

ペグイントロン<sup>®</sup>皮下注用 50  $\mu$ g/0.5mL用  
ペグイントロン<sup>®</sup>皮下注用 100  $\mu$ g/0.5mL用  
ペグイントロン<sup>®</sup>皮下注用 150  $\mu$ g/0.5mL用に係る  
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はMSD株式会社にあり、当該製品の適正使用に利する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

MSD株式会社

ペグイントロン®皮下注用 50 µg/0.5mL 用、ペグイントロン®皮下注用 100 µg/0.5mL 用、ペグイントロン®皮下注用 150 µg/0.5mL 用に係る  
 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ペグイントロン®皮下注用 50 µg/0.5mL 用、ペグイントロン®皮下注用 100 µg/0.5mL 用、ペグイントロン®皮下注用 150 µg/0.5mL 用	有効成分	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	876399
提出年月		平成28年7月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁			【重要な潜在的リスク】	頁
<a href="#">血液毒性</a>	4	<a href="#">眼障害</a>	12	<a href="#">移植拒絶</a>	21
<a href="#">精神神経障害</a>	5	<a href="#">急性腎不全</a>	13	<a href="#">良性・悪性新生物</a>	22
<a href="#">肺障害（間質性肺炎・肺線維症・肺水腫等）</a>	6	<a href="#">消化管出血・消化性潰瘍・小腸潰瘍・虚血性大腸炎</a>	14	<a href="#">肺高血圧症</a>	23
		<a href="#">脳出血</a>	15	<b>【重要な不足情報】</b>	頁
<a href="#">自己免疫疾患</a>	7	<a href="#">脳梗塞</a>	16	<a href="#">高齢者における安全性</a>	24
<a href="#">心疾患</a>	8	<a href="#">敗血症</a>	17	<a href="#">長期投与時の安全性</a>	24
<a href="#">急性過敏性反応</a>	9	<a href="#">横紋筋融解症</a>	18		
<a href="#">中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群</a>	10	<a href="#">肝障害</a>	19		
		<a href="#">溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病</a>	20		
<a href="#">糖尿病</a>	11				
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">使用実態下における悪性黒色腫の術後患者に対する有効性</a>					25頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		26
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>		
<a href="#">悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査</a>		26
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
<a href="#">悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査</a>		28

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		29
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>		
<a href="#">悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料</a>		29

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成28年7月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区九段北一丁目 13 番 12 号  
北の丸スクエア

氏 名 : MSD 株式会社 代表取締役社長  
ヨハネス・ヤクアベス・ウェストハイゼン 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2004年10月22日	薬効分類	876399
再審査期間	「リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎」: 8年 「リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変」: 4年 「悪性黒色腫における術後補助療法」: 10年	承認番号	① 21600AMY00134000 ② 21600AMY00135000 ③ 21600AMY00136000
国際誕生日	2000年5月25日		
販売名	① ペグイントロン®皮下注用 50 µg/0.5mL 用 ② ペグイントロン®皮下注用 100 µg/0.5mL 用 ③ ペグイントロン®皮下注用 150 µg/0.5mL 用		
有効成分	ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)		
含量及び剤型	① ペグイントロン®皮下注用 50 µg/0.5mL 用 本剤1バイアル中にペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 74µg を含有する。 ② ペグイントロン®皮下注用 100 µg/0.5mL 用 本剤1バイアル中にペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 148 µg を含有する。 ③ ペグイントロン®皮下注用 150 µg/0.5mL 用 本剤1バイアル中にペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 222 µg を含有する。		

