験デザイン項目をご参照ください。

副作用一覧

安全性評価対象例数	117例
副作用発現例数(発現率)	85例(72.6%)

MedDRA器官別大分類及び基本語別副作用発現状況*2

	国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)			
	パートA 88例		パートB 29例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
副作用発現症例数	62 (70.5)	7 (8.0)	23 (79.3)	5 (17.2)
血液及びリンパ系障害	2 (2.3)	2 (2.3)	2 (6.9)	0
リンパ球減少症	2 (2.3)	2 (2.3)	0	0
貧血	1 (1.1)	0	0	0
好酸球増加症	0	0	1 (3.4)	0
血小板減少症	0	0	1 (3.4)	0
心臓障害	2 (2.3)	0	0	0
動悸	2 (2.3)	0	0	0
内分泌障害	5 (5.7)	1 (1.1)	0	0
甲状腺機能低下症	4 (4.5)	1 (1.1)	0	0
甲状腺機能亢進症	2 (2.3)	0	0	0
眼障害	2 (2.3)	0	1 (3.4)	0
眼刺激	1 (1.1)	0	0	0
眼痛	1 (1.1)	0	0	0
眼そう痒症	1 (1.1)	0	0	0
流涙増加	1 (1.1)	0	0	0
霧視	0	0	1 (3.4)	0
胃腸障害	20 (22.7)	1 (1.1)	5 (17.2)	0
下痢	9 (10.2)	0	2 (6.9)	0
悪心	9 (10.2)	0	1 (3.4)	0
口内乾燥	2 (2.3)	0	1 (3.4)	0
嘔吐	2 (2.3)	0	1 (3.4)	0
便秘	1 (1.1)	0	1 (3.4)	0

MedDRA Version 18.1 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。

*2：承認時評価資料に基づき集計した。

	国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003 試験)			
	パートA 88例		パートB 29例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
腹部不快感	1 (1.1)	0	0	0
腹痛	0	0	1 (3.4)	0
上腹部痛	1 (1.1)	0	0	0
腸炎	1 (1.1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0	0	0
イレウス	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (3.4)	0
口内炎	1 (1.1)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	32 (36.4)	0	9 (31.0)	1 (3.4)
疲労	21 (23.9)	0	8 (27.6)	0
無力症	7 (8.0)	0	0	0
悪寒	4 (4.5)	0	1 (3.4)	0
インフルエンザ様疾患	2 (2.3)	0	1 (3.4)	0
発熱	2 (2.3)	0	1 (3.4)	0
歩行障害	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
末梢性浮腫	1 (1.1)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.1)	0	1 (3.4)	1 (3.4)
胆管炎	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
肝機能異常	1 (1.1)	0	0	0
免疫系障害	2 (2.3)	0	0	0
薬物過敏症	1 (1.1)	0	0	0
過敏症	1 (1.1)	0	0	0
感染症及び寄生虫症	4 (4.5)	0	0	0
毛包炎	1 (1.1)	0	0	0
带状疱疹	1 (1.1)	0	0	0
インフルエンザ	1 (1.1)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (1.1)	0	0	0
傷害、中毒及び処置合併症	13 (14.8)	0	5 (17.2)	1 (3.4)
注入に伴う反応	13 (14.8)	0	4 (13.8)	1 (3.4)
挫傷	0	0	1 (3.4)	0
臨床検査	13 (14.8)	4 (4.5)	7 (24.1)	1 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.4)	1 (1.1)	2 (6.9)	1 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.5)	0	1 (3.4)	1 (3.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (3.4)	2 (2.3)	1 (3.4)	0
リパーゼ増加	0	0	3 (10.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.1)	0	1 (3.4)	0
体重減少	0	0	2 (6.9)	0
アミラーゼ増加	0	0	1 (3.4)	0

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献他

	国際共同第II相試験(EMR100070-003試験)			
	パートA 88例		パートB 29例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
血中コレステロール増加	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1.1)	0	0	0
体温上昇	1 (1.1)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
血小板数減少	1 (1.1)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0
代謝及び栄養障害	10 (11.4)	0	4 (13.8)	0
食欲減退	6 (6.8)	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	2 (6.9)	0
低リン酸血症	1 (1.1)	0	1 (3.4)	0
高カリウム血症	0	0	1 (3.4)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (3.4)	0
低カリウム血症	1 (1.1)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (1.1)	0	0	0
1型糖尿病	1 (1.1)	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害	8 (9.1)	0	2 (6.9)	0
関節痛	4 (4.5)	0	1 (3.4)	0
筋肉痛	1 (1.1)	0	1 (3.4)	0
背部痛	1 (1.1)	0	0	0
軟骨石灰化症	1 (1.1)	0	0	0
肩径部痛	1 (1.1)	0	0	0
筋痙縮	1 (1.1)	0	0	0
頸部痛	0	0	1 (3.4)	0
滑液嚢腫	1 (1.1)	0	0	0
滑膜炎	1 (1.1)	0	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1 (1.1)	0	1 (3.4)	1 (3.4)
腫瘍随伴症候群	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
腫瘍疼痛	1 (1.1)	0	0	0
神経系障害	11 (12.5)	0	2 (6.9)	0
浮動性めまい	3 (3.4)	0	1 (3.4)	0
味覚異常	2 (2.3)	0	0	0
頭痛	2 (2.3)	0	0	0
微細運動機能障害	1 (1.1)	0	0	0
感覚鈍麻	1 (1.1)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.1)	0	0	0
錯感覚	1 (1.1)	0	0	0
パーキンソン病	1 (1.1)	0	0	0

	国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003 試験)			
	パートA 88例		パートB 29例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
会話障害	1 (1.1)	0	0	0
振戦	0	0	1 (3.4)	0
精神障害	0	0	1 (3.4)	0
リビドー減退	0	0	1 (3.4)	0
腎及び尿路障害	1 (1.1)	0	1 (3.4)	1 (3.4)
自己免疫性腎炎	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
尿細管間質性腎炎	1 (1.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5 (5.7)	0	1 (3.4)	0
呼吸困難	3 (3.4)	0	1 (3.4)	0
咳嗽	1 (1.1)	0	0	0
肺臓炎	1 (1.1)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	18 (20.5)	0	6 (20.7)	0
発疹	8 (9.1)	0	0	0
そう痒症	5 (5.7)	0	1 (3.4)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (5.7)	0	1 (3.4)	0
皮膚乾燥	2 (2.3)	0	1 (3.4)	0
全身性そう痒症	1 (1.1)	0	1 (3.4)	0
脱毛症	0	0	1 (3.4)	0
皮膚炎	1 (1.1)	0	0	0
斑状出血	1 (1.1)	0	0	0
湿疹	1 (1.1)	0	0	0
紅斑	1 (1.1)	0	0	0
多汗症	1 (1.1)	0	0	0
毛孔性角化症	0	0	1 (3.4)	0
寝汗	1 (1.1)	0	0	0
皮膚病変	0	0	1 (3.4)	0
血管障害	2 (2.3)	0	1 (3.4)	0
潮紅	1 (1.1)	0	0	0
高血圧	0	0	1 (3.4)	0
低血圧	1 (1.1)	0	0	0

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

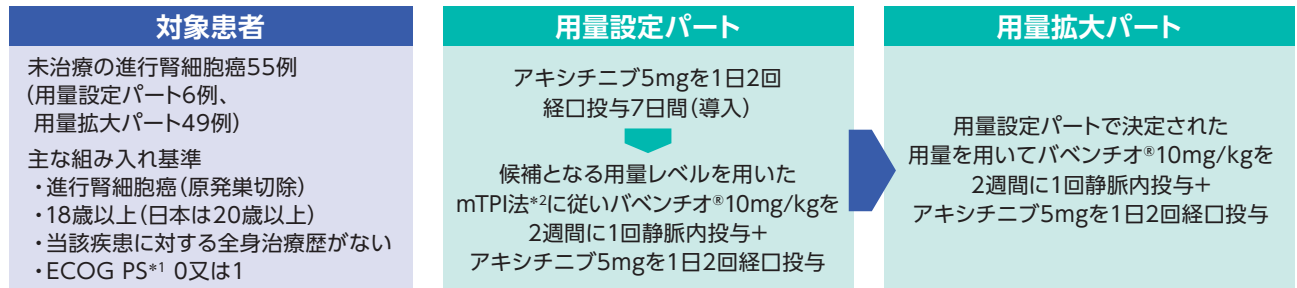
主要文献他

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等は8～13ページをご参照ください。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

JAVELIN Renal 100試験：国際共同第Ib相試験(B9991002試験：用量設定試験)^{22) 23)}

▶ 試験デザイン



*1: ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Groupパフォーマンスステータス
 *2: modified toxicity probability interval法

試験デザイン 多施設、国際共同、非盲検、用量設定第Ib相試験

目的 最大耐用量(MTD)の推定及び第II相試験推奨用量(RP2D)の決定のため、未治療の進行腎細胞癌患者を対象に、パベンチオ[®]とアキシチニブの併用投与の安全性、薬物動態及び薬理学を検討する。

対象 組織学的又は細胞学的に淡明細胞癌のコンポーネントを有する、未治療の進行腎細胞癌患者55例(うち日本人症例^{*3}5例)[最大の解析対象集団(FAS)]

投与方法 パベンチオ[®]は2週間に1回(Q2W)、1時間以上かけて静脈内投与し、アキシチニブは1日2回(BID)経口投与した(2週1サイクル)。パベンチオ[®]投与の約30～60分前に、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンを投与することとしたが、各国の標準治療及びガイドラインに基づき変更も可能とした。
 用量設定パートでは、以下の3つの用量レベルからmTPI法を用いてMTDを推定し、RP2Dを決定した。
 ●用量レベル1(開始用量)：パベンチオ[®]10mg/kg 静注Q2W+アキシチニブ5mg 経口BID
 ●用量レベル1A：パベンチオ[®]5mg/kg 静注Q2W+アキシチニブ5mg 経口BID
 ●用量レベル1B：パベンチオ[®]10mg/kg 静注Q2W+アキシチニブ3mg 経口BID
 用量拡大パートでは、用量設定パートで決定された用量(MTD又はRP2D)を用いた。

評価項目 **主要評価項目** 用量設定パートでのパベンチオ[®]とアキシチニブ併用投与開始後4週間(2サイクル)までの用量制限毒性(DLT)の発現状況

副次評価項目 有効性：RECISTガイドライン1.1^{*4}に基づく客観的奏効(OR)及び病勢コントロール(DC)ならびにイベント発生までの期間[奏効期間(DR)、無増悪生存期間(PFS)、奏効までの期間(TTR)、全生存期間(OS)]
 安全性：有害事象、重篤な有害事象等

解析計画及び判定基準^{*5} 主要評価項目であるDLTの解析は、用量設定パートに組み入れられた患者のうち、パベンチオ[®]とアキシチニブの併用投与を1回以上受け、併用投与開始後2サイクルのDLT観察期間(4週間)の間にDLTが認められた患者又はDLT観察期間を終了した患者を対象とした(DLT評価可能集団)。DLTはDLT評価可能集団に基づき要約した。また、DLTの一覧表も作成した。副次評価項目である有効性の解析は、最大の解析対象集団(FAS)を対象として実施した。安全性の解析は、少なくとも1回の治療薬の投与を受けた患者である安全性解析対象集団を対象として実施した。
 腫瘍縮小効果の判定は、RECISTガイドライン1.1に基づき、治験担当医師が判定した。
 PFSは治療薬投与開始から最初の進行(PD)が認められた日又は原因を問わない死亡の日までの期間、OSは治療薬投与開始から原因を問わない死亡の日までの期間と定義した。PFS及びOSの中央値及び両側95%信頼区間はKaplan-Meier法を用いて推定した。18ヵ月時点のOS率及びその両側95%信頼区間は、Kaplan-Meier法を用いて推定した。客観的奏効率(ORR)は、FASにおいて完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)が確認された患者の割合とした。また、Clopper-Pearson法によりORRの両側95%信頼区間をコホートごとに算出した。

*3: 日本の治験実施施設で治験に参加した患者

*4: 固形がんの効果判定規準第1.1版(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1; RECIST v1.1)

*5: 国際共同第Ib相試験(B9991002試験)治験実施計画書を引用とした。

データカットオフ日：2018年4月3日(社内資料)、2017年4月13日(引用論文)。論文化するために最終解析とは別のデータカットオフ日を設定した。

22) 社内資料：国際共同第Ib相試験(B9991002試験)(2019年12月承認、CTD2.7.6.2)承認時評価資料

23) Choueiri, T.K. et al.: Lancet Oncol 19(4): 451, 2018
 本試験は、Pfizer及びMerckのスポンサーシップのもと、実施されました。

【パベンチオ[®]】

4. 効能又は効果 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

6. 用法及び用量 **〈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10mg/kg(体重)を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。

【アキシチニブ】

4. 効能又は効果 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

6. 用法及び用量 通常、成人にはアキシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回10mg 1日2回まで増量できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 抗悪性腫瘍剤(サイトカイン製剤を含む)による治療歴のない患者に対しては、PD-1/PD-L1阻害剤と併用すること。

患者背景(FAS)

用量設定パートに6例(うち日本人症例*²なし)、用量拡大パートに49例(うち日本人症例5例)の患者が組み入れられました。

	用量設定パート (N=6)	用量拡大パート (N=49)	全患者 (N=55)
年齢			
平均値(標準偏差)	59.2歳(10.6)	60.5歳(8.6)	60.3歳(8.7)
中央値(四分位範囲)	59.5歳(50.0-68.0)	60.0歳(55.0-68.0)	60.0歳(55.0-68.0)
65歳未満	4例(67%)	34例(69%)	38例(69%)
65歳以上	2例(33%)	15例(31%)	17例(31%)
性別			
男性	4例(67%)	38例(78%)	42例(76%)
女性	2例(33%)	11例(22%)	13例(24%)
人種			
白人	6例(100%)	38例(78%)	44例(80%)
アジア人	0	6例(12%)	6例(11%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	3例(6%)	3例(6%)
その他	0	1例(2%)	1例(2%)
不明	0	1例(2%)	1例(2%)
ECOG PS			
0	5例(83%)	31例(63%)	36例(66%)
1	1例(17%)	18例(37%)	19例(35%)
MSKCCリスク分類			
Favorable	1例(17%)	27例(55%)	28例(51%)
Intermediate	4例(67%)	21例(43%)	25例(46%)
Poor	0	1例(2%)	1例(2%)
不明	1例(17%)	0	1例(2%)
評価対象となる腫瘍数			
1	3例(50%)	22例(45%)	25例(46%)
2	3例(50%)	20例(41%)	23例(42%)
3	0	7例(14%)	7例(13%)

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献他

▶ 用量制限毒性(DLT) (DLT評価可能集団) [主要評価項目]

用量設定パートの用量レベル1[バベンチオ®10mg/kgを2週に1回、1時間かけて静脈内投与+アキシチニブ5mgを1日2回経口投与]において、DLTの発現は6例中1例(Grade 3の蛋白尿)で認められました。この結果から最大耐用量(MTD)は本用量以上であると推定されたため、他の用量レベルでの投与は行わず、本用量をバベンチオ®+アキシチニブ併用投与の推奨用量と決定しました(データカットオフ日：2018年4月3日)。

▶ 客観的奏効(OR)*¹(FAS) [副次評価項目]

データカットオフ時点で、55例中33例に客観的奏効(OR) [完全奏効(CR)+部分奏効(PR)]が認められ、ORRは60.0%(95%信頼区間：45.9%, 73.0%)でした(データカットオフ日：2018年4月3日)。

▶ 無増悪生存期間(PFS)*¹(FAS) [副次評価項目]

データカットオフ時点で、PFSイベントが発生した患者の割合は56.4%であり、PFS中央値は8.3ヵ月(95%信頼区間：5.3ヵ月, 推定不能)でした(データカットオフ日：2018年4月3日)。

▶ 全生存期間(OS) (FAS) [副次評価項目]

データカットオフ時点で、死亡は13例でした。18ヵ月時点でのOS率は82.6%(95%信頼区間：69.1%, 90.6%)であり、OS中央値は未達でした(データカットオフ日：2018年4月3日)。

国際共同第Ib相試験(B9991002試験)の有効性結果のまとめ

	N=55
OR、n(%) [95%信頼区間]	33(60.0) [45.9, 73.0]
PFS中央値、月[95%信頼区間]	8.3[5.3, 推定不能]
OS中央値、月	未達
18ヵ月時点OS率、[95%信頼区間]	82.6%[69.1%, 90.6%]

*1：RECISTガイドライン1.1に基づく治験担当医師による評価

*2：日本の治験実施施設で治験に参加した患者

安全性(安全性解析対象集団)

バベンチオ®+アキシチニブ併用投与を受けた55例(日本人*2 5例を含む)中53例(96.4%)に副作用が認められました。主な副作用は、下痢34例(61.8%)、疲労28例(50.9%)、発声障害27例(49.1%)、高血圧25例(45.5%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群18例(32.7%)、発疹17例(30.9%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加15例(27.3%)、甲状腺機能低下症15例(27.3%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加14例(25.5%)、粘膜の炎症13例(23.6%)、アミラーゼ増加13例(23.6%)、食欲減退13例(23.6%)、悪心12例(21.8%)、リパーゼ増加11例(20.0%)、注入に伴う反応11例(20.0%)でした。

重篤な副作用は13例(23.6%)に認められ、その内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び注入に伴う反応が各2例(3.6%)、下痢、発熱、医薬品副作用、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、心筋炎、動悸、血腫、静脈血栓症、肺塞栓症、副腎不全、脱水、関節痛、薬疹及び好中球減少症が各1例(1.8%)でした。

治験薬の投与中止に至った副作用において、いずれかの治療薬の投与中止が11例(20.0%)で、その内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が3例(5.5%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加、血中トリグリセリド増加、リパーゼ増加、発熱、注入に伴う反応、下痢、心筋炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、蕁麻疹、筋肉痛、蛋白尿及び好中球減少症が各1例(1.8%)でした。バベンチオ®の投与中止が9例(16.4%)で、その内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が3例(5.5%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加、血中トリグリセリド増加、リパーゼ増加、発熱、注入に伴う反応、心筋炎、下痢、筋肉痛、好中球減少症、発疹及び蕁麻疹が各1例(1.8%)でした。アキシチニブの投与中止が4例(7.3%)で、その内訳は、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、心筋炎、蛋白尿及び手掌・足底発赤知覚不全症候群が各1例(1.8%)でした。

なお、死亡は13例(23.6%)に認められ、死因は疾患進行(PD)が12例(21.8%)、心筋炎が1例(1.8%)でした。心筋炎1例は治験薬と関連ありと判断され、剖検により免疫介在性の事象であったことが確認されました。

(効能又は効果追加承認時)

※安全性解析対象集団については試験デザイン項目をご参照ください。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献
他

JAVELIN Renal 100試験：国際共同第Ib相試験(B9991002試験：用量設定試験)²²⁾

JAVELIN Renal 100試験：国際共同第Ib相試験(B9991002試験)において、バベンチオ®+アキシチニブ併用投与を受けた55例(日本人*1 5例を含む)中53例(96.4%)に副作用が認められました。(効能又は効果追加承認時)

*1：日本の治験実施施設で治験に参加した患者

※安全性解析対象集団については試験デザイン項目をご参照ください。

副作用一覧

安全性評価対象例数	55例
副作用発現例数(発現率)	53例(96.4%)

MedDRA器官別大分類及び基本語別副作用発現状況^{*2}

	国際共同第Ib相試験(B9991002試験)	
	バベンチオ®+アキシチニブ投与 55例	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
副作用発現症例数	53 (96.4)	33 (60.0)
一般・全身障害及び投与部位の状態	42 (76.4)	5 (9.1)
疲労	28 (50.9)	2 (3.6)
粘膜の炎症	13 (23.6)	1 (1.8)
悪寒	6 (10.9)	0
疼痛	2 (3.6)	1 (1.8)
発熱	3 (5.5)	0
冷感	2 (3.6)	0
浮腫	2 (3.6)	0
胸部不快感	1 (1.8)	0
倦怠感	1 (1.8)	0
医薬品副作用	1 (1.8)	1 (1.8)
無力症	1 (1.8)	0
非心臓性胸痛	1 (1.8)	0
胃腸障害	39 (70.9)	3 (5.5)
下痢	34 (61.8)	2 (3.6)
悪心	12 (21.8)	1 (1.8)
口内炎	8 (14.5)	0
嘔吐	7 (12.7)	0
便秘	4 (7.3)	0
口内乾燥	3 (5.5)	0
胃食道逆流性疾患	3 (5.5)	0
鼓腸	3 (5.5)	0
消化不良	3 (5.5)	0
腹痛	2 (3.6)	0
口腔内痛	2 (3.6)	0
口腔内潰瘍形成	2 (3.6)	0
上腹部痛	1 (1.8)	0
腹部不快感	1 (1.8)	0

MedDRA Version 21.0 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象、GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

*2：効能又は効果追加承認時評価資料に基づき集計した。

	国際共同第Ib相試験(B9991002試験)	
	バベンチオ®+アキシチニブ投与 55例	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
軟便	1 (1.8)	0
歯肉肥厚	1 (1.8)	0
歯肉痛	1 (1.8)	0
舌痛	1 (1.8)	0
口唇痛	1 (1.8)	0
舌不快感	1 (1.8)	0
臨床検査	36 (65.5)	11 (20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (27.3)	4 (7.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (25.5)	1 (1.8)
アミラーゼ増加	13 (23.6)	4 (7.3)
リパーゼ増加	11 (20.0)	4 (7.3)
体重減少	9 (16.4)	1 (1.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (7.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (5.5)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.6)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (5.5)	0
血中トリグリセリド増加	3 (5.5)	1 (1.8)
駆出率減少	2 (3.6)	0
血中ビリルビン増加	2 (3.6)	0
リンパ球数減少	1 (1.8)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.8)	0
血中ナトリウム減少	1 (1.8)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (1.8)	0
血中コルチコトロピン増加	1 (1.8)	0
C-反応性蛋白増加	1 (1.8)	0
ヘモグロビン増加	1 (1.8)	0
好中球数減少	1 (1.8)	0
血中コレステロール増加	1 (1.8)	0
血小板数減少	1 (1.8)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	34 (61.8)	1 (1.8)
発声障害	27 (49.1)	0
呼吸困難	6 (10.9)	0
咳嗽	5 (9.1)	0
口腔咽頭痛	2 (3.6)	0
鼻出血	2 (3.6)	0
肺塞栓症	1 (1.8)	1 (1.8)
咽喉乾燥	1 (1.8)	0
鼻部障害	1 (1.8)	0
皮膚及び皮下組織障害	33 (60.0)	7 (12.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	18 (32.7)	5 (9.1)
発疹	17 (30.9)	1 (1.8)
そう痒症	8 (14.5)	0
皮膚乾燥	4 (7.3)	0
皮膚潰瘍	4 (7.3)	0
丘疹性皮膚	2 (3.6)	0

開発の経緯

特
性製
品
情
報臨
床
成
績薬
物
動
態薬
効
薬
理安全性及び
毒性試験
及び
薬理試験有効成分に
関する
理化学的
知見製
剤
学
的
事
項取
扱
い
上
の
注
意包
装関
連
情
報主
要
文
献
他

	国際共同第Ib相試験(B9991002試験)	
	バベンチオ®+アキシチニブ投与 55例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
ざ瘡様皮膚炎	2 (3.6)	0
寝汗	1 (1.8)	0
皮膚疼痛	1 (1.8)	0
全身性そう痒症	1 (1.8)	0
斑状皮疹	1 (1.8)	0
蕁麻疹	1 (1.8)	1 (1.8)
薬疹	1 (1.8)	1 (1.8)
紅斑	1 (1.8)	0
過角化	1 (1.8)	0
爪の障害	1 (1.8)	0
乾癬	1 (1.8)	0
紅斑性皮疹	1 (1.8)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.8)	0
そう痒性皮疹	1 (1.8)	0
皮膚剥脱	1 (1.8)	0
皮膚病変	1 (1.8)	0
代謝及び栄養障害	24 (43.6)	5 (9.1)
食欲減退	13 (23.6)	1 (1.8)
低リン酸血症	5 (9.1)	2 (3.6)
高尿酸血症	3 (5.5)	0
脱水	3 (5.5)	1 (1.8)
低ナトリウム血症	2 (3.6)	0
高カリウム血症	2 (3.6)	0
高血糖	2 (3.6)	0
痛風	1 (1.8)	0
高トリグリセリド血症	1 (1.8)	0
低マグネシウム血症	1 (1.8)	0
脂質異常症	1 (1.8)	1 (1.8)
筋骨格系及び結合組織障害	15 (27.3)	2 (3.6)
関節痛	9 (16.4)	1 (1.8)
筋肉痛	6 (10.9)	1 (1.8)
筋痙縮	4 (7.3)	0
四肢痛	3 (5.5)	1 (1.8)
側腹部痛	1 (1.8)	0
筋骨格痛	1 (1.8)	1 (1.8)
筋骨格硬直	1 (1.8)	0
神経系障害	17(30.9)	0
味覚異常	7(12.7)	0
頭痛	5(9.1)	0
嗜眠	3(5.5)	0
錯感覚	3(5.5)	0
浮動性めまい	1 (1.8)	0
振戦	1 (1.8)	0
知覚過敏	1 (1.8)	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.8)	0

	国際共同第Ib相試験(B9991002試験)	
	バベンチオ®+アキシチニブ投与 55例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
血管障害	27 (49.1)	17 (30.9)
高血圧	25 (45.5)	15 (27.3)
血腫	2 (3.6)	1 (1.8)
深部静脈血栓症	1 (1.8)	0
静脈血栓症	1 (1.8)	1 (1.8)
感染症及び寄生虫症	3 (5.5)	0
尿路感染	1 (1.8)	0
口腔感染	1 (1.8)	0
膿疱性皮疹	1 (1.8)	0
外陰腔真菌感染	1 (1.8)	0
傷害、中毒及び処置合併症	11 (20.0)	1 (1.8)
注入に伴う反応	11 (20.0)	1 (1.8)
内分泌障害	17 (30.9)	0
甲状腺機能低下症	15 (27.3)	0
甲状腺機能亢進症	4 (7.3)	0
副腎機能不全	1 (1.8)	0
バセドウ病	1 (1.8)	0
精神障害	3 (5.5)	0
不眠症	1 (1.8)	0
不快気分	1 (1.8)	0
気分変化	1 (1.8)	0
心臓障害	3 (5.5)	1 (1.8)
心筋炎	1 (1.8)	1 (1.8)
動悸	2 (3.6)	0
腎及び尿路障害	8 (14.5)	4 (7.3)
蛋白尿	8 (14.5)	4 (7.3)
血液及びリンパ系障害	5 (9.1)	0
貧血	2 (3.6)	0
内出血発生の増加傾向	1 (1.8)	0
白血球減少症	1 (1.8)	0
リンパ球減少症	1 (1.8)	0
好中球減少症	1 (1.8)	0
血小板減少症	1 (1.8)	0
眼障害	4 (7.3)	0
眼乾燥	3 (5.5)	0
霧視	1 (1.8)	0
耳及び迷路障害	2 (3.6)	0
耳不快感	1 (1.8)	0
聴力低下	1 (1.8)	0
生殖系及び乳房障害	2 (3.6)	0
亀頭包皮炎	1 (1.8)	0
勃起不全	1 (1.8)	0
免疫系障害	1 (1.8)	0
過敏症	1 (1.8)	0

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献他

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等は8～13ページをご参照ください。

JAVELIN Renal 101 試験：国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)²⁴⁾ ²⁵⁾ ²⁶⁾ ²⁷⁾

バベンチオ[®]は中間解析1回目(PFS最終解析時点)(2018年6月20日)の結果で承認された。その後、中間解析2回目(PFS追加解析)が実施された(2019年1月28日)。本資料ではPFS最終解析時点及びPFS追加解析時点の結果を紹介する。

試験デザイン

未治療の進行又は転移腎細胞癌患者*1

主な組み入れ基準

- ・未治療の進行又は転移腎細胞癌
- ・18歳以上(日本人は20歳以上)
- ・評価可能病変数 ≥ 1
- ・腫瘍組織のPD-L1染色評価可能
- ・ECOG PS*2 0又は1

層別因子

- ・ECOG PS
- ・地域
米国
vs カナダ/西欧
vs その他の地域

N=886

無作為化

1:1

バベンチオ[®]+アキシチニブ群442例
バベンチオ[®]10mg/kgを
2週間に1回静脈内投与
+アキシチニブ5mgを1日2回経口投与

スニチニブ群444例
スニチニブ50mgを1日1回経口投与
(4週投与後2週休業)

*1: 計画時の症例数: 830例

*2: ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Groupパフォーマンスステータス

試験デザイン 多施設、国際共同、無作為化、非盲検、並行2群間第Ⅲ相試験

目的

一次治療の進行腎細胞癌患者を対象に、バベンチオ[®]とアキシチニブの併用投与の有効性及び安全性をスニチニブ単投与を対照として比較する。

対象

組織学的又は細胞学的に淡明細胞癌のコンポーネントを有する、未治療の進行又は転移腎細胞癌患者886例(うち日本人患者*367例)

- ・全患者集団(最大の解析対象集団(FAS))*4)
バベンチオ[®]+アキシチニブ群442例[日本人患者33例含む]、スニチニブ群444例[日本人患者34例含む]
- ・PD-L1陽性*5患者集団(FAS)
バベンチオ[®]+アキシチニブ群270例[日本人患者22例含む]、スニチニブ群290例[日本人患者20例含む]
- ・本試験に登録され、無作為化された886例(バベンチオ[®]+アキシチニブ群442例、スニチニブ群444例)全例がFAS*4とされ、有効性の解析対象集団とされた(うち、日本人患者はバベンチオ[®]+アキシチニブ群33例、スニチニブ群34例)。また、FASのうち、試験薬が投与されなかったバベンチオ[®]+アキシチニブ群8例、スニチニブ群5例を除く873例(バベンチオ[®]+アキシチニブ群434例、スニチニブ群439例)が安全性の解析対象集団とされた(うち、日本人患者はバベンチオ[®]+アキシチニブ群33例、スニチニブ群34例)。

投与方法

バベンチオ[®]+アキシチニブ群: バベンチオ[®]10mg/kgを2週間に1回、1時間以上かけて静脈内投与し、アキシチニブ1回5mg(開始用量)を1日2回経口投与した(6週1サイクル)。

バベンチオ[®]投与の約30～60分前に、抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンを投与することとしたが、各国の標準治療法及びガイドラインに基づき変更も可能とした。

スニチニブ群: スニチニブ1回50mgを1日1回経口投与した(4週投与後2週休業)。

評価項目

有効性 主要評価項目(検証的評価項目): PD-L1陽性患者集団における無増悪生存期間(PFS)*6及び全生存期間(OS)
重要な副次評価項目(検証的評価項目): PD-L1発現状況を問わない全患者集団におけるPFS及びOS
その他の副次評価項目: PD-L1陽性患者集団及び全患者集団における客観的奏効(OR)、奏効までの期間(TTR)、奏効期間(DR)、PFS2*7等

安全性 有害事象、重篤な有害事象[免疫関連有害事象(irAE)、infusion reaction]等

解析計画

(主要評価項目+重要な副次評価項目)

試験全体で第一種の過誤確率を片側0.025以下に抑えるため2つの主要評価項目の検定に α エラーをそれぞれ割り当てた。主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析ではゲート・キーピング法を用いた(右図上参照)。なお、いずれの評価項目も検証的評価項目で中間解析を計画したが、その時点での有意水準は、群逐次デザインを考慮し設定した。各検定の有意水準は、解析デザインの逐次性を考慮し、あらかじめ定めた α 消費関数及び β 消費関数に基づくこととした。

PFSは無作為割り付けから最初の進行(PD)が認められた日又は原因を問わない死亡の日のいずれか早い方までの期間、OSは無作為割り付けから原因を問わない死亡の日までの期間と定義した。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析は最大の解析対象集団(FAS)を対象とし、無作為割り付け時の層別因子[ECOG PS(0又は1)及び地域(米国、カナダ/西欧、その他の地域)]による層別log-rank検定(片側)を用いた。また、投与群ごとのPFS及びOSの中央値及び両側95%信頼区間をKaplan-Meier法を用いて推定し、Cox比例ハザードモデルを用いて投与群間のハザード比及びその信頼区間を算出した。

24) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)(2019年12月承認、CTD2.7.6.1)承認時評価資料

25) Motzer, R.J. et al.: N Engl J Med 380(12): 1103, 2019

本試験は、Merck KGaA及びPfizer INC.のスポンサーシップのもと、実施されました。

26) Choueiri, T.K. et al.: Ann Oncol 31(8): 1030, 2020

本試験は、Merck KGaA及びPfizer Inc.のスポンサーシップのもと、実施されました。著者のなかにPfizer Inc.から謝礼などを受領している者が含まれます。

27) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 令和元年10月15日バベンチオ点滴静注200mg メルクバイオファーマ株式会社 審査報告書

〈その他の副次評価項目〉

ORは、BORで確定したCRまたはPRと定義した。奏効率(ORR)は、FASのうちORが認められた患者の割合とした。また、投与群ごとのORRおよびClopper Pearson法による両側95%信頼区間を算出した。治療とORの関連については、無作為割り付け時の層別因子を考慮したCochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定を行った。

DCは、BORと判定されたCR、PR、Non-CR/Non-PDまたはSDと定義した。病勢コントロール率(DCR)はFASのうちDCが認められた患者の割合とした。

