

BAVENCIO[®]
avelumab Injection

バベンチオ[®] 副作用マネジメント

infusion reaction 発現時の対応

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

BAVENCIO[®]
avelumab Injection

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

infusion reactionへの対応



infusion reactionの徴候及び症状の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、下記のフローを参考に、適切な処置を行ってください。

Grade 1 軽度

軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない。

- バベンチオ®の投与速度を50%に落とし、悪化が認められないか慎重に観察する。
- 症状が回復するまでベッドのそばで患者を観察する。

Grade 2 中等度

治療又は点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療(例：抗ヒスタミン剤、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液など)には速やかに反応する；24時間以内の予防的投薬を要する。

- バベンチオ®を中断する。
- 症状に応じて治療を行う。
治療の例：
 - ・生理食塩水の静注
 - ・H₁受容体拮抗薬、ジフェンヒドラミン塩酸塩25～50mg静注(又はそれと同等のもの)
 - ・H₂受容体拮抗薬、ラニチジン塩酸塩50mg静注(又はそれと同等のもの)
 - ・NSAID、イブプロフェン600mg(又はそれと同等のもの)
 - ・Meperidine 12.5～50mg静注*1
 - ・コルチコステロイド、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム100～500mg静注(又はそれと同等のもの)
 - ・気管支拡張薬
- 症状が回復するまでベッドのそばで患者を観察する。
- 注入に伴う反応が消失又は少なくともGrade 1に回復した時点で、50%の投与速度で投与を再開し、悪化が認められないか慎重に観察する。

*1:国内未承認

Grade 3又はGrade 4 重度又は生命を脅かす

Grade 3：遷延(例：症状に対する治療及び/又は短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない)；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する。

Grade 4：生命を脅かす；緊急処置を要する。

- 直ちにバベンチオ®の点滴を中止し、静注チューブを患者から抜く。
- 生理食塩水の点滴を開始し、次に示す治療のうちの一つもしくは複数の治療を行う。
 - ・気道確保
 - ・酸素吸入
 - ・気管支拡張薬
 - ・エピネフリン0.01mg/kg(1：1000 希釈溶液、1mg/mL)を筋肉内注射(最大投与量は0.5mgとする)
 - ・H₁受容体拮抗薬、ジフェンヒドラミン塩酸塩25～50mg静注(又はそれと同等のもの)
 - ・H₂受容体拮抗薬、ラニチジン塩酸塩50mg静注(又はそれと同等のもの)
 - ・コルチコステロイド、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム100～500mg静注(又はそれと同等のもの)
- 症状が回復するまでベッドのそばで患者を観察する。
- バベンチオ®の投与を直ちに中止し、以降バベンチオ®を投与してはならない。

上記各薬剤の詳細については、各添付文書を参照ください。



infusion reactionでみられる症状

発熱、悪寒、そう痒感、発疹、血圧や脈拍の変動、血管性浮腫(口唇や眼瞼)、気管支痙攣、呼吸困難等

■ infusion reactionによりバベンチオ®の投与速度を半分に減速した場合、その後の対応

各臨床試験において以下の通りです。

- 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
その後のすべての投与は半分に減速した投与速度で実施。
- 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
(プロトコル改訂前)その後のすべての投与は半分に減速した投与速度で実施。
(プロトコル改訂後)その後の投与は半分に減速した投与速度で実施。次の投与回においてinfusion reactionがみられない場合は、医師の判断にて、その後に元の投与速度に戻すことが可能。

■ infusion reactionに対する追加処置

- Grade 2のinfusion reactionに対する追加処置
左ページ表に記載の処置(静注速度を半分に減速する処置を含む)の実施後に改善も悪化もしないGrade 2のinfusion reactionが認められた場合、コルチコステロイドによる治療を考慮し、中断したバベンチオ®の投与を再開しないでください。次の投与時(2週後)では、前投薬にH₂受容体拮抗薬を加える、あるいは解熱鎮痛剤をイブuproフェンに変更することを考慮します。副腎皮質ホルモン剤を予防的に投与しないでください。
- Grade 3又はGrade 4のinfusion reactionに対する追加処置
症状に応じて、静脈内輸液、気道確保、酸素吸入、気管支拡張薬、エピネフリン、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤の投与を行ってください。また、症状が回復するまで患者を注意深く観察してください。

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象としたB9991003試験でのアキシチニブの投与調節は、すべてのGradeのinfusion reactionに対して、同一用量で投与を継続しました。



バベンチオ®投与前の注意

- 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してください。
- 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ってください。