用法及び用量	<p>[C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変]</p> <p>1.リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善の場合  リバビリンと併用すること。  通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1回1.5 <math>\mu</math>g/kgを週1回皮下投与する。  本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>2.リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善の場合  リバビリンと併用すること。  通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として1回1.0 <math>\mu</math>g/kgを週1回皮下投与する。  本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>[悪性黒色腫]  通常、成人には、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として、8週目までは1回6 <math>\mu</math>g/kgを週1回、9週目以降は1回3 <math>\mu</math>g/kgを週1回、皮下投与する。本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p>
効能又は効果	<p>1.リバビリンとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善  (1) 血中HCV RNA量が高値の患者  (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者</p> <p>2.リバビリンと併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善</p> <p>3. 悪性黒色腫における術後補助療法</p>
承認条件	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。  「リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎」に対する承認条件より低用量での有効性及び安全性を確認するための市販後臨床試験（比較試験）を実施し、結果を速やかに報告すること。</p>
備考	<p>「リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎」の効能効果は2004年10月22日に承認を取得しており、再審査期間を終了した。「リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変」の効能効果は2011年12月22日に承認を取得しており、再審査期間を終了した。「悪性黒色腫における術後補助療法」の効能効果は2015年5月26日に適応追加の承認事項一部変更承認を取得しており、再審査期間中である。</p>

変更の履歴	
前回提出日	平成28年3月1日
変更内容の概要：	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>「リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変」の再審査期間が終了したことに伴い、安全性検討事項、有効性に関する検討事項、医薬品安全監視計画の概要及び有効性に関する調査・試験の計画の概要から「リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変」に関する記載の削除並びに医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧の「リバビリンとの併用による C 型代償性肝硬変」に関する記載を終了に変更した。</u></li> <li>2. <u>代表取締役社長名を変更した。</u></li> </ol>
変更理由：	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>再審査期間及び特定使用成績調査（C 型代償性肝硬変に対するペグイントロン／レベトール併用療法）が終了し、再審査申請書にて報告を行ったため。</u></li> <li>2. <u>2016 年 7 月 1 日付で代表取締役社長が交代したため。</u></li> </ol>

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
血液毒性	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>本剤には骨髄抑制作用があるため、白血球減少、好中球減少、さらに無顆粒球症などの血液障害につながる可能性がある。</p> <p>悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、好中球数減少（493/620例、80%）、白血球数減少（384/623例、62%）、血小板数減少（310/623例、50%）、ヘモグロビン減少（300/608例、49%）の臨床検査値異常が認められた。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））において、白血球数減少（9/9例、100%）、好中球数減少（9/9例、100%）、血小板数減少（5/9例、56%）、貧血（2/9例、22%）などの血液障害が認められた。C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）において、白血球数減少（93/102例、91%）、ヘモグロビン減少（91/102例、89%）、好中球数減少（87/102例、85%）、血小板数減少（65/102例、64%）などの血液障害が認められた。C型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、白血球数減少（303/317例、96%）、好中球数減少（275/317例、87%）、ヘモグロビン減少（269/317例、85%）、血小板数減少（141/317例、45%）などの血液障害が認められた。</p> <p>国内市販後においては2013年7月24日時点で、1661件の貧血、1505件の白血球数減少（白血球減少症を含む）、1210件の血小板数減少（血小板減少症を含む）、1050件の好中球数減少（好中球減少症を含む）、35件の無顆粒球症が報告されている。また、本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、6549件の貧血、1320件の好中球減少症、1077件の白血球減少症、1041件の血小板減少症、41件の無顆粒球症が報告されている。臨床試験において高頻度に血液障害が認められていること、また、国内市販後においても重篤な無顆粒球症が認められていることから重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none"><li>・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査</li></ul></li></ol> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における発現割合及び好発時期を把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 通常のリスク最小化活動<ul style="list-style-type: none"><li>・ 添付文書の「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」「重大な副作用」「その他の副作用」及び患者向け医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。</li></ul></li><li>2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none"><li>・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料</li></ul></li></ol> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</p>