TTRは、ORが確認された患者を対象に、無作為割り付けからORが最初に認められた日までの期間と定義した。

DRは、ORが最初に認められた日から最初にPDが認められた日または原因を問わない死亡の日のいずれか早い方までの期間と定義した。DRの切り切りはPFSの定義に準拠した。DRはKaplan-Meier法を用いて解析を行った。

PFS2は、無作為割り付けから、治験担当医師により判定された最初のPDの後の次治療の中止、次治療開始後に治験担当医師により判定された2回目のPDまたは原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。PFS2はKaplan-Meier法を用いて投与群ごとに解析した。

〈サブグループ解析〉

- ・PFS、OS、ORにおける、PD-L1陽性患者集団及び全患者集団の事前に規定した因子(年齢、性別、人種、地域、ECOG PS、ベースライン時の腎切除、ベースライン時のMSKCCリスク分類、ベースライン時のIMDCリスク分類、PD-L1発現)別のサブグループ解析を実施した。

- ・日本人患者集団についてのサブグループ解析を実施した。日本人患者におけるサブグループ解析については、治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、本邦での製造販売承認申請にあたって実施し、承認審査の過程で評価を受けた。

*3: 日本の治験実施施設で治験に参加した患者(全患者集団に中国人1例、その他のアジア人1例を含む)

*4: 最大の解析対象集団(FAS)は、無作為割り付けを行ったすべての患者(ITT)で構成された

*5: PD-L1発現率1%以上

*6: RECIST v1.1*9に基づく盲検下での独立中央判定による評価

*7: PFS2の定義: 「無作為割り付けから、最初のPD(治験責任医師判定)後に開始した二次治療を中止するまで、二次治療開始後に認められた2回目のPD(治験責任医師判定)まで、あるいは死亡(死因を問わない)までのいずれか最も早い日までの期間」

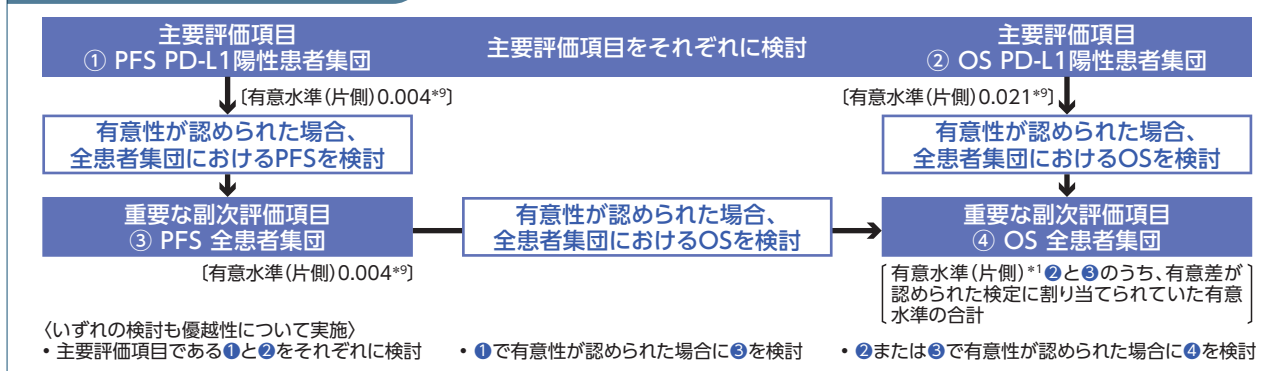
*8: 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン第1.1版(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1; RECIST v1.1)

データカットオフ日: PFS最終解析(OS中間解析1回目) 2018年6月20日

PFS追加解析(OS中間解析2回目) 2019年1月28日

ゲート・キープング法

多重性を調整した群間比較



多重性を調整していない群間比較*10

全患者集団、PD-L1陽性患者集団*のそれぞれの集団で副次評価項目を比較
OR、TTR、DR、PFS2 等

※ 治験実施計画書では、全患者集団及びPD-L1陽性患者集団を主要な患者集団として設定していた。PD-L1陽性患者集団は全患者集団のサブグループとなるが、事前の解析計画において、有効性副次評価項目の解析を2つの主要な患者集団で実施することを規定していたため、解析結果の項では全患者集団とPD-L1陽性患者集団の結果を併記して示す。

*9: 有意水準(片側)は、中間解析を含む全体の有意水準

*10: 多重性を調整していないため、統計学的有意性の有無の判断は行えない。

▶ PFS及びOSの解析計画

PFS		中間解析1回目	最終解析		
計画	計画上の解析時点	PD-L1陽性患者集団のPFSイベント約235件(336件の70%)	PD-L1陽性患者集団のPFSイベント336件(100%)		
実施	PD-L1陽性患者集団 全患者集団*11	PFS最終解析*12 253/336件(75.3%) 396/490件(80.8%)	PFS追加解析*13 309/336件(92.0%) 487/490件(99.4%)		
OS		中間解析1回目*12	中間解析2回目*12	中間解析3回目	最終解析
計画	計画上の解析時点	PD-L1陽性患者集団のPFSイベント約235件	PD-L1陽性患者集団のPFSイベント336件(100%)	OS中間解析2回目から15ヵ月後	PD-L1陽性患者集団の死亡368件
実施	PD-L1陽性患者集団 全患者集団*11	81/368件(22.0%) 138/534件(25.8%)	145/368件(39.4%) 238/534件(44.6%)	未実施 未実施	未実施 未実施

*11：ゲート・キーピング法を用いて、PD-L1陽性患者集団の有意性により、全患者集団についても検定を行うこととした。

*12：有意水準は、中間解析1回目のPFS(PD-L1陽性： <0.001 ／全体： <0.001)、中間解析1回目のOS(PD-L1陽性： <0.000001 ／全体： <0.00000001)、中間解析2回目のOS(PD-L1陽性： <0.00024 ／全体： <0.0000162)を用いた。

*13：計画上はPFS最終解析だが、中間解析1回目で優越性が認められたため、PFS追加解析となった。

患者背景

1) ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性 (FAS)^{24) 25)}

	バベンチオ®+アキシチニブ群 (N=442)	スニチニブ群 (N=444)
年齢		
中央値[範囲]	62.0歳[29.0~83.0]	61.0歳[27.0~88.0]
65歳未満	271例(61.3%)	275例(61.9%)
65歳以上	171例(38.7%)	169例(38.1%)
性別		
男性	316例(71.5%)	344例(77.5%)
女性	126例(28.5%)	100例(22.5%)
地域		
北米	171例(38.7%)	164例(36.9%)
欧州	159例(36.0%)	183例(41.2%)
アジア	60例(13.6%)	55例(12.4%)
その他	52例(11.8%)	42例(9.5%)
組織学的分類		
淡明細胞型	439例(99.3%)	436例(98.2%)
淡明細胞型+その他	2例(0.5%)	6例(1.4%)
その他	0	2例(0.5%)
不明	1例(0.2%)	0
ECOG PS		
0	284例(64.3%)	276例(62.2%)
1	157例(35.5%)	167例(37.6%)
2	0	1例(0.2%)
不明	1例(0.2%)	0
MSKCCリスク分類*1		
Favorable	96例(21.7%)	100例(22.5%)
Intermediate	283例(64.0%)	293例(66.0%)
Poor	51例(11.5%)	45例(10.1%)
不明	12例(2.7%)	6例(1.4%)
IMDCリスク分類		
Favorable	94例(21.3%)	96例(21.6%)
Intermediate	271例(61.3%)	276例(62.2%)
Poor	72例(16.3%)	71例(16.0%)
不明	5例(1.1%)	1例(0.2%)
腎摘除		
あり	352例(79.6%)	355例(80.0%)
なし	90例(20.4%)	89例(20.0%)
PD-L1発現*2		
陽性	270例(61.1%)	290例(65.3%)
陰性	132例(29.9%)	120例(27.0%)
不明	40例(9.0%)	34例(7.7%)

*1: PFS追加解析までLDH正常値範囲の補正により、スニチニブ群のPD-L1陰性患者の1例について、MSKCCリスク分類がPFS最終解析時点でのpoorからintermediateに変更された。ここではPFS最終解析時点の数値を表記した。

*2: 免疫組織化学的検査で、PD-L1の発現を認める腫瘍関連免疫細胞が腫瘍領域の1%以上にある場合を陽性とした。なお、PD-L1発現は、Ventana SP263アッセイを用いて評価した。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献
他

2)全患者集団(FAS)における次治療としての抗癌剤治療(PFS最終解析時点)

全患者集団においてバベンチオ®+アキシチニブ群では442例中92例(20.8%)、スニチニブ群では444例中174例(39.2%)が次治療を受けました。治験薬投与終了後の次治療として、バベンチオ®+アキシチニブ群では9.5%がカボザンチニブの投与を受け、スニチニブ群では24.1%がニボルマブの投与を受けました。

	全患者集団	
	バベンチオ®+アキシチニブ群 (N=442)	スニチニブ群 (N=444)
次治療としていずれかの抗癌剤治療を受けた患者、例数(%)	92(20.8)	174(39.2)
免疫チェックポイント阻害薬(ICI)		
ニボルマブ	14(3.2)	107(24.1)
イピリムマブ	3(0.7)	7(1.6)
アテゾリズマブ*	0	2(0.5)
デュルバルマブ*	0	6(1.4)
ペムブロリズマブ	0	1(0.2)
チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)/VEGF阻害薬		
カボザンチニブ	42(9.5)	28(6.3)
アキシチニブ	15(3.4)	17(3.8)
スニチニブ	15(3.4)	23(5.2)
レンパチニブ*	11(2.5)	16(3.6)
パゾパニブ	7(1.6)	12(2.7)
ベバシズマブ*	3(0.7)	1(0.2)
哺乳類ラパマイシン標的蛋白質(mTOR)阻害薬		
エベロリムス	19(4.3)	19(4.3)
治験薬	2(0.5)	23(5.2)

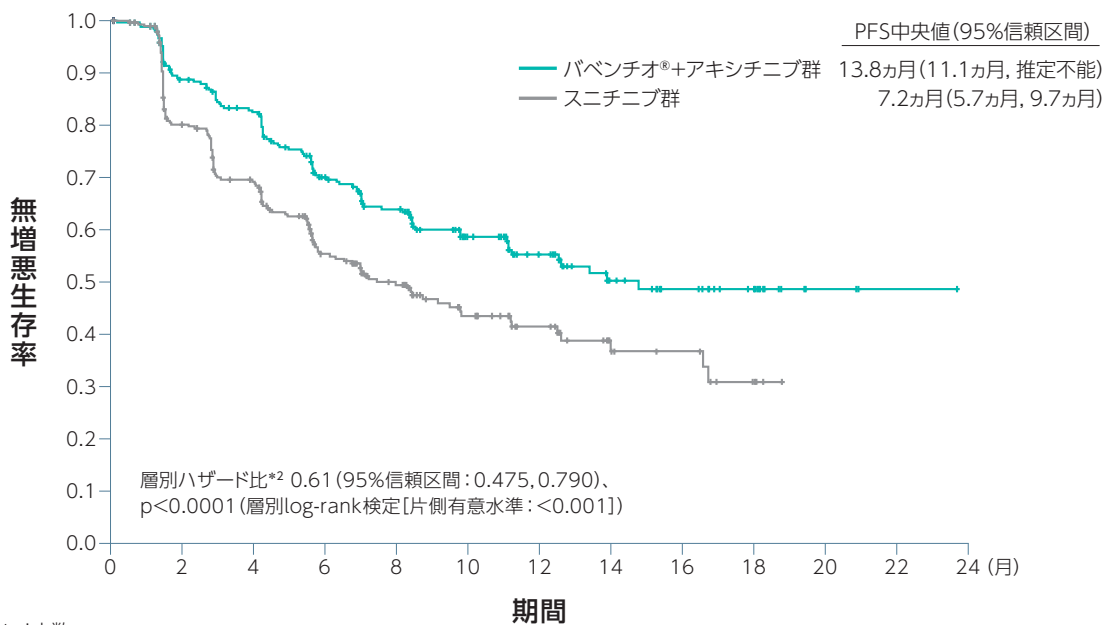
国内適応外薬剤()が含まれます。薬剤使用時には各添付文書を参照ください。

PD-L1陽性患者集団(FAS)における無増悪生存期間(PFS)*1 [主要評価項目] (PFS最終及び追加解析時点)

PFS最終解析時点でPD-L1陽性患者集団におけるPFSにおいて、バベンチオ®+アキシチニブ群のスニチニブ群に対する優越性が検証されました[層別*2ハザード比0.61(95%信頼区間:0.475, 0.790)、 $p < 0.0001$ [層別log-rank検定(片側有意水準: < 0.001)]。PFS最終解析のデータカットオフ時点(2018年6月20日)におけるPFSイベント件数(%)はバベンチオ®+アキシチニブ群が108件(40.0%)、スニチニブ群が145件(50.0%)であり、PFS中央値はそれぞれ13.8ヵ月(95%信頼区間:11.1ヵ月, 推定不能)、7.2ヵ月(95%信頼区間:5.7ヵ月, 9.7ヵ月)でした。

さらに、PFS追加解析のデータカットオフ時点(2019年1月28日)における層別*2ハザード比は0.62(95%信頼区間:0.490, 0.777)でした。PFSイベント件数(%)はバベンチオ®+アキシチニブ群が138件(51.1%)、スニチニブ群が171件(59.0%)であり、PFS中央値はバベンチオ®+アキシチニブ群では13.8ヵ月(95%信頼区間:10.1ヵ月, 20.7ヵ月)、スニチニブ群では7.0ヵ月(95%信頼区間:5.7ヵ月, 9.6ヵ月)でした。

PFS [PD-L1陽性患者集団] (FAS) (PFS最終解析時点)



At risk数	期間 (月)												
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
バベンチオ® +アキシチニブ群	270	227	205	154	120	76	53	32	23	13	3	1	0
スニチニブ群	290	210	174	119	85	49	35	16	13	5	0		

追跡期間の中央値: バベンチオ®+アキシチニブ群9.9ヵ月、スニチニブ群8.4ヵ月

PD-L1陽性患者集団(FAS)における全生存期間(OS) [主要評価項目] (OS中間解析1及び2回目時点)

PD-L1陽性患者集団における死亡はOS中間解析1回目時点で81例、OS中間解析2回目時点で145例であり、PD-L1陽性患者集団におけるOSの中間解析1回目及び中間解析2回目の結果、有意な延長は認められませんでした。

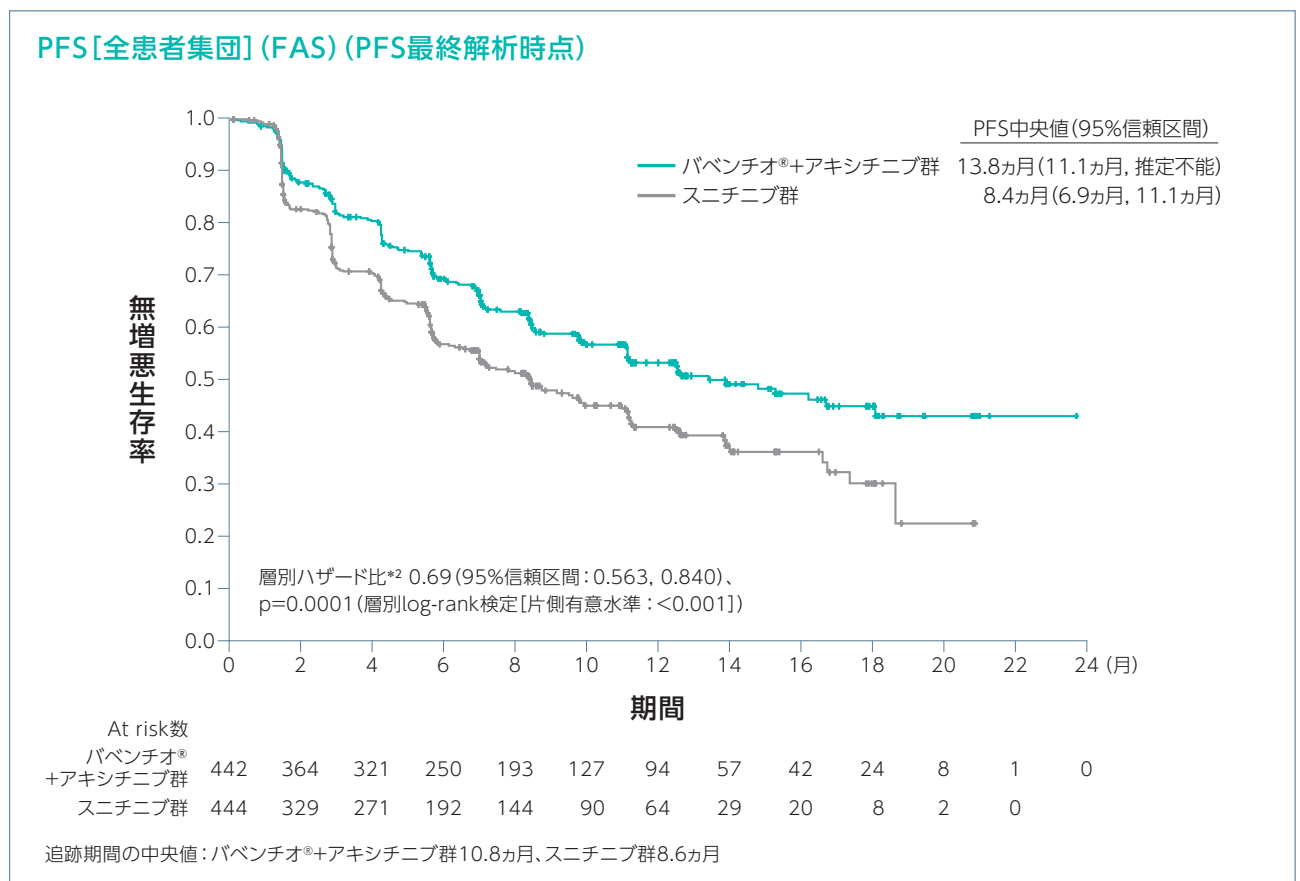
*1: RECIST v1.1に基づく首検下での独立中央判定による評価

*2: ECOG パフォーマンスステータス(0又は1)及び地域(米国、カナダ/西欧、その他の地域)による層別

全患者集団(FAS)における無増悪生存期間(PFS)*¹[重要な副次評価項目] (PFS最終及び追加解析時点)

事前に規定したゲート・キーピング法に従い、PD-L1陽性患者集団のPFSで有意差が認められたことから、続いて全患者集団のPFSを評価しました。PFS最終解析時点でPD-L1発現を問わない全患者集団におけるPFSにおいて、バベンチオ®+アキシチニブ群のスニチニブ群に対する優越性が検証されました[層別*²ハザード比0.69(95%信頼区間:0.563, 0.840)、 $p=0.0001$ [層別log-rank検定(片側有意水準: <0.001)]。PFS最終解析のデータカットオフ時点(2018年6月20日)におけるPFSイベント件数(%)はバベンチオ®+アキシチニブ群が180件(40.7%)、スニチニブ群が216件(48.6%)であり、PFS中央値はそれぞれ13.8ヵ月(95%信頼区間:11.1ヵ月, 推定不能)、8.4ヵ月(95%信頼区間:6.9ヵ月, 11.1ヵ月)でした。

さらに、PFS追加解析のデータカットオフ時点(2019年1月28日)における層別*²ハザード比は0.69(95%信頼区間:0.574, 0.825)でした。PFSイベント件数(%)はバベンチオ®+アキシチニブ群が229件(51.8%)、スニチニブ群が258件(58.1%)であり、PFS中央値はバベンチオ®+アキシチニブ群では13.3ヵ月(95%信頼区間:11.1ヵ月, 15.3ヵ月)、スニチニブ群では8.0ヵ月(95%信頼区間:6.7ヵ月, 9.8ヵ月)でした。



全患者集団(FAS)における全生存期間(OS)[重要な副次評価項目] (OS中間解析1及び2回目時点)

事前に規定したゲート・キーピング法に従い、全患者集団のPFSで有意差が認められたことから、続いて全患者集団のOSを評価しました。全患者集団における死亡はOS中間解析1回目時点で138例、OS中間解析2回目時点で238例であり、全患者集団におけるOSの中間解析1回目及び中間解析2回目の結果、有意な延長は認められませんでした。

*1: RECIST v1.1に基づく盲検下での独立中央判定による評価

*2: ECOG パフォーマンスステータス(0又は1)及び地域(米国、カナダ/西欧、その他の地域)による層別

PD-L1陽性患者集団(FAS)におけるPFSの背景因子別サブグループ解析
 [主要評価項目のサブグループ解析*4] (PFS最終解析時点)

サブグループ	イベント数/患者数		PFSのハザード比と95%信頼区間	ハザード比*5 (95%信頼区間)
	バベンチオ® +アキシチニブ群	スニチニブ群		
全患者	270	290		0.63 (0.49, 0.81)
年齢:				
65歳未満	165	189		0.60 (0.44, 0.81)
65歳以上	105	101		0.71 (0.46, 1.09)
性別:				
男性	203	224		0.56 (0.42, 0.75)
女性	67	66		0.90 (0.55, 1.47)
地域:				
米国	75	82		0.58 (0.35, 0.96)
カナダ/西欧	80	81		0.47 (0.30, 0.74)
その他の地域	115	127		0.78 (0.53, 1.15)
ECOG PS:				
0	168	193		0.56 (0.41, 0.78)
1	102	97		0.73 (0.48, 1.09)
腎摘除:				
あり	233	252		0.63 (0.48, 0.82)
なし	37	38		0.63 (0.31, 1.29)
MSKCCリスク分類:				
Favorable	52	60		0.57 (0.30, 1.08)
Intermediate	180	201		0.62 (0.46, 0.84)
Poor	33	24		0.55 (0.28, 1.08)
IMDCリスク分類:				
Favorable	52	59		0.50 (0.26, 0.97)
Intermediate	173	191		0.64 (0.47, 0.88)
Poor	44	39		0.53 (0.30, 0.93)
BMI:				
25未満	93	81		0.57 (0.38, 0.86)
25以上	176	206		0.63 (0.45, 0.87)
喫煙の有無:				
非喫煙者	136	138		0.69 (0.47, 1.01)
現喫煙者/ 過去喫煙者	133	152		0.58 (0.42, 0.82)

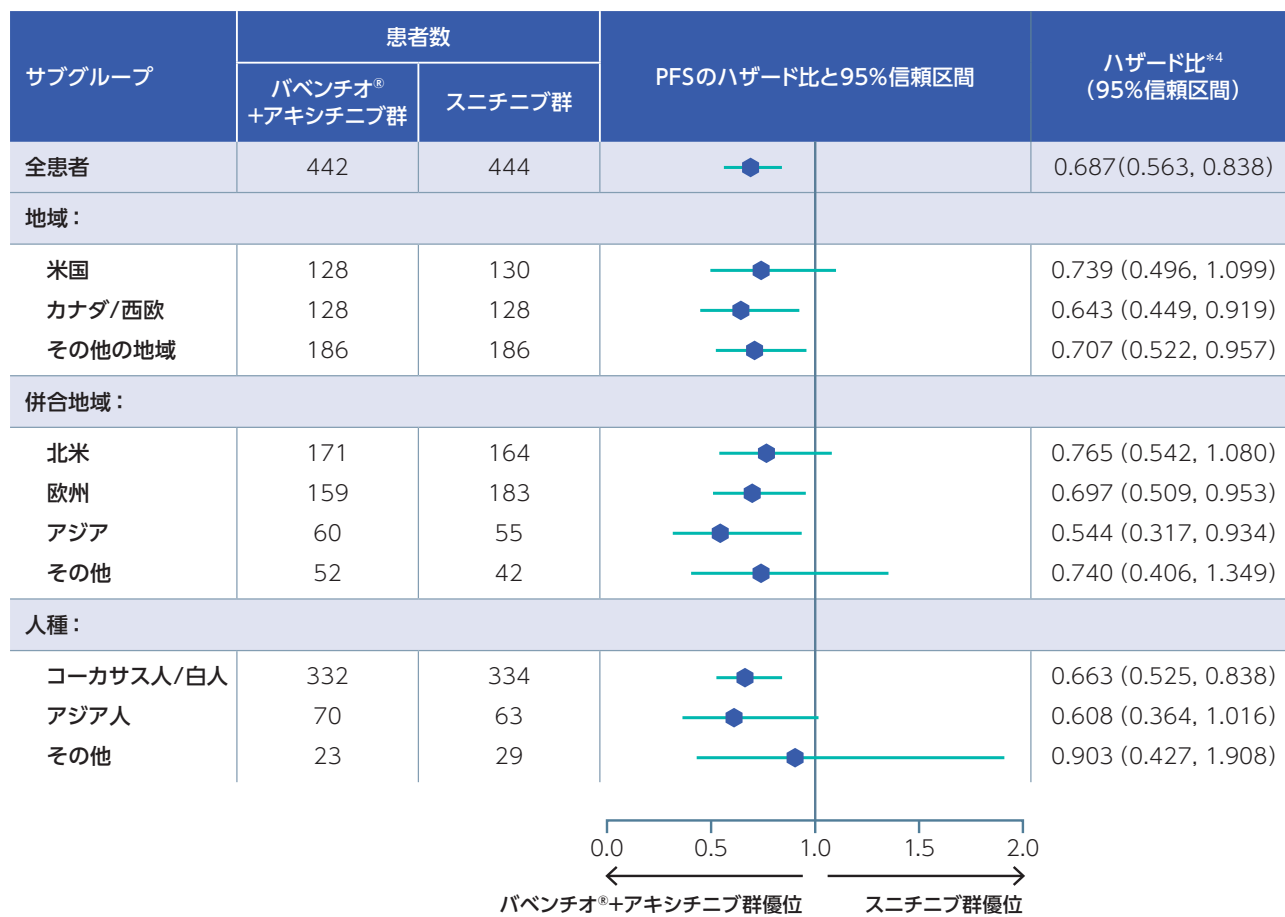
0.1 ← 1.0 10.0

← バベンチオ®+アキシチニブ群優位 スニチニブ群優位 →

*4: 部分集団解析であり、有意性を示す解析ではない
 *5: 層別因子を考慮していない

全患者集団(FAS)におけるPFSのサブグループ解析 [重要な副次評価項目のサブグループ解析*3] (PFS最終解析時点)

全患者集団の地域、併合地域、人種別PFSについて、バベンチオ®+アキシチニブ群及びスニチニブ群のハザード比は以下のとおりでした。



*3: 部分集団解析であり、有意性を示す解析ではない

*4: 層別因子を考慮していない

全患者集団(FAS)におけるPFSのサブグループ解析 [重要な副次評価項目のサブグループ解析*1] (PFS最終解析時点)

全患者集団の年齢、性別、ECOG PS、腎摘除別PFSについて、バベンチオ®+アキシチニブ群及びスニチニブ群のハザード比は以下のとおりでした。




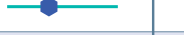






サブグループ	患者数		PFSのハザード比と95%信頼区間	ハザード比*2 (95%信頼区間)
	バベンチオ® +アキシチニブ群	スニチニブ群		
全患者	442	444		0.687 (0.563, 0.838)
年齢:				
65歳未満	271	275		0.684 (0.535, 0.873)
65歳以上	171	169		0.698 (0.494, 0.987)
性別:				
男性	316	344		0.629 (0.497, 0.797)
女性	126	100		0.853 (0.580, 1.254)
ECOG PS:				
0	279	281		0.687 (0.533, 0.885)
1	163	163		0.673 (0.486, 0.931)
腎摘除:				
あり	352	355		0.673 (0.538, 0.842)
なし	90	89		0.748 (0.480, 1.165)

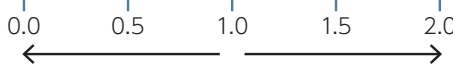
*1: 部分集団解析であり、有意性を示す解析ではない

*2: 層別因子を考慮していない

全患者集団(FAS)におけるPFSのサブグループ解析 [重要な副次評価項目のサブグループ解析*³] (PFS最終解析時点)

全患者集団のMSKCCリスク分類、IMDCリスク分類、PD-L1発現別PFSについて、バベンチオ®+アキシチニブ群及びスニチニブ群のハザード比は以下のとおりでした。

サブグループ	患者数		PFSのハザード比と95%信頼区間	ハザード比* ⁴ (95%信頼区間)
	バベンチオ® +アキシチニブ群	スニチニブ群		
全患者	442	444		0.687 (0.563, 0.838)
MSKCCリスク分類：				
Favorable	96	100		0.652 (0.397, 1.072)
Intermediate	283	294		0.715 (0.559, 0.915)
Poor	51	45		0.495 (0.296, 0.827)
IMDCリスク分類：				
Favorable	94	96		0.539 (0.321, 0.907)
Intermediate	271	276		0.736 (0.570, 0.950)
Poor	72	71		0.574 (0.375, 0.880)
PD-L1の発現：				
陽性	270	290		0.626 (0.487, 0.805)
陰性	132	120		0.800 (0.551, 1.164)
不明	40	34		0.827 (0.403, 1.699)



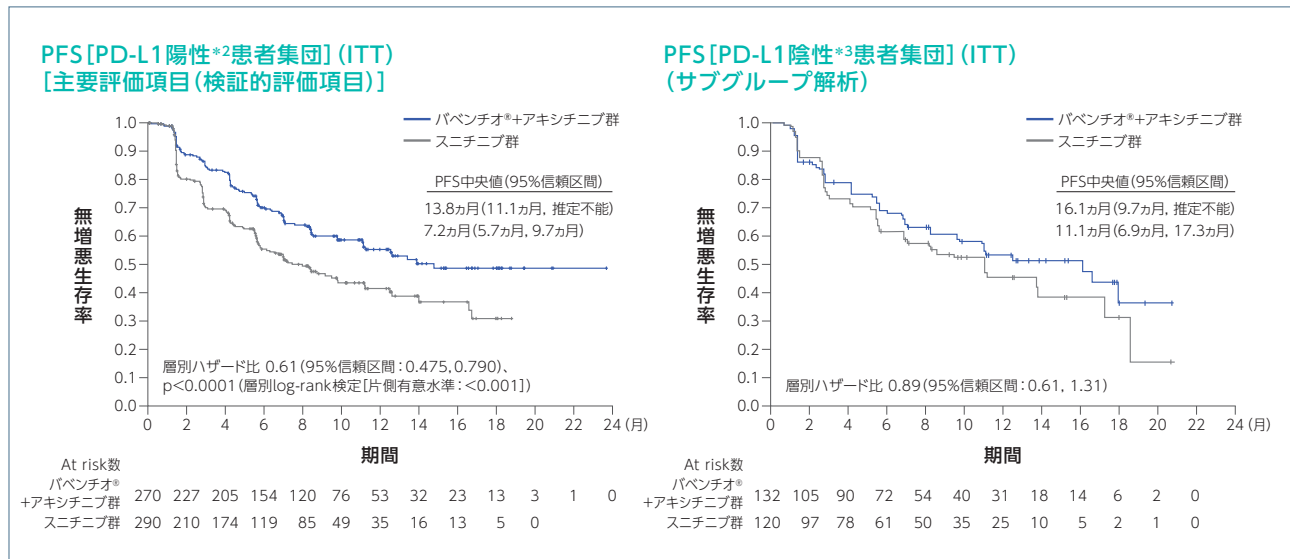
0.0 0.5 1.0 1.5 2.0

← バベンチオ®+アキシチニブ群優位 スニチニブ群優位 →

*3：部分集団解析であり、有意性を示す解析ではない

*4：層別因子を考慮していない

PD-L1の発現状況別のPFS(ITT) (PFS最終解析時点)*1



		PD-L1 陽性患者集団		PD-L1 陰性患者集団	
		パベンチオ® +アキシチニブ群 (N=270)	スニチニブ群 (N=290)	パベンチオ® +アキシチニブ群 (N=132)	スニチニブ群 (N=120)
PFS	中央値(月) (95%信頼区間)	13.8 (11.1, 推定不能)	7.2 (5.7, 9.7)	16.1 (9.7, 推定不能)	11.1 (6.9, 17.3)
	ハザード比*4 (95%信頼区間)	0.61 (0.47, 0.79)		0.89 (0.61, 1.31)	
	片側p値	p<0.0001		-	

*1: RECIST v1.1に基づく盲検下での独立中央判定による評価

*2: PD-L1発現率1%以上

*3: PD-L1発現率1%未満

*4: ECOG-PS(0又は1)及び地域(米国、カナダ/西欧、その他の地域)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献他

▶ PD-L1陽性*1患者集団(FAS)及び全患者集団(FAS)における客観的奏効(OR)*2 【その他の副次評価項目】(PFS最終及び追加解析時点)

PFS最終解析時点(データカットオフ日:2018年6月20日)のPD-L1陽性患者集団におけるORRは、バベンチオ®+アキシチニブ群は55.2%、スニチニブ群は25.5%で、層別オッズ比は3.732(95%信頼区間:2.532, 5.371)でした。また、全患者集団におけるORRは、バベンチオ®+アキシチニブ群は51.4%、スニチニブ群は25.7%で、層別オッズ比は3.098(95%信頼区間:2.300, 4.148)でした。

さらに、PFS追加解析時点(データカットオフ日:2019年1月28日)のPD-L1陽性患者集団におけるORRは、バベンチオ®+アキシチニブ群は55.9%、スニチニブ群は27.2%で、層別オッズ比は3.507(95%信頼区間:2.391, 5.026)でした。また、全患者集団におけるORRは、バベンチオ®+アキシチニブ群は52.5%、スニチニブ群は27.3%で、層別オッズ比は2.996(95%信頼区間:2.230, 3.998)でした。

