薬生薬審発 1220 第 1 号
令 和 元 年 12 月 20 日

各 (都道府県 / 保健所設置市 / 特別区) 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

アベルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（腎細胞癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（メルケル細胞癌）の一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年６月２日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしています。

今般、アベルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：バベンチオ点滴静注 200mg）について、腎細胞癌に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

また、アベルマブ（遺伝子組換え）製剤（販売名：バベンチオ点滴静注 200mg）をメルケル細胞癌に対して使用する際の留意事項については、「アベルマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（メルケル細胞癌）について」（平成 29 年 11 月 21 日付け薬生薬審発 1121 第１号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示してきたところです。

今般、アベルマブ（遺伝子組換え）製剤の添付文書の使用上の注意が改められたこと等に伴い、当該ガイドラインを別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。なお、改正後の最適使用推進ガイドラインは、別添参考のとおりです。

別紙

メルケル細胞癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

新		旧	
該当ページ	（下線部追記）	該当ページ	（取消線部削除）
２ページ	製造販売業者：メルクバイオファーマ株式会社	２ページ	製造販売業者：~~メルクセローノ~~株式会社
４ページ	【有効性】 国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003 試験） （略） 表１有効性成績（EMR100070-003 試験） （表　略）	４ページ	【有効性】 国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003 試験） （略） （表タイトル　追加） （表　略）
５ページ	【安全性】 国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003 試験） （略） 表２いずれかのパートで発現率が５%以上の副作用（EMR100070-003 試験） （表　略） なお、パート A 及びパート B においてそれぞれ、間質性肺疾患１例（1.1%）及び０例、肝機能障害８例（9.1%）及び２例（6.9%）、大腸炎・重度の下痢１例（1.1%）及び０例、甲状腺機能障害５例（5.7%）及び０例、１型糖尿病１例（1.1%）及び０例、筋炎・横紋筋融解症３例（3.4%）及び１例（3.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）	５ページ	【安全性】 国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003 試験） （略） いずれかのパートで発現率が５%以上の副作用 （表　略） なお、パート A 及びパート B においてそれぞれ、間質性肺疾患１例（1.1%）及び０例、肝機能障害８例（9.1%）及び２例（6.9%）、大腸炎・重度の下痢１例（1.1%）及び０例、甲状腺機能障害５例（5.7%）及び０例、１型糖尿病１例（1.1%）及び０例、筋炎・横紋筋融解症３例（3.4%）及び１例（3.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）11 例（12.5%）及び２例（6.9%）、腎障害２例（2.3%）

	11 例（12.5%）及び２例（6.9%）、腎障害２例（2.3%）及び１例（3.4%）、並びに infusion reaction 19 例（21.6%）及び５例（17.2%）が認められた。また、副腎機能障害、心筋炎及び脳炎・髄膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。		及び１例（3.4%）、並びに infusion reaction 19 例（21.6%）及び５例（17.2%）が認められた。また、副腎機能障害、心筋炎及び脳炎・髄膜炎は認められなかった。
６ページ	① 施設について ①-１下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。 (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（令和元年７月１日時点：436 施設） (2) 特定機能病院（平成 31 年４月１日時点：86 施設） (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算１又は外来化学療法加算２の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 29 年７月１日時点：2531 施設） (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る	６ページ	① 施設について ①-１下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。 (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（~~平成 29 年 4~~ 月１日時点：434 施設） (2) 特定機能病院（平成 ~~29 年 6~~ 月１日時点：~~85~~ 施設） (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） (4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算１又は外来化学療法加算２の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 ~~28~~ 年７月１日時点：~~2540~~ 施設） (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る