## 精神神経障害

### 重要な特定されたリスクとした理由：

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、うつ病（359/627例、57%）、不眠症（15/627例、2%）、不安（13/627例、2%）、聴覚障害（6/627例、1%）、難聴（2/627例、1%未満）、突発性難聴（1/627例、1%未満）が認められた。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））においては、不眠症（1/9例、11%）が認められた。C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）において、不眠症（38/102例、37%）、抑うつ症状（2/102例、2%）、うつ病（1/102例、1%）が認められた。C型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、不眠症（209/317例、66%）、抑うつ症状（23/317例、7%）、不安（11/317例、4%）、うつ病（9/317例、3%）、聴覚障害（2/317例、1%）、自殺念慮（1/317例、1%未満）、難聴（1/317例、1%未満）が認められた。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、224件の抑うつ症状、97件のうつ病、55件の難聴（突発性難聴を含む）、21件の自殺企図、11件の自殺既遂、7件の自殺念慮が報告されている。また、本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、2602件のうつ病、1200件の不眠症、860件の不安、407件の自殺企図、401件の難聴、190件の抑うつ症状、130件の自殺既遂が報告されている。

精神神経障害に関連する有害事象の発現が比較対照群に比べて本剤群で多く確認されており、また発現した場合、重篤な転帰を辿ると考えられることから、重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における発現割合及び好発時期を把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
  - ・ 添付文書の「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」「重大な副作用」「その他の副作用」及び患者向け医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料

#### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

肺障害（間質性肺炎・肺線維症・肺水腫等）

**重要な特定されたリスクとした理由：**

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において肺障害に関連する有害事象として、肺臓炎（2/627例、1%未満）、肺線維症（1/627例、1%未満）が認められた。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））においては、肺障害に関連する副作用は認められていない。C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）においては、間質性肺疾患（1/102例、1%）、肺炎（1/102例、1%）が認められた。C型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において間質性肺疾患（2/317例、1%未満）、肺炎（1/317例、1%未満）が認められた。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、179件の間質性肺疾患（急性間質性肺臓炎を含む）、48件の肺炎、7件の肺水腫、2件の肺線維症が報告されている。また、本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では1403件の肺炎、267件の間質性肺疾患、60件の肺線維症、60件の肺浸潤、48件の肺臓炎が報告されている。

国内及び海外の市販後において重篤な事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

**【選択理由】**

製造販売後における発現割合及び好発時期を把握するため。

**リスク最小化活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- 1) 通常のリスク最小化活動
  - ・ 添付文書の「警告」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」「その他の副作用」及び患者向け医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資材

**【選択理由】**

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。



## 自己免疫疾患

### 重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の免疫系への作用により、甲状腺障害をはじめとする自己免疫疾患を誘発する可能性がある。

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、甲状腺機能低下（4/627例、1%）、甲状腺機能亢進（6/627例、1%）の甲状腺障害が認められた。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））及びC型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）においては、自己免疫疾患に関連する副作用は認められていないものの、C型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、甲状腺機能低下（6/317例、2%）、甲状腺機能亢進（5/317例、2%）、自己免疫性甲状腺炎（1/317例、1%未満）が認められた。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、103件の甲状腺機能低下症、99件の甲状腺機能亢進症、9件のフォークト・小柳・原田病（VKH）、8件の自己免疫性甲状腺炎、4件のギラン・バレー症候群、3件の慢性炎症性脱髄性多発神経炎、1件の横断性脊髄炎などの自己免疫疾患が報告されている。また、本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、28件の多発性硬化症、18件のフォークト・小柳・原田病（VKH）、18件のギラン・バレー症候群、4件の進行性多巣性白質脳症、4件の慢性炎症性脱髄性多発神経炎、1件の横断性脊髄炎が報告されている。

自己免疫疾患に関連する有害事象の発現が比較対照群に比べて本剤群で多く確認されており、また発現した場合、重篤な転帰を辿ると考えられることから、重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における発現割合及び好発時期を詳細に把握するため

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
  - ・ 添付文書の「禁忌」「慎重投与」「重大な副作用」「その他の副作用」及び患者向け医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料

#### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

## 心疾患

### 重要な特定されたリスクとした理由：

インターフェロンと心疾患の関連に関する機序として、マウスにおけるインターフェロン- $\gamma$ 炎症性サイトカンの過剰発現が、新生仔ラットにおける心室筋細胞で特定のミオシン重鎖タンパク減少に起因する拡張型心筋症を引き起こすという報告がある。

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、心筋梗塞（2/627例、1%未満）、心房細動（2/627例、1%未満）、心筋虚血（1/627例、1%未満）の心疾患が認められた。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））においては、心疾患に関連する副作用は認められていない。C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）においては、心房細動（2/627例、1%未満）、上室性期外収縮（2/627例、1%未満）などの心疾患が認められた。C型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、不整脈（2/317例、1%未満）、心房細動（2/317例、1%未満）などの心疾患が認められた。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、13件の心筋梗塞（急性心筋梗塞を含む）、13件の心房細動、7件の不整脈（頻脈性不整脈を含む）、5件の心筋症（うっ血性心筋症を含む）が報告されている。また、本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では314件の心筋梗塞、45件の心筋症、24件の心筋虚血が報告されている。

国内及び海外の市販後においても重篤な事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における発現割合及び好発時期を把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
  - ・ 添付文書の「慎重投与」「重大な副作用」及び患者向け医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料

#### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

## 急性過敏性反応

### 重要な特定されたリスクとした理由：

本剤は生物学的薬剤であり免疫原性があるため、急性過敏性反応を誘発する可能性がある。

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、急性過敏性反応は認められていない。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））、C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）及びC型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、急性過敏性反応は認められていない。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、1件のアナフィラキシー性ショックが報告されている。また、本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、1523件のアナフィラキシーショック、32件のアナフィラキシー反応などの急性過敏性反応が報告されている。

急性過敏性反応に関連する有害事象が発現した場合、重篤な転帰を辿ると考えられることから、重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における発現割合及び好発時期を詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
  - ・ 添付文書の「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」及び患者向け医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資材

#### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

## 中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群

### 重要な特定されたリスクとした理由：

本剤は生物学的薬剤であり免疫原性があるため、急性過敏性反応を誘発する可能性がある。

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において、有害事象として中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群は認められていない。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））、C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）及びC型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群は認められていない。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、18件の皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、6件の中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）が報告されている。また、本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、38件の皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、7件の中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）などの急性過敏性反応が報告されている。

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）または、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）が発現した場合、重篤な転帰を辿ると考えられることから、重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における発現割合及び好発時期を詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
  - ・ 添付文書の「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」及び患者向け医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料

#### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

## 糖尿病

### 重要な特定されたリスクとした理由：

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、糖尿病（2/627例、1%未満）が認められた。悪性黒色腫を対象とした第Ⅰ相試験（P370試験）において糖尿病は認められていないものの、関連する事象として高血糖（1/9例、11%）が認められた。C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）において、糖尿病（2/102例、2%）が認められた。C型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、糖尿病（1/317例、1%未満）が認められた。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、88件の1型糖尿病、71件の糖尿病、15件の糖尿病性ケトアシドーシス、1件の2型糖尿病が報告されている。本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、821件の糖尿病、138件の1型糖尿病、73件の糖尿病性ケトアシドーシス、49件の2型糖尿病が報告されている。

国内及び海外の市販後において重篤な事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における発現割合及び好発時期を把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
  - ・ 添付文書の「慎重投与」「重大な副作用」「その他の副作用」及び患者向け医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料

#### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

## 眼障害

### 重要な特定されたリスクとした理由：

詳細な機序は明らかではないものの、網膜出血、網膜動脈または静脈閉塞症などの本剤の眼への構造的な作用に続発的に視覚障害が起こる可能性がある。

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、視力低下、網膜剥離等の事象は認められていない。悪性黒色腫を対象とした第Ⅰ相試験（P370試験）において、網膜症（2/9例、22%）が認められた。C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）において、網膜症（5/102例、5%）、網膜出血（4/102例、4%）、霧視（2/102例、2%）などの眼障害が認められた。C型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、網膜出血（21/317例、6%）、網膜症（14/317例、4%）、霧視（7/317例、2%）、視力障害（7/317例、2%）、視力低下（3/317例、1%）、網膜静脈閉塞（2/317例、1%未満）などの眼障害が認められた。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、152件の網膜症、114件の網膜出血、24件の網膜静脈閉塞、11件の視力低下、10件の霧視、8件の視力障害などの眼障害が報告されている。本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、1523件の視覚障害が報告されている。