【PFS最終解析時点データ】

	PD-L1陽性患者集団		全患者集団	
	バベンチオ® +アキシチニブ群 (N=270)	スニチニブ群 (N=290)	バベンチオ® +アキシチニブ群 (N=442)	スニチニブ群 (N=444)
客観的奏効(CR又はPR) [95%信頼区間]	149例(55.2%) [49.0%, 61.2%]	74例(25.5%) [20.6%, 30.9%]	227例(51.4%) [46.6%, 56.1%]	114例(25.7%) [21.7%, 30.0%]
最良総合効果(BOR)				
CR	12例(4.4%)	6例(2.1%)	15例(3.4%)	8例(1.8%)
PR	137例(50.7%)	68例(23.4%)	212例(48.0%)	106例(23.9%)
SD	72例(26.7%)	125例(43.1%)	131例(29.6%)	202例(45.5%)
PD	30例(11.1%)	63例(21.7%)	51例(11.5%)	83例(18.7%)
不明	12例(4.4%)	21例(7.2%)	25例(5.7%)	35例(7.9%)

▶ 全患者集団(FAS)における奏効までの期間(TTR)及び奏効期間(DR) 【その他の副次評価項目】(PFS最終及び追加解析時点)

PFS最終解析時点(2018年6月20日)の全患者集団におけるTTRの中央値は、バベンチオ®+アキシチニブ群で2.6ヵ月、スニチニブ群で3.2ヵ月でした。両群ともDRの中央値は未達でした。

さらに、PFS追加解析時点(2019年1月28日)の全患者集団におけるTTRの中央値は、バベンチオ®+アキシチニブ群で2.7ヵ月、スニチニブ群で4.0ヵ月でした。DRの中央値はバベンチオ®+アキシチニブ群で18.5ヵ月、スニチニブ群で未達でした。

【PFS最終解析時点データ】

	バベンチオ®+アキシチニブ群 (N=227)	スニチニブ群 (N=114)
TTR(中央値)	2.6ヵ月	3.2ヵ月
DR(中央値)	未達	未達
データカットオフ日時点で奏効が 持続している患者の割合	69.6%	71.1%

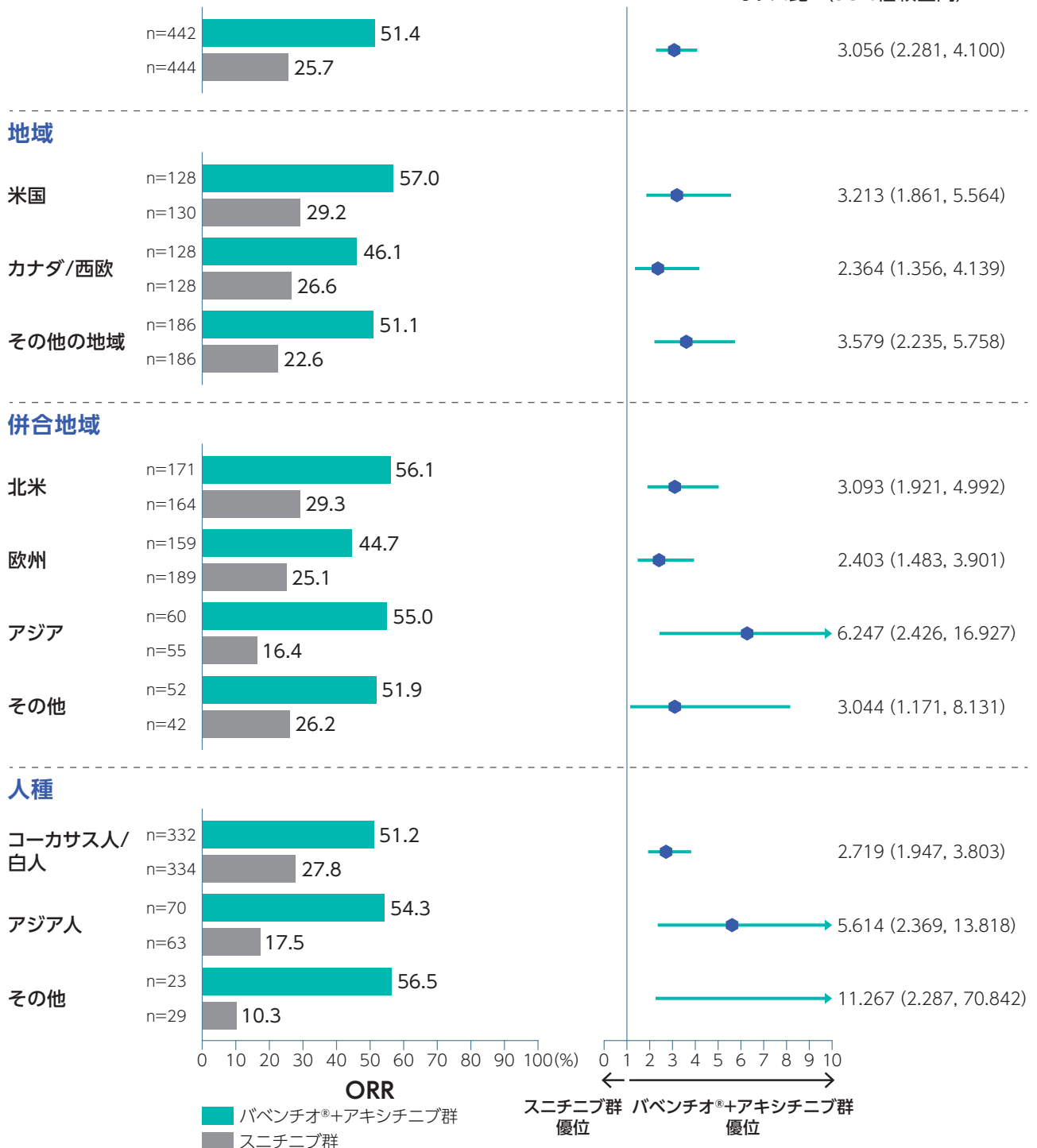
*1: PD-L1発現率1%以上

*2: RECIST v1.1に基づく盲検下での独立中央判定による評価

全患者集団(FAS)におけるORRのサブグループ解析 [その他の副次評価項目のサブグループ解析*³](PFS最終解析時点)

全患者集団の地域、併合地域、人種別ORRについて、バベンチオ®+アキシチニブ群及びスニチニブ群のオッズ比はそれぞれ、以下のとおりでした。

全体

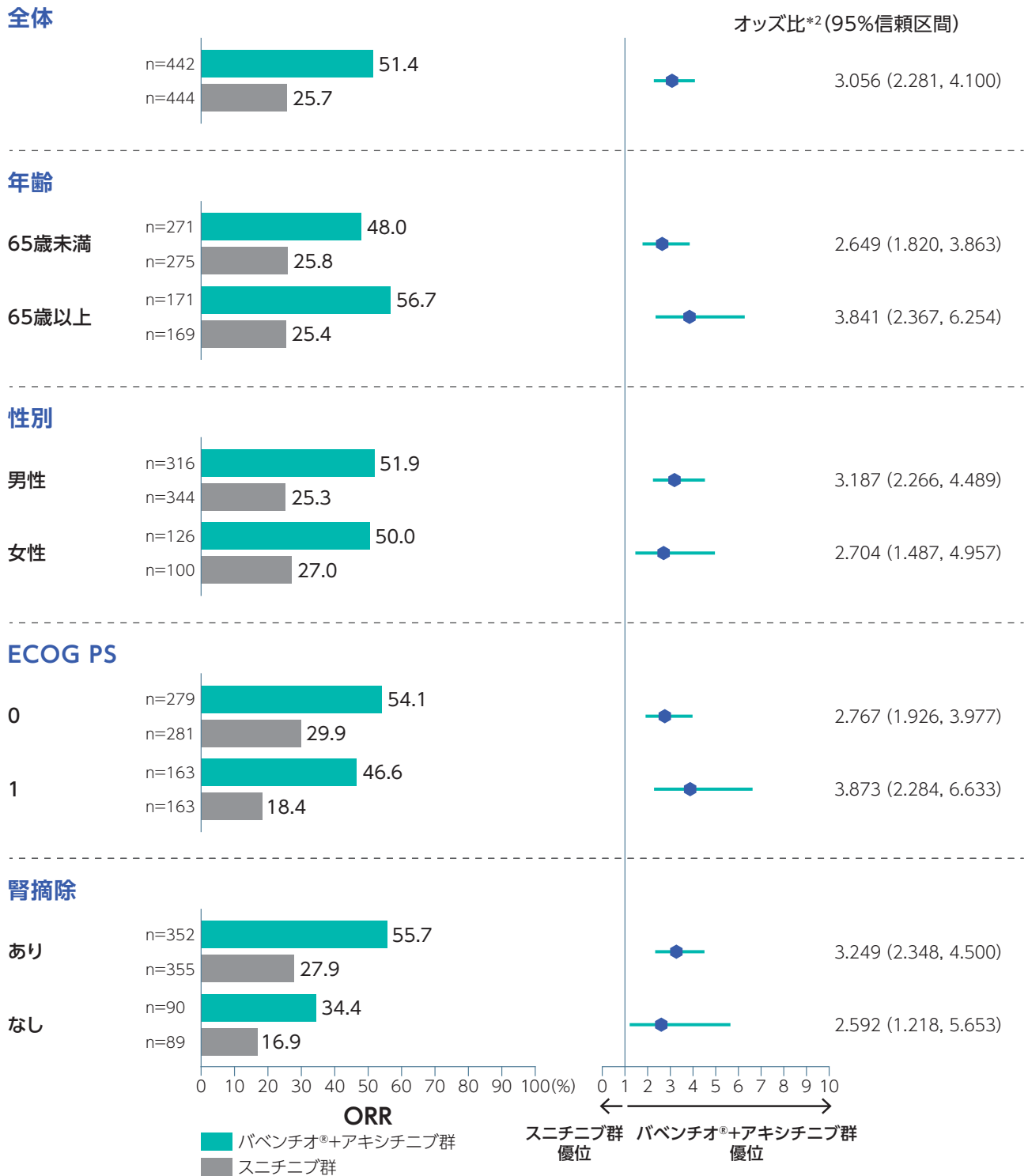


*³: 部分集団解析であり、有意性を示す解析ではない

*⁴: 層別因子を考慮していない

全患者集団(FAS)におけるORRのサブグループ解析 [その他の副次評価項目のサブグループ解析*1] (PFS最終解析時点)

全患者集団の年齢、性別、ECOG PS、腎摘除別ORRについて、バベンチオ®+アキシチニブ群及びスニチニブ群のオッズ比はそれぞれ、以下のとおりでした。

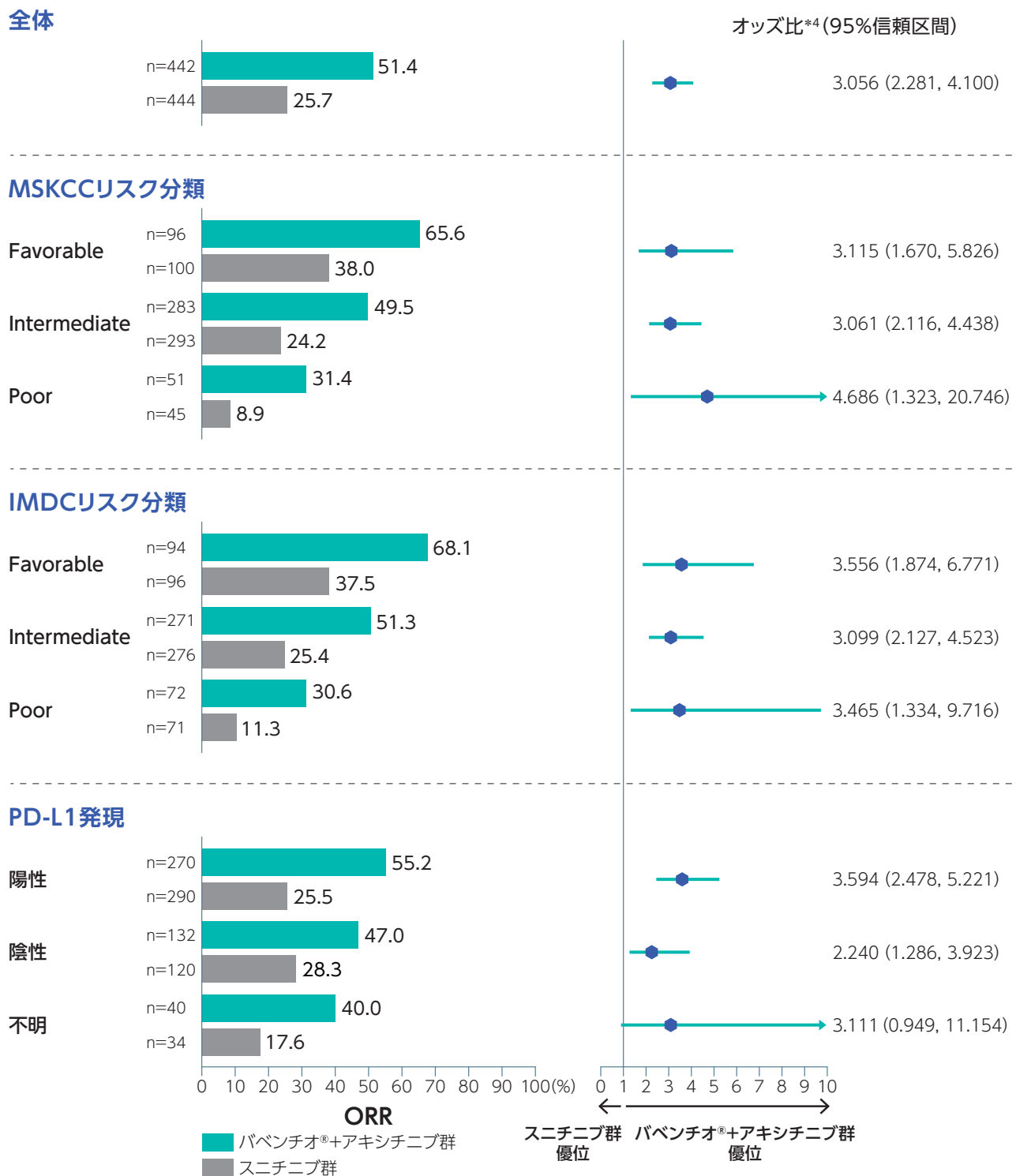


*1: 部分集団解析であり、有意性を示す解析ではない

*2: 層別因子を考慮していない

全患者集団(FAS)におけるORRのサブグループ解析 [その他の副次評価項目のサブグループ解析*³] (PFS最終解析時点)

全患者集団のMSKCCリスク分類、IMDCリスク分類、PD-L1発現別ORRについて、バベンチオ®+アキシチニブ群及びスニチニブ群のオッズ比はそれぞれ、以下のとおりでした。



*3: 部分集団解析であり、有意性を示す解析ではない

*4: 層別因子を考慮していない

▶ PFS2 (FAS) [その他の副次評価項目] (PFS最終及び追加解析時点)

本試験では、一次治療の効果が二次治療の効果に影響を与えるかどうかを検討するため、PFS2をその他の副次評価項目に含めました。PFS2は、無作為割り付けから、最初のPD(治験責任医師判定)後に開始した二次治療を中止するまで、二次治療開始後に認められた2回目のPD(治験責任医師判定)まで、あるいは死亡(死因を問わない)までのいずれか最も早い日までの期間と定義しました。

PFS最終解析時点で全患者集団のPFS2中央値はバベンチオ®+アキシチニブ群で未達、スニチニブ群で18.4ヵ月でした。

※次治療としての抗癌剤については、40ページをご参照ください。

さらに、PFS追加解析時点で全患者集団のPFS2中央値はバベンチオ®+アキシチニブ群で未達、スニチニブ群で19.4ヵ月でした。

安全性(安全性解析対象集団)(PFS最終解析時点)

- バベンチオ®+アキシチニブ併用投与を受けた434例(日本人*133例を含む)中414例(95.4%)に副作用が認められました。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%)でした。

スニチニブ単独投与を受けた439例(日本人*134例を含む)中423例(96.4%)に副作用が認められました。主な副作用は、下痢196例(44.6%)、疲労159例(36.2%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群148例(33.7%)、悪心148例(33.7%)、高血圧142例(32.3%)、味覚異常141例(32.1%)、食欲減退115例(26.2%)、口内炎100例(22.8%)、好中球減少症79例(18.0%)でした。

- 重篤な副作用は、バベンチオ®+アキシチニブ群で74例(17.1%)に認められ、主な重篤な副作用は下痢が6例(1.4%)、注入に伴う反応及び呼吸困難が各4例(0.9%)、発熱、副腎不全、急性腎障害及び不明が各3例(0.7%)等でした。同様に、スニチニブ群で57例(13.0%)に認められ、主な重篤な副作用は発熱、急性腎障害及び貧血が各5例(1.1%)、嘔吐及び腹痛が各4例(0.9%)、悪心及び血小板減少症が各3例(0.7%)等でした。

- 治験薬の投与中止に至った副作用において、バベンチオ®+アキシチニブ群でいずれかの治験薬の投与中止が80例(18.4%)で、その内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が17例(3.9%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が11例(2.5%)、注入に伴う反応が8例(1.8%)、不明が3例(0.7%)等でした。

バベンチオ®の投与中止が64例(14.7%)で、その内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が14例(3.2%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が9例(2.1%)、注入に伴う反応が8例(1.8%)、不明が3例(0.7%)等でした。

アキシチニブの投与中止が35例(8.1%)で、その内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が4例(0.9%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び不明が各3例(0.7%)等でした。

スニチニブ群の投与中止が35例(8.0%)で、その内訳は、手掌・足底発赤知覚不全症候群4例(0.9%)、疲労、脳血管障害、蛋白尿、急性腎障害及び悪心が各2例(0.5%)等でした。

なお、データカットオフ時点で、バベンチオ®+アキシチニブ群とスニチニブ群における死亡はそれぞれ63例(14.5%)、75例(17.1%)に認められ、治験薬の毒性による死亡はそれぞれ3例(0.7%、内訳：突然死1例、心筋炎1例、壊死性膵炎1例)、1例(0.2%、内訳：腸管穿孔1例)でした。

(効能又は効果追加承認時)

*1：日本の治験実施施設で治験に参加した患者(全患者集団に中国人1例、その他のアジア人1例を含む)

※安全性解析対象集団については試験デザイン項目をご参照ください。

安全性(PFS追加解析時点)

論文中に安全性に関する記載がありませんでした。DIの安全性情報をご参照ください。

副作用の概要(安全性解析対象集団)(PFS最終解析時点)

	バベンチオ®+アキシチニブ群 (n=434)	スニチニブ群 (n=439)
	n(%)	n(%)
副作用発現例数	414(95.4)	423(96.4)
Grade 3以上の副作用発現例数	246(56.7)	243(55.4)
重篤な副作用発現例数	74(17.1)	57(13.0)
〈副作用による投与中止例数〉		
バベンチオ®のみを投与中止した例数	64(14.7)	0
アキシチニブのみを投与中止した例数	35(8.1)	0
同時にすべての治験薬を投与中止した例数	15(3.5)	35(8.0)
スニチニブのみを投与中止した例数	0	35(8.0)
治験薬の毒性による死亡例数	3(0.7)	1(0.2)

バベンチオ®+アキシチニブ群とスニチニブ群における治験薬の毒性による死亡はそれぞれ3例(0.7%、内訳：突然死1例、心筋炎1例、壊死性膵炎1例)、1例(0.2%、内訳：腸管穿孔1例)でした。

※安全性解析対象集団については試験デザイン項目をご参照ください。

バベンチオ®+アキシチニブ群における免疫関連有害事象(irAE) (安全性解析対象集団)(PFS最終解析時点)

バベンチオ®+アキシチニブ群における全GradeのirAEは、434例中166例(38.2%)にみられ、免疫関連の内分泌障害：甲状腺障害が107例(24.7%)で最も多くみられました。

	バベンチオ®+アキシチニブ群(n=434)		スニチニブ群(n=439)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
全irAE	166(38.2)	39(9.0)	22(5.0)	1(0.2)
免疫関連の内分泌障害：甲状腺障害	107(24.7)	2(0.5)	18(4.1)	1(0.2)
甲状腺機能低下症	90(20.7)	1(0.2)	17(3.9)	1(0.2)
甲状腺機能亢進症	13(3.0)	1(0.2)	1(0.2)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	11(2.5)	0	0	0
甲状腺炎	5(1.2)	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	2(0.5)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1(0.2)	0	0	0
免疫関連の発疹	24(5.5)	2(0.5)	6(1.4)	0
発疹	9(2.1)	1(0.2)	2(0.5)	0
そう痒症	8(1.8)	0	1(0.2)	0
全身性そう痒症	3(0.7)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	4(0.9)	0	0	0
そう痒性皮疹	2(0.5)	0	2(0.5)	0
全身性皮疹	1(0.2)	1(0.2)	0	0
斑状皮疹	1(0.2)	0	0	0
紅斑	0	0	2(0.5)	0

※安全性解析対象集団については試験デザイン項目をご参照ください。

	バベンチオ®+アキシチニブ群(n=434)		スニチニブ群(n=439)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
免疫関連の肝炎	28(6.5)	19(4.4)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17(3.9)	10(2.3)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13(3.0)	6(1.4)	0	0
肝機能異常	2(0.5)	2(0.5)	0	0
肝毒性	2(0.5)	2(0.5)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2(0.5)	2(0.5)	0	0
肝炎	1(0.2)	0	0	0
免疫性肝炎	1(0.2)	0	0	0
肝障害	1(0.2)	1(0.2)	0	0
肝機能検査値上昇	1(0.2)	1(0.2)	0	0
免疫関連の大腸炎	12(2.8)	8(1.8)	0	0
下痢	8(1.8)	3(0.7)	0	0
大腸炎	5(1.2)	4(0.9)	0	0
自己免疫性大腸炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0
免疫関連の内分泌障害：副腎機能不全	8(1.8)	2(0.5)	0	0
副腎機能不全	8(1.8)	2(0.5)	0	0
免疫関連の内分泌障害：1型糖尿病	5(1.2)	1(0.2)	0	0
糖尿病	2(0.5)	0	0	0
高血糖	2(0.5)	1(0.2)	0	0
1型糖尿病	1(0.2)	0	0	0
免疫関連の肺臓炎	3(0.7)	0	0	0
肺臓炎	3(0.7)	0	0	0
その他の免疫関連の有害事象：心筋炎	2(0.5)	2(0.5)	0	0
心筋炎	2(0.5)	2(0.5)	0	0
免疫関連の腎炎及び腎機能障害	2(0.5)	2(0.5)	0	0
急性腎障害	2(0.5)	2(0.5)	0	0
その他の免疫関連の有害事象：膵炎	2(0.5)	2(0.5)	0	0
自己免疫性膵炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0
壊死性膵炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0
免疫関連の内分泌障害：下垂体機能不全	1(0.2)	0	0	0
下垂体炎	1(0.2)	0	0	0

●高用量のステロイド(1日の総投与量40mg以上のプレドニゾロン又は同等の薬剤)は、バベンチオ®+アキシチニブ群で免疫関連有害事象を認めた患者48例(11.1%)に投与されました。

infusion reaction(安全性解析対象集団)(PFS最終解析時点)

infusion reactionと特定された副作用が112例(25.8%)に認められました。

infusion reactionには、注入に伴う反応、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、過敏症、1型過敏症、発熱、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、喘鳴、背部痛、腹痛、蕁麻疹等を含みます。

※安全性解析対象集団については試験デザイン項目をご参照ください。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献
他

JAVELIN Renal 101 試験：国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)²⁴⁾

JAVELIN Renal 101 試験：国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)において、バベンチオ[®]+アキシチニブ併用投与を受けた434例(日本人*1 33例を含む)中414例(95.4%)に副作用が認められました。(効能又は効果追加承認時)(PFS最終解析時点)

*1：日本の治験実施施設で治験に参加した患者(全患者集団に中国人1例、その他のアジア人1例を含む)

※安全性解析対象集団については試験デザイン項目をご参照ください。

副作用一覧(PFS最終解析時点)

安全性評価対象例数	434例
副作用発現例数(発現率)	414例(95.4%)

MedDRA器官別大分類及び基本語別副作用発現状況^{*2}

	国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)	
	バベンチオ [®] +アキシチニブ群 434例	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
副作用発現症例数	414 (95.4)	246 (56.7)
胃腸障害	317 (73.0)	45 (10.4)
下痢	235 (54.1)	22 (5.1)
悪心	107 (24.7)	3 (0.7)
口内炎	96 (22.1)	8 (1.8)
嘔吐	42 (9.7)	1 (0.2)
腹痛	30 (6.9)	0
口腔内痛	29 (6.7)	1 (0.2)
口内乾燥	28 (6.5)	0
消化不良	24 (5.5)	0
便秘	21 (4.8)	0
上腹部痛	11 (2.5)	0
鼓腸	11 (2.5)	0
胃食道逆流性疾患	10 (2.3)	0
腹部不快感	9 (2.1)	0
舌痛	7 (1.6)	0
口腔知覚不全	6 (1.4)	1 (0.2)
大腸炎	6 (1.4)	4 (0.9)
肛門の炎症	6 (1.4)	0
歯肉出血	6 (1.4)	0
腹部膨満	5 (1.2)	0
痔核	4 (0.9)	0
嚥下障害	4 (0.9)	0
口唇炎	3 (0.7)	0
肛門周囲痛	3 (0.7)	0
直腸出血	3 (0.7)	1 (0.2)
軟便	3 (0.7)	0
歯肉痛	3 (0.7)	0
自己免疫性大腸炎	2 (0.5)	1 (0.2)

MedDRA Version 21.0 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象、GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

*2：効能又は効果追加承認時評価資料に基づき集計した。

	国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)	
	バベンチオ®+アキシチニブ群 434例	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
口腔内潰瘍形成	2 (0.5)	0
肛門びらん	2 (0.5)	0
消化器痛	2 (0.5)	0
舌炎	2 (0.5)	0
肛門出血	2 (0.5)	0
口腔内不快感	2 (0.5)	0
変色便	2 (0.5)	0
肛門直腸不快感	1 (0.2)	0
腹水	1 (0.2)	0
胃炎	1 (0.2)	0
胃腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)
歯痛	1 (0.2)	0
下腹部痛	1 (0.2)	0
口の感覚鈍麻	1 (0.2)	0
肛門そう痒症	1 (0.2)	0
口の錯感覚	1 (0.2)	0
アフタ性潰瘍	1 (0.2)	0
自己免疫性膀胱炎	1 (0.2)	1 (0.2)
口唇のひび割れ	1 (0.2)	0
虚血性大腸炎	1 (0.2)	0
おくび	1 (0.2)	0
胃潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.2)	0
消化管壊死	1 (0.2)	1 (0.2)
消化管浮腫	1 (0.2)	0
胃腸音異常	1 (0.2)	0
口唇水疱	1 (0.2)	0
口唇潰瘍	1 (0.2)	0
下部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)
嚥下痛	1 (0.2)	0
壊死性膀胱炎	1 (0.2)	1 (0.2)
肛門周囲紅斑	1 (0.2)	0
直腸炎	1 (0.2)	0
地団状舌	1 (0.2)	0
齲歯	1 (0.2)	1 (0.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態	268 (61.8)	28 (6.5)
疲労	156 (35.9)	13 (3.0)
悪寒	62 (14.3)	1 (0.2)
粘膜の炎症	58 (13.4)	5 (1.2)
無力症	41 (9.4)	5 (1.2)
発熱	34 (7.8)	0
末梢性浮腫	18 (4.1)	0
インフルエンザ様疾患	11 (2.5)	0
胸痛	8 (1.8)	0
疼痛	7 (1.6)	0

開発の経緯

特
性製
品
情
報臨
床
成
績薬
物
動
態薬
効
薬
理安全
性及
び毒
性試
験有効
成分
に関
する
理
化学
的知
見製
剤
学
的
事
項取
扱
い
上
の
注
意包
装関
連
情
報主
要
文
献
他

	国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)	
	バベンチオ®+アキシチニブ群 434例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
倦怠感	7 (1.6)	0
胸部不快感	3 (0.7)	0
死亡	3 (0.7)	3 (0.7)
末梢腫脹	2 (0.5)	0
限局性浮腫	1 (0.2)	0
浮腫	1 (0.2)	0
非心臓性胸痛	1 (0.2)	0
活動状態低下	1 (0.2)	0
活動性低下	1 (0.2)	0
全身健康状態低下	1 (0.2)	1 (0.2)
高熱	1 (0.2)	0
治癒不良	1 (0.2)	0
注射部位反応	1 (0.2)	0
粘膜乾燥	1 (0.2)	0
小結節	1 (0.2)	0
突然死	1 (0.2)	1 (0.2)
温度変化不耐症	1 (0.2)	0
口渇	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	191 (44.0)	13 (3.0)
発声障害	116 (26.7)	2 (0.5)
呼吸困難	53 (12.2)	6 (1.4)
咳嗽	33 (7.6)	1 (0.2)
鼻出血	28 (6.5)	0
口腔咽頭痛	22 (5.1)	0
労作性呼吸困難	10 (2.3)	0
鼻漏	9 (2.1)	0
鼻乾燥	4 (0.9)	0
肺臓炎	4 (0.9)	0
鼻の炎症	4 (0.9)	0
鼻閉	3 (0.7)	0
肺塞栓症	3 (0.7)	3 (0.7)
上気道咳症候群	3 (0.7)	0
喀血	3 (0.7)	0
アレルギー性鼻炎	3 (0.7)	0
湿性咳嗽	2 (0.5)	0
間質性肺疾患	2 (0.5)	0
鼻部不快感	2 (0.5)	0
副鼻腔うっ血	2 (0.5)	0
咽喉乾燥	1 (0.2)	0
低酸素症	1 (0.2)	1 (0.2)
胸水	1 (0.2)	0
鼻部障害	1 (0.2)	0
咽頭の炎症	1 (0.2)	0
安静時呼吸困難	1 (0.2)	0
喉頭の炎症	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)	
	バベンチオ®+アキシチニブ群 434例	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
肺毒性	1 (0.2)	1 (0.2)
副鼻腔痛	1 (0.2)	0
咽喉刺激感	1 (0.2)	0
皮膚及び皮下組織障害	254 (58.5)	32 (7.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	144 (33.2)	25 (5.8)
発疹	54 (12.4)	2 (0.5)
そう痒症	53 (12.2)	0
皮膚乾燥	37 (8.5)	0
斑状丘疹状皮膚	15 (3.5)	1 (0.2)
そう痒性皮膚	13 (3.0)	0
脱毛症	12 (2.8)	0
ざ瘡様皮膚炎	11 (2.5)	0
全身性そう痒症	10 (2.3)	0
過角化	9 (2.1)	0
紅斑	8 (1.8)	0
水疱	7 (1.6)	1 (0.2)
斑状皮膚	7 (1.6)	0
蕁麻疹	7 (1.6)	1 (0.2)
皮膚剥脱	6 (1.4)	0
寝汗	5 (1.2)	0
紅斑性皮膚	5 (1.2)	0
全身性皮膚	5 (1.2)	2 (0.5)
皮膚病変	2 (0.5)	0
湿疹	4 (0.9)	0
丘疹性皮膚	3 (0.7)	0
皮膚炎	3 (0.7)	0
爪の障害	3 (0.7)	0
皮膚疼痛	3 (0.7)	0
皮膚障害	3 (0.7)	0
乾皮症	3 (0.7)	0
爪変色	3 (0.7)	0
間擦疹	2 (0.5)	0
爪破損	2 (0.5)	0
痂皮	2 (0.5)	0
毛髪変色	2 (0.5)	0
光線過敏性反応	2 (0.5)	0
皮膚色素過剰	2 (0.5)	0
皮膚刺激	2 (0.5)	0
皮膚潰瘍	2 (0.5)	0
皮膚変色	2 (0.5)	0
皮膚色素減少	2 (0.5)	0
線状出血	2 (0.5)	0
多汗症	1 (0.2)	0
ざ瘡	1 (0.2)	0
皮膚亀裂	1 (0.2)	0

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献他

	国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)	
	バベンチオ®+アキシチニブ群 434例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2)	0
水疱性皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.2)
毛細血管拡張症	1 (0.2)	0
冷汗	1 (0.2)	0
毛髪成長異常	1 (0.2)	0
爪床出血	1 (0.2)	0
爪線状隆起	1 (0.2)	0
爪毒性	1 (0.2)	0
爪甲剥離症	1 (0.2)	0
丘疹	1 (0.2)	0
足底紅斑	1 (0.2)	0
痒疹	1 (0.2)	0
脂腺過形成	1 (0.2)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.2)	0
皮膚灼熱感	1 (0.2)	0
皮膚色素脱失	1 (0.2)	0
皮膚毒性	1 (0.2)	0
臨床検査	205 (47.2)	74 (17.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	57 (13.1)	21 (4.8)
体重減少	49 (11.3)	7 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	49 (11.3)	12 (2.8)
駆出率減少	26 (6.0)	5 (1.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	25 (5.8)	0
リパーゼ増加	19 (4.4)	13 (3.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	18 (4.1)	11 (2.5)
血中クレアチニン増加	16 (3.7)	1 (0.2)
アミラーゼ増加	15 (3.5)	4 (0.9)
血中ビリルビン増加	11 (2.5)	2 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	11 (2.5)	0
血圧上昇	10 (2.3)	7 (1.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (2.1)	2 (0.5)
血中コレステロール増加	8 (1.8)	0
血小板数減少	7 (1.6)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (1.6)	1 (0.2)
血中トリグリセリド増加	6 (1.4)	1 (0.2)
血中コルチコトロピン増加	6 (1.4)	0
体重増加	5 (1.2)	0
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	5 (1.2)	0
トランスアミンナーゼ上昇	5 (1.2)	2 (0.5)
血中リン減少	4 (0.9)	1 (0.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4 (0.9)	1 (0.2)
好中球数増加	4 (0.9)	0
血中尿酸増加	3 (0.7)	0
ヘモグロビン増加	3 (0.7)	0
トロポニン増加	2 (0.5)	0