	届出を行っている施設（平成29年７月１日時点：1287施設）		届出を行っている施設（平成~~28~~年７月１日時点：~~1290~~施設）
７ページ	③-３ 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、１型糖尿病、心筋炎、筋炎・横紋筋融解症、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、infusion reaction、膵炎、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。	７ページ	③-３ 副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、１型糖尿病、心筋炎、筋炎・横紋筋融解症、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、infusion reaction、脳炎・髄膜炎等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
８ページ	５．投与対象となる患者 【有効性に関する事項】 （①　略） ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 • 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者 【安全性に関する事項】	８ページ	５．投与対象となる患者 【安全性に関する事項】 （略） 【有効性に関する事項】 （①　略） ② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。 • 他の抗悪性腫瘍剤と~~の~~併用

	（略）		
９ページ	６．投与に際して留意すべき事項 （①、②　略） ③ 主な副作用のマネジメントについて • 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。 • 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（AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。 • 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。 （略）	９ページ	６．投与に際して留意すべき事項 （①、②　略） ③ 主な副作用のマネジメントについて • 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。 • 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（AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。 • 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。~~ （略）

別添

最適使用推進ガイドライン

アベルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：バベンチオ点滴静注 **200 mg**）

～腎細胞癌～

令和元年１２月

厚生労働省

目次

1. はじめに　P2
2. 本剤の特徴、作用機序　P3
3. 臨床成績　P4
4. 施設について　P9
5. 投与対象となる患者　P11
6. 投与に際して留意すべき事項　P12

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び一般社団法人日本泌尿器学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品	：バベンチオ点滴静注 200 mg（一般名：アベルマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果	：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
対象となる用法及び用量	：アキシチニブとの併用において、通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。
製造販売業者	：メルクバイオファーマ株式会社

（参考）

インライタ錠 1 mg、同錠 5 mg（一般名：アキシチニブ）の効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

用法及び用量：通常、成人にはアキシチニブとして 1 回 5 mg 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 10 mg 1 日 2 回まで増量できる。

2．本剤の特徴、作用機序

バベンチオ点滴静注200 mg（一般名：アベルマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、メルクバイオファーマ株式会社が開発したヒト programmed cell death ligand 1（以下「PD-L1」という。）に対するヒト型 IgG1 モノクローナル抗体である。

PD-L1 は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）等に発現する CD279（以下「PD-1」という。）及び CD80（B7-1）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Ann NY Acad Sci 2011; 1217: 45-59）。PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Int Immunol 2007; 19: 813-24）等が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。また、腎細胞癌において、PD-L1 が発現していること等が報告されている（Cancer Res 2006; 66(7): 3381-5）

本剤は PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害してがん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者 886 例（日本人患者 67 例を含む）を対象として、本剤とアキシチニブとの併用投与（以下「本剤/アキシチニブ」という。）[*1] とスニチニブリンゴ酸塩（以下「スニチニブ」という。）[*2] の有効性及び安全性が検討された。主要評価項目は PD-L1 陽性[*3] 患者における無増悪生存期間（以下「PFS」という。）及び全生存期間（以下「OS」という。）であり、副次評価項目として PD-L1 の発現を問わない全患者における PFS 及び OS が検討された。

中間解析の結果（2018 年 6 月 20 日データカットオフ）、本剤/アキシチニブ群は PD-L1 陽性患者集団及び PD-L1 の発現を問わない全患者における PFS のいずれについてもスニチニブ群に対して統計学的に有意な延長を示した。

*1：本剤は 10 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。アキシチニブは 1 回 5 mg を開始用量として、1 日 2 回経口投与した。