■ 抗ヒスタミン剤及びアセトアミノフェンの前投薬について

臨床試験においては、バベンチオ®の投与時に発現することがあるinfusion reactionを軽減させる目的で、バベンチオ®投与前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の投与を行いました。各試験における前投薬の条件は、以下の通りです。

メルケル細胞癌 国際共同第Ⅱ相試験 ¹⁾ (EMR100070-003試験)	<ul style="list-style-type: none">・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*を前投薬として投与した。・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適切に調節可能とした。 <p>*: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650mgの静脈内投与又は同等の経口投与など</p>
尿路上皮癌 国際共同第Ⅲ相試験 ²⁾ (B9991001試験)	<ul style="list-style-type: none">・(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*1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*1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*2。 <p>* 1: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 * 2:ただしコルチコステロイドの全身投与は不可とする。</p>
腎細胞癌 国際共同第Ⅲ相試験 ³⁾ (B9991003試験)	<ul style="list-style-type: none">・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*を前投薬として投与した。・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。 <p>*: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</p>

1) 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)承認時評価資料

2) 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

3) 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

適正使用ガイド(2021年2月作成)より引用

infusion reactionの発現状況

治験実施時の定義に基づき、発現時期及び回復時期が以下の基準に該当する副作用をパベンチオ®投与と関連するinfusion reactionとして集計した。

- ・診断に関するinfusion reaction: MedDRA (ICH国際医薬用語集)基本語の「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」又は「1型過敏症」に該当し、発現日がパベンチオ®投与と同日(静脈内投与中又は後)又は翌日の事象(回復時期は問わない)
- ・症状に関するinfusion reaction: 発現率が高いパベンチオ®の静脈内投与と関連のある徴候及び症状のMedDRA基本語の「発熱」、「悪寒」、「潮紅」、「低血圧」、「呼吸困難」、「喘鳴」、「背部痛」、「腹痛」及び「蕁麻疹」に該当し、発現日がパベンチオ®投与と同日(静脈内投与中又は後)で、発現から2日以内に回復した事象

●単独療法

対象疾患 試験名	メルケル細胞癌 国際共同第II相試験 (EMR100070-003試験) ¹⁾				固形癌 海外第I相試験 (EMR100070-001試験) ²⁾		固形癌 国内第I相試験 (EMR100070-002試験) ³⁾	
	パートA 88例		パートB 29例		1,650例		40例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
infusion reaction全体	19例(21.6%)	0	5例(17.2%)	0	403例(24.4%)	11例(0.7%)	11例(27.5%)	0
注入に伴う反応	13例(14.8%)	0	3例(10.3%)	0	282例(17.1%)	10例(0.6%)	7例(17.5%)	0
悪寒	2例(2.3%)	0	1例(3.4%)	0	84例(5.1%)	0	1例(2.5%)	0
発熱	2例(2.3%)	0	0	0	57例(3.5%)	0	4例(10.0%)	0
背部痛	1例(1.1%)	0	0	0	4例(0.2%)	0	0	0
薬物過敏症	1例(1.1%)	0	0	0	3例(0.2%)	0	0	0
呼吸困難	0	0	1例(3.4%)	0	3例(0.2%)	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	4例(0.2%)	0	0	0
過敏症	1例(1.1%)	0	0	0	1例(0.1%)	0	0	0
低血圧	1例(1.1%)	0	0	0	1例(0.1%)	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	1例(0.1%)	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	1例(0.1%)	1例(0.1%)	0	0
1型過敏症	0	0	0	0	1例(0.1%)	0	0	0

対象疾患 試験名	尿路上皮癌 国際共同第III相試験(B9991001試験) ⁴⁾		尿路上皮癌 国際共同第III相試験(B9991001試験):日本人全患者集団 ⁴⁾	
	パベンチオ®+BSC群(N=344)		パベンチオ®+BSC群(N=36)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
infusion reaction全体	69例(20.1%)	3例(0.9%)	10例(27.8%)	0
注入に伴う反応	35例(10.2%)	3例(0.9%)	5例(13.9%)	0
悪寒	21例(6.1%)	0	3例(8.3%)	0
発熱	15例(4.4%)	0	4例(11.1%)	0
背部痛	4例(1.2%)	0	0	0
過敏症	3例(0.9%)	0	0	0
低血圧	1例(0.3%)	0	0	0