	国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)	
	バベンチオ®+アキシチニブ群 434例	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
血中マグネシウム減少	2 (0.5)	0
免疫学的検査異常	2 (0.5)	0
トロポニンT増加	2 (0.5)	1 (0.2)
駆出率異常	2 (0.5)	0
心電図T波逆転	2 (0.5)	0
リパーゼ異常	2 (0.5)	0
心筋壊死マーカー上昇	2 (0.5)	1 (0.2)
白血球数減少	2 (0.5)	0
白血球数増加	2 (0.5)	0
トロポニンI増加	2 (0.5)	0
ECOGパフォーマンスステータス悪化	1 (0.2)	1 (0.2)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.2)	0
血中ナトリウム減少	1 (0.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ	1 (0.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.2)	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.2)	0
血中コルチコトロピン異常	1 (0.2)	0
血中コルチコトロピン減少	1 (0.2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.2)	0
血中フィブリノゲン増加	1 (0.2)	1 (0.2)
血圧異常	1 (0.2)	1 (0.2)
血小板数増加	1 (0.2)	0
血圧低下	1 (0.2)	0
血中テストステロン減少	1 (0.2)	0
血中尿素増加	1 (0.2)	0
心電図再分極異常	1 (0.2)	0
好酸球数増加	1 (0.2)	0
グロブリン増加	1 (0.2)	0
心拍数減少	1 (0.2)	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	1 (0.2)
肝触知	1 (0.2)	0
リンパ球数減少	1 (0.2)	0
平均赤血球容積増加	1 (0.2)	0
単球数増加	1 (0.2)	0
好中球数減少	1 (0.2)	0
酸素飽和度低下	1 (0.2)	0
赤血球数増加	1 (0.2)	0
トロンビン時間延長	1 (0.2)	0
サイロキシン増加	1 (0.2)	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.2)	0
血中カルシウム増加	1 (0.2)	0
ヘマトクリット増加	1 (0.2)	0

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献他

	国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)	
	バベンチオ®+アキシチニブ群 434例	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
血管障害	217 (50.0)	110 (25.3)
高血圧	208 (47.9)	106 (24.4)
低血圧	5 (1.2)	0
潮紅	5 (1.2)	0
塞栓症	4 (0.9)	3 (0.7)
ほてり	2 (0.5)	0
表在性血栓性静脈炎	2 (0.5)	0
深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)
起立性低血圧	1 (0.2)	0
循環虚脱	1 (0.2)	1 (0.2)
蒼白	1 (0.2)	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.2)	0
血栓症	1 (0.2)	0
代謝及び栄養障害	138 (31.8)	34 (7.8)
食欲減退	86 (19.8)	7 (1.6)
低リン酸血症	16 (3.7)	5 (1.2)
低マグネシウム血症	14 (3.2)	0
高トリグリセリド血症	13 (3.0)	8 (1.8)
脱水	9 (2.1)	3 (0.7)
低カリウム血症	8 (1.8)	3 (0.7)
低ナトリウム血症	7 (1.6)	3 (0.7)
高血糖	7 (1.6)	3 (0.7)
高尿酸血症	5 (1.2)	2 (0.5)
高アミラーゼ血症	1 (0.2)	1 (0.2)
脂質異常症	4 (0.9)	0
高カリウム血症	4 (0.9)	0
低アルブミン血症	3 (0.7)	0
高マグネシウム血症	2 (0.5)	0
低カルシウム血症	2 (0.5)	0
高カルシウム血症	2 (0.5)	0
高コレステロール血症	2 (0.5)	0
高脂血症	2 (0.5)	0
1型糖尿病	2 (0.5)	0
低血糖	1 (0.2)	0
痛風	1 (0.2)	0
高リパーゼ血症	1 (0.2)	0
低コレステロール血症	1 (0.2)	0
過小食	1 (0.2)	0
低蛋白血症	1 (0.2)	0
食欲亢進	1 (0.2)	0
糖尿病	1 (0.2)	0
細胞死	1 (0.2)	0
神経系障害	140 (32.3)	5 (1.2)
味覚異常	56 (12.9)	0
頭痛	43 (9.9)	0

	国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)	
	バベンチオ®+アキシチニブ群 434例	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
浮動性めまい	19 (4.4)	2 (0.5)
末梢性感覚ニューロパチー	10 (2.3)	0
嗜眠	8 (1.8)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	8 (1.8)	0
振戦	6 (1.4)	0
知覚過敏	6 (1.4)	0
錯感覚	5 (1.2)	0
記憶障害	4 (0.9)	0
感覚鈍麻	3 (0.7)	0
異常感覚	3 (0.7)	0
脳血管発作	2 (0.5)	0
傾眠	2 (0.5)	0
味覚消失	2 (0.5)	0
灼熱感	2 (0.5)	0
体位性めまい	1 (0.2)	0
失声症	1 (0.2)	0
認知障害	1 (0.2)	0
痙攣発作	1 (0.2)	0
失神	1 (0.2)	1 (0.2)
健忘	1 (0.2)	0
注意力障害	1 (0.2)	0
顔面麻痺	1 (0.2)	0
頭部不快感	1 (0.2)	0
不規則睡眠覚醒リズム障害	1 (0.2)	0
ラクナ梗塞	1 (0.2)	0
重症筋無力症	1 (0.2)	0
神経毒性	1 (0.2)	0
嗅覚錯誤	1 (0.2)	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.2)	1 (0.2)
会話障害	1 (0.2)	0
筋骨格系及び結合組織障害	107 (24.7)	5 (1.2)
関節痛	52 (12.0)	1 (0.2)
筋肉痛	31 (7.1)	2 (0.5)
背部痛	22 (5.1)	0
四肢痛	19 (4.4)	0
筋骨格痛	6 (1.4)	0
筋痙縮	6 (1.4)	0
筋力低下	5 (1.2)	0
関節硬直	4 (0.9)	0
関節腫脹	3 (0.7)	0
筋骨格硬直	2 (0.5)	0
骨痛	2 (0.5)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	1 (0.2)
関節炎	1 (0.2)	1 (0.2)
変形性関節症	1 (0.2)	1 (0.2)

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献他

	国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)	
	バベンチオ®+アキシチニブ群 434例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
側腹部痛	1 (0.2)	0
骨炎	1 (0.2)	0
顎痛	1 (0.2)	0
関節周囲炎	1 (0.2)	0
頸部痛	1 (0.2)	0
外骨腫	1 (0.2)	0
四肢不快感	1 (0.2)	0
筋骨格不快感	1 (0.2)	0
滑液包炎	1 (0.2)	0
足底筋膜炎	1 (0.2)	0
感染症及び寄生虫症	34 (7.8)	5 (1.2)
上咽頭炎	3 (0.7)	0
毛包炎	3 (0.7)	0
膿疱性皮疹	3 (0.7)	0
皮膚感染	2 (0.5)	0
皮膚真菌感染	2 (0.5)	0
口腔カンジダ症	2 (0.5)	1 (0.2)
歯肉炎	1 (0.2)	0
爪囲炎	1 (0.2)	0
結膜炎	1 (0.2)	0
医療機器関連感染	1 (0.2)	0
喉頭炎	1 (0.2)	0
皮膚カンジダ	1 (0.2)	0
放線菌症	1 (0.2)	1 (0.2)
細気管支炎	1 (0.2)	0
カンジダ感染	1 (0.2)	0
麦粒腫	1 (0.2)	0
口腔真菌感染	1 (0.2)	0
咽頭炎	1 (0.2)	0
口角口唇炎	1 (0.2)	0
手足口病	1 (0.2)	0
鼻前庭炎	1 (0.2)	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0
腹膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)
処置後感染	1 (0.2)	1 (0.2)
唾液腺炎	1 (0.2)	1 (0.2)
軟骨膜炎	1 (0.2)	0
上気道感染	1 (0.2)	0
副鼻腔炎	1 (0.2)	0
肺炎	1 (0.2)	0
歯感染	1 (0.2)	0
内分泌障害	127 (29.3)	8 (1.8)
甲状腺機能低下症	105 (24.2)	1 (0.2)
甲状腺機能亢進症	23 (5.3)	3 (0.7)
副腎機能不全	9 (2.1)	4 (0.9)

	国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)	
	バベンチオ®+アキシチニブ群 434例	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
甲状腺炎	8 (1.8)	0
自己免疫性甲状腺炎	3 (0.7)	0
下垂体炎	1 (0.2)	0
リンパ球性下垂体炎	1 (0.2)	1 (0.2)
甲状腺障害	1 (0.2)	0
傷害、中毒及び処置合併症	60 (13.8)	7 (1.6)
注入に伴う反応	52 (12.0)	7 (1.6)
挫傷	2 (0.5)	0
皮膚擦過傷	1 (0.2)	0
四肢損傷	1 (0.2)	0
創傷	1 (0.2)	0
引っかき傷	1 (0.2)	0
注射に伴う反応	1 (0.2)	0
瘢痕	1 (0.2)	0
創離開	1 (0.2)	0
腎及び尿路障害	34 (7.8)	11 (2.5)
蛋白尿	24 (5.5)	7 (1.6)
急性腎障害	5 (1.2)	4 (0.9)
血尿	1 (0.2)	0
頻尿	1 (0.2)	0
排尿困難	1 (0.2)	0
腎不全	1 (0.2)	0
着色尿	1 (0.2)	0
尿意切迫	1 (0.2)	0
精神障害	12 (2.8)	1 (0.2)
不眠症	5 (1.2)	0
不安	2 (0.5)	0
錯乱状態	2 (0.5)	1 (0.2)
激越	2 (0.5)	0
怒り	1 (0.2)	0
易刺激性	1 (0.2)	0
心臓障害	29 (6.7)	6 (1.4)
徐脈	6 (1.4)	0
動悸	4 (0.9)	0
左室機能不全	3 (0.7)	2 (0.5)
頻脈	3 (0.7)	0
期外収縮	2 (0.5)	0
心筋炎	2 (0.5)	2 (0.5)
洞性徐脈	2 (0.5)	0
心房細動	1 (0.2)	0
心不全	1 (0.2)	0
急性冠動脈症候群	1 (0.2)	0
狭心症	1 (0.2)	0
不整脈	1 (0.2)	0
洞性頻脈	1 (0.2)	0

開発の経緯

特
性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験
有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包
装

関連情報

主要文献他

	国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)	
	バベンチオ®+アキシチニブ群 434例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
心停止	1 (0.2)	1 (0.2)
心機能障害	1 (0.2)	1 (0.2)
心タンポナーデ	1 (0.2)	1 (0.2)
心血管不全	1 (0.2)	0
洞房ブロック	1 (0.2)	0
心室壁運動低下	1 (0.2)	0
移動性ペースメーカー	1 (0.2)	0
血液及びリンパ系障害	30 (6.9)	3 (0.7)
血小板減少症	12 (2.8)	1 (0.2)
貧血	9 (2.1)	1 (0.2)
好中球減少症	6 (1.4)	1 (0.2)
赤血球増加症	2 (0.5)	0
好酸球増加症	1 (0.2)	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.2)	0
白血球減少症	1 (0.2)	0
リンパ球減少症	1 (0.2)	0
眼障害	14 (3.2)	0
眼乾燥	4 (0.9)	0
眼充血	2 (0.5)	0
視力低下	2 (0.5)	0
眼痛	1 (0.2)	0
視力障害	1 (0.2)	0
眼部腫脹	1 (0.2)	0
流涙増加	1 (0.2)	0
羞明	1 (0.2)	0
網膜出血	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	18 (4.1)	9 (2.1)
肝機能異常	7 (1.6)	5 (1.2)
高ビリルビン血症	4 (0.9)	0
肝毒性	2 (0.5)	2 (0.5)
肝炎	2 (0.5)	0
免疫性肝炎	1 (0.2)	0
肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)
門脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	5 (1.2)	1 (0.2)
感染性新生物	1 (0.2)	0
脂肪腫	1 (0.2)	0
悪性胸水	1 (0.2)	1 (0.2)
脂漏性角化症	1 (0.2)	0
扁平上皮癌	1 (0.2)	0
耳及び迷路障害	6 (1.4)	0
回転性めまい	2 (0.5)	0
耳鳴	1 (0.2)	0
聴力低下	1 (0.2)	0

	国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)	
	バベンチオ®+アキシチニブ群 434例	
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
聴覚不全	1 (0.2)	0
聴覚過敏	1 (0.2)	0
生殖系及び乳房障害	11 (2.5)	0
外陰膣そう痒症	2 (0.5)	0
性器発疹	2 (0.5)	0
勃起不全	1 (0.2)	0
骨盤痛	1 (0.2)	0
外陰膣不快感	1 (0.2)	0
乳汁漏出症	1 (0.2)	0
性器知覚過敏	1 (0.2)	0
不正子宮出血	1 (0.2)	0
会陰発疹	1 (0.2)	0
陰部そう痒症	1 (0.2)	0
陰嚢痛	1 (0.2)	0
外陰膣の炎症	1 (0.2)	0
免疫系障害	7 (1.6)	0
過敏症	5 (1.2)	0
造影剤アレルギー	1 (0.2)	0
自己免疫障害	1 (0.2)	0
外科及び内科処置	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚手術	1 (0.2)	1 (0.2)

開発の経緯

特
性製
品
情
報臨
床
成
績薬
物
動
態薬
効
薬
理安
全
性
薬
理
試
験
及
び
毒
性
試
験有
効
成
分
に
関
す
る
理
化
学
的
知
見製
剤
学
的
事
項取
扱
い
上
の
注
意包
装関
連
情
報主
要
文
献
他

「警告・禁忌を含む使用上の注意」等は8～13ページをご参照ください。

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

JAVELIN Bladder 100試験：国際共同第Ⅲ相試験(B9991001試験)^{28) 29)}

試験デザイン

切除不能な局所進行
又は転移性の
尿路上皮癌患者700例

主な組み入れ基準

- ・一次化学療法開始時にStage IV^{*1}で測定可能病変 ≥ 1
- ・プラチナ製剤を含む一次化学療法を4～6サイクル実施し、進行(PD)が認められていない
- ・18歳以上(日本人は20歳以上)
- ・ECOG PS^{*2} 0又は1

CR PR SD
(4～10週間)

層別因子

- ・一次化学療法の最良総合効果(CR/PR vs SD)
- ・転移部位(内臓 vs 非内臓)

N=700 無作為化
1:1

バベンチオ®+BSC群

10mg/kg 静脈内投与 2週間に1回
+ベストサポーティブケア

BSC群

ベストサポーティブケア

- *1: American Joint Committee on Cancer(第7版)に基づくTNM分類
*2: ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Groupパフォーマンスステータス

試験デザイン 多施設、国際共同、無作為化、非盲検、並行群間比較、第Ⅲ相試験

目的 プラチナ製剤を含む一次化学療法実施後に進行が認められていない局所進行又は転移性の尿路上皮癌(UC)患者を対象に、維持療法として、バベンチオ®とベストサポーティブケア(BSC)の併用療法とBSC単独療法を比較する。

対象 切除不能な局所進行又は転移性の尿路上皮癌(移行上皮癌)が組織学的に確認されており、一次化学療法としてゲムシタビン+シスプラチン又はゲムシタビン+カルボプラチン^{*3}、の投与を4～6サイクル受け、一次化学療法実施後に、RECIST v1.1に基づくPDが認められていない(CR、PR又はSDを持続している)患者700例

- ・全患者集団(最大の解析対象集団(FAS))^{*4}、[]内は日本人患者数
バベンチオ®+BSC群350例[36例]、BSC群350例[37例]
- ・PD-L1陽性^{*5}患者集団(FAS、[]内は日本人患者数)
バベンチオ®+BSC群189例[19例]、BSC群169例[23例]

投与方法

バベンチオ®+BSC群: BSCと併用してバベンチオ®10mg/kgを2週間に1回、1時間以上かけて静脈内投与した。

- ・(プロトコル改訂前)前投薬を必須とした。バベンチオ®の各投与の約30～60分前に抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェン^{*6}を前投薬として投与した。
- ・(プロトコル改訂後)前投薬を必須とした。バベンチオ®の投与1回目から4回目まで各投与の約30～60分前に抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェン^{*6}を前投薬として投与した。5回目以降の前投薬は、前回投与までに発現した「注入に伴う反応」の有無及び重症度ならびに臨床的判断に従い適宜実施した。
- ・前投薬の内容は、各地域の標準療法及びガイドラインに基づき調節可能とした^{*7}。

初回の疾患進行が認められた後のバベンチオ®投与:

- ・盲検下独立中央判定による画像評価でPDが認められた患者でも、以下の条件を満たす場合、治験責任医師と治験依頼者が協議し、治験責任医師の判断でバベンチオ®の投与継続を可能とした。

- 1)疾患進行の臨床的徴候及び症状が認められていない。
- 2)ECOG PSの悪化が認められていない。
- 3)画像上で急速な疾患進行が認められていない。
- 4)重要な解剖学的部位に緊急の医学的処置を要するような疾患進行(例: 脊髄圧迫)が認められていない。

- ・バベンチオ®の投与中止後、画像評価でPDが認められた患者は、以下の条件をすべて満たす場合、治験責任医師と治験依頼者が協議し、治験責任医師の判断でバベンチオ®の再投与を可能とした。

- 1)バベンチオ®の最終投与後にBSC以外の抗癌治療を実施していない。
- 2)安全性に関する治験中止基準に該当していない。
- 3)B9991001試験が継続中である。

BSC群: 治験責任医師が適切と考える治療(ベストサポーティブケア: BSC)を実施した。BSCには、抗菌薬投与、栄養補給、代謝障害の治療、最適な症状管理及び疼痛管理(緩和的放射線療法を含む)などの治療が含まれ、積極的な抗癌治療は許容されなかった。

評価項目

有効性 主要評価項目(検証的評価項目): 全患者集団及びPD-L1陽性患者集団における全生存期間(OS)

副次評価項目: 全患者集団及びPD-L1陽性患者集団における無増悪生存期間(PFS)^{*8}、客観的奏効(OR)^{*8}、奏効までの期間(TTR)、奏効期間(DR)、病勢コントロール(DC)、患者報告アウトカム(PRO)等

安全性 有害事象、重篤な有害事象等(最終投与の90日後まで報告)、免疫関連有害事象(irAE)、infusion reaction

*3: 尿路上皮癌に対する効能又は効果については本邦未承認

*4: 最大の解析対象集団(FAS)には以下に示す二つの主要UC患者集団の患者がすべて含まれ、すべての有効性評価項目及び患者背景の主要な解析対象集団とした。

1. 無作為化されたすべての患者(全患者集団)

2. 無作為化された患者のうち、PD-L1 IHC検査によりPD-L1陽性腫瘍(腫瘍浸潤免疫細胞を含む)を有すると判定された患者(PD-L1陽性患者集団)

*5: PD-L1陽性の判定は、Ventana SP263アッセイを用いて、下記条件のいずれかを満たす場合とした。

- ・腫瘍細胞の25%以上に膜染色が認められる
- ・腫瘍に浸潤した免疫細胞の割合が1%超かつ免疫細胞の25%以上に染色が認められる
- ・腫瘍に浸潤した免疫細胞の割合が1%かつ免疫細胞の100%に染色が認められる

*6: ジフェンヒドラミン塩酸塩25～50mg及びアセトアミノフェン500～650mgの静脈内投与又は同等の経口投与など。

*7: ただしコルチコステロイドの全身投与は不可とする。

*8: PFSと抗癌効果の評価はRECIST v1.1に基づく盲検下独立中央判定及び治験責任医師判定を用いて行った。

28) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験(B9991001試験)(2021年2月承認)承認時評価資料

29) Powles, T. et al.: N Engl J Med 383(13): 1218, 2020

本試験は、Merck及びPfizerの提携の一部として、Pfizerのスポンサーシップのもと、実施されました。

解析計画

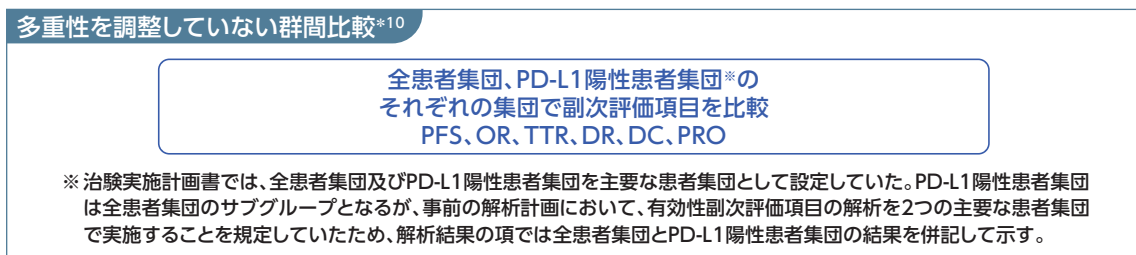
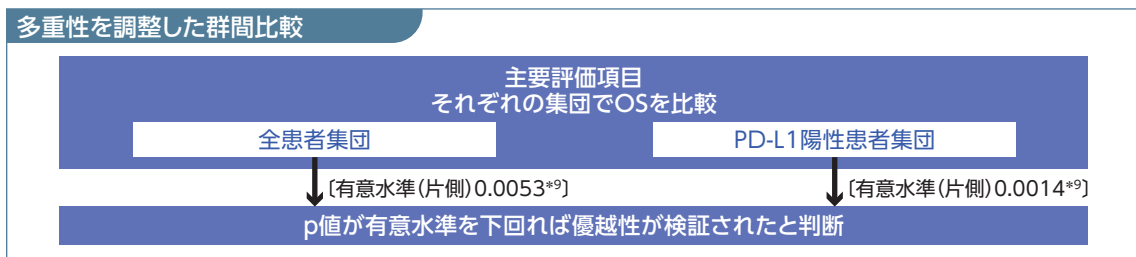
検証的評価項目であるOSについて中間解析と最終解析の2回の解析を計画した。

中間解析の目的は、有効性又は無益性(これ以上試験を継続しても有効性を示すことができない)が示された場合に試験を早期中止することであった。中間解析又は最終解析のいずれかにおいて、全患者集団とPD-L1陽性患者集団のどちらか一方で、対照群(BSC群)に比べ試験薬群(バベンチオ®+BSC群)が統計学的に有意な改善が認められれば、本試験の主要目的を達成したとみなすこととした。

1. 中間解析：すべての患者の無作為化完了後、死亡例が、全患者集団で315例以上(全患者集団に必要な総OSイベント数の74%)、PD-L1陽性患者集団で146例以上(PD-L1陽性患者集団に必要な総OSイベント数の約66.7%)認められた時点で実施を計画した。
2. 最終解析：死亡例が、全患者集団で425例以上、PD-L1陽性患者集団で219例以上認められ、本試験の最終患者の無作為化完了後12ヵ月以上経過した後に実施する。

試験全体の第一種の過誤確率を片側0.025以下に制御するため、2つの主要患者集団に対する検定に第一種の過誤確率をそれぞれ割り当てた(全患者集団：0.015、PD-L1陽性患者集団：0.01)。さらに、各主要患者集団に対する中間解析及び最終解析の有意水準は、あらかじめ規定したLan-DeMets(O'Brien-Fleming型)の α 消費関数と、実際に観察されたイベント数に基づき決定することとした。無益性中止の境界は β 消費関数に基づき決定した。

<中間解析における群間比較手順>



*9：中間解析で実際に観察されたイベント数(全患者集団：324例(76.2%)、PD-L1陽性患者集団：143例(65.3%))に基づいてそれぞれ算出した。
*10：多重性を調整していないため、統計学的有意性の有無の判断は行えない。

すべての有効性評価項目は、最大の解析対象集団(FAS)を対象とし、OS、PFSの解析は、無作為化時の層別因子[一次化学療法の最良総合効果(CR/PR vs SD)及び転移部位(内臓vs非内臓)]による層別log-rank検定を用いて実施した。OSは無作為化から原因を問わない死亡までの期間と定義した。PFSは、無作為化から最初のPD又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。投与群ごとのOS、PFSをKaplan-Meier法を用いて推定し、層別Cox比例ハザードモデルを用いて群間のハザード比及びその信頼区間を算出した。

客観的奏効(OR)は、最良総合効果(BOR)がRECIST v1.1に基づく確定CRまたはPRと定義した。評価期間は無作為化から最初にPDが記録されるまでの期間としたが、新たな抗がん治療が開始された場合にはその開始日(または開始日前)までとした。客観的奏効率(ORR)は奏効例の割合とし、Clopper-Pearson法を用いて、その両側95%信頼区間を算出した。オッズ比をMantel-Haenszel検定で推定した。一次化学療法実施後にCRを達成した患者の無作為化後のBORは評価不能(NE)またはPDと判定した。

奏効までの期間(TTR)は、奏効が認められた患者について、無作為化から最初に奏効(CRもしくはPR)が記録された日までの期間と定義した。

奏効期間(DR)は、奏効が認められた患者の奏効(CR又はPR)が最初に記録された時点から、最初の進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。

病勢コントロール(DC)は最良総合効果がCR、PR、non-CR/non-PD、SDの合計例数と定義した。

患者報告アウトカム(PRO)は、各サイクル1日目にEQ-5D-5LとNCCN-FACT-FBIS-18質問票を用いて評価した。スコアのベースラインからの平均変化量とその95%信頼区間について算出した。

安全性の解析は、バベンチオ®+BSC群の治療、またはBSC単独療法を1回以上受けたすべての患者で構成される安全性解析対象集団で実施した。

<サブグループ解析>

- ・ OS、PFS、ORにおける、全患者集団及びPD-L1陽性患者集団の事前に規定した因子別のサブグループ解析
OS及びPFSについては、一次化学療法の最良総合効果、転移部位、年齢、性別、人種、地域、PD-L1発現、一次化学療法のレジメン、ECOG PSスコア、ベースライン時のクリアチニンクリアランス・肝病変・肺病変のサブグループごとに非層別ハザード比とその95%信頼区間を算出し、ORRについては、サブグループごとにオッズ比とその95%信頼区間を算出し、それぞれフォレストプロットにより示した。
- ・ 日本人患者のサブグループ解析
日本人患者におけるサブグループ解析については、治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、本邦での製造販売承認申請にあたって実施し、承認審査の過程で評価を受けた。日本の治験実施施設で治験に参加した患者を日本人患者集団と定義し、解析を行った。

患者背景

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性 (FAS)

	全患者集団		PD-L1 陽性患者集団	
	パベンチオ®+BSC群 (n=350)	BSC群 (n=350)	パベンチオ®+BSC群 (n=189)	BSC群 (n=169)
年齢				
中央値 [範囲]	68.0歳 [37.0~90.0]	69.0歳 [32.0~89.0]	70.0歳 [37.0~90.0]	70.0歳 [32.0~84.0]
65歳未満	129例(36.9%)	107例(30.6%)	62例(32.8%)	49例(29.0%)
65歳以上	221例(63.1%)	243例(69.4%)	127例(67.2%)	120例(71.0%)
性別				
男性	266例(76.0%)	275例(78.6%)	145例(76.7%)	129例(76.3%)
女性	84例(24.0%)	75例(21.4%)	44例(23.3%)	40例(23.7%)
地域				
北米	12例(3.4%)	22例(6.3%)	8例(4.2%)	8例(4.7%)
欧州	214例(61.1%)	203例(58.0%)	110例(58.2%)	102例(60.4%)
アジア	73例(20.9%)	74例(21.1%)	40例(21.2%)	31例(18.3%)
オーストラレーシア	34例(9.7%)	37例(10.6%)	20例(10.6%)	24例(14.2%)
その他	17例(4.9%)	14例(4.0%)	11例(5.8%)	4例(2.4%)
一次化学療法の最良総合効果 (IRT)				
CR 又は PR	253例(72.3%)	252例(72.0%)	139例(73.5%)	128例(75.7%)
SD	97例(27.7%)	98例(28.0%)	50例(26.5%)	41例(24.3%)
転移部位 (IRT)				
内臓	191例(54.6%)	191例(54.6%)	88例(46.6%)	79例(46.7%)
非内臓	159例(45.4%)	159例(45.4%)	101例(53.4%)	90例(53.3%)
組織学的分類				
尿路上皮癌	306例(87.4%)	292例(83.4%)	163例(86.2%)	137例(81.1%)
尿路上皮癌(扁平上皮への分化を伴う)	16例(4.6%)	26例(7.4%)	8例(4.2%)	13例(7.7%)
尿路上皮癌(腺上皮への分化を伴う)	6例(1.7%)	9例(2.6%)	3例(1.6%)	6例(3.6%)
尿路上皮癌(垂型を伴う)	22例(6.3%)	22例(6.3%)	15例(7.9%)	13例(7.7%)
その他	0	1例(0.3%)	0	0
ECOG PSスコア				
0	213例(60.9%)	211例(60.3%)	114例(60.3%)	107例(63.3%)
1	136例(38.9%)	136例(38.9%)	74例(39.2%)	61例(36.1%)
2	1例(0.3%)	0	1例(0.5%)	0
3	0	3例(0.9%)	0	1例(0.6%)
PD-L1 発現*1				
陽性	189例(54.0%)	169例(48.3%)	189例(100.0%)	169例(100.0%)
陰性	139例(39.7%)	132例(37.7%)	0	0
不明	22例(6.3%)	49例(14.0%)	0	0

*1: PD-L1 陽性の判定は、Ventana SP263アッセイを用いて、下記条件のいずれかを満たす場合とした。

- ・腫瘍細胞の25%以上に膜染色が認められる
- ・腫瘍に浸潤した免疫細胞の割合が1%超かつ免疫細胞の25%以上に染色が認められる
- ・腫瘍に浸潤した免疫細胞の割合が1%かつ免疫細胞の100%に染色が認められる

	全患者集団		PD-L1陽性患者集団	
	バベンチオ®+BSC群 (n=350)	BSC群 (n=350)	バベンチオ®+BSC群 (n=189)	BSC群 (n=169)
一次化学療法のレジメン				
ゲムシタビン+ シスプラチン	183例(52.3%)	206例(58.9%)	101例(53.4%)	98例(58.0%)
ゲムシタビン+ カルボプラチン*2	147例(42.0%)	122例(34.9%)	74例(39.2%)	54例(32.0%)
ゲムシタビン+ シスプラチン/ カルボプラチン*2	20例(5.7%)	20例(5.7%)	14例(7.4%)	15例(8.9%)
不明	0	2例(0.6%)	0	2例(1.2%)
原発部位				
上部尿路 (腎盂、尿管)	106例(30.3%)	81例(23.1%)	44例(23.3%)	35例(20.7%)
下部尿路 (膀胱、尿道、前立腺)	244例(69.7%)	269例(76.9%)	145例(76.7%)	134例(79.3%)

*2：尿路上皮癌に対する効能又は効果については本邦未承認

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

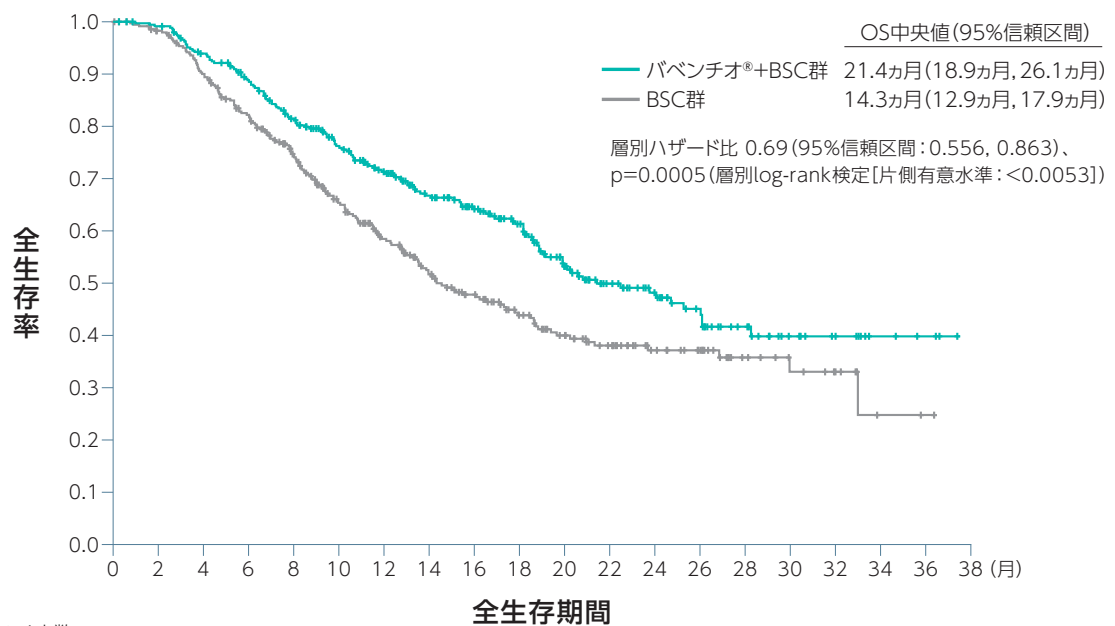
主要文献他

▶ 全患者集団(FAS)における全生存期間(OS) [主要評価項目] (中間解析時点)

全患者集団で、バベンチオ®+BSC群はBSC群に対して統計学的に有意なOS改善が認められ、優越性が検証されました[片側 $p=0.0005$ [層別log-rank検定(片側有意水準 $p<0.0053$)], 層別ハザード比 0.69 (95%信頼区間: $0.556, 0.863$)].