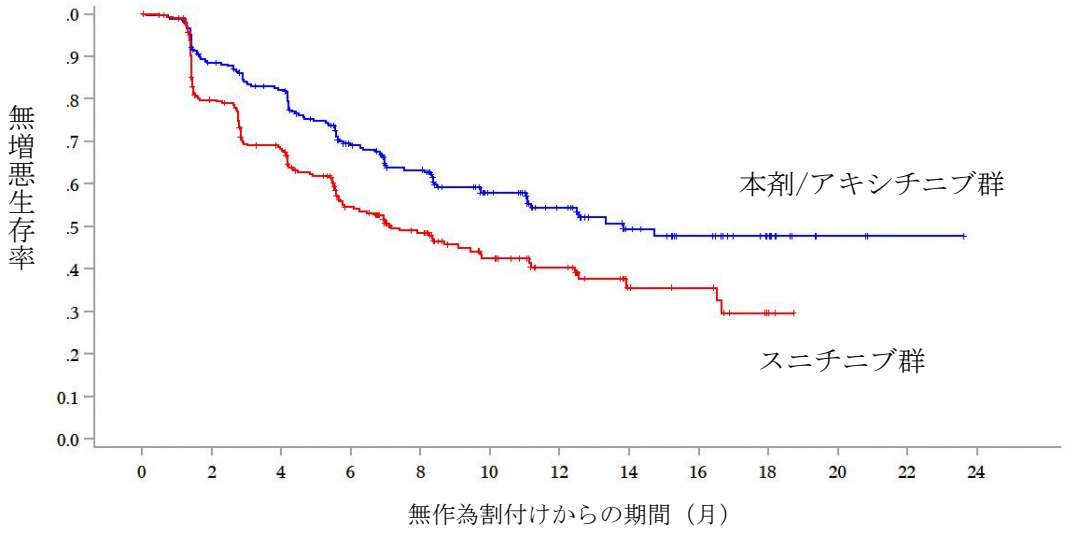
*2：スニチニブは、6 週間を 1 サイクルとして、50 mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与した後、2 週間休薬する用法・用量とされた。

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

表 1　有効性成績（B9991003 試験）

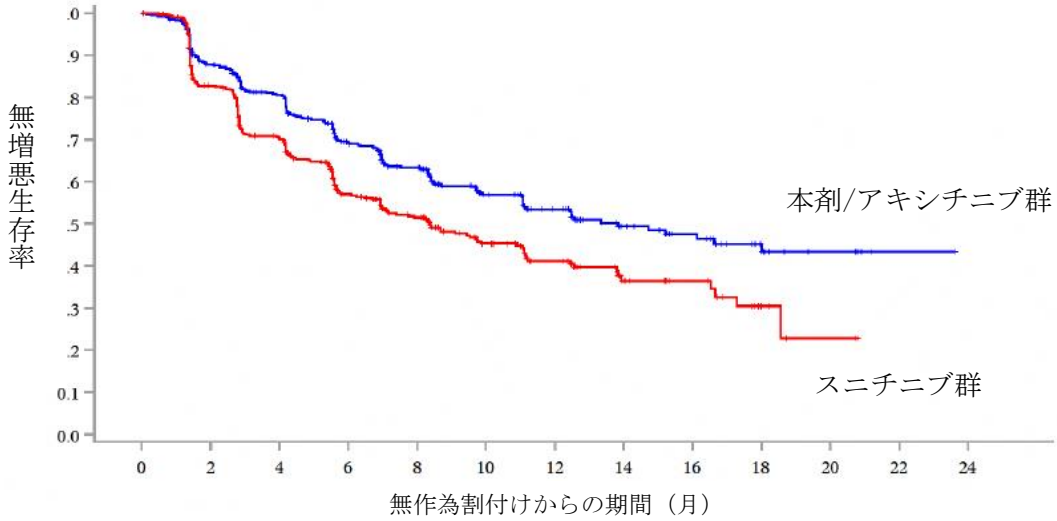
		PD-L1陽性患者集団		全患者集団	
		本剤/アキシチニブ群（270例）	スニチニブ群（290例）	本剤/アキシチニブ群（442例）	スニチニブ群（444例）
PFS[*1]	中央値（月）［95%CI］	13.8［11.1, NE］	7.2［5.7, 9.7］	13.8［11.1, NE］	8.4［6.9, 11.1］
	ハザード比[*2]［95%CI］	0.61［0.47, 0.79］		0.69［0.56, 0.84］	
	片側p値[*2]	＜0.0001		0.0001	
OS	中央値（月）［95%CI］	NE［21.3, NE］	NE［21.0, NE］	NE［NE, NE］	NE［21.0, NE）
	ハザード比[*2]［95%CI］	0.82［0.53, 1.28］		0.78［0.55, 1.08］	
	片側p値[*2]	0.1911		0.0679	