臨床試験において重症症例は少ないものの、放置した場合に重症の眼障害となる可能性があるため、重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における発現割合及び好発時期を詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
  - ・ 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」「重大な副作用」「その他の副作用」及び患者向け医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料

#### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

## 急性腎不全

### 重要な特定されたリスクとした理由：

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、腎不全、腎障害等の事象は認められていない。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））及びC型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）において、腎不全、腎障害等の事象は認められていない。また、C型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、蛋白尿（1/317例、1%未満）が認められた。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、161件の腎機能障害、71件の腎障害、33件の急性腎不全、29件の蛋白尿、14件の腎不全などの腎障害が報告されている。また、本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、161件の急性腎不全が報告されている。

国内及び海外の市販後において重篤な事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常 of 医薬品安全性監視活動
- 2) 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における発現割合及び好発時期を詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常 of リスク最小化活動
  - ・ 添付文書の「慎重投与」「重大な副作用」「その他の副作用」及び患者向け医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料

#### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

消化管出血・消化性潰瘍・小腸潰瘍・虚血性大腸炎

**重要な特定されたリスクとした理由：**

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、消化管出血、消化性潰瘍、小腸潰瘍、虚血性大腸炎は認められていない。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））及びC型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）において、消化管出血、消化性潰瘍、小腸潰瘍、虚血性大腸炎は認められていない。また、C型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、小腸潰瘍（1/317例、1%未満）、虚血性大腸炎（1/317例、1%未満）が認められた。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、29件の虚血性大腸炎、5件の胃腸出血、2件の小腸潰瘍が報告されている。また、本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、125件の胃腸出血、70件の虚血性大腸炎、20件の消化性潰瘍、1件の小腸潰瘍が報告されている。

国内及び海外の市販後において重篤な事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

**医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

**【選択理由】**

製造販売後における発現割合及び好発時期を詳細に把握するため。

**リスク最小化活動の内容及びその選択理由：**

**【内容】**

- 1) 通常のリスク最小化活動
  - ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書「重大な副作用」及び患者向け医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料

**【選択理由】**

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。



## 脳出血

### 重要な特定されたリスクとした理由：

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、脳出血（2/627例、1%未満）が認められた。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））、C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）及びC型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、脳出血は認められていない。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、43件の脳出血が報告されている。また、本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、109件の脳出血が報告されている。

国内及び海外の市販後において重篤な事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常 of 医薬品安全性監視活動
- 2) 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における発現割合及び好発時期を詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常 of リスク最小化活動
  - ・ 添付文書の「慎重投与」「重大な副作用」及び患者向け医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料

#### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

## 脳梗塞

### 重要な特定されたリスクとした理由：

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、脳梗塞は認められていない。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））において、脳梗塞は認められていない。C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）において、脳梗塞（1/102例、1%）が認められた。また、C型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、脳梗塞は認められていない。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、43件の脳梗塞が報告されている。また、本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、71件の脳梗塞が報告されている。

国内及び海外の市販後において重篤な事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常 of 医薬品安全性監視活動
- 2) 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における発現割合及び好発時期を詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常 of リスク最小化活動
  - ・ 添付文書の「慎重投与」「重大な副作用」及び患者向け医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料

#### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

## 敗血症

### 重要な特定されたリスクとした理由：

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、敗血症（1/627例、1%未満）、好中球減少性敗血症（1/627例、1%未満）、大腸菌性敗血症（1/627例、1%未満）が認められた。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））及びC型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）において、敗血症は認められていないものの、C型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、敗血症（1/317例、1%未満）が認められた。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、31件の敗血症、3件のブドウ球菌性敗血症が報告されている。また、本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、279件の敗血症が報告されている。