OSの中央値はバベンチオ®+BSC群で21.4ヵ月(95%信頼区間:18.9ヵ月, 26.1ヵ月)、BSC群で14.3ヵ月(95%信頼区間: 12.9ヵ月, 17.9ヵ月)でした。OSの追跡期間の中央値は、バベンチオ®+BSC群で19.6ヵ月、BSC群で19.2ヵ月でした。

OS[全患者集団] (FAS) Kaplan-Meier曲線



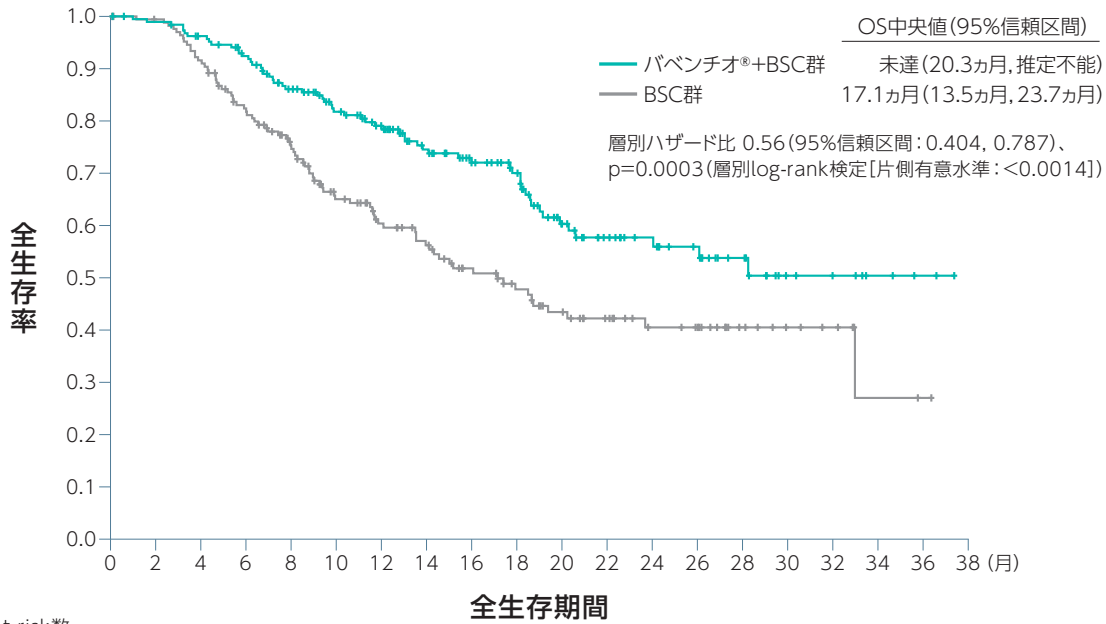
At risk数																				
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38
バベンチオ®+BSC群	350	342	318	294	259	226	196	167	145	122	87	65	51	39	26	15	11	5	3	0
BSC群	350	335	304	270	228	186	153	125	105	83	68	55	41	33	18	12	9	2	1	0

追跡期間の中央値: バベンチオ®+BSC群19.6ヵ月、BSC群19.2ヵ月

▶ PD-L1陽性患者集団(FAS)における全生存期間(OS) [主要評価項目] (中間解析時点)

PD-L1陽性患者集団で、バベンチオ®+BSC群はBSC群に対して統計学的に有意なOS改善が認められ、優越性が検証されました[片側 $p=0.0003$ [層別log-rank検定(片側有意水準 $p<0.0014$)]、層別ハザード比0.56(95%信頼区間:0.404, 0.787)]。OSの中央値はバベンチオ®+BSC群で未達(95%信頼区間:20.3ヵ月, 推定不能)、BSC群で17.1ヵ月(95%信頼区間:13.5ヵ月, 23.7ヵ月)でした。OSの追跡期間の中央値はバベンチオ®+BSC群で18.3ヵ月、BSC群で20.0ヵ月でした。

OS [PD-L1陽性患者集団] (FAS) Kaplan-Meier曲線



At risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38
バベンチオ®+BSC群	189	185	177	165	146	129	114	95	81	70	49	38	32	26	18	9	8	4	2	0
BSC群	169	165	152	132	113	89	76	67	54	45	37	30	23	21	12	8	6	2	1	0

追跡期間の中央値: バベンチオ®+BSC群18.3ヵ月、BSC群20.0ヵ月

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
























包装

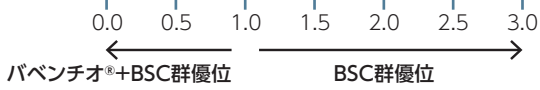
関連情報

主要文献他

▶ 全患者集団(FAS)におけるOSのサブグループ解析*1 [主要評価項目のサブグループ解析]

全患者集団の事前に規定した因子別OSについて、BSC群に対するバベンチオ®+BSC群のハザード比はそれぞれ、以下のとおりでした。

サブグループ	イベント数/患者数		OSのハザード比と95%信頼区間	ハザード比*2 (95%信頼区間)
	バベンチオ® +BSC群	BSC群		
全患者*3	145/350	179/350		0.69 (0.556, 0.863)
一次化学療法の最良総合効果(IRT)				
CR 又は PR	104/253	127/252		0.69 (0.531, 0.892)
SD	41/97	52/98		0.70 (0.463, 1.053)
転移部位(IRT)				
内臓	93/191	101/191		0.82 (0.620, 1.091)
非内臓	52/159	78/159		0.54 (0.377, 0.763)
年齢				
<65歳	61/129	53/107		0.79 (0.546, 1.146)
≥65歳	84/221	126/243		0.63 (0.475, 0.825)
性別				
男性	105/266	145/275		0.64 (0.499, 0.826)
女性	40/84	34/75		0.89 (0.561, 1.406)
人種				
白人	106/232	133/238		0.67 (0.519, 0.866)
アジア人	26/75	36/81		0.70 (0.420, 1.156)
その他	13/43	10/31		0.91 (0.397, 2.073)
地域				
欧州	93/214	114/203		0.64 (0.488, 0.846)
北米	5/12	8/22		0.86 (0.280, 2.645)
アジア	25/73	32/74		0.71 (0.423, 1.207)
オーストラレーシア	16/34	16/37		0.96 (0.479, 1.923)
その他	6/17	9/14		0.38 (0.126, 1.137)
PD-L1発現				
陽性	61/189	82/169		0.56 (0.404, 0.784)
陰性	76/139	72/132		0.86 (0.619, 1.182)
不明	8/22	25/49		0.69 (0.311, 1.528)
一次化学療法のレジメン				
ゲムシタビン+ シスプラチン	71/183	98/206		0.69 (0.509, 0.939)
ゲムシタビン+ カルボプラチン*4	68/147	73/122		0.66 (0.471, 0.913)
ゲムシタビン+ シスプラチン/ カルボプラチン*4	6/20	7/20		0.75 (0.251, 2.255)

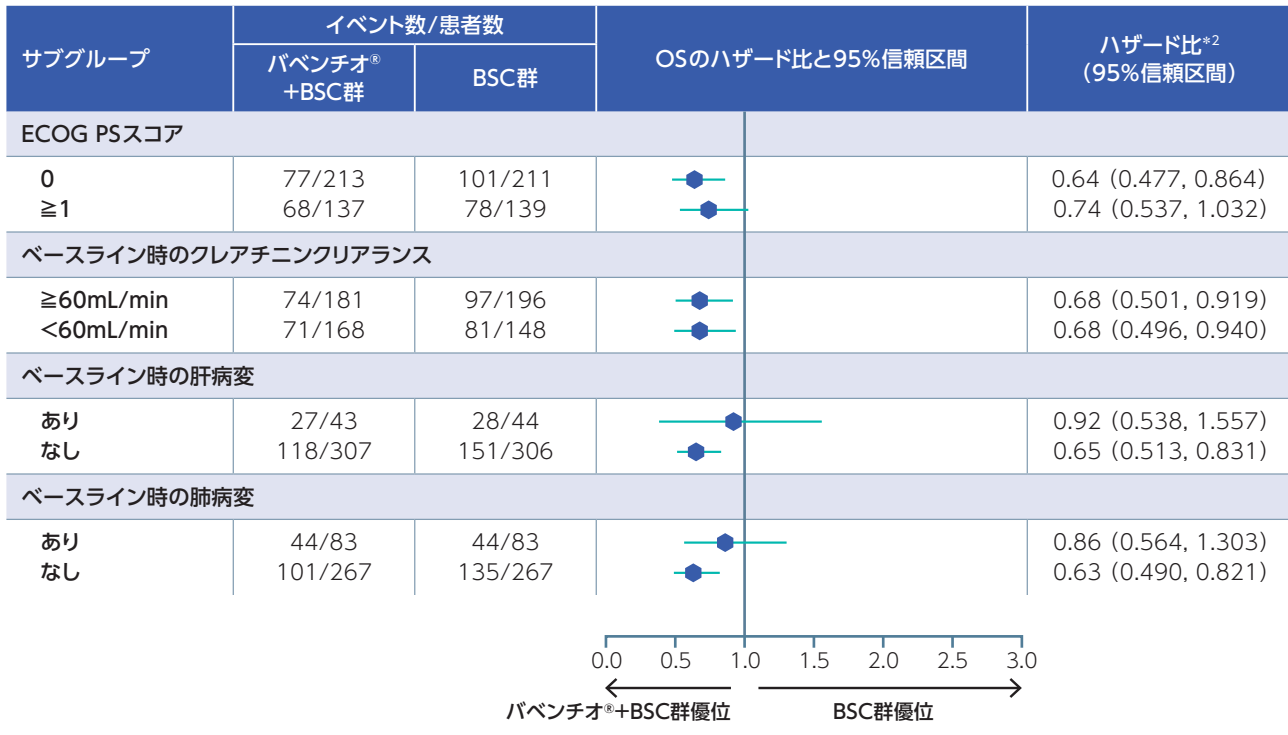


*1：部分集団解析であり、有意性を示す解析ではない

*2：ハザード比及び関連する信頼区間の算出にはCox比例ハザードモデルを使用、全患者以外は層別因子を考慮していない

*3：一次化学療法への最良総合効果(CR又はPR vs SD)及び転移部位(内臓vs非内臓)で層別化。層別化にはinteractive response technology(IRT)システムで収集した層別因子を使用

*4：尿路上皮癌に対する効能又は効果については本邦未承認



*1: 部分集団解析であり、有意性を示す解析ではない

*2: ハザード比及び関連する信頼区間の算出にはCox比例ハザードモデルを使用、全患者以外は層別因子を考慮していない

全患者集団(FAS)およびPD-L1陽性患者集団(FAS)における次治療としての抗癌剤治療

データカットオフ日時点で、全患者集団において、治験薬投与終了後に少なくとも1種類の抗がん治療を受けていた患者の割合は、バベンチオ®+BSC群で47.7%、BSC群で65.1%でした。

全患者集団において、抗癌剤による次治療を受けた患者の割合は、バベンチオ®+BSC群で42.3%(PD-L1陽性患者集団では36.0%)、BSC群で61.7%(PD-L1陽性患者集団では64.5%)でした。このうち抗癌剤による次治療としてPD-1/PD-L1阻害薬の投与を受けた患者の割合はバベンチオ®+BSC群で6.3%(PD-L1陽性患者集団では5.3%)、BSC群で43.7%(PD-L1陽性患者集団では47.9%)でした。

	全患者集団		PD-L1陽性患者集団	
	バベンチオ® +BSC群 (N=350)	BSC群 (N=350)	バベンチオ® +BSC群 (N=189)	BSC群 (N=169)
抗癌剤による次治療を受けた患者、n(%)	148(42.3)	216(61.7)	68(36.0)	109(64.5)
PD-1/PD-L1阻害薬*1	22(6.3)	153(43.7)	10(5.3)	81(47.9)
FGFR阻害薬*1	9(2.6)	8(2.3)	3(1.6)	4(2.4)
他の薬物治療*1	140(40.0)	119(34.0)	67(35.4)	57(33.7)
治験薬投与継続中の患者、n(%)	85(24.3)	26(7.4)	58(30.7)	13(7.7)

*1：国内未承認薬剤、国内で効能又は効果未承認が含まれます。

	全患者集団		PD-L1 陽性患者集団	
	バベンチオ®+ BSC群 (N=350)	BSC群 (N=350)	バベンチオ®+ BSC群 (N=189)	BSC群 (N=169)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
抗癌剤による次治療を受けた患者	148(42.3)	216(61.7)	68(36.0)	109(64.5)
PD-1/PD-L1 阻害薬				
ペムブロリズマブ	19(5.4)	71(20.3)	8(4.2)	40(23.7)
アテゾリズマブ*1	3(0.9)	49(14.0)	2(1.1)	23(13.6)
ニボルマブ*1	0	18(5.1)	0	11(6.5)
デュルバルマブ*1	0	16(4.6)	0	7(4.1)
FGFR阻害薬				
PEMIGATINIB*1	7(2.0)	3(0.9)	3(1.6)	3(1.8)
他の抗悪性腫瘍薬				
ゲムシタビン	61(17.4)	52(14.9)	28(14.8)	29(17.2)
パクリタキセル*1	48(13.7)	41(11.7)	28(14.8)	18(10.7)
カルボプラチン*1	46(13.1)	36(10.3)	22(11.6)	20(11.8)
VINFLUNINE	37(10.6)	17(4.9)	17(9.0)	6(3.6)
シスプラチン	29(8.3)	21(6.0)	16(8.5)	11(6.5)
ドセタキセル*1	5(1.4)	10(2.9)	3(1.6)	4(2.4)

※いずれかの投与群で2%以上の薬剤を表記しています。国内未承認薬剤(VINFLUNINE)が含まれます。各製品の添付文書を参照ください。

*1：尿路上皮癌に対する効能又は効果については本邦未承認

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

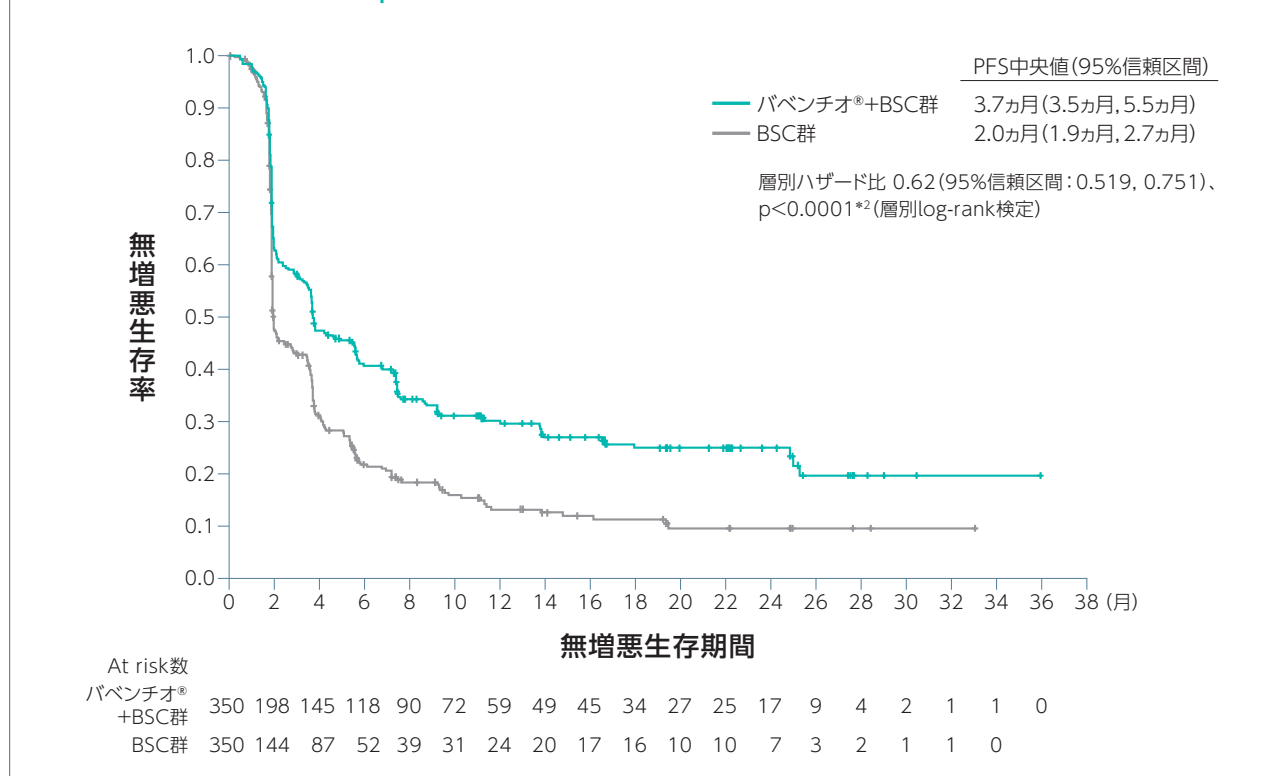
関連情報

主要文献他

▶ 全患者集団(FAS)における無増悪生存期間(PFS)*¹[副次評価項目]

全患者集団において、PFSの中央値はバベンチオ®+BSC群で3.7ヵ月(95%信頼区間:3.5ヵ月, 5.5ヵ月)、BSC群で2.0ヵ月(95%信頼区間:1.9ヵ月, 2.7ヵ月)でした[片側 $p < 0.0001$ *²(層別log-rank検定)、層別ハザード比0.62(95%信頼区間:0.519, 0.751)]。

PFS[全患者集団](FAS)Kaplan-Meier曲線



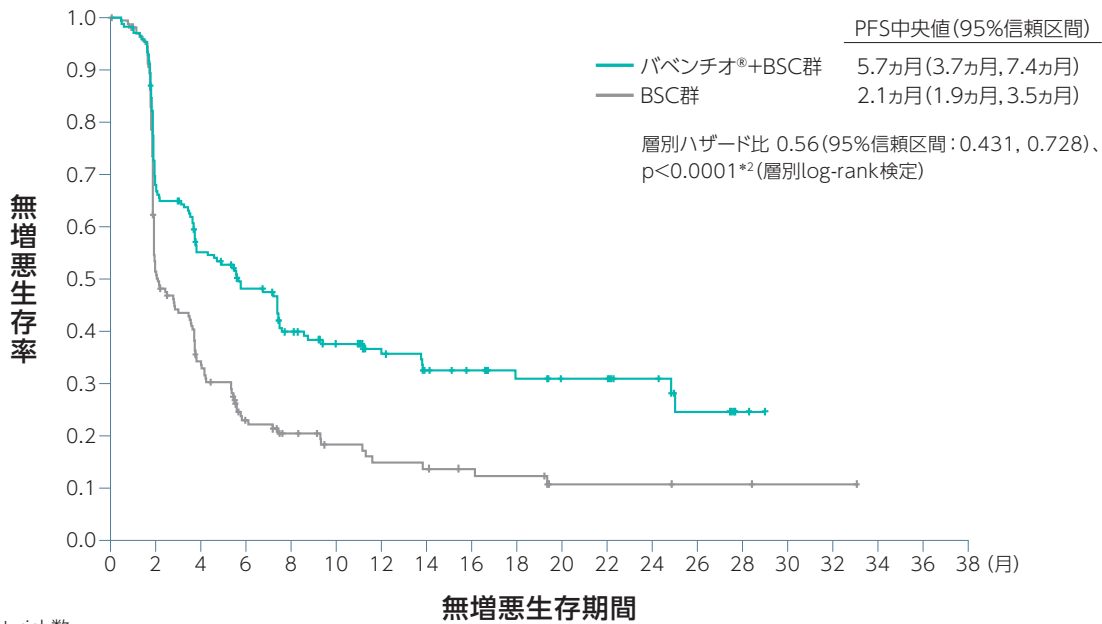
*1: RECIST v1.1に基づく盲検下での独立中央判定

*2: 多重性調整を実施しておらず、有意性を示す解析ではない

▶ PD-L1陽性患者集団(FAS)における無増悪生存期間(PFS)*¹ [副次評価項目]

PD-L1陽性患者集団において、PFSの中央値はバベンチオ®+BSC群で5.7ヵ月(95%信頼区間：3.7ヵ月, 7.4ヵ月)、BSC群で2.1ヵ月(95%信頼区間：1.9ヵ月, 3.5ヵ月)でした[片側 $p < 0.0001$ *²(層別log-rank検定)、層別ハザード比0.56(95%信頼区間：0.431, 0.728)]。

PFS [PD-L1陽性患者集団] (FAS) Kaplan-Meier曲線




















At risk数	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38
バベンチオ®+BSC群	189	114	89	73	55	45	35	29	26	20	17	17	12	7	2	0				
BSC群	169	80	51	28	21	16	13	12	10	9	5	5	5	2	2	1	1	0		

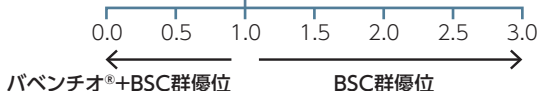
*1: RECIST v1.1に基づく盲検下での独立中央判定

*2: 多重性調整を実施しておらず、有意性を示す解析ではない

▶ 全患者集団(FAS)におけるPFSのサブグループ解析*1 [副次評価項目のサブグループ解析]

全患者集団の事前に規定した因子別PFSについて、BSC群に対するバベンチオ®+BSC群のハザード比はそれぞれ、以下のとおりでした。

サブグループ	イベント数/患者数、n		PFSのハザード比と95%信頼区間	ハザード比*2 (95%信頼区間)
	バベンチオ® +BSC群	BSC群		
全患者*3	225/350	260/350		0.62 (0.519, 0.751)
一次化学療法の最良総合効果(IRT)				
CR 又は PR	167/253	189/252		0.63 (0.506, 0.776)
SD	58/97	71/98		0.61 (0.423, 0.868)
転移部位(IRT)				
内臓	138/191	146/191		0.73 (0.576, 0.929)
非内臓	87/159	114/159		0.50 (0.376, 0.668)
年齢				
<65歳	94/129	74/107		0.92 (0.671, 1.255)
≥65歳	131/221	186/243		0.50 (0.393, 0.623)
性別				
男性	168/266	204/275		0.60 (0.486, 0.740)
女性	57/84	56/75		0.69 (0.473, 1.014)
人種				
白人	145/232	173/238		0.65 (0.516, 0.813)
アジア人	55/75	60/81		0.55 (0.372, 0.801)
その他	25/43	27/31		0.64 (0.363, 1.114)
地域				
欧州	136/214	153/203		0.66 (0.524, 0.842)
北米	4/12	17/22		0.20 (0.063, 0.611)
アジア	53/73	53/74		0.57 (0.385, 0.854)
オーストラレーシア	21/34	26/37		0.83 (0.456, 1.494)
その他	11/17	11/14		0.32 (0.128, 0.811)



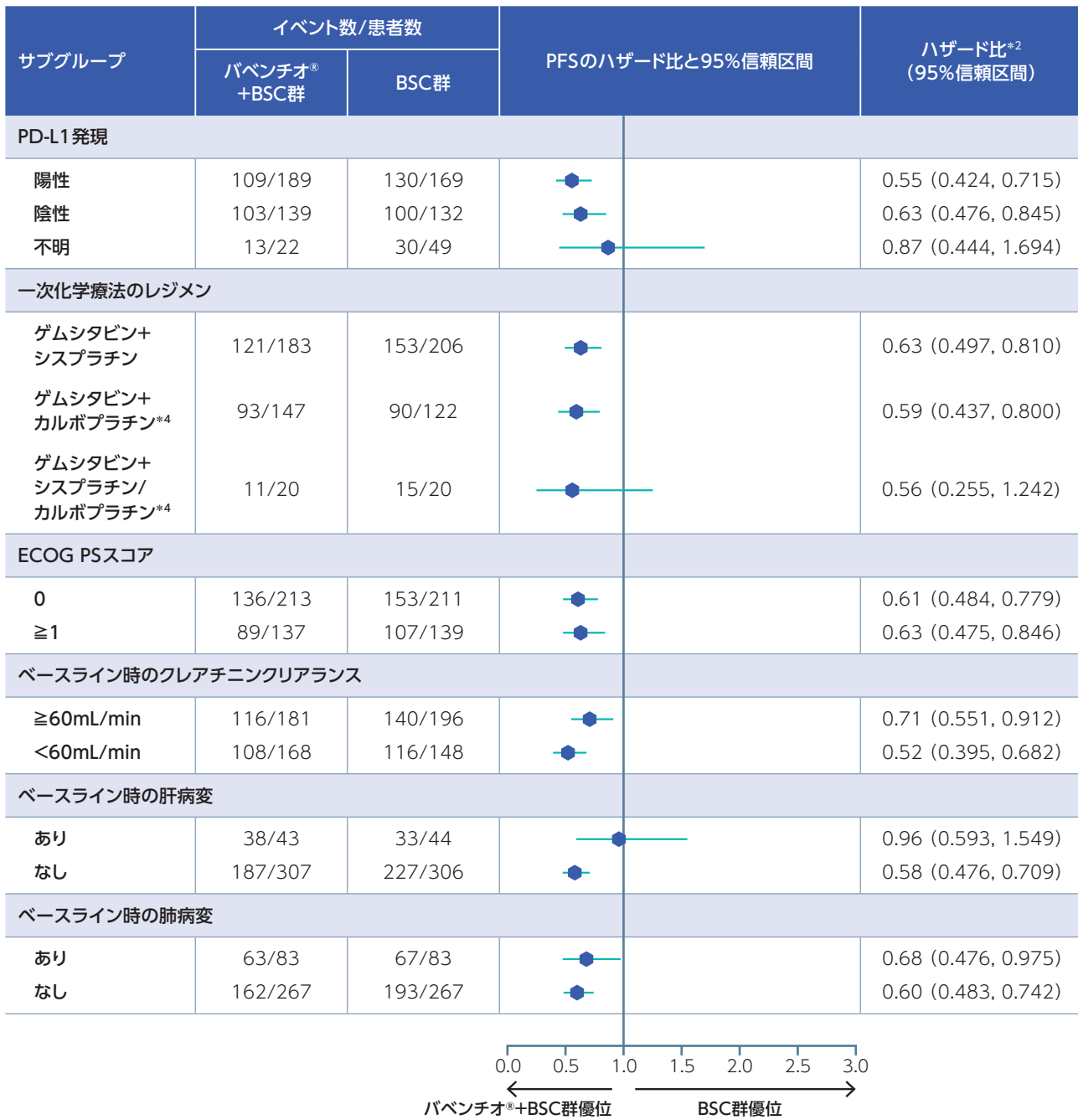
0.0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0

← バベンチオ®+BSC群優位 BSC群優位 →

*1：部分集団解析であり、有意性を示す解析ではない

*2：ハザード比及び関連する信頼区間の算出にはCox比例ハザードモデルを使用、全患者以外は層別因子を考慮していない

*3：一次化学療法への最良総合効果(CR又はPR vs SD)及び転移部位(内臓vs非内臓)で層別化。層別化にはinteractive response technology(IRT)システムで収集した層別因子を使用



*1: 部分集団解析であり、有意性を示す解析ではない

*2: ハザード比及び関連する信頼区間の算出にはCox比例ハザードモデルを使用、全患者以外は層別因子を考慮していない

*4: 尿路上皮癌に対する効能又は効果については本邦未承認

客観的奏効(OR)*¹・病勢コントロール(DC)*¹(FAS) [副次評価項目]

全患者集団において、ORRはバベンチオ®+BSC群で9.7%(95%信頼区間:6.8%, 13.3%)、BSC群で1.4%(95%信頼区間:0.5%, 3.3%)でした[層別オッズ比7.464(95%信頼区間:2.824, 24.445)]。

PD-L1陽性患者集団において、ORRはバベンチオ®+BSC群で13.8%、BSC群で1.2%でした[層別オッズ比12.699(95%信頼区間:3.160, 114.115)]。

	全患者集団(FAS)		PD-L1陽性患者集団(FAS)	
	バベンチオ®+BSC群 (N=350)	BSC群 (N=350)	バベンチオ®+BSC群 (N=189)	BSC群 (N=169)
客観的奏効 [95%信頼区間* ²]	34例(9.7%) [6.8%, 13.3%]	5例(1.4%) [0.5%, 3.3%]	26例(13.8%) [9.2%, 19.5%]	2例(1.2%) [0.1%, 4.2%]
オッズ比* ³ [95%信頼区間]	7.464(2.824, 24.445)		12.699(3.160, 114.115)	
最良総合効果				
CR	21例(6.0%)	3例(0.9%)	18例(9.5%)	1例(0.6%)
PR	13例(3.7%)	2例(0.6%)	8例(4.2%)	1例(0.6%)
SD	44例(12.6%)	46例(13.1%)	19例(10.1%)	23例(13.6%)
Non-CR/Non-PD* ⁴	66例(18.9%)	45例(12.9%)	38例(20.1%)	22例(13.0%)
PD	130例(37.1%)	169例(48.3%)	59例(31.2%)	82例(48.5%)
評価不能	76例(21.7%)	85例(24.3%)	47例(24.9%)	40例(23.7%)
病勢コントロール* ⁵	144例(41.1%)	96例(27.4%)	83例(43.9%)	47例(27.8%)

*1: RECIST v1.1に基づく盲検下での独立中央判定

*2: 95%信頼区間はClopper-Pearson法で算出

*3: オッズ比はMantel-Haenszel法で推定

*4: Non-CR/Non-PD: 1つ以上の非標的病変の残存かつ/または腫瘍マーカー値が基準値上限を超える

*5: (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)の症例数

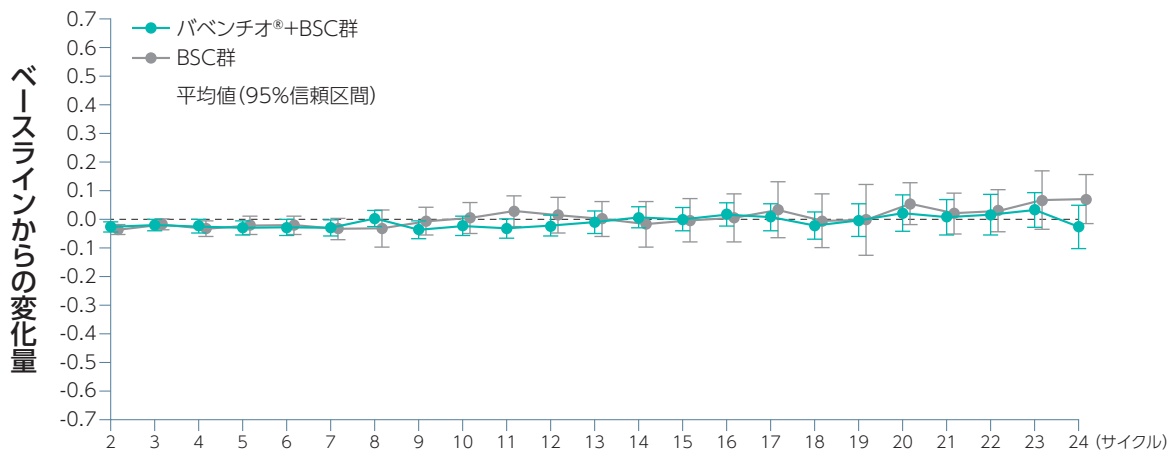
奏効までの期間(TTR)、奏効期間(DR) (FAS) [副次評価項目]

	全患者集団(FAS)		PD-L1陽性患者集団(FAS)	
	バベンチオ®+BSC群 (N=34)	BSC群 (N=5)	バベンチオ®+BSC群 (N=26)	BSC群 (N=2)
TTR(中央値) [範囲]	2.0ヵ月 [1.7, 16.4]	2.0ヵ月 [1.8, 7.0]	2.0ヵ月 [1.7, 16.4]	2.8ヵ月 [1.8, 3.8]
DR(中央値) [95%信頼区間]	未達 [15.6, 評価不能]	未達 [評価不能, 評価不能]	未達 [10.0, 評価不能]	未達 [評価不能, 評価不能]

患者報告アウトカム(PRO) (FAS) [副次評価項目] (参考情報)