CI：信頼区間、NE：推定不可、*1：独立効果判定に基づく、*2：ECOG performance status（0、1）及び地域（米国、カナダ・西ヨーロッパ、その他の地域）による層別 Cox 比例ハザードモデル及び層別 log-rank 検定



At risk 数

本剤/アキシチニブ	270	227	205	154	120	76	53	32	23	13	3	1	0
スニチニブ	290	210	174	119	85	49	35	16	13	5	0		



At risk 数

本剤/アキシチニブ	442	364	321	250	193	127	94	57	42	24	8	1	0
スニチニブ	444	329	271	192	144	90	64	29	20	8	2	0	

図 1　PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（B9991003 試験）
（上図：PD-L1 陽性患者集団、下図：全患者集団）

（PD-L1 発現状況別の有効性）

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）に組み入れられた患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

有効性について、いずれの PD-L1 発現率のカットオフ値でもカットオフ値以上及び未満の集団ともにスニチニブ群と比較した本剤/アキシチニブ群における PFS の延長効果が認められたが、PD-L1 発現率が高いほど延長効果が大きい傾向が認められた。

なお、PD-L1 の発現率によらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

表 2　B9991003 試験における PD-L1 発現率別の PFS

PD-L1 発現	投与群	例数	PFS 中央値［95%CI］（カ月）	PFS ハザード比*1［95%CI］	交互作用*2 の p 値
＜1%	本剤/アキシチニブ	132	16.1［9.7, NE］	0.89［0.609, 1.308］	0.2406
	スニチニブ	120	11.1［6.9, 17.3］		
≧1%	本剤/アキシチニブ	270	13.8［11.1, NE］	0.61［0.475, 0.790］	
	スニチニブ	290	7.2［5.7, 9.7］		
＜5%	本剤/アキシチニブ	293	16.1［11.1, NE］	0.73［0.566, 0.943］	0.6238
	スニチニブ	271	9.8［7.1, 12.6］		
≧5%	本剤/アキシチニブ	109	12.5［8.4, NE］	0.63［0.432, 0.913］	
	スニチニブ	139	5.7［4.4, 9.4］		
＜10%	本剤/アキシチニブ	363	14.7［11.1, NE］	0.73［0.581, 0.909］	0.1569
	スニチニブ	359	9.1［7.1, 12.5］		
≧10%	本剤/アキシチニブ	39	13.8［5.6, NE］	0.48［0.260, 0.886］	
	スニチニブ	51	4.2［2.8, 6.9］		