●併用療法

対象疾患 試験名	腎細胞癌 国際共同第III相試験(B9991003試験) ⁵⁾		腎細胞癌 国際共同第III相試験(B9991003試験):日本人全患者集団 ⁵⁾	
	パベンチオ®+アキシチニブ群(N=434)		パベンチオ®+アキシチニブ群(N=33)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
infusion reaction全体	112例(25.8%)	7例(1.6%)	13例(39.4%)	1例(3.0%)
注入に伴う反応	51例(11.8%)	6例(1.4%)	9例(27.3%)	1例(3.0%)
悪寒	41例(9.4%)	1例(0.2%)	1例(3.0%)	0
発熱	18例(4.1%)	0	3例(9.1%)	0
背部痛	10例(2.3%)	0	0	0
過敏症	5例(1.2%)	0	0	0
呼吸困難	3例(0.7%)	0	0	0
潮紅	2例(0.5%)	0	0	0
蕁麻疹	1例(0.2%)	0	0	0

1) 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)承認時評価資料

2) 社内資料: 海外第I相試験(EMR100070-001試験)(2017年9月承認、CTD2.7.6)承認時評価資料

3) 社内資料: 国内第I相試験(EMR100070-002試験)(2017年9月承認、CTD2.7.6)承認時評価資料

4) 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

5) 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

適正使用ガイド(2021年2月作成)より引用

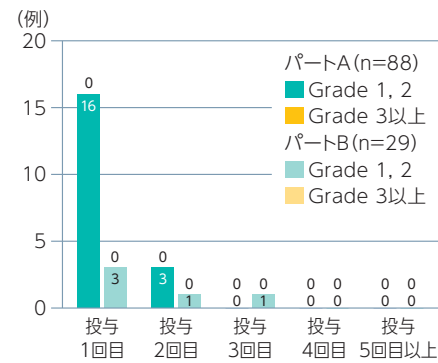
infusion reactionの発現時期

infusion reactionの初回発現例数 (投与回数別)

●単独療法

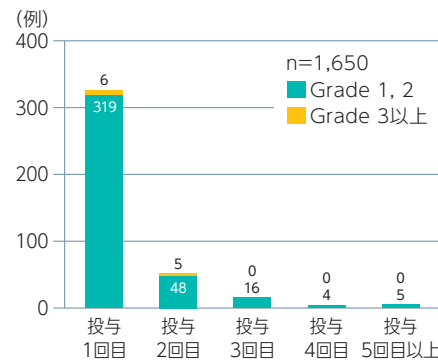
メルケル細胞癌

国際共同第II相試験 (EMR100070-003試験)¹⁾



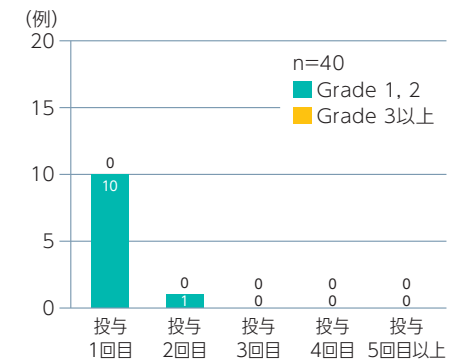
固形癌

海外第I相試験 (EMR100070-001試験)^{*1,2)}



固形癌

国内第I相試験 (EMR100070-002試験)³⁾



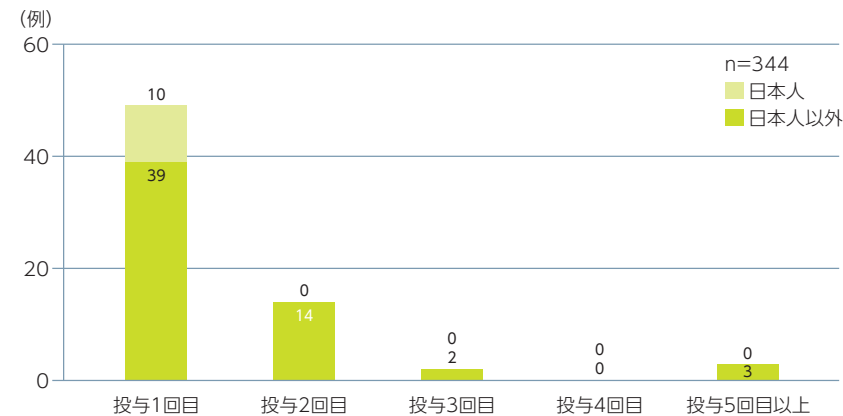
投与回数ごとの投与例数に対する初回発現例数を示す。

*1:海外第I相試験 (EMR100070-001試験) では、治験途中より前投薬が規定された。

上記臨床試験においてinfusion reactionを経験した一部の症例では、本剤投与の一時中断又は投与速度の50%の減速が行われました。その結果、一時中断又は投与速度の減速を行ったいずれの症例においても、最終的にinfusion reactionの回復が認められました。また、上記の国内第I相試験 (EMR100070-002試験) 及び国際共同第II相試験 (EMR100070-003試験) において、試験期間中にinfusion reactionを複数回発現した症例が認められ、2回発現した症例は2.5%、5回発現した症例は0.6%でした。