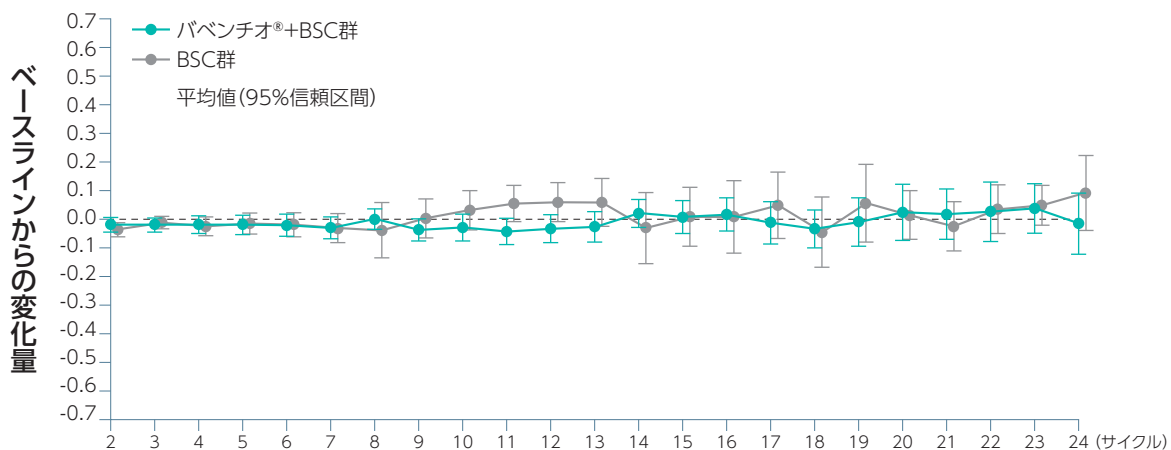
EQ-5D-5L及びNCCN-FACT - FBISI-18質問票を用いて健康関連QOLのPROを評価しました。患者報告アウトカム(EQ-5D-5L及びNCCN-FACT - FBISI-18)への治療による影響を推定するためにベースラインからの差を制御するランダム係数モデルを用いて解析を行いました。EQ-5D-5L及びFBISI-18に基づくバベンチオ®+BSC群の健康状態及びQOLは、以下の通りでした。

全患者集団 (FAS) におけるEQ-5D-5Lスコアのベースラインからの変化量



At risk数	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
バベンチオ®+BSC群	310	273	244	208	181	164	144	134	124	120	103	97	88	81	70	65	58	49	44	44	40	37	35
BSC群	298	221	154	123	111	84	67	55	49	47	43	34	32	28	26	23	21	18	16	16	15	14	10

PD-L1陽性患者集団 (FAS) におけるEQ-5D-5Lスコアのベースラインからの変化量



At risk数	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
バベンチオ®+BSC群	165	152	137	120	111	99	87	84	76	73	61	56	51	46	41	37	33	31	26	26	24	23	23
BSC群	148	114	80	70	62	49	40	29	26	25	22	18	16	13	12	12	11	9	9	9	8	8	6

各サイクルの1日目に来院して質問票に回答してもらい評価した。
第1サイクル1日目の投与後の評価はベースライン評価ではないため、解析から除外された。

EQ-5D-5L (EuroQol 5 dimension 5 levels) : 健康関連QOLを測定するために開発された包括的な評価尺度。指数スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

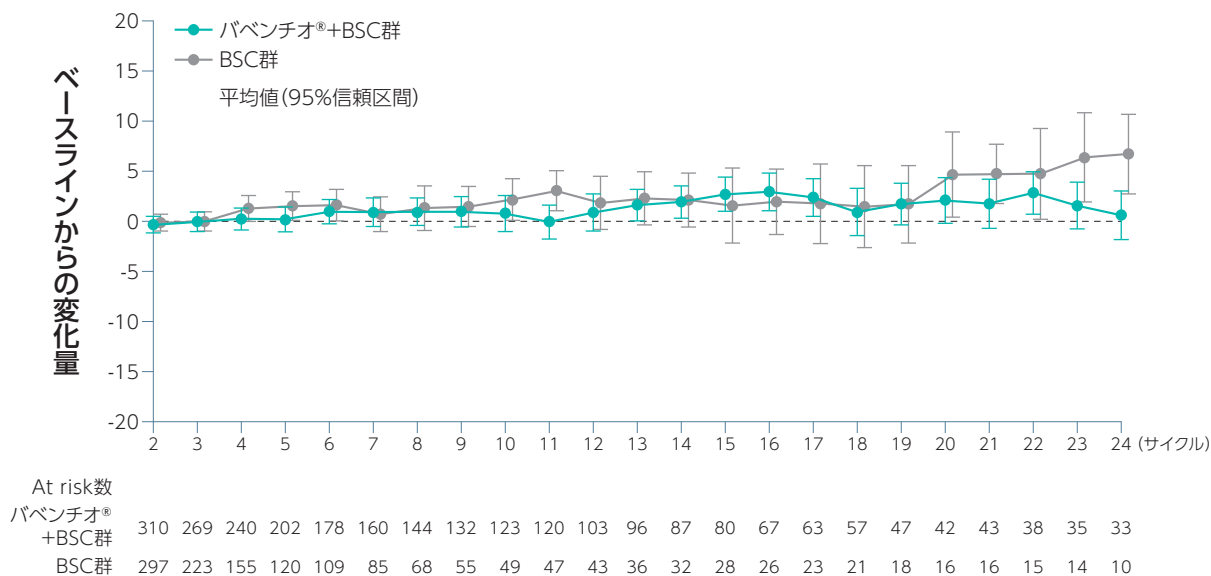
取扱い上の注意

包装

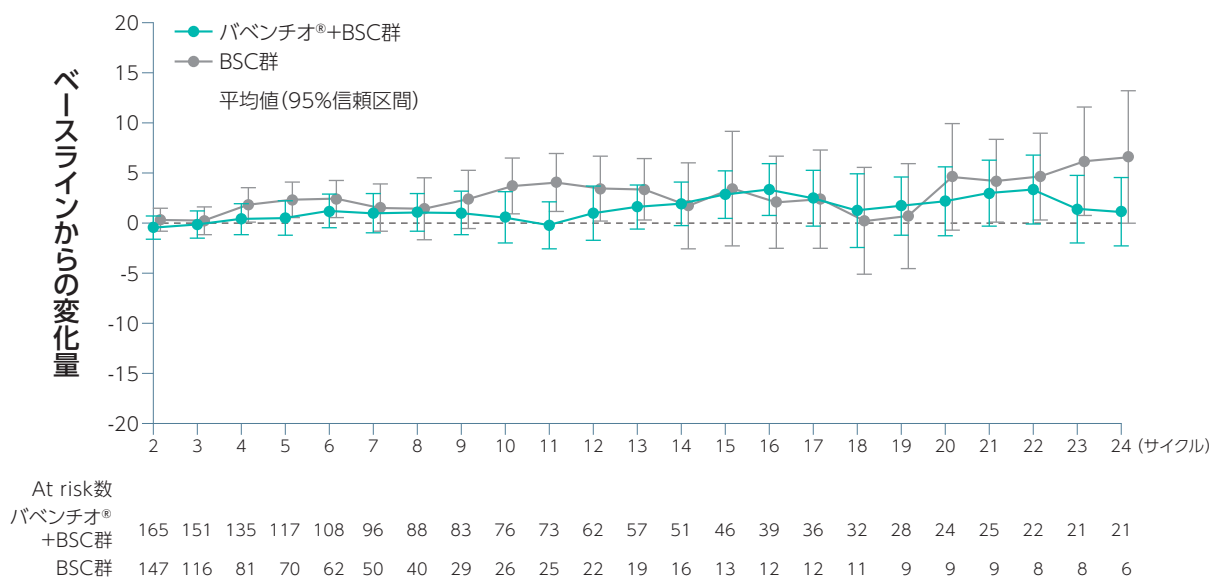
関連情報

主要文献
他

全患者集団 (FAS) におけるFBISI-18スコアのベースラインからの変化量



PD-L1陽性患者集団 (FAS) におけるFBISI-18スコアのベースラインからの変化量



各サイクルの1日目に来院して質問票に回答してもらい評価した。
第1サイクル1日目の投与後の評価はベースライン評価ではないため、解析から除外された。

NCCN-FACT - FBISI-18 (National Comprehensive Cancer Network - Functional Assessment of Cancer Therapy - Bladder Symptom Index-18 items) : 18の質問を用いた膀胱癌患者のQOLの測定法。指数スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。

安全性(安全性解析対象集団)

- 副作用は、バベンチオ®+BSC群で344例中266例(77.3%)、BSC群で345例中4例(1.2%)に認められました。主な副作用は、バベンチオ®+BSC群で、そう痒症47例(13.7%)、甲状腺機能低下症36例(10.5%)、下痢35例(10.2%)でした〔発現頻度上位3件〕。BSC群で、背部痛、頭痛、尿路感染、カンジダ感染各1例(0.3%)でした。
- 重篤な副作用は、バベンチオ®+BSC群で31例(9.0%)に認められ、主な重篤な副作用はバベンチオ®+BSC群で注入に伴う反応4例、大腸炎2例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例等でした〔発現頻度上位3件〕。BSC群では認められませんでした。
- 治験薬の投与中止に至った副作用は、バベンチオ®+BSC群で33例(9.6%)で、その内訳は、注入に伴う反応4例、リパーゼ増加3例、トロポニンT増加3例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加、大腸炎、間質性肺炎が各2例等でした。BSC群では認められませんでした。
- なお、データカットオフ時点で、全患者集団における死亡は、バベンチオ®+BSC群で144例(41.9%)、BSC群で176例(51.0%)に認められました。試験期間全体及び治験治療終了から30日以内のいずれの期間においても、主な死亡理由は、両治療群ともにPDでした。治験薬に関連する毒性により、バベンチオ®+BSC群の2例が死亡し、内訳は敗血症、虚血性脳卒中各1例でした。虚血性脳卒中による死亡はバベンチオ®を1回のみ投与した患者で投与100日後に認められました*。BSC群では認められませんでした。

* 治験実施計画書の有害事象に該当しないため、副作用による死亡は敗血症の1例のみとなりました。

	全患者集団	
	バベンチオ®+BSC群 (N=344)	BSC群 (N=345)
	n(%)	n(%)
副作用発現例数	266(77.3)	4(1.2)
Grade 3以上の副作用発現例数	57(16.6)	0
重篤な副作用発現例数	31(9.0)	0
副作用による治験薬の投与中止例数	33(9.6)	0
副作用による死亡例数	1(0.3)	0

*安全性解析対象集団については試験デザイン項目をご参照ください。

▶ 免疫関連有害事象(irAE) (安全性解析対象集団)

バベンチオ®+BSC群における全GradeのirAEは、344例中101例(29.4%)にみられ、主なirAEは甲状腺機能低下症35例(10.2%)、発疹17例(4.9%)、甲状腺機能亢進症16例(4.7%)でした。

	バベンチオ®+BSC群(N=344)		BSC群(N=345)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
全irAE	101(29.4)	24(7.0)	5(1.4)	1(0.3)
免疫関連の内分泌障害：甲状腺障害	42(12.2)	1(0.3)	2(0.6)	0
甲状腺機能低下症	35(10.2)	1(0.3)	1(0.3)	0
甲状腺機能亢進症	16(4.7)	0	1(0.3)	0
自己免疫性甲状腺炎	2(0.6)	0	0	0
自己免疫性甲状腺機能低下症	1(0.3)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(0.3)	0	0	0
甲状腺炎	1(0.3)	0	0	0
遊離サイロキシン減少	1(0.3)	0	0	0
免疫関連の発疹	35(10.2)	5(1.5)	1(0.3)	0
発疹	17(4.9)	1(0.3)	0	0
斑状丘疹状皮疹	8(2.3)	1(0.3)	0	0
そう痒	7(2.0)	0	1(0.3)	0
紅斑	2(0.6)	1(0.3)	0	0
紫斑	2(0.6)	0	0	0
紅斑性皮疹	2(0.6)	0	0	0
薬疹	1(0.3)	1(0.3)	0	0
多形性紅斑	1(0.3)	1(0.3)	0	0
扁平苔癬	1(0.3)	0	0	0
丘疹性皮疹	1(0.3)	0	0	0
そう痒皮疹	1(0.3)	0	0	0
その他の免疫関連の有害事象：その他	9(2.6)	2(0.6)	0	0
乾癬	3(0.9)	0	0	0
白癬	2(0.6)	0	0	0
関節炎	1(0.3)	0	0	0
乾癬性皮膚炎	1(0.3)	0	0	0
少関節炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0
多発性関節炎	1(0.3)	0	0	0
関節リウマチ	1(0.3)	1(0.3)	0	0
免疫関連の肺臓炎	7(2.0)	1(0.3)	0	0
肺臓炎	5(1.5)	1(0.3)	0	0
間質性肺炎	2(0.6)	0	0	0
免疫関連の腎炎及び腎機能障害	6(1.7)	1(0.3)	0	0
腎炎	3(0.9)	0	0	0
腎不全	3(0.9)	1(0.3)	0	0
尿細管間質性腎炎	1(0.3)	0	0	0

※安全性解析対象集団については試験デザイン項目をご参照ください。

	パベンチオ®+BSC群(N=344)		BSC群(N=345)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
免疫関連の大腸炎	5(1.5)	3(0.9)	0	0
大腸炎	3(0.9)	2(0.6)	0	0
下痢	2(0.6)	0	0	0
小腸炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0
直腸炎	1(0.3)	0	0	0
免疫関連の肝炎	5(1.5)	5(1.5)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(0.9)	3(0.9)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(0.6)	2(0.6)	0	0
自己免疫性肝炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0
肝毒性	1(0.3)	1(0.3)	0	0
免疫関連の内分泌障害：副腎機能不全	3(0.9)	0	0	0
副腎機能不全	3(0.9)	0	0	0
免疫関連の内分泌障害：1型糖尿病	3(0.9)	3(0.9)	1(0.3)	1(0.3)
高血糖	3(0.9)	3(0.9)	0	0
糖尿病	0	0	1(0.3)	1(0.3)
免疫関連の膵炎	2(0.6)	1(0.3)	0	0
自己免疫性膵炎	1(0.3)	1(0.3)	0	0
膵炎	1(0.3)	0	0	0
その他の免疫関連の有害事象：筋炎	2(0.6)	2(0.6)	0	0
筋炎	2(0.6)	2(0.6)	0	0
その他の免疫関連の有害事象：ギラン・バレー症候群	1(0.3)	1(0.3)	0	0
ミラー・フィッシャー症候群	1(0.3)	1(0.3)	0	0
その他の免疫関連の有害事象：ぶどう膜炎	1(0.3)	0	1(0.3)	0
ぶどう膜炎	1(0.3)	0	1(0.3)	0

infusion reaction(安全性解析対象集団)

infusion reactionはパベンチオ®の投与を受けた74例(21.5%)の患者に認められ、そのうち3例(0.9%)がGrade 3でした。すべての患者が前投薬を受け、infusion reactionを発現した患者のうち50.0%がinfusion reactionに対する治療を受けました。infusion reactionには、注入に伴う反応、悪寒、発熱、背部痛、過敏症、呼吸困難、低血圧が含まれます。

※安全性解析対象集団については試験デザイン項目をご参照ください。

JAVELIN Bladder 100試験：国際共同第Ⅲ相試験(B9991001試験)²⁸⁾

JAVELIN Bladder 100試験：国際共同第Ⅲ相試験(B9991001試験)において、バベンチオ®+BSC投与を受けた344例中266例(77.3%)に副作用が認められました。

※安全性解析対象集団については試験デザイン項目をご参照ください。

副作用一覧

安全性評価対象例数	344例
副作用発現例数(発現率)	266例(77.3%)

MedDRA器官別大分類及び基本語別副作用発現状況^{*1}

	全患者集団	
	バベンチオ®+BSC群 344例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
副作用発現症例数	266 (77.3)	57 (16.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	113 (32.8)	1 (0.3)
無力症	34 (9.9)	0
疲労	33 (9.6)	1 (0.3)
悪寒	24 (7.0)	0
発熱	23 (6.7)	0
末梢性浮腫	8 (2.3)	0
インフルエンザ様疾患	7 (2.0)	0
粘膜の炎症	4 (1.2)	0
倦怠感	3 (0.9)	0
顔面浮腫	2 (0.6)	0
末梢腫脹	2 (0.6)	0
活動性低下	1 (0.3)	0
注射部位紅斑	1 (0.3)	0
注射部位そう痒感	1 (0.3)	0
注射部位反応	1 (0.3)	0
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0
乾燥症	1 (0.3)	0
皮膚及び皮下組織障害	107 (31.1)	4 (1.2)
そう痒症	47 (13.7)	1 (0.3)
発疹	25 (7.3)	1 (0.3)
皮膚乾燥	18 (5.2)	0
斑状丘疹状皮疹	12 (3.5)	1 (0.3)
皮膚炎	7 (2.0)	0
紅斑	7 (2.0)	0
そう痒性皮疹	4 (1.2)	0

MedDRA Version 22.1 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象、GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

*1：効能又は効果追加承認時評価資料に基づき集計した。

	全患者集団	
	バベンチオ®+BSC群 344例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
皮膚病変	3 (0.9)	0
蕁麻疹	3 (0.9)	0
湿疹	2 (0.6)	0
多汗症	2 (0.6)	0
過角化	2 (0.6)	0
乾癬	2 (0.6)	0
紅斑性皮疹	2 (0.6)	0
皮膚毒性	2 (0.6)	0
尋常性白斑	2 (0.6)	0
乾皮症	2 (0.6)	0
ざ瘡	1 (0.3)	0
水疱	1 (0.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3)	0
多形紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)
毛髪変色	1 (0.3)	0
扁平苔癬	1 (0.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.3)	0
光線過敏性反応	1 (0.3)	0
紫斑	1 (0.3)	0
斑状皮疹	1 (0.3)	0
痂皮	1 (0.3)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.3)	0
皮膚亀裂	1 (0.3)	0
皮膚局面	1 (0.3)	0
胃腸障害	78 (22.7)	7 (2.0)
下痢	35 (10.2)	0
悪心	24 (7.0)	1 (0.3)
嘔吐	14 (4.1)	1 (0.3)
便秘	13 (3.8)	0
口内乾燥	8 (2.3)	0
大腸炎	5 (1.5)	2 (0.6)
口内炎	5 (1.5)	0
腹痛	3 (0.9)	0
腹部膨満	2 (0.6)	0
消化不良	2 (0.6)	0
痔炎	2 (0.6)	0
上腹部痛	1 (0.3)	0

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献他

	全患者集団	
	パベンチオ®+BSC群 344例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
空気嚥下	1 (0.3)	0
自己免疫性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)
鼓腸	1 (0.3)	0
胃潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
血便排泄	1 (0.3)	0
イレウス	1 (0.3)	1 (0.3)
口唇腫脹	1 (0.3)	0
口唇潰瘍	1 (0.3)	0
食道炎	1 (0.3)	0
口腔知覚不全	1 (0.3)	0
膵酵素異常	1 (0.3)	1 (0.3)
肛門周囲紅斑	1 (0.3)	0
直腸炎	1 (0.3)	0
直腸分泌物	1 (0.3)	0
臨床検査	69 (20.1)	22 (6.4)
アミラーゼ増加	15 (4.4)	7 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (3.8)	3 (0.9)
リパーゼ増加	13 (3.8)	10 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (3.2)	3 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.3)	2 (0.6)
好中球数減少	7 (2.0)	1 (0.3)
トロポニン T 増加	6 (1.7)	2 (0.6)
体重減少	5 (1.5)	0
血中クレアチニン増加	4 (1.2)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (1.2)	0
血小板数減少	4 (1.2)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.9)	2 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.6)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (0.6)	0
トロポニン増加	2 (0.6)	0
体重増加	2 (0.6)	0
白血球数減少	2 (0.6)	0
血中コルチコトロピン増加	1 (0.3)	0
細胞マーカー増加	1 (0.3)	0
心電図異常Q波	1 (0.3)	0
心電図T波逆転	1 (0.3)	0
遊離サイロキシン減少	1 (0.3)	0
トロポニン I 増加	1 (0.3)	0

	全患者集団	
	バベンチオ®+BSC群 344例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
筋骨格系及び結合組織障害	55 (16.0)	5 (1.5)
関節痛	23 (6.7)	1 (0.3)
筋肉痛	14 (4.1)	0
背部痛	7 (2.0)	0
筋骨格痛	4 (1.2)	0
関節炎	3 (0.9)	1 (0.3)
筋力低下	3 (0.9)	0
筋炎	2 (0.6)	2 (0.6)
四肢痛	2 (0.6)	0
多発性関節炎	2 (0.6)	0
尾骨痛	1 (0.3)	0
胤径部痛	1 (0.3)	0
関節硬直	1 (0.3)	0
関節腫脹	1 (0.3)	0
筋萎縮	1 (0.3)	0
筋痙縮	1 (0.3)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0
筋骨格不快感	1 (0.3)	0
少関節炎	1 (0.3)	1 (0.3)
変形性関節症	1 (0.3)	0
顎痛	1 (0.3)	0
関節リウマチ	1 (0.3)	1 (0.3)
シェーグレン症候群	1 (0.3)	0
滑膜炎	1 (0.3)	0
内分泌障害	49 (14.2)	1 (0.3)
甲状腺機能低下症	36 (10.5)	1 (0.3)
甲状腺機能亢進症	21 (6.1)	0
副腎機能不全	4 (1.2)	0
自己免疫性甲状腺炎	3 (0.9)	0
自己免疫性甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0
甲状腺炎	1 (0.3)	0
傷害, 中毒及び処置合併症	36 (10.5)	3 (0.9)
注入に伴う反応	35 (10.2)	3 (0.9)
皮膚擦過傷	1 (0.3)	0
代謝及び栄養障害	34 (9.9)	4 (1.2)
食欲減退	15 (4.4)	0
高血糖	4 (1.2)	1 (0.3)
高尿酸血症	4 (1.2)	0

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献他

	全患者集団	
	パベンチオ®+BSC群 344例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
低リン酸血症	4 (1.2)	2 (0.6)
高トリグリセリド血症	3 (0.9)	0
低ナトリウム血症	3 (0.9)	1 (0.3)
高カルシウム血症	2 (0.6)	0
高コレステロール血症	2 (0.6)	0
高カリウム血症	2 (0.6)	0
低アルブミン血症	1 (0.3)	0
低カルシウム血症	1 (0.3)	0
低カリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)
低マグネシウム血症	1 (0.3)	0
神経系障害	23 (6.7)	1 (0.3)
頭痛	8 (2.3)	1 (0.3)
味覚不全	4 (1.2)	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (1.2)	0
浮動性めまい	3 (0.9)	0
錯感覚	3 (0.9)	0
末梢性ニューロパチー	2 (0.6)	0
嗜眠	1 (0.3)	0
傾眠	1 (0.3)	0
中毒性ニューロパチー	1 (0.3)	0
振戦	1 (0.3)	0
血液及びリンパ系障害	22 (6.4)	6 (1.7)
貧血	11 (3.2)	5 (1.5)
血小板減少症	10 (2.9)	0
好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	22 (6.4)	2 (0.6)
肺臓炎	9 (2.6)	1 (0.3)
発声障害	4 (1.2)	0
咳嗽	3 (0.9)	0
呼吸困難	3 (0.9)	0
間質性肺疾患	3 (0.9)	0
失声症	1 (0.3)	1 (0.3)
上気道分泌増加	1 (0.3)	0
喉頭障害	1 (0.3)	0
鼻閉	1 (0.3)	0
感染症及び寄生虫症	19 (5.5)	4 (1.2)
尿路感染	4 (1.2)	1 (0.3)
毛包炎	3 (0.9)	0

	全患者集団	
	バベンチオ®+BSC群 344例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
帯状疱疹	2 (0.6)	1 (0.3)
結膜炎	1 (0.3)	0
インフルエンザ	1 (0.3)	0
腎感染	1 (0.3)	1 (0.3)
上咽頭炎	1 (0.3)	0
鼻炎	1 (0.3)	0
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚カンジダ	1 (0.3)	0
白癬感染	1 (0.3)	0
癩風	1 (0.3)	0
気管炎	1 (0.3)	0
腎及び尿路障害	13 (3.8)	0
腎炎	3 (0.9)	0
急性腎障害	2 (0.6)	0
蛋白尿	2 (0.6)	0
アルブミン尿	1 (0.3)	0
排尿困難	1 (0.3)	0
血尿	1 (0.3)	0
水腎症	1 (0.3)	0
白血球尿	1 (0.3)	0
頻尿	1 (0.3)	0
腎不全	1 (0.3)	0
腎機能障害	1 (0.3)	0
尿細管間質性腎炎	1 (0.3)	0
尿道痛	1 (0.3)	0
血管障害	10 (2.9)	2 (0.6)
高血圧	5 (1.5)	2 (0.6)
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0
ほてり	1 (0.3)	0
低血圧	1 (0.3)	0
末梢冷感	1 (0.3)	0
表在性静脈炎	1 (0.3)	0
眼障害	6 (1.7)	0
眼の障害	2 (0.6)	0
霧視	2 (0.6)	0
流涙増加	1 (0.3)	0
硝子体浮遊物	1 (0.3)	0

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献他

	全患者集団	
	パベンチオ®+BSC群 344例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
心臓障害	4 (1.2)	0
狭心症	1 (0.3)	0
冠動脈疾患	1 (0.3)	0
心筋梗塞	1 (0.3)	0
動悸	1 (0.3)	0
耳及び迷路障害	3 (0.9)	0
耳痛	1 (0.3)	0
耳そう痒症	1 (0.3)	0
耳鳴	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	3 (0.9)	2 (0.6)
自己免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)
肝機能異常	1 (0.3)	0
肝毒性	1 (0.3)	1 (0.3)
免疫系障害	3 (0.9)	0
過敏症	3 (0.9)	0
精神障害	3 (0.9)	0
錯乱状態	1 (0.3)	0
抑うつ気分	1 (0.3)	0
不眠症	1 (0.3)	0
生殖系及び乳房障害	3 (0.9)	1 (0.3)
女性化乳房	1 (0.3)	0
乳頭痛	1 (0.3)	0
骨盤痛	1 (0.3)	1 (0.3)

JAVELIN Bladder 100試験：国際共同第Ⅲ相試験(B9991001試験) (日本人患者集団サブグループ解析)

日本人患者集団におけるサブグループ解析については、治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、本邦での製造販売承認申請にあたって実施し、承認審査の過程で評価を受けた。

患者背景

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性(FAS)

	日本人全患者集団		日本人PD-L1陽性患者集団	
	パベンチオ®+BSC群 (n=36)	BSC群 (n=37)	パベンチオ®+BSC群 (n=19)	BSC群 (n=23)
年齢				
中央値 [範囲]	70.5歳 [46.0~84.0]	69.0歳 [43.0~83.0]	71.0歳 [55.0~84.0]	69.0歳 [49.0~83.0]
65歳未満	11例(30.6%)	9例(24.3%)	3例(15.8%)	6例(26.1%)
65歳以上	25例(69.4%)	28例(75.7%)	16例(84.2%)	17例(73.9%)
性別				
男性	25例(69.4%)	26例(70.3%)	12例(63.2%)	16例(69.6%)
女性	11例(30.6%)	11例(29.7%)	7例(36.8%)	7例(30.4%)
一次化学療法の最良総合効果(IRT)				
CR 又は PR	22例(61.1%)	22例(59.5%)	10例(52.6%)	15例(65.2%)
SD	14例(38.9%)	15例(40.5%)	9例(47.4%)	8例(34.8%)
転移部位(IRT)				
内臓	17例(47.2%)	19例(51.4%)	5例(26.3%)	11例(47.8%)
非内臓	19例(52.8%)	18例(48.6%)	14例(73.7%)	12例(52.2%)
組織学的分類				
尿路上皮癌	33例(91.7%)	35例(94.6%)	17例(89.5%)	22例(95.7%)
尿路上皮癌(扁平上皮への分化を伴う)	1例(2.8%)	2例(5.4%)	1例(5.3%)	1例(4.3%)
尿路上皮癌(腺上皮への分化を伴う)	2例(5.6%)	0	1例(5.3%)	0
ECOG PSスコア				
0	30例(83.3%)	33例(89.2%)	15例(78.9%)	22例(95.7%)
1	5例(13.9%)	4例(10.8%)	3例(15.8%)	1例(4.3%)
2	1例(2.8%)	0	1例(5.3%)	0
PD-L1発現*1				
陽性	19例(52.8%)	23例(62.2%)	19例(100.0%)	23例(100.0%)
陰性	15例(41.7%)	9例(24.3%)	0	0
不明	2例(5.6%)	5例(13.5%)	0	0

*1：PD-L1陽性の判定は、Ventana SP263アッセイを用いて、下記条件のいずれかを満たす場合とした。

- ・腫瘍細胞の25%以上に膜染色が認められる
- ・腫瘍に浸潤した免疫細胞の割合が1%超かつ免疫細胞の25%以上に染色が認められる
- ・腫瘍に浸潤した免疫細胞の割合が1%かつ免疫細胞の100%に染色が認められる

開発の経緯

特
性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

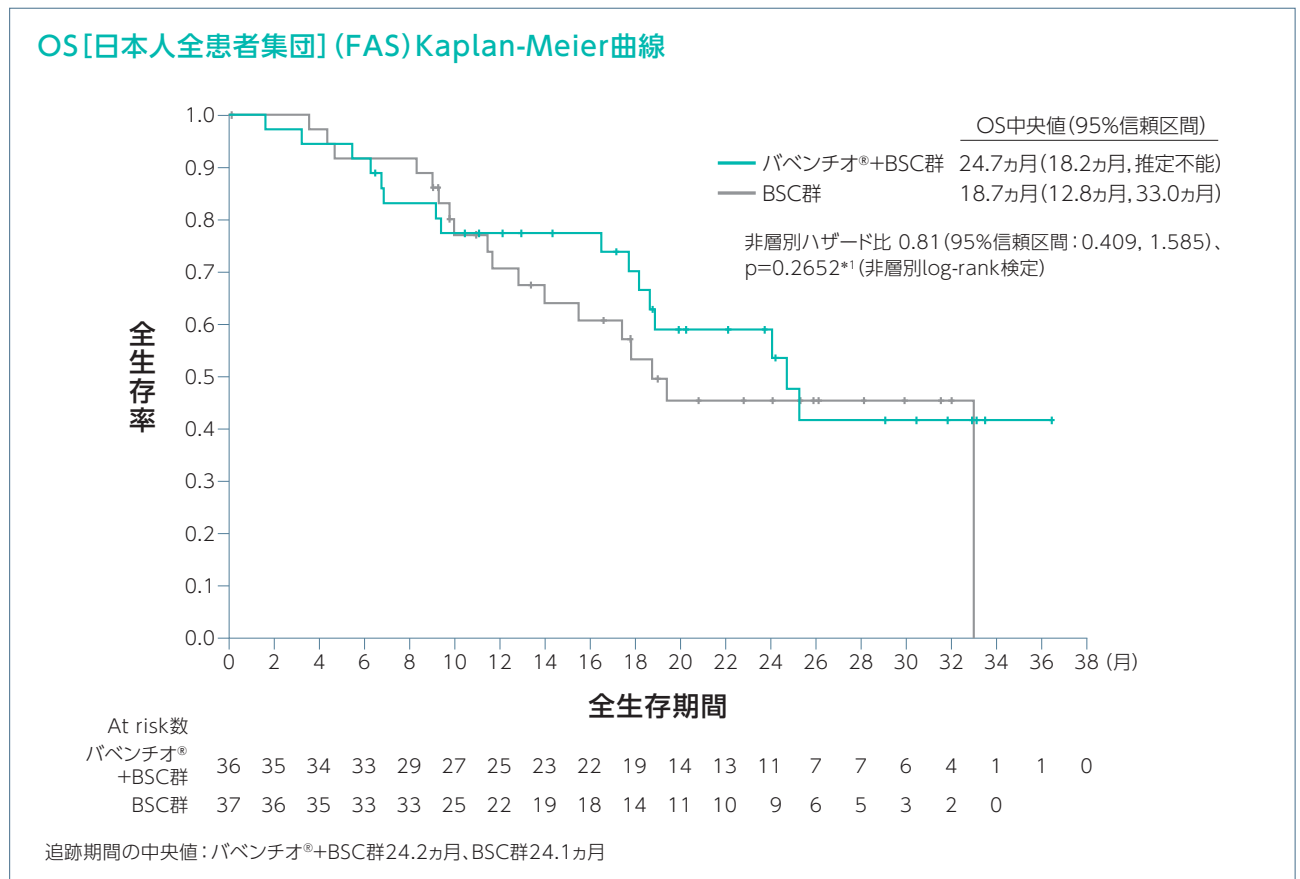
包
装

関連情報

主要文献他

▶ 日本人全患者集団(FAS)における全生存期間(OS) [主要評価項目のサブグループ解析] (中間解析時点)