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

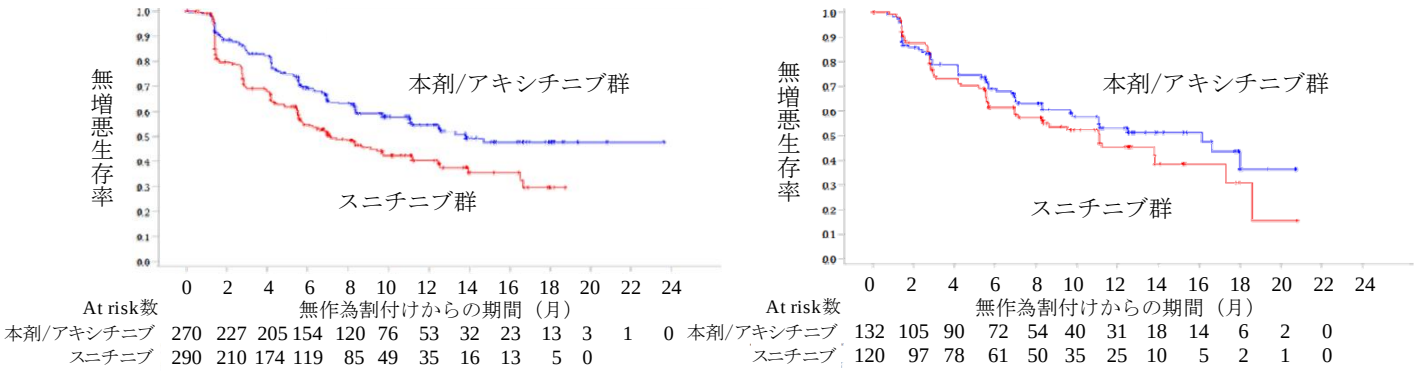


図 2　B9991003 試験における PD-L1 発現率別の PFS の Kaplan-Meier 曲線
（左図：PD-L1 発現率≧1%の患者集団、右図：PD-L1 発現率＜1%の患者集団）

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（B9991003 試験）

有害事象は、本剤/アキシチニブ群 432/434 例（99.5%）、スニチニブ群 436/439 例（99.3%）に認められ、治験薬との因果関係を否定できない有害事象（副作用）は、それぞれ 414/434 例（95.4%）及び 423/439 例（96.4%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が 10%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 3　いずれかの群で発現率が 10%以上の副作用
（B9991003 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類／基本語（MedDRA v21.0/J v21.0）	例数（%）					
	本剤/アキシチニブ群 434 例			スニチニブ群 439 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	414 (95.4)	241 (55.5)	5 (1.2)	423 (96.4)	242 (55.1)	1 (0.2)
胃腸障害						
下痢	235 (54.1)	22 (5.1)	0	196 (44.6)	11 (2.5)	0
悪心	107 (24.7)	3 (0.7)	0	148 (33.7)	5 (1.1)	0
口内炎	96 (22.1)	8 (1.8)	0	100 (22.8)	4 (0.9)	0
嘔吐	42 (9.7)	1 (0.2)	0	68 (15.5)	7 (1.6)	0
消化不良	24 (5.5)	0	0	74 (16.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	156 (35.9)	13 (3.0)	0	159 (36.2)	16 (3.6)	0
悪寒	62 (14.3)	1 (0.2)	0	16 (3.6)	0	0
無力症	41 (9.4)	5 (1.2)	0	54 (12.3)	8 (1.8)	0
粘膜の炎症	58 (13.4)	5 (1.2)	0	60 (13.7)	4 (0.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
発声障害	116 (26.7)	2 (0.5)	0	12 (2.7)	0	0
呼吸困難	53 (12.2)	6 (1.4)	0	24 (5.5)	1 (0.2)	0
皮膚および皮下組織障害						
手掌・足底発赤知覚不全症候群	144 (33.2)	25 (5.8)	0	148 (33.7)	19 (4.3)	0
発疹	54 (12.4)	2 (0.5)	0	42 (9.6)	2 (0.5)	0
そう痒症	53 (12.2)	0	0	19 (4.3)	0	0
臨床検査						
体重減少	49 (11.3)	7 (1.6)	0	17 (3.9)	1 (0.2)	0
ALT 増加	57 (13.1)	21 (4.8)	0	43 (9.8)	9 (2.1)	0
AST 増加	49 (11.3)	12 (2.8)	0	48 (10.9)	6 (1.4)	0
血小板数減少	7 (1.6)	0	0	61 (13.9)	22 (5.0)	0
好中球数減少	1 (0.2)	0	0	44 (10.0)	25 (5.7)	0
血管障害						
高血圧	208 (47.9)	106 (24.4)	0	142 (32.3)	67 (15.3)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	86 (19.8)	7 (1.6)	0	115 (26.2)	4 (0.9)	0
神経系障害						
味覚異常	56 (12.9)	0	0	141 (32.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	52 (12.0)	1 (0.2)	0	24 (5.5)	0	0

器官別大分類／基本語（MedDRA v21.0/J v21.0）	例数（%）					
	本剤/アキシチニブ群 434 例			スニチニブ群 439 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	105 (24.2)	1 (0.2)	0	59 (13.4)	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	52 (12.0)	7 (1.6)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	9 (2.1)	1 (0.2)	0	73 (16.6)	22 (5.0)	0
血小板減少症	12 (2.8)	1 (0.2)	0	78 (17.8)	24 (5.5)	0
好中球減少症	6 (1.4)	1 (0.2)	0	79 (18.0)	34 (7.7)	0