尿路上皮癌

国際共同第III相試験 (B9991001試験)⁴⁾

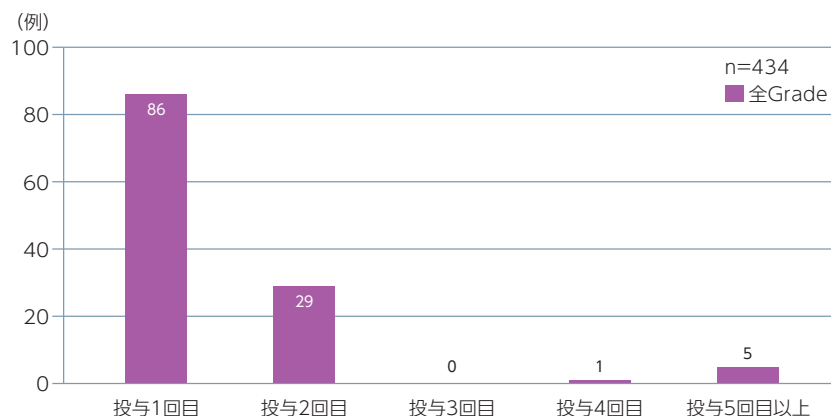


B9991001試験で、22例 (6.4%) において投与速度の50%以上の減速が行われました (因果関係を問わない例を含む)。全例でinfusion reactionの回復が認められ、回復までの期間の中央値は1.0日 (範囲: 1.0~85.0日) でした。

●併用療法

腎細胞癌

国際共同第III相試験 (B9991003試験)⁵⁾



B9991003試験で41例 (9.4%) において、投与速度の50%以上の減速が行われました。全例でinfusion reactionの回復が認められ、回復までの期間の中央値は1.0日 (範囲: 1.0~42.0日) でした。

Drug Information

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



最適使用推進ガイドライン対象品目

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

成分	1バイアル(10 mL)中の分量
有効成分	アベルマブ(遺伝子組換え) 200 mg
添加剤	D-マンニトール 510 mg
	ポリソルベート20 5 mg
	水酢酸 6 mg
	水酸化ナトリウム 3 mg

本剤はチャイニース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について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3 参照]

* 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 ^{注)}	処置
間質性肺炎患	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。

製品名	和名	バベンチオ [®] 点滴静注200mg
	洋名	BAVENCIO [®]
一般名	和名	アベルマブ(遺伝子組換え)
	洋名	Avelumab (Genetical Recombination)
日本標準商品分類番号	874291	
承認番号	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	〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉10年(2027年9月)	
	〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉5年10ヵ月(2025年10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〉残余期間(2025年10月)	

副作用	程度 ^{注)}	処置
大腸炎・下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、高血糖	Grade 3又は4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
心筋炎	新たに発現した心徴候、臨床検査値又は心電図による心筋炎の疑い	休薬又は投与中止する。
腎障害	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	Grade 4の場合	本剤の投与を中止する。
infusion reaction	Grade 1の場合	投与速度を半分に減速する。
	Grade 2の場合	投与を中断する。患者の状態が安定した場合(Grade 1以下)には、中断時の半分の投与速度で投与を再開する。
	Grade 3又は4の場合	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤の投与を中止する。
	・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で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	

注) 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 間質性肺炎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、口渴、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に対応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 間質性肺炎患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺炎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業又は中止すること。

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ラーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.10参照]

11.2 その他の副作用

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			血小板減少、貧血、好中球減少	リンパ球減少、好酸球増加	
* 心臓障害			駆出率減少、トロポニン増加	徐脈、動悸、脳性ナトリウム利尿薬ヘブド前駆体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Al-P増加	胆管炎		
* 感染症				毛包炎、カンジダ感染、尿路感染、帯状疱疹、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、高アマラーゼ血症、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		

●「警告、禁忌を含む使用上の注意」の改訂には十分ご留意ください。 ●詳細は添付文書をご参照ください。

*2021年2月改訂(第5版、効能変更)

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]