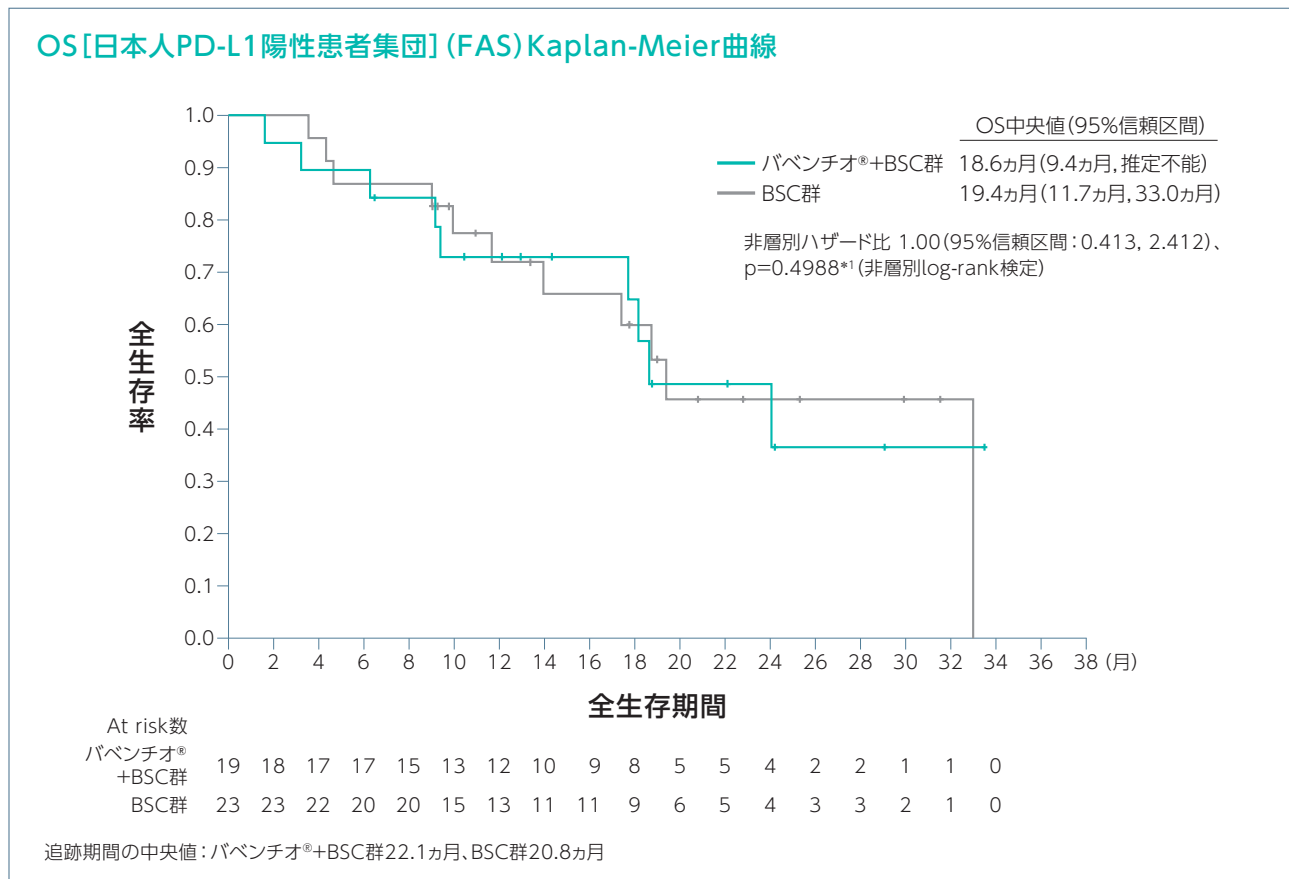
日本人全患者集団では34例(バベンチオ®+BSC群16例、BSC群18例)にOSイベントが認められました。OSの中央値はバベンチオ®+BSC群で24.7ヵ月(95%信頼区間: 18.2ヵ月, 推定不能)、BSC群で18.7ヵ月(95%信頼区間: 12.8ヵ月, 33.0ヵ月)でした。OSの追跡期間の中央値は、バベンチオ®+BSC群で24.2ヵ月、BSC群で24.1ヵ月でした。



*1: 多重性調整を実施しておらず、有意性を示す解析ではない

▶ 日本人PD-L1陽性患者集団(FAS)における全生存期間(OS) [主要評価項目のサブグループ解析] (中間解析時点)

日本人PD-L1陽性患者集団では20例(バベンチオ®+BSC群9例、BSC群11例)にOSイベントが認められました。OSの中央値はバベンチオ®+BSC群で18.6ヵ月(95%信頼区間: 9.4ヵ月, 推定不能)、BSC群で19.4ヵ月(95%信頼区間: 11.7ヵ月, 33.0ヵ月)でした。OSの追跡期間の中央値はバベンチオ®+BSC群で22.1ヵ月、BSC群で20.8ヵ月でした。



*1: 多重性調整を実施しておらず、有意性を示す解析ではない

日本人患者集団(FAS)における次治療としての抗癌剤治療

データカットオフ日時点で、日本人全患者集団において、治験薬投与終了後に少なくとも1種類の抗がん治療を受けた患者の割合は、バベンチオ®+BSC群で63.9%、BSC群で86.5%でした。

日本人全患者集団において、抗癌剤による次治療を受けた患者の割合は、バベンチオ®+BSC群で61.1%(PD-L1陽性患者集団では47.4%)、BSC群で81.1%(PD-L1陽性患者集団では82.6%)でした。このうち抗癌剤による次治療としてPD-1/PD-L1阻害薬*2の投与を受けた患者の割合はバベンチオ®+BSC群で38.9%(PD-L1陽性患者集団では31.6%)、BSC群で67.6%(PD-L1陽性患者集団では69.6%)でした。

*2: 国内で効能又は効果未承認が含まれます。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

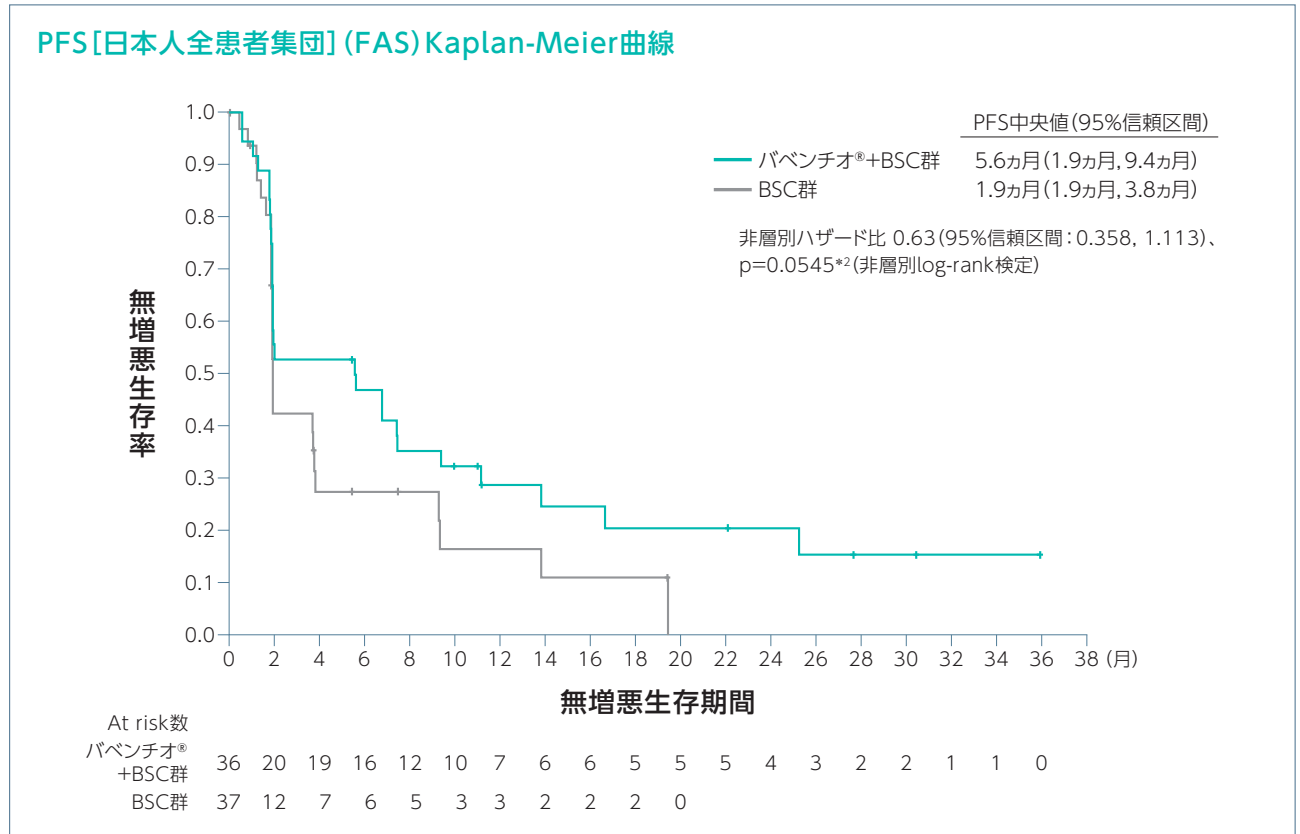
関連情報

主要文献他

▶ 日本人全患者集団(FAS)における無増悪生存期間(PFS)*1 [副次評価項目のサブグループ解析]

日本人全患者集団では、53例(バベンチオ®+BSC群28例、BSC群25例)にPFSイベントが認められました。PFSの中央値は、バベンチオ®+BSC群で5.6か月(95%信頼区間：1.9か月, 9.4か月)、BSC群で1.9か月(95%信頼区間：1.9か月, 3.8か月)でした。

PFS[日本人全患者集団](FAS)Kaplan-Meier曲線



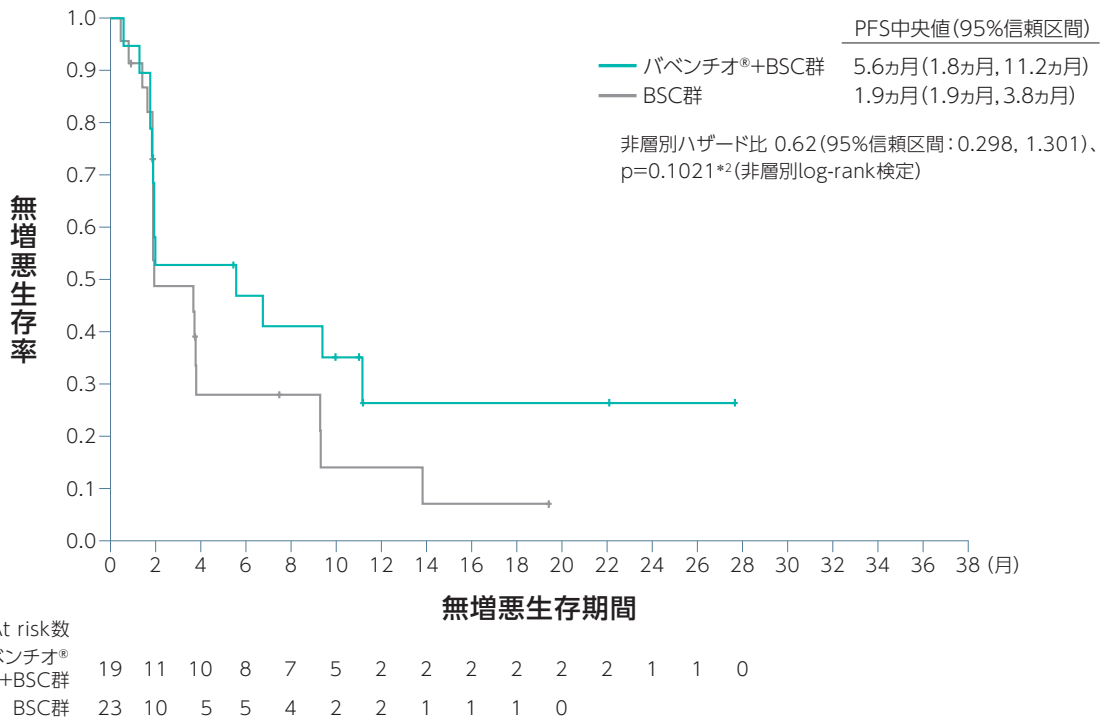
*1: RECIST v1.1に基づく盲検下での独立中央判定

*2: 多重性調整を実施しておらず、有意性を示す解析ではない

▶ 日本人PD-L1陽性患者集団(FAS)における無増悪生存期間(PFS)*1 [副次評価項目のサブグループ解析]

日本人PD-L1陽性患者集団では、31例(バベンチオ®+BSC群13例、BSC群18例)にPFSイベントが認められました。PFSの中央値は、バベンチオ®+BSC群で5.6ヵ月(95%信頼区間:1.8ヵ月, 11.2ヵ月)、BSC群で1.9ヵ月(95%信頼区間:1.9ヵ月, 3.8ヵ月)でした。

PFS [日本人PD-L1陽性患者集団] (FAS) Kaplan-Meier曲線



*1: RECIST v1.1に基づく盲検下での独立中央判定

*2: 多重性調整を実施しておらず、有意性を示す解析ではない

▶ 日本人患者集団(FAS)の客観的奏効(OR)^{*1}・病勢コントロール(DC)^{*1} [副次評価項目のサブグループ解析]

日本人全患者集団において、最良総合効果(BOR)^{*1}で確定CR又はPRを達成した患者はバベンチオ[®]+BSC群で2例(確定CR 1例及び確定PR 1例)であり、BSC群では認められませんでした。ORRは、バベンチオ[®]+BSC群で5.6%(95%信頼区間:0.7%, 18.7%)、BSC群で0%(95%信頼区間:0.0%, 9.5%)でした。

日本人PD-L1陽性患者集団において、BORで確定CR又はPRを達成した患者はバベンチオ[®]+BSC群及びBSC群のいずれにおいても認められませんでした。

	日本人全患者集団(FAS)		日本人PD-L1陽性患者集団(FAS)	
	バベンチオ [®] +BSC群 (N=36)	BSC群 (N=37)	バベンチオ [®] +BSC群 (N=19)	BSC群 (N=23)
客観的奏効 [95%信頼区間 ^{*2}]	2例(5.6%) [0.7%, 18.7%]	0 [0%, 9.5%]	0 [0%, 17.6%]	0 [0%, 14.8%]
オッズ比 ^{*3} [95%信頼区間]	評価不能(0.326, 評価不能)		評価不能	
最良総合効果				
CR	1例(2.8%)	0	0	0
PR	1例(2.8%)	0	0	0
SD	3例(8.3%)	6例(16.2%)	2例(10.5%)	6例(26.1%)
Non-CR/Non-PD ^{*4}	7例(19.4%)	4例(10.8%)	5例(26.3%)	3例(13.0%)
PD	17例(47.2%)	17例(45.9%)	9例(47.4%)	11例(47.8%)
評価不能	7例(19.4%)	10例(27.0%)	3例(15.8%)	3例(13.0%)
病勢コントロール^{*5}	12例(33.3%)	10例(27.0%)	7例(36.8%)	9例(39.1%)

*1: RECIST v1.1に基づく盲検下での独立中央判定

*2: 95%信頼区間はClopper-Pearson法で算出

*3: オッズ比はMantel-Haenszel法で推定

*4: Non-CR/Non-PD: 1つ以上の非標的病変の残存かつ/または腫瘍マーカー値が基準値上限を超える

*5: (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)の症例数

日本人全患者集団において、BORで確定CR又はPRを達成した患者2例(いずれもバベンチオ[®]+BSC群)のTTRはそれぞれ2.0ヵ月及び5.6ヵ月で、DRはそれぞれ34.0ヵ月及び8.3ヵ月でした。

▶ 日本人全患者集団の安全性(安全性解析対象集団)

- バベンチオ®+BSC投与を受けた36例中27例(75.0%)に副作用が認められました。主な副作用は、甲状腺機能低下症、発熱各6例(16.7%)、注入に伴う反応5例(13.9%)でした〔発現頻度上位3件〕。BSC群では認められませんでした。
- バベンチオ®+BSC群の重篤な副作用は5例(13.9%)に認められ、その内訳は、大腸炎、胃潰瘍、嘔吐、貧血、心筋梗塞、敗血症、血小板数減少、間質性肺炎各1例(2.8%)でした。
- バベンチオ®+BSC群の治験薬の投与中止に至った副作用は4例(11.1%)で発現し、その内訳は、貧血、心筋梗塞、胃潰瘍、敗血症、血小板数減少、間質性肺炎各1例(2.8%)でした。
- なお、データカットオフ時点で、日本人全患者集団における死亡は、バベンチオ®+BSC群で16例(44.4%)、BSC群で18例(48.6%)でした。試験期間全体において、日本人の全患者集団及びPD-L1陽性患者集団のいずれにおいても、主な死亡理由は両治療群ともにPDでした。投与終了から30日以内の治験薬の毒性による死亡は、バベンチオ®+BSC群の敗血症の1例のみでした。

	日本人全患者集団	
	バベンチオ®+BSC群 (N=36)	BSC群(N=37)
	n(%)	n(%)
副作用発現例数	27(75.0)	0
Grade 3以上の副作用発現例数	5(13.9)	0
重篤な副作用発現例数	5(13.9)	0
副作用による治験薬の投与中止例数	4(11.1)	0
副作用による死亡例数	1(2.8)	0

※安全性解析対象集団については試験デザイン項目をご参照ください。

▶ 日本人全患者集団のバベンチオ®+BSC群における免疫関連有害事象(irAE) (安全性解析対象集団)

日本人全患者集団のirAEは、バベンチオ®+BSC群で13例(36.1%)にみられ、2例以上の患者に報告されたirAEは、バベンチオ®+BSC群で甲状腺機能低下症5例(13.9%)、発疹、甲状腺機能亢進症各2例(5.6%)でした。

	バベンチオ®+BSC群(N=36)		BSC群(N=37)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
全irAE	13(36.1)	3(8.3)	2(5.4)	1(2.7)
免疫関連の発疹	7(19.4)	2(5.6)	1(2.7)	0
発疹	2(5.6)	0	0	0
薬疹	1(2.8)	1(2.8)	0	0
紅斑	1(2.8)	0	0	0
多形紅斑	1(2.8)	1(2.8)	0	0
扁平苔癬	1(2.8)	0	0	0
紫斑	1(2.8)	0	0	0
紅斑性皮疹	1(2.8)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1(2.8)	0	0	0
丘疹性皮疹	1(2.8)	0	0	0
そう痒	0	0	1(2.7)	0
免疫関連の内分泌障害：甲状腺障害	5(13.9)	0	0	0
甲状腺機能低下症	5(13.9)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	2(5.6)	0	0	0
免疫関連の肺臓炎	2(5.6)	0	0	0
間質性肺炎	1(2.8)	0	0	0
肺臓炎	1(2.8)	0	0	0
免疫関連の大腸炎	1(2.8)	1(2.8)	0	0
小腸炎	1(2.8)	1(2.8)	0	0
免疫関連の内分泌障害：副腎機能不全	1(2.8)	0	0	0
副腎機能不全	1(2.8)	0	0	0
その他の免疫関連の有害事象：その他	1(2.8)	0	0	0
尋常性白斑	1(2.8)	0	0	0
その他の免疫関連の有害事象：ぶどう膜炎	1(2.8)	0	0	0
ぶどう膜炎	1(2.8)	0	0	0
免疫関連の内分泌障害：1型糖尿病	0	0	1(2.7)	1(2.7)
糖尿病	0	0	1(2.7)	1(2.7)

※安全性解析対象集団については試験デザイン項目をご参照ください。

日本人全患者集団における副作用一覧

安全性評価対象例数	36例
副作用発現例数(発現率)	27例(75.0%)

MedDRA器官別大分類及び基本語別副作用発現状況*1

	日本人全患者集団	
	バベンチオ®+BSC群 36例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
副作用発現症例数	27 (75.0)	5 (13.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態	11 (30.6)	0
発熱	6 (16.7)	0
悪寒	3 (8.3)	0
末梢性浮腫	2 (5.6)	0
疲労	1 (2.8)	0
注射部位紅斑	1 (2.8)	0
注射部位反応	1 (2.8)	0
倦怠感	1 (2.8)	0
末梢腫脹	1 (2.8)	0
臨床検査	11 (30.6)	3 (8.3)
好中球数減少	3 (8.3)	1 (2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.6)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (5.6)	1 (2.8)
血小板数減少	2 (5.6)	1 (2.8)
白血球数減少	2 (5.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.8)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.8)	0
血中クレアチニン増加	1 (2.8)	0
細胞マーカー増加	1 (2.8)	0
心電図異常Q波	1 (2.8)	0
心電図T波逆転	1 (2.8)	0
リパーゼ増加	1 (2.8)	1 (2.8)
皮膚及び皮下組織障害	11 (30.6)	1 (2.8)
皮膚炎	2 (5.6)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (5.6)	0
皮膚乾燥	1 (2.8)	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.8)	0
紅斑	1 (2.8)	0
多形紅斑	1 (2.8)	1 (2.8)
扁平苔癬	1 (2.8)	0

MedDRA Version 22.1 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象、GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

*1：効能又は効果追加承認時評価資料に基づき集計した。

※安全性解析対象集団については試験デザイン項目をご参照ください。

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献
他

	日本人全患者集団	
	バベンチオ®+BSC群 36例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
そう痒症	1 (2.8)	0
紫斑	1 (2.8)	0
発疹	1 (2.8)	0
紅斑性皮疹	1 (2.8)	0
尋常性白斑	1 (2.8)	0
胃腸障害	9 (25.0)	2 (5.6)
口内炎	4 (11.1)	0
下痢	3 (8.3)	0
嘔吐	2 (5.6)	0
大腸炎	1 (2.8)	0
便秘	1 (2.8)	0
胃潰瘍	1 (2.8)	1 (2.8)
悪心	1 (2.8)	0
膵酵素異常	1 (2.8)	1 (2.8)
内分泌障害	7 (19.4)	0
甲状腺機能低下症	6 (16.7)	0
甲状腺機能亢進症	4 (11.1)	0
副腎機能不全	1 (2.8)	0
傷害, 中毒及び処置合併症	6 (16.7)	0
注入に伴う反応	5 (13.9)	0
皮膚擦過傷	1 (2.8)	0
血液及びリンパ系障害	3 (8.3)	2 (5.6)
貧血	3 (8.3)	2 (5.6)
代謝及び栄養障害	3 (8.3)	1 (2.8)
高カルシウム血症	1 (2.8)	0
高尿酸血症	1 (2.8)	0
低アルブミン血症	1 (2.8)	0
低リン酸血症	1 (2.8)	1 (2.8)
心臓障害	2 (5.6)	0
心筋梗塞	1 (2.8)	0
動悸	1 (2.8)	0
神経系障害	2 (5.6)	0
味覚不全	1 (2.8)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.8)	0
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	2 (5.6)	0
間質性肺疾患	1 (2.8)	0
肺臓炎	1 (2.8)	0

	日本人全患者集団	
	バベンチオ®+BSC群 36例	
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
血管障害	2 (5.6)	0
深部静脈血栓症	1 (2.8)	0
高血圧	1 (2.8)	0
肝胆道系障害	1 (2.8)	0
肝機能異常	1 (2.8)	0
感染症及び寄生虫症	1 (2.8)	1 (2.8)
敗血症	1 (2.8)	1 (2.8)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (2.8)	0
筋肉痛	1 (2.8)	0
腎及び尿路障害	1 (2.8)	0
急性腎障害	1 (2.8)	0

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献他

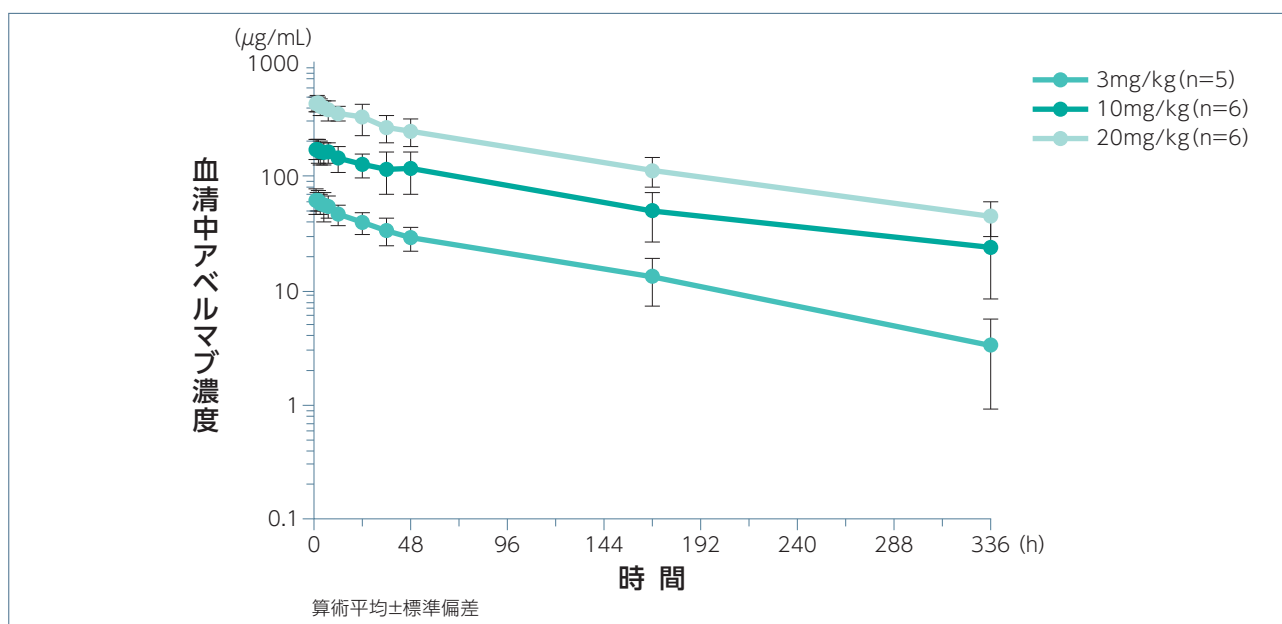
薬物動態

血中濃度

(1) 単回投与³⁰⁾

日本人の進行固形癌患者17例を対象に、バベンチオ®3mg/kg、10mg/kg、又は20mg/kgのいずれかを1時間静脈内投与したときの血清中濃度推移は以下のとおりでした。C_{max}又はAUCは投与量にほぼ比例して増加しました。

▶ バベンチオ®単回投与時の血清中濃度推移(日本人)



▶ バベンチオ®単回投与時の薬物動態パラメータ(日本人)

投与量	3mg/kg(n=5)	10mg/kg(n=6)	20mg/kg(n=6)
C _{max} (μg/mL)	64.0(22.2)	179(19.6)	459(13.6)
AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	6,060(32.0)*	21,510(45.4)*	53,700(24.3)
t _{1/2} (h)	94.0(31.7)	122(33.1)	112(11.6)
t _{max} (h)	1.68(0.97~2.07)	1.53(1.00~3.08)	1.683(1.00~4.92)
CL(mL/h/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

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
- 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

6. 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10mg/kg(体重)を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。

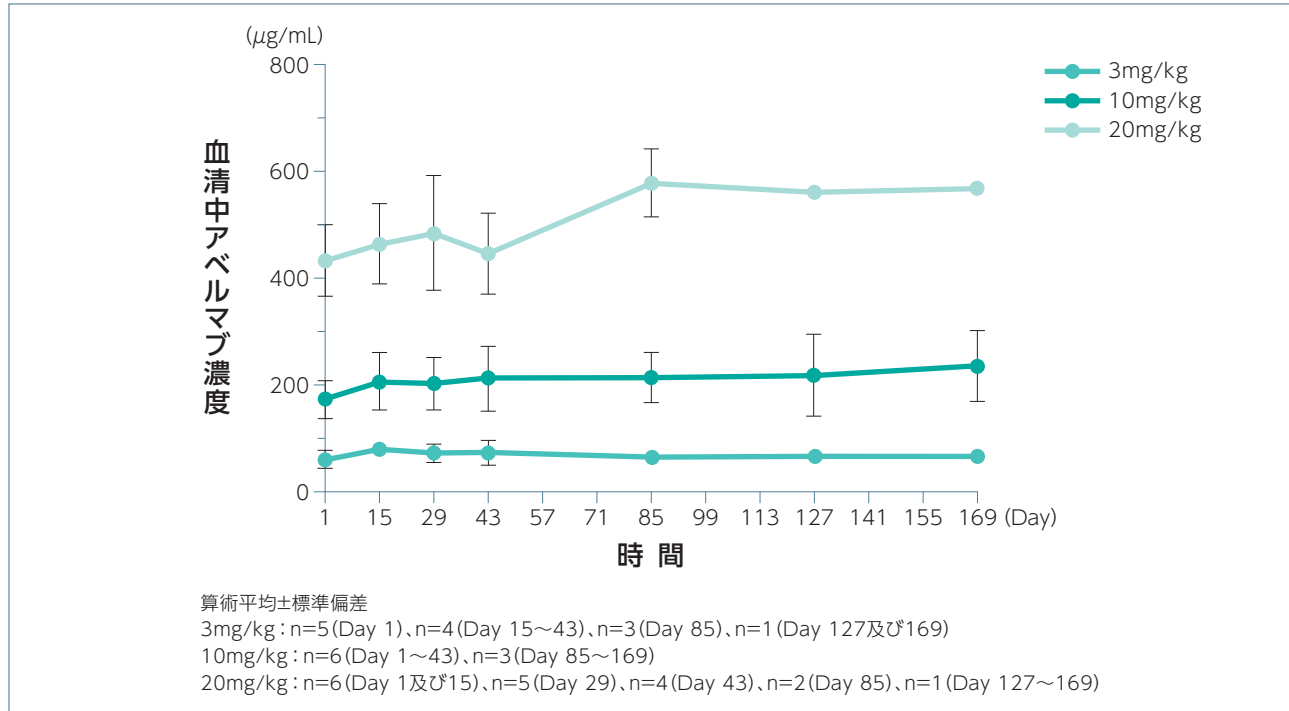
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

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10mg/kg(体重)を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。

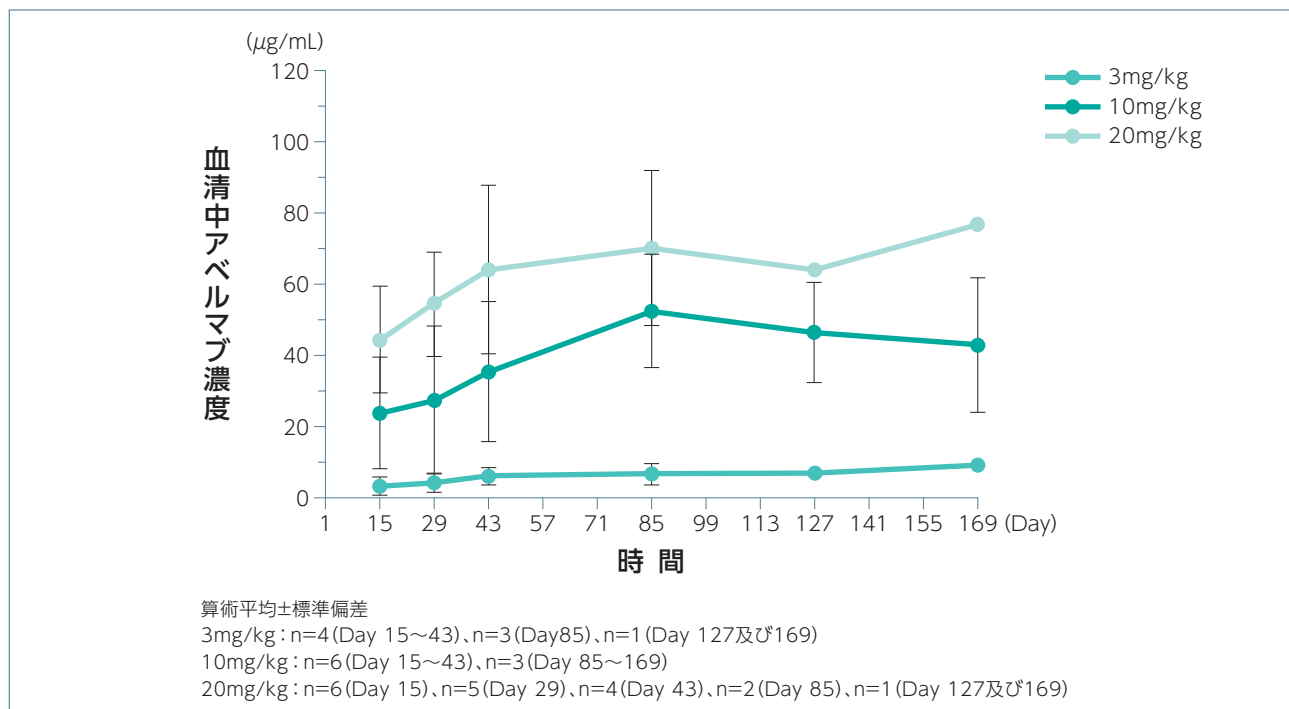
(2) 反復投与³⁰⁾

日本人の進行固形癌患者17例を対象に、バベンチオ®3mg/kg、10mg/kg、又は20mg/kgのいずれかを、2週間に1回、反復静脈内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は以下のとおりでした。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した。

▶ バベンチオ®反復投与時(2週間に1回)における投与終了時の血清中濃度推移(日本人)



▶ バベンチオ®反復投与時(2週間に1回)におけるトラフ濃度推移(日本人)



開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献他

分布³¹⁾

(1) 組織内分布 (*in vitro*)

アベルマブはPD-L1発現が既知のヒト組織[各種上皮細胞タイプ、内皮、単核細胞(樹状細胞、リンパ球、単球、及びマクロファージを含む)、膵島、胎盤トロホブラスト及び脱落膜細胞、平滑筋細胞、神経細胞、ならびに間葉系幹細胞]と結合することが示唆されています。

(2) 乳汁への移行性

IgGクラスの抗体は母乳中に分泌されることが知られていることから³⁰⁾、アベルマブも同様に乳汁中へ移行することが予測されています。

代謝³²⁾

アベルマブはタンパク質分解異化作用によって分解されます。CYP酵素による代謝の影響は受けないと考えられます。

排泄³³⁾

アベルマブは、内因性免疫グロブリンと同様、小ペプチドとアミノ酸に分解されることから、排泄に関する試験は実施していません。

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
- 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

6. 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10mg/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10mg/kg(体重)を2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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IgG₁は胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加するおそれがある。[9.4参照]