なお、本剤/アキシチニブ群において間質性肺疾患 6 例（1.4%）、膵炎 2 例（0.5%）、肝機能障害 88 例（20.3%）、大腸炎・重度の下痢 31 例（7.1%）、甲状腺機能障害 122 例（28.1%）、副腎機能障害 9 例（2.1%）、下垂体機能障害 2 例（0.5%）、1 型糖尿病 2 例（0.5%）、心筋炎 2 例（0.5%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）18 例（4.1%）、腎障害 5 例（1.2%）、重症筋無力症 1 例（0.2%）及び infusion reaction 112 例（25.8%）が認められた。また、筋炎・横紋筋融解症及び脳炎・髄膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

4. 施設について

承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

① -1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（令和元年 7 月 1 日時点：436 施設）

(2) 特定機能病院（平成 31 年 4 月 1 日時点：86 施設）

(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）

(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 29 年 7 月 1 日時点：2531 施設）

(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 29 年 7 月 1 日時点：1287 施設）

① -2 腎細胞癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の泌尿器科学の臨床研修を行っており、うち、2 年以上は、腎細胞癌のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③　副作用の対応について

③-1 副作用発現時の対応体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、心筋炎、筋炎・横紋筋融解症、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、infusion reaction、膵炎、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者において本剤とアキシチニブとの併用投与の有効性が示されている。

② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- 術後補助療法
- 本剤の単剤投与
- ①で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- ECOG Performance Status 3-4 (注1) の患者

(注1) ECOG の Performance Status（PS）

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

② 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。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 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。
- 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（AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 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。
- 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。
- 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 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。
- 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。

④　本剤の臨床試験において、無作為割り付けから 18 カ月間は 6 週間ごと、それ以降は、12 週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。

参考

最適使用推進ガイドライン

アベルマブ（遺伝子組換え）

（販売名：バベンチオ点滴静注 **200 mg**）

～メルケル細胞癌～

平成２９年１１月（令和元年１２月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに　P2
2. 本剤の特徴、作用機序　P3
3. 臨床成績　P4
4. 施設について　P6
5. 投与対象となる患者　P8
6. 投与に際して留意すべき事項　P9

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び公益社団法人日本皮膚科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品	バベンチオ点滴静注 200 mg（一般名：アベルマブ（遺伝子組換え））
対象となる効能又は効果	根治切除不能なメルケル細胞癌
対象となる用法及び用量	通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。
製造販売業者	メルクバイオファーマ株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

バベンチオ点滴静注 200 mg（一般名：アベルマブ（遺伝子組換え）、以下「本剤」という。）は、メルクセローノ社が開発したヒト programmed cell death ligand 1（以下「PD-L1」という。）に対するヒト型 IgG1 モノクローナル抗体である。

PD-L1 は、生体内において抗原提示細胞等に発現しており、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）等に発現する CD279（以下「PD-1」という。）及び CD80（B7-1）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Ann NY Acad Sci 2011; 1217: 45-59）。PD-L1 は、種々の腫瘍細胞にも発現していること（Int Immunol 2007; 19: 813-24）等が報告されており、PD-L1 と PD-1 を介した経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。また、メルケル細胞癌において、PD-L1 が発現していること（Cancer Immunol Res 2013; 1: 54-63 及び Clin Cancer Res 2013; 19: 5351-60）等が報告されている。

本剤は PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害してがん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、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の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

