

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存  
使用期限：外箱に表示

承認番号	22900AMX00990000
薬価収載	2017年11月
販売開始	2017年11月
国際誕生	2017年3月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>※</sup>

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体

# バベンチオ<sup>®</sup>点滴静注200mg

BAVENCIO<sup>®</sup>

アベルマブ（遺伝子組換え）製剤

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

## 【警告】

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

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

成 分		1バイアル (10mL) 中の分量
有効成分	アベルマブ（遺伝子組換え）	200 mg
添加物	D-マンニトール	510 mg
	ポリソルベート20	5 mg
	氷酢酸	6 mg
	水酸化ナトリウム	3 mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	無色～微黄色澄明の液	
pH	5.0～5.6	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

## 【効能又は効果】

根治切除不能なメルケル細胞癌

## 【用法及び用量】

通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1回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。

### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 本剤の投与時に発現することがあるinfusion reactionを軽減させるため、本剤投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与を行うこと。
- (3) 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）

### 副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍、又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	AST若しくはALTが基準値上限の5倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合	本剤の投与を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	Grade 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
内分泌障害 (1型糖尿病を除く)	症候性の内分泌障害	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	副腎クリーゼの疑い	休薬又は投与中止する。
心筋炎	新たに発現した心徴候、臨床検査値又は心電図による心筋炎の疑い	休薬又は投与中止する。

副作用	程度*	処置
infusion reaction	Grade 1の場合	投与速度を半分に減速する。
	Grade 2の場合	投与を中断する。患者の状態が安定した場合（Grade 1以下）には、中断時の半分の投与速度で投与を再開する。
	Grade 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用（1型糖尿病を含む）	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時にGrade 2の同じ副作用が出現した場合は本剤の投与を中止する。
	Grade 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。

\*：GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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〕
- 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）〕

#### 2. 重要な基本的注意

- 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「副作用」の項参照）
- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「副作用」の項参照）
- 肝不全、AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」の項参照）
- 甲状腺機能障害、副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じてACTH、血中コルチゾール等の臨床検査、画像検査の実施も考慮すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」の項参照）
- 急性腎障害、尿細管間質性腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「副作用」の項参照）

- アナフィラキシー反応、発熱、悪寒、呼吸困難等を含むinfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にinfusion reactionがあらわれることもあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、infusion reactionが認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」の項参照）

### 3. 副作用

#### <根治切除不能なメルケル細胞癌>

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

#### （1）重大な副作用

- 間質性肺疾患**：間質性肺疾患（0.9%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）
- 肝不全、肝機能障害、肝炎**：肝不全（頻度不明）、AST（GOT）、ALT（GPT）、 $\gamma$ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（8.5%）、肝炎（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）
- 大腸炎、重度の下痢**：大腸炎（頻度不明）、重度の下痢（頻度不明）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 甲状腺機能障害**：甲状腺機能低下症（3.4%）、甲状腺機能亢進症（1.7%）、甲状腺炎（頻度不明）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）
- 副腎機能障害**：副腎機能不全（頻度不明）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）
- 1型糖尿病**：1型糖尿病（0.9%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるため、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止してインスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

- 7) **心筋炎**：心筋炎（頻度不明）があらわれることがあるので、胸痛、CK（CPK）上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- 8) **神経障害**：末梢性ニューロパチー（0.9%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 9) **腎障害**：急性腎障害（頻度不明）、尿細管間質性腎炎（0.9%）等の腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）
- 10) **筋炎、横紋筋融解症**：筋炎（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 11) **infusion reaction**：アナフィラキシー反応、発熱、悪寒、呼吸困難等を含む **infusion reaction**（20.5%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照）

## (2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

頻度 種類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		リンパ球減少、血小板減少	貧血、好酸球増加	
心臓障害		動悸		
眼障害			眼刺激、眼痛、眼そう痒症、流涙増加、霧視	
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内乾燥	腹痛、上腹部痛、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、腸炎、イレウス、過敏性腸症候群、口内炎	下腹部痛
全身障害	疲労、無力症	悪寒、発熱、インフルエンザ様疾患	末梢性浮腫、歩行障害	末梢腫脹
肝胆道系障害		血中A1-P増加	胆管炎	

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

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

## 4. 高齢者への投与

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

## 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊法を用いるように指導すること。[本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒトIgG<sub>1</sub>は胎盤を通過することが知られており、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。本剤を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率又は死産率が増加する可能性がある。]

(2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。[本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgG<sub>1</sub>はヒト乳汁中に排出されることが知られている。]

## 6. 小児等への投与

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

## 7. 適用上の注意

### (1) 調製時

- 1) 目視による確認を行い、外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。
- 2) 希釈液として日局生理食塩液を使用すること。
- 3) 本剤の必要量を注射筒で抜き取り、通常250mLの日局生理食塩液に添加して希釈すること。
- 4) 泡立たないように、静かに転倒混和し、激しく搅拌しないこと。
- 5) 本剤は保存剤を含まないため、希釈後、速やかに使用すること。希釈後すぐに使用せず保存する場合には、25℃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。
- 6) 希釈液は凍結させないこと。