9.6 授乳婦

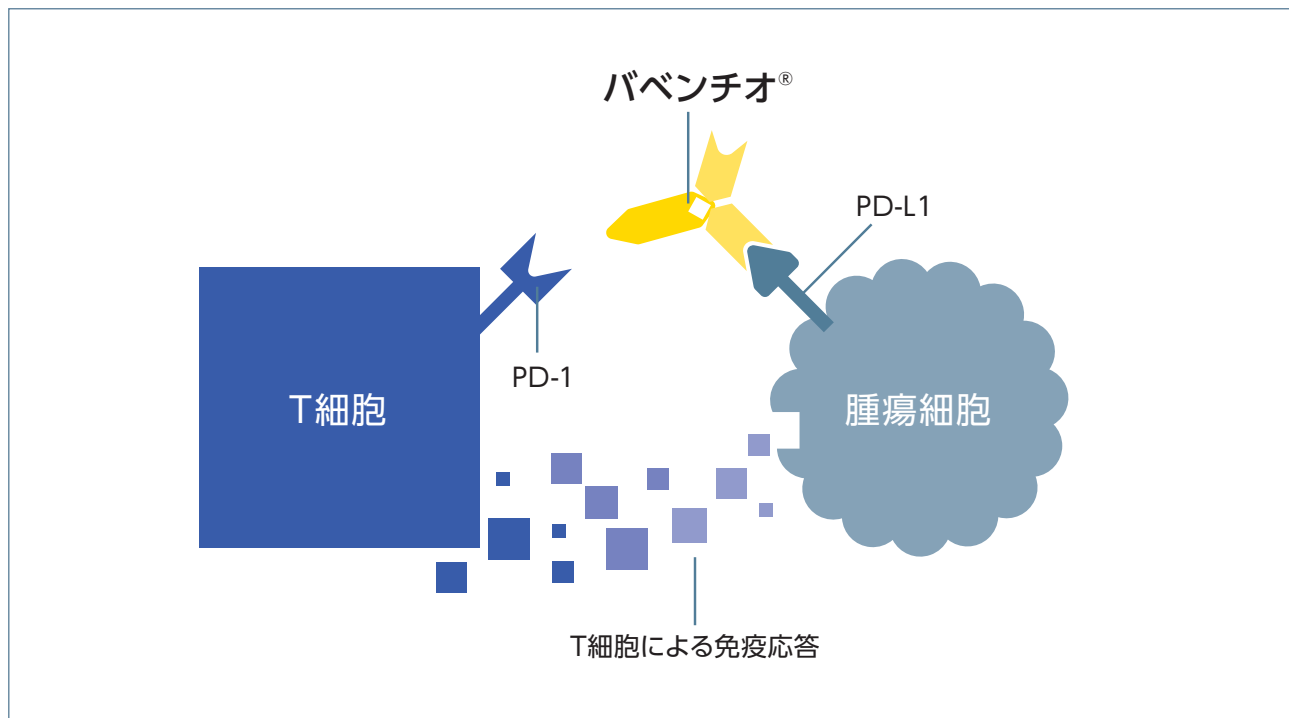
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgG₁はヒト乳汁中に排出されることが知られている。

薬効薬理

作用機序¹⁾

- バベンチオ®はヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体です。
- 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ます。

バベンチオ®は、腫瘍細胞上のPD-L1とT細胞上のPD-1の結合を阻害することで、活性型T細胞における抑制的調節を遮断します。その結果、腫瘍抗原特異的に働くT細胞の活性化が持続することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられています。バベンチオ®は主に、抗腫瘍CD8⁺細胞傷害性T細胞による免疫応答を増強します。



開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献
他

非臨床試験

(1) ヒトPD-L1発現細胞への結合性 (*in vitro*)³⁴⁾

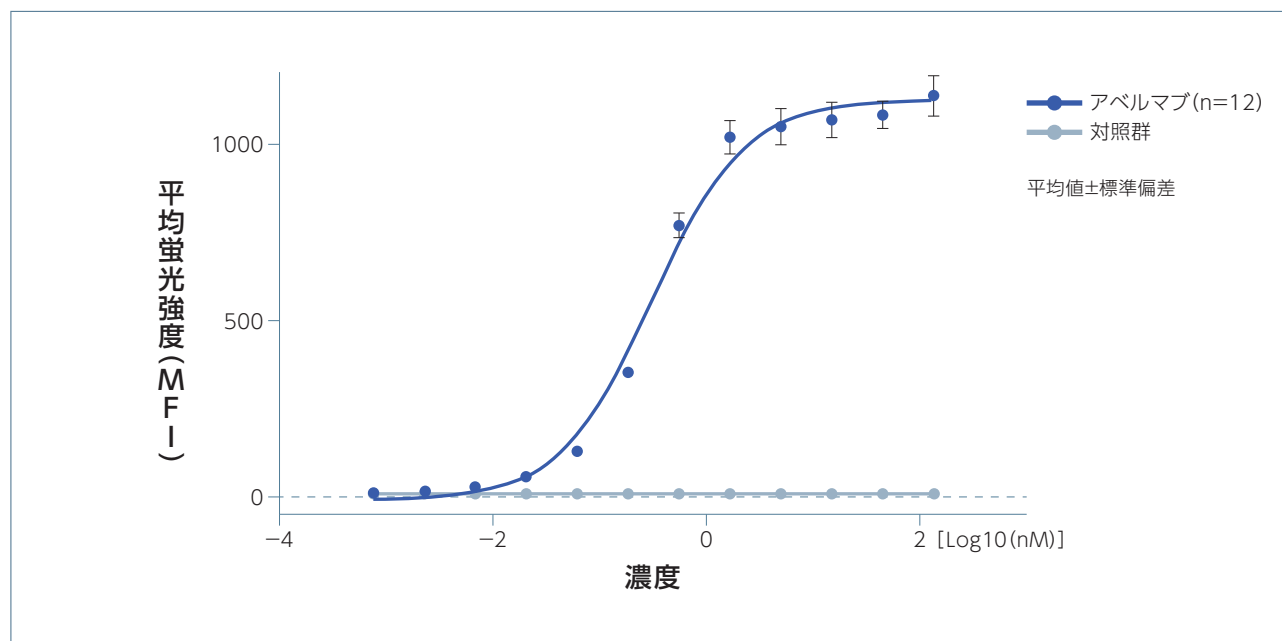
PD-L1を細胞表面上に発現させたヒト腫瘍細胞7種*¹及びヒト末梢血単核球(PBMC)に対するアベルマブの結合性を、FACS(蛍光活性化細胞選別装置)により検出した結果、ヒト腫瘍細胞7種に対してアベルマブは最終濃度5 μ g/mLで陽性反応を示しました。アベルマブはヒト末梢血単核球(PBMC)のPD-L1に対しても陽性反応を示しました。

PD-L1発現細胞	アベルマブ結合性
ヒト腫瘍細胞* ¹	陽性
ヒト末梢血単核球(PBMC)	陽性

*1: ヒト腫瘍細胞は、A431ヒト上皮様細胞癌細胞、A549ヒト肺癌細胞、BxPC3ヒト膵癌細胞、HCT116ヒト大腸癌細胞、M24ヒト悪性黒色腫細胞、PC3mm2ヒト前立腺癌細胞、U-87MGヒト膠芽腫細胞を用いた。

また、PD-L1を発現させたHEK293細胞とともにアベルマブ(0.006~200 μ g/mL)を4時間培養し、アベルマブとヒトPD-L1の結合性をFACSにより検出した結果、アベルマブのヒトPD-L1に対するEC₅₀値は0.3 \pm 0.02nM(0.04 \pm 0.003 μ g/mL)を示しました。

▶ ヒトPD-L1発現HEK293細胞への濃度依存的結合



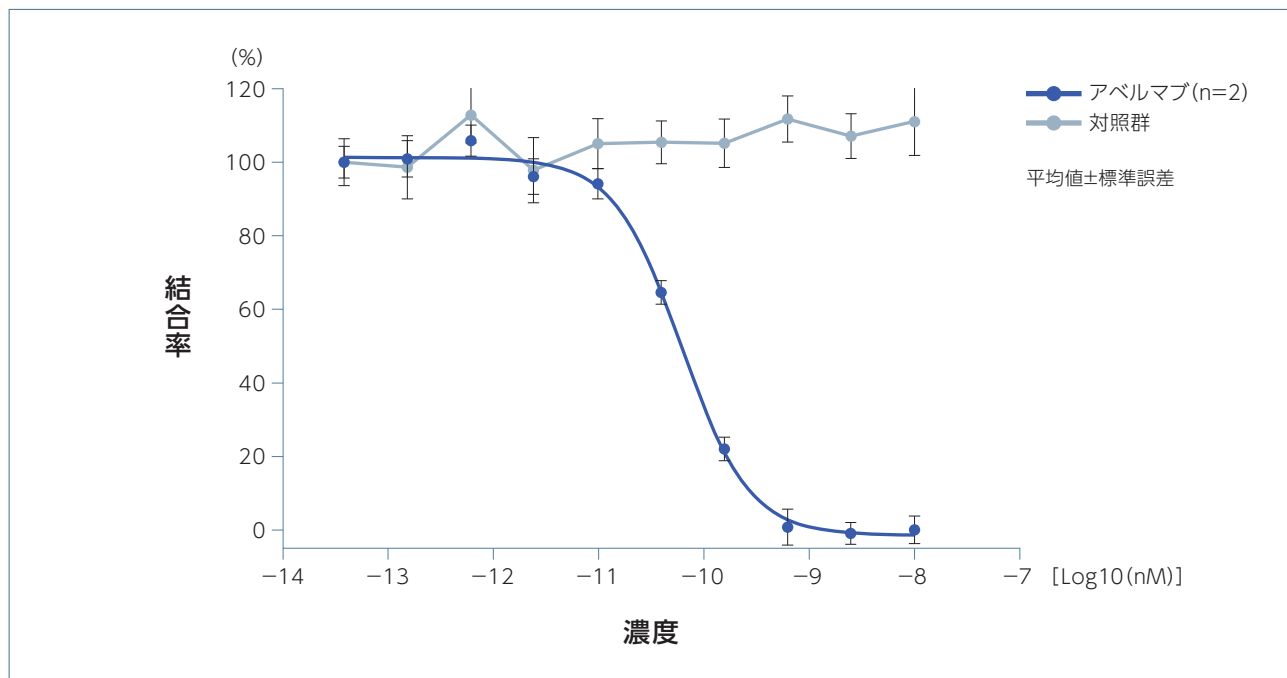
(2) PD-L1/PD-1 相互作用の阻害(*in vitro*)³⁵⁾

PD-L1とPD-1との結合に対するアベルマブの阻害能を、競合的結合アッセイにより、アベルマブ(0.000006~1.496 μ g/mL)を用いて測定した結果、アベルマブはPD-L1とPD-1の相互作用を阻害し、そのIC₅₀値は以下のとおりでした。

▶ PD-L1/PD-1の結合に対する阻害

サンプル(n=2)	IC ₅₀ 値[nM]
1	0.06108
2	0.08018

▶ PD-L1/PD-1相互作用に対するアベルマブの用量依存的阻害



[参考情報] PD-L1/B7.1の結合に対する阻害(*in vitro*)

PD-L1とB7.1との結合に対するアベルマブの阻害能を、競合的アッセイによりアベルマブ(0.000006~1.496 μ g/mL)を用いて測定した結果、アベルマブはPD-L1とB7.1の相互作用も同様に阻害し、そのIC₅₀値は以下のとおりでした。

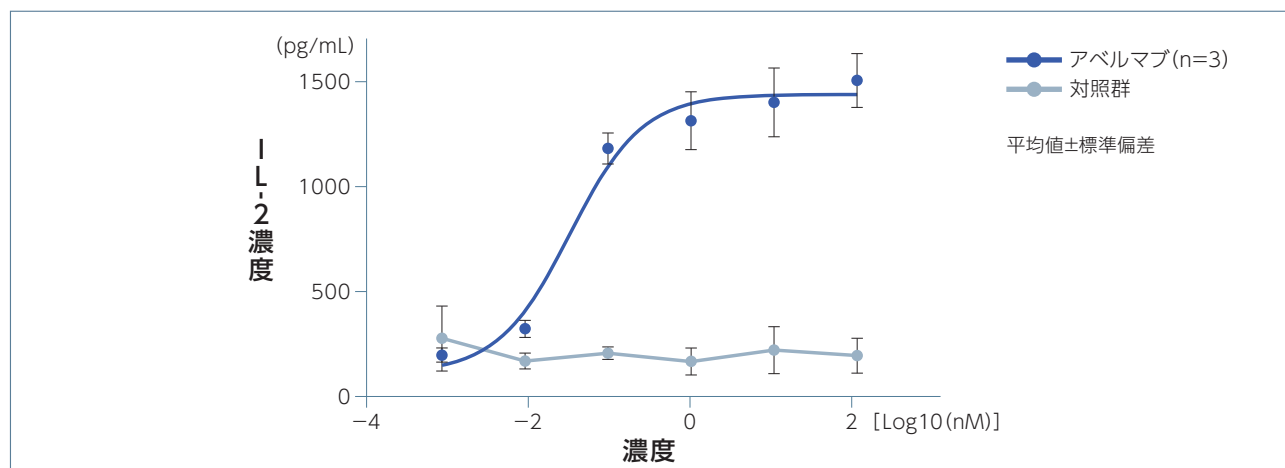
▶ PD-L1/B7.1の結合に対する阻害

サンプル(n=2)	IC ₅₀ 値[nM]
1	0.1917
2	0.1979

(3) アベルマブのT細胞機能増強能(*in vitro*)³⁶⁾

アベルマブのT細胞機能増強能を検討するために、アベルマブ(0.000015~14.96 $\mu\text{g}/\text{mL}$)の存在下でヒト末梢血単核球(PBMC)をブドウ球菌腸管毒素A(SEA)と共に96時間培養し、培養液上清中のインターロイキン(IL)-2を指標として酵素免疫吸着測定法(ELISA法)で測定した結果、アベルマブはIL-2産生を増加させ、そのEC₅₀値は0.08 \pm 0.03nM(0.012 \pm 0.005 $\mu\text{g}/\text{mL}$)を示しました。

▶ SEA刺激ヒト末梢血単核球(PBMC)におけるアベルマブのIL-2産生の増加

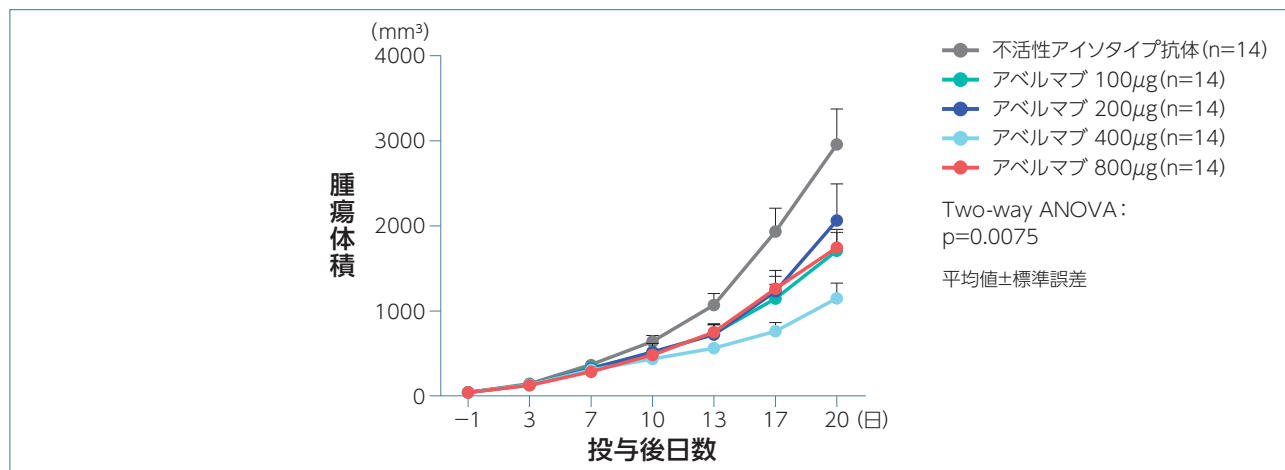


(4) MC38結腸癌モデルに対する抗腫瘍効果(マウス)³⁷⁾

アベルマブの抗腫瘍作用を検討するために、PD-L1の発現レベルが高いMC38腫瘍モデルマウスにMC38結腸癌細胞を皮下移植し、アベルマブ(100、200、400、又は800 μg)を0、3及び6日*1に静脈内投与した結果、すべてのアベルマブ投与群において、対照群(不活性アイソタイプ抗体投与)に対する有意な腫瘍増殖抑制が認められ(p<0.050、Two-way ANOVA)、アベルマブ100、200、400 μg 投与群間で比較した結果では、アベルマブの抗腫瘍効果は、400 μg で最大の腫瘍増殖抑制効果を示しました。なお、800 μg 投与群での抗腫瘍効果は400 μg 投与群と同程度でした。400 μg を超える用量では抗腫瘍効果の増強が認められなかったことから、標的分子の飽和又は強い免疫応答(ADA産生)によるアベルマブ曝露量の低下により、抗腫瘍効果が頭打ちを示したことが考えられました。

*1: 完全ヒトIgG₁抗体であるアベルマブはマウスにとって異種抗体であることから、アナフィラキシーを誘発する可能性がある抗薬物抗体(ADA)が産生されるため、抗腫瘍効果を評価するためのアベルマブの投与期間が制限された。そのためADA産生が起こる前に最大のアベルマブ曝露量を得るために、効力を裏付ける*in vivo*試験では、アベルマブを3日ごとに最大3回まで投与した。

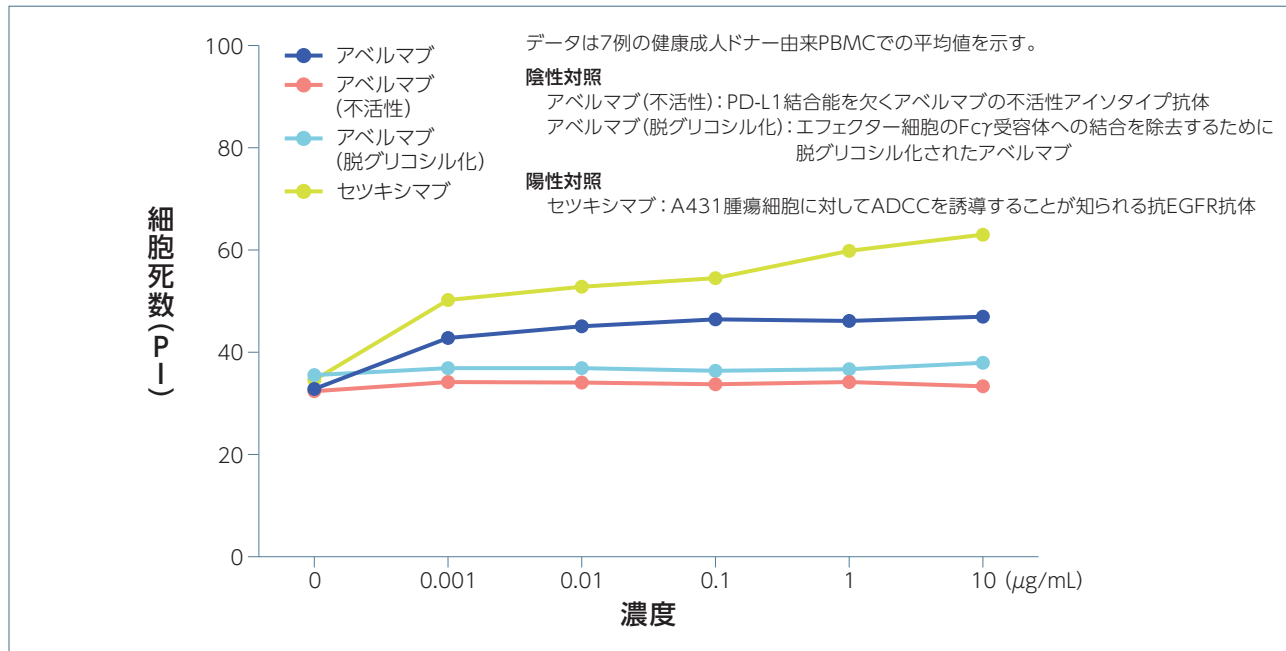
▶ MC38腫瘍増殖抑制作用



[参考情報] ヒト自己免疫細胞に対するADCC活性(*in vitro*)³⁸⁾

アベルマブの癌細胞及び免疫細胞に対するADCC誘導能を比較するために、免疫細胞上のPD-L1が発現されたヒト末梢血単核球(PBMC)及びA431腫瘍細胞を、アベルマブ又は対照抗体の連続希釈液(0~10 μ g/mL)で処理後、共培養し、ヨウ化プロピジウム(PI)の細胞内取り込みを細胞死の指標として、FACSにより測定しました。

▶ A431腫瘍細胞の細胞死



安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験(カニクイザル)³⁹⁾

アベルマブの安全性薬理的評価は、ICH S6(R1)ガイドライン*1に従い、カニクイザルの4週間及び13週間反復投与毒性試験の一部として実施しました。

その結果、140mg/kgの用量で週1回投与されたアベルマブは、心血管系、呼吸器系、中枢神経系パラメータ及び直腸温検査のいずれに対しても影響を与えませんでした。

動物種 (性別・動物数)	投与方法	投与量/投与期間	測定日	試験結果
カニクイザル (雌雄各2/群)	静脈内投与	140mg/kg (週1回、4週間、計5回)	8日(2回目の投与日) 29日(5回目の投与日)	心拍数、ECG、動脈圧、呼吸数、中枢神経系パラメータ及び直腸温に影響なし
カニクイザル (雌雄各5/群)	静脈内投与	140mg/kg (週1回、13週間、計13回)	8日(2回目の投与日) 29日(5回目の投与日) 85日(13回目の投与日)	心拍数、ECG、動脈圧、呼吸数、中枢神経系パラメータ及び直腸温に影響なし

毒性試験(カニクイザル)⁴⁰⁾

(1) 単回投与毒性試験*

動物種(性別・動物数)	投与方法	投与量	概略の致死量
カニクイザル (雌雄各2/群) (雌雄各3/群、対照群及び 140mg/kg投与群は雌雄各5/群)	静脈内投与	0(対照群)、20、60及び140mg/kg	>140mg/kg

*アベルマブでの独立した単回投与毒性試験は実施していないが、急性毒性については、カニクイザルでの4週間及び13週間反復投与毒性試験での初回投与後に評価した。

(2) 反復投与毒性試験

動物種(性別・動物数)	投与方法	投与量/投与期間	無毒性量
カニクイザル (雌雄各2/群)	静脈内投与	0(対照群)、20、60及び140mg/kg (週1回、4週間)	140mg/kg
カニクイザル (雌雄各3/群、対照群及び 140mg/kg投与群は雌雄各5/群)	静脈内投与	0(対照群)、20、60及び140mg/kg (週1回、13週間)	140mg/kg

● 4週間反復投与毒性試験

試験中に死亡例は発生しませんでした。アベルマブは、心血管系、呼吸器系、中枢神経系パラメータ及び一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、体温に影響を及ぼしませんでした。

アベルマブ140mg/kg投与群で試験終了時点で総リンパ球数の減少が認められましたが、血液凝固系への影響、血液生化学的検査及び尿検査値への影響は認められませんでした。臓器重量の変化及び投与部位局所を除く全身性の形態学的変化はみられませんでした。

● 13週間反復静脈内投与毒性試験及び8週間回復性試験

試験中に死亡例は発生しませんでした。アベルマブは、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査及び臨床検査値に影響を及ぼしませんでした。140mg/kg投与群の雌で副腎の絶対重量の減少(約25%)が認められました。しかし、この変化は、副腎の病理組織学的変化(皮質及び髄質)を伴わず、形態学的には対照群の動物と同様でした。したがって、この変化はアベルマブ投与によるものとは考えにくく、毒性学的意義のない変化と考えられ、回復期間終了時には、臓器重量に変化は認められませんでした。投与部位の皮下に用量依存性のない限局性の赤色化が、肉眼的に認められました(20mg/kg投与群の雌雄各1例、60mg/kg投与群の雌雄各1例、140mg/kg投与群の雄2例)。この変化は、一部の動物で病理組織学的にごく軽度の皮下出血を伴っていましたが、後肢の末梢血管への週1回のアベルマブ投与により誘発された外傷性変化と考えられました。その他に、特記すべき肉眼所見は、投与期間終了時及び回復期間終了時のいずれの時点でも認められませんでした。病理組織学的検査では、投与期間終了時に、投与部位の皮下にごく軽度から中等度の線維増殖が、20mg/kg投与群の雌2例、60mg/kg投与群の雄全例及び雌1例、ならびに140mg/kg投与群の雄全例及び雌1例に認められました。すべての肉眼所見及び病理組織学的所見は、8週間の休薬後に回復性が認められました。

(3) 遺伝毒性試験⁴⁰⁾

ICH S6(R1)ガイドライン^{*1)}に従い、アベルマブの遺伝毒性試験は実施していません。

(4) がん原性試験⁴⁰⁾

ICH S6(R1)ガイドライン^{*1)}、ICH S1Aガイドライン^{*2)}、ICH S9ガイドライン^{*3)}に従い、アベルマブのがん原性試験は実施していません。

*1: バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価

*2: 医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス

*3: 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁰⁾

アベルマブの生殖発生毒性試験は実施していません。しかしながら、アベルマブ投与による生殖発生毒性のリスクは、本剤の対象とする適応症及び患者集団を考慮し、本剤を用いたカニクイザルの反復投与毒性試験の結果及び公表文献から適切に評価しました。PD-1/PD-L1の相互作用の阻害が妊娠中の流産や出生児の死亡のリスクを著しく増加させることが報告されていることから、アベルマブ投与が胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性は否定できません。

ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いた組織交差反応性試験のデータからは、アベルマブが雌雄生殖組織に結合することが確認されています。

また、アベルマブの乳汁中への分泌についての試験は実施していませんが、IgG抗体の乳汁中への分泌が知られていることから³⁰⁾、アベルマブも乳汁中に分泌されうると考えられます。

(6) 局所刺激性試験⁴⁰⁾

ICH S6(R1)*1、M3(R2)*2ガイドラインに従い、アベルマブの局所刺激性の評価は、カニクイザルを対象とした、反復投与毒性試験の中で行い、独立した局所刺激性試験は実施していません。アベルマブ投与群で観察された所見に用量依存性はみられませんでした。これらの所見は反復静脈内投与又は点滴静脈内投与により認められる典型的な所見と一致していることから、アベルマブの局所忍容性は良好で、重篤な局所傷害を引き起こさないものと考えられました。さらに、13週間反復投与毒性試験で認められた投与部位の所見は、8週間の回復期間中に回復性が認められました。

*1：バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価

*2：医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス

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：C₆₃₇₄H₉₈₉₈N₁₆₉₄O₂₀₁₀S₄₄

重鎖 C₂₁₉₄H₃₄₁₀N₅₇₈O₆₇₀S₁₆

軽鎖 C₉₉₃H₁₅₄₃N₂₆₉O₃₃₅S₆

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

製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態 ^{*1}	結果
長期保存試験	5℃	24ヵ月 ^{*2}	無色ガラスバイアル	変化なし
加速試験	25℃/60%RH	6ヵ月	無色ガラスバイアル	電荷バリエーション及び純度試験で変動を認めた。
苛酷試験	40℃/75%RH	3ヵ月	無色ガラスバイアル	電荷バリエーション及び純度試験で変動を認めた。
光安定性試験	25±2℃、総照度120万lux・h以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上		無色ガラスバイアル (二次包装なし)	電荷バリエーション及び純度試験で変動を認めた。
			無色ガラスバイアル (二次包装あり)	光の影響を受けなかった。

試験項目：性状(外観)、pH、確認試験、純度試験、生物活性、定量(タンパク質濃度)等

*1：ゴム栓及びプラスチックキャップ付きアルミニウムシーリングで密栓

*2：継続中

取扱い上の注意

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注
 注)注意-医師等の処方箋により使用すること

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存

有効期間：36ヵ月

包装

バベンチオ[®]点滴静注200mg 10mL：1バイアル (ガラスバイアル)

関連情報

承認番号：バベンチオ[®]点滴静注200mg 10mL：22900AMX00990000

承認年月：〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉2017年9月
 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉2019年12月
 〈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〉2021年2月

薬価基準収載年月：2017年11月

販売開始年月：2017年11月

国際誕生年月：2017年3月

再審査期間満了年月：〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉2027年9月(10年)
 〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉2025年10月(5年10ヵ月)
 〈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〉2025年10月(残余期間)

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。

〈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〉
 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。

投薬期間制限医薬品に関する情報：該当しない

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献他

主要文献

- 1) 社内資料：薬効薬理 作用機序（2017年9月承認、CTD2.6.2.2）
- 2) Kataoka K. et al.: Nature. 534: 402-406, 2016
- 3) Jaeger, T. et al. : J Skin Cancer 2012 May 7. doi: 10.1155/2012/983421[Epub]
- 4) Albores-Saavedra, J. et al. : J Cutan Pathol 37(1): 20, 2010
- 5) Reichgelt, B.A. et al. : Eur J Cancer 47(4): 579, 2011
- 6) Hussain, S.K. et al. : J Invest Dermatol 130(5): 1323, 2010
- 7) 小野 友道ほか：Merkel細胞・Merkel細胞癌—この謎多き細胞たち 金原出版：115, 2005
- 8) Cassler, N.M. et al. : Curr Treat Options Oncol 17(7): 36, 2016
- 9) Gupta, K. et al. : Cancer Treat Rev 34(3): 193, 2008
- 10) Znaor, A. et al. : Eur Urol 67(3): 519, 2015
- 11) Bray, F. et al. : CA Cancer J Clin 68(6): 394, 2018
- 12) Rossi, S.H. et al. : World J Urol 36(9): 1341, 2018
- 13) 国立がん研究センター がん情報サービス
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/（2021年1月現在）
- 14) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Kidney Cancer. version 2. 2019.
- 15) Malats N and Real FX. Hematol Oncol Clin North Am 29(2): 177, 2015.
- 16) 日本泌尿器科学会編：膀胱癌診療ガイドライン2019年版. 医学図書出版, 2019
- 17) Von der Maase H, et al. Clin Oncol. 23(21): 4602, 2005.
- 18) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(EMR100070-003試験)（2017年9月承認、CTD2.7.6.2）承認時評価資料
- 19) Kaufman, H.L. et al. : Lancet Oncol 17(10): 1374, 2016
- 20) Kaufman, H.L. et al. : J Immunother Cancer 6(1): 7, 2018
- 21) D'Angelo, SP. et al. : JAMA Oncol 4(9): e180077, 2018
- 22) 社内資料：国際共同第Ⅰb相試験(B9991002試験)（2019年12月承認、CTD2.7.6.2）承認時評価資料
- 23) Choueiri, T.K. et al. : Lancet Oncol 19(4): 451, 2018
- 24) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(B9991003試験)（2019年12月承認、CTD 2.7.6.1）承認時評価資料
- 25) Motzer, R.J. et al. : N Engl J Med 380(12): 1103, 2019
- 26) Choueiri, T.K. et al. : Ann Oncol 31(8): 1030, 2020
- 27) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 令和元年10月15日バベンチオ点滴静注200mg_メルクバイオファーマ株式会社_審査報告書
- 28) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(B9991001試験)（2021年2月承認）承認時評価資料
- 29) Powles, T. et al. : N Engl J Med 383(13): 1218, 2020
- 30) 社内資料：薬物動態 日本人単回及び反復投与試験（2017年9月承認、CTD2.7.2.2）
- 31) 社内資料：薬物動態 分布（2017年9月承認、CTD2.7.2.3.2.2.2）
- 32) 社内資料：薬物動態 代謝（2017年9月承認、CTD2.7.2.3.2.2.3）
- 33) 社内資料：薬物動態 排泄（2017年9月承認、CTD2.6.4.6）
- 34) 社内資料：非臨床試験 PD-L1発現細胞への結合(*in vitro*)（2017年9月承認、CTD2.6.2.2.1.3）
- 35) 社内資料：非臨床試験 PD-L1/PD-1及びB7.1/PD-L1相互作用の阻害(*in vitro*)（2017年9月承認、CTD2.6.2.2.1.4）
- 36) 社内資料：非臨床試験 ヒトPBMC スーパー抗原刺激試験(*in vitro*)（2017年9月承認、CTD2.6.2.2.1.6）
- 37) 社内資料：非臨床試験 MC38結腸癌モデルに対する抗腫瘍効果(*in vivo*)（2017年9月承認、CTD2.6.2.2.2.2）
- 38) 社内資料：非臨床試験 ヒト自己免疫細胞に対するADCC活性(*in vitro*)（2017年9月承認、CTD2.6.2.3.1）
- 39) 社内資料：安全性薬理試験（2017年9月承認、CTD2.6.2.4）
- 40) 社内資料：毒性試験（2017年9月承認、CTD2.6.6）

製造販売業者の名称及び住所

製造販売元：メルクバイオフーマ株式会社
東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー

文献請求先及び問い合わせ先：主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

メルクバイオフーマ株式会社 メディカル・インフォメーション
住所：〒153-8926 東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー
TEL：0120-870-088

販売情報提供活動に関するご意見：0120-407-947

開発の経緯

特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意

包装

関連情報

主要文献
他

製造販売元
メルクバイオフーマ株式会社
東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー

JP-AVE-00542
2023年7月作成