根治切除不能なメルケル細胞癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003 試験）

遠隔転移を有する根治切除不能なメルケル細胞癌患者のうち、パート A では化学療法歴のある患者 88 例（日本人患者 3 例を含む）、パート B では化学療法歴のない患者 29 例を対象として、本剤 10 mg/kg を 2 週間間隔で点滴静注した。パート A の主要評価項目である奏効率[*1]は、31.8%（95.9%信頼区間[*2]：21.9～43.1%、2016 年 3 月 3 日データカットオフ）であった。なお、事前に設定した閾値奏効率は 20%であった。パート B の副次評価項目である奏効率[*1]の中間解析結果[*3]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：本試験では有効性評価を目的とした中間解析が実施されており、片側 0.025 から当該中間解析における名目上の有意水準 0.0045 を差し引いた有意水準片側 0.0205 を用いて、95.9%信頼区間を算出することとされた。

*3：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。

表 1　有効性成績（EMR100070-003 試験）

	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）

【安全性】

国際共同第Ⅱ相試験（EMR100070-003 試験）

有害事象はパート A 86/88 例（97.7%）、パート B 28/29 例（96.6%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はパート A 62/88 例（70.5%）、パート B 23/29 例（79.3%）に認められた。いずれかのパートで発現率が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 2　いずれかのパートで発現率が 5%以上の副作用（EMR100070-003 試験）

器官別大分類 基本語 （MedDRA/J ver.19.0/19.1）	例数（%）					
	パート A 88 例			パート B 29 例		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	62（70.5）	7（8.0）	0	23（79.3）	5（17.2）	0
胃腸障害						
下痢	9（10.2）	0	0	2（6.9）	0	0
悪心	9（10.2）	0	0	1（3.4）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	21（23.9）	0	0	8（27.6）	0	0
無力症	7（8.0）	0	0	0	0	0
肝胆道系障害						
ALT 増加	3（3.4）	1（1.1）	0	2（6.9）	1（3.4）	0
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	13（14.8）	0	0	4（13.8）	1（3.4）	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	6（6.8）	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	0	0	0	3（10.3）	0	0
体重減少	0	0	0	2（6.9）	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	2（6.9）	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	8（9.1）	0	0	0	0	0
そう痒症	5（5.7）	0	0	2（6.9）	0	0
斑状丘疹状皮疹	5（5.7）	0	0	1（3.4）	0	0

なお、パート A 及びパート B においてそれぞれ、間質性肺疾患 1 例（1.1%）及び 0 例、肝機能障害 8 例（9.1%）及び 2 例（6.9%）、大腸炎・重度の下痢 1 例（1.1%）及び 0 例、甲状腺機能障害 5 例（5.7%）及び 0 例、1 型糖尿病 1 例（1.1%）及び 0 例、筋炎・横紋筋融解症 3 例（3.4%）及び 1 例（3.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）11 例（12.5%）及び 2 例（6.9%）、腎障害 2 例（2.3%）及び 1 例（3.4%）、並びに infusion reaction 19 例（21.6%）及び 5 例（17.2%）が認められた。また、副腎機能障害、心筋炎及び脳炎・髄膜炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

4. 施設について

承認条件として使用成績調査（全例調査）が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設である必要がある。その上で、本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

① -1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）（令和元年 7 月 1 日時点：436 施設）

(2) 特定機能病院（平成 31 年 4 月 1 日時点：86 施設）

(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）

(4) 外来化学療法室を設置し、外来化学療法加算 1 又は外来化学療法加算 2 の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 29 年 7 月 1 日時点：2531 施設）

(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設（平成 29 年 7 月 1 日時点：1287 施設）

① -2 皮膚悪性腫瘍の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③　副作用の対応について

③-1 副作用発現時の対応体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、心筋炎、筋炎・横紋筋融解症、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、infusion reaction、膵炎、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 化学療法歴のない及び化学療法歴のある根治切除不能なメルケル細胞癌患者において本剤の有効性が示されている。

② 下記に該当する患者に対する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- 他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与される患者

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- ECOG Performance Status 3-4 (注1) の患者

(注1) ECOG の Performance Status（PS）

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

② 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。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 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。
- 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（AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 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。
- 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。
- 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 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。
- 本剤の投与により、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。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。

④　本剤の臨床試験において、投与開始から 1 年間は 6 週間ごと、それ以降は、12 週ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に効果の確認を行うこと。