メディカル・インフォメーション

(TEL)0120-870-088

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

[文献請求先及び問い合わせ先]

製品情報センター 学術情報ダイヤル

(TEL)0120-664-467

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
* 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、筋萎縮、関節炎、滑膜炎、頸部痛、多発性関節炎、単発性関節痛、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、瘰癧、皮膚剥脱、皮膚病変、多汗症、丘疹性皮膚炎、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、腫瘍隣伴症候群、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、0.2 μ m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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：アベルマブ(遺伝子組換え)Avelumab(Genetical Recombination)

分子量：約147,000

分子式：C₈₃₇₄H₉₈₉₈N₁₆₉₄O₂₀₁₀S₄₄

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。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

10mL：1バイアル(ガラスバイアル)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー

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



アナフィラキシー症状に対する初期対応

アナフィラキシー症状は特に注意を要する症状であり、迅速な対応が必要です。
下記の対応フロー及び診断基準を参考に、適切な処置を行ってください。

- バイタルサインの確認：循環、気道、呼吸、意識状態、皮膚、体重を評価する。
- 助けを呼ぶ：可能なら蘇生チーム(院内)または救急隊(地域)。
- アドレナリンの筋肉注射：0.01mg/kg(最大量：成人0.5mg、小児0.3mg)、必要に応じて5～15分毎に再投与する。
- 患者を仰臥位にする：仰向けにして30cm程度足を高くする。呼吸が苦しいときは少し上体を起こす。嘔吐しているときは顔を横向きにする。突然立ち上がったたり座ったりした場合、数秒で急変することがある。
- 酸素投与：必要な場合、フェイスマスクか経鼻エアウェイで高流量(6～8L/分)の酸素投与を行う。
- 静脈ルートの確保：必要に応じて0.9%(等張/生理)食塩水を5～10分の間に成人なら5～10mL/kg、小児なら10mL/kg投与する。
- 心肺蘇生：必要に応じて胸部圧迫法で心肺蘇生を行う。
- バイタル測定：頻回かつ定期的に患者の血圧、脈拍、呼吸状態、酸素化を評価する。

Simons FE, et al.: WAO Journal 2011; 4: 13-37を引用改変
厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー:2008(2019年9月改定)

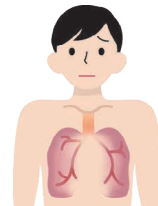
アナフィラキシーの診断基準 以下の3項目のうちいずれかに該当する場合、アナフィラキシーと診断されます。

1. 皮膚症状(全身の発疹、痒痒又は紅潮)、又は粘膜症状(口唇・舌・口蓋垂の腫脹など)のいずれかが存在し、急速に(数分～数時間以内)発現する症状で、かつ右記a、bの少なくとも1つを伴う。



皮膚・粘膜症状

さらに、少なくとも右の1つを伴う



a. 呼吸器症状

(呼吸困難、気道狭窄、喘鳴、低酸素血症)



b. 循環器症状

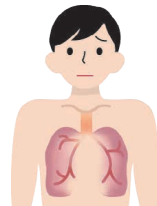
(血圧低下、意識障害)

2. 一般的にアレルゲンとなりうるものへの曝露の後、急速に(数分～数時間以内)発現する右記の症状のうち、2つ以上を伴う。



a. 皮膚・粘膜症状

(全身の発疹、痒痒、紅潮、浮腫)



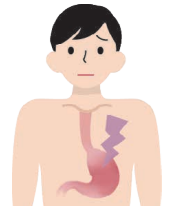
b. 呼吸器症状

(呼吸困難、気道狭窄、喘鳴、低酸素血症)



c. 循環器症状

(血圧低下、意識障害)



d. 持続する消化器症状

(腹部疼痛、嘔吐)

3. 当該患者におけるアレルゲンへの曝露後の急速な(数分～数時間以内)血圧低下。



血圧低下

収縮期血圧低下の定義：平常時血圧の70%未満または下記

生後1か月～11か月	< 70mmHg
1～10歳	< 70mmHg + (2×年齢)
11歳～成人	< 90mmHg

Simons FE, et al.: WAO Journal 2011; 4: 13-37、Simons FE.: J Allergy Clin Immunol 2010; 125: S161-81、
Simons FE, et al.: アレルギー 2013; 62: 1464-500 を引用改変
一般社団法人日本アレルギー学会 Anaphylaxis対策特別委員会 編・著：
アナフィラキシーガイドライン メディカルレビュー社:2014

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

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

JP-AVE-00030
BVC511001F
2021年3月作成