### (2) 投与時

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

## 8. その他の注意

国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度（国内データ）<sup>1)</sup>

##### (1) 単回投与

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

\*承認用法・用量は10mg/kgを2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注

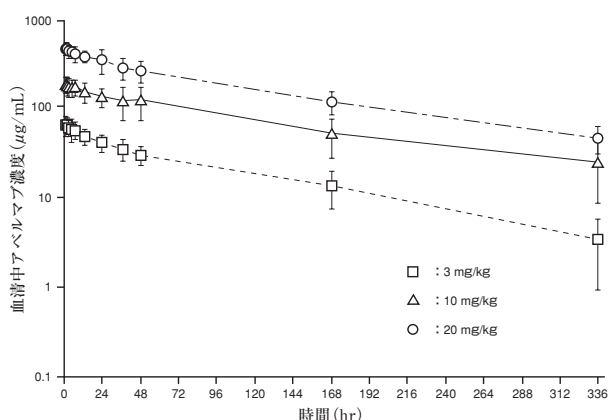


図1 日本人進行固形癌患者にアベルマブを投与量3～20mg/kgで点滴静注した時の血清中濃度推移（算術平均±標準偏差、3mg/kg：n=5、10mg/kg：n=6、20mg/kg：n=6）

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

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

幾何平均値（幾何CV%）、t<sub>max</sub>：中央値（範囲）

\*：n=4

##### (2) 反復投与

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

\*承認用法・用量は10mg/kgを2週間間隔で1時間以上かけて点滴静注

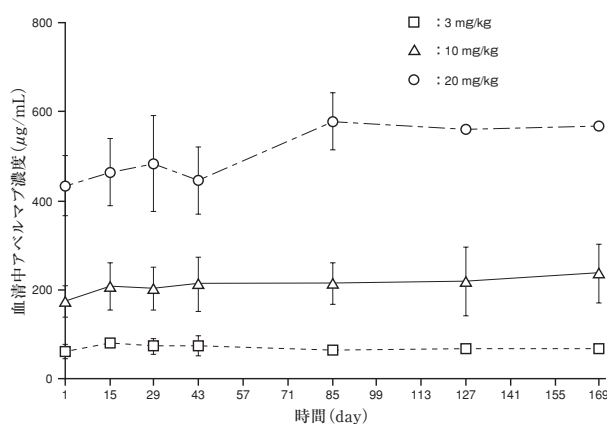


図2 反復投与時の投与終了時の血清中濃度推移（算術平均±標準偏差、3mg/kg：n=5（Day 1）、n=4（Day 15～43）、n=3（Day 85）、n=1（Day 127及び169）；10mg/kg：n=6（Day 1～43）、n=3（Day 85～169）；20mg/kg：n=6（Day 1及び15）、n=5（Day 29）、n=4（Day 43）、n=2（Day 85）、n=1（Day 127～169））

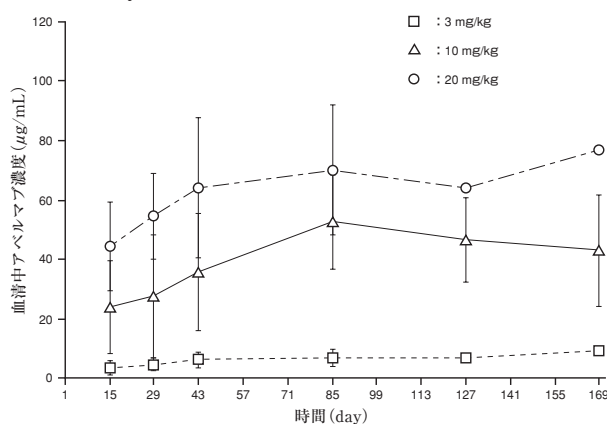


図3 反復投与時のトラフ濃度推移（算術平均±標準偏差、3mg/kg：n=4（Day 15～43）、n=3（Day 85）、n=1（Day 127及び169）；10mg/kg：n=6（Day 15～43）、n=3（Day 85～169）；20mg/kg：n=6（Day 15）、n=5（Day 29）、n=4（Day 43）、n=2（Day 85）、n=1（Day 127及び169））



## 【臨床成績】<sup>2)</sup>

### 国際共同第Ⅱ相試験 (EMR100070-003試験)

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

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

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

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

## 【薬効薬理】

### 作用機序<sup>3)</sup>

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

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アベルマブ（遺伝子組換え）

Avelumab (Genetical Recombination)

分子量：約147,000

本質：ヒトPD-L1に対する遺伝子組換えヒトIgG<sub>1</sub>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。

### 【承認条件】

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

### 【包装】

バベンチオ点滴静注200mg 10mL：1バイアル

## 【主要文献及び文献請求先】

### 主要文献

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

### 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

メルクセローノ株式会社

メディカル・インフォメーション

（住所）東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー

（TEL）0120-870-088

ファイザー株式会社 製品情報センター

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル 0120-664-467

FAX 03-3379-3053

**MERCK**

製造販売元  
**メルクセローノ株式会社**  
東京都目黒区下目黒1-8-1アルコタワー

**Pfizer**

販売提携  
**ファイザー株式会社**  
東京都渋谷区代々木3-22-7