国内及び海外の市販後において重篤な事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常 of 医薬品安全性監視活動
- 2) 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における発現割合及び好発時期を詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常 of リスク最小化活動
  - ・ 添付文書の「重大な副作用」及び患者向け医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料

#### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

## 横紋筋融解症

### 重要な特定されたリスクとした理由：

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、横紋筋融解症は認められていない。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））、C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）及びC型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、横紋筋融解症は認められていない。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、22件の横紋筋融解症が報告されている。本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、68件の横紋筋融解症が報告されている。

国内及び海外の市販後において重篤な事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常 of 医薬品安全性監視活動
- 2) 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における発現割合及び好発時期を詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常 of リスク最小化活動
  - ・ 添付文書の「重大な副作用」及び患者向け医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料

#### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

## 肝障害

### 重要な特定されたリスクとした理由：

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（468/627例、75%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（468/627例、75%）、血中ビリルビン増加（82/627例、13%）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（45/627例、7%）、肝毒性（4/627例、1%未満）が認められた。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））において、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8/9例、89%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（8/9例、89%）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（2/9例、22%）が認められた。C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）において、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（25/102例、25%）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（23/102例、23%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（22/102例、22%）、血中ビリルビン増加（18/102例、18%）が認められた。C型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、抱合ビリルビン増加（128/317例、40%）、血中ビリルビン増加（106/317例、33%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（50/317例、16%）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（49/317例、16%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（41/317例、13%）、肝機能異常（1/317例、1%未満）が認められた。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、172件の血中ビリルビン増加、149件のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、112件のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、90件の $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、57件の肝機能異常、29件の肝障害、26件の抱合ビリルビン増加が報告されている。本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、270件のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、190件のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、123件の肝障害、106件の血中ビリルビン増加、90件の $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、81件の肝機能異常が報告されている。

国内及び海外の市販後において重篤な事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における発現割合及び好発時期を詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
  - ・ 添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」「その他の副作用」及び患者向け医薬品ガイドに関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料

#### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

## 溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病

### 重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の免疫に対する作用を介し溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病が誘発される可能性が考えられる。

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991 試験）において有害事象として、溶血性尿毒症症候群及び血栓性血小板減少性紫斑病は認められていない。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370 試験（P08556 試験））、C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35 試験）及びC型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31 試験、32 試験）において、溶血性尿毒症症候群及び血栓性血小板減少性紫斑病は認められていない。

国内市販後においては 2013 年 7 月 24 日時点で、4 件の血栓性血小板減少性紫斑病、2 件の溶血性尿毒症症候群が報告されている。また、本剤の国際誕生日である 2000 年 5 月 25 日から 2014 年 1 月 31 日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、23 件の血栓性血小板減少性紫斑病、4 件の溶血性尿毒症症候群が報告されている。

国内及び海外の市販後において重篤な事象が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常 of 医薬品安全性監視活動
- 2) 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における発現割合及び好発時期を詳細に把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常 of リスク最小化活動
  - ・ 添付文書の「重大な副作用」及び患者向け医薬品ガイドに、関連する事象を記載して注意喚起する。
- 2) 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資料

#### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。

## 重要な潜在的リスク

### 移植拒絶

#### 重要な潜在的リスクとした理由：

移植患者における免疫抑制療法と本剤との併用で、免疫抑制療法の効果が弱まり、移植片に対する拒絶反応が誘発される可能性が考えられる。

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、移植拒絶は認められていない。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））、C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）及びC型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、移植拒絶は認められていない。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、5件の肝移植拒絶反応、1件の移植拒絶反応、1件の腎移植拒絶反応が報告されている。また、本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、49件の肝移植拒絶反応、23件の移植拒絶反応、5件の腎移植拒絶反応が報告されているものの、現時点でリスクとして特定はできないため、重要な潜在的リスクとした。

#### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

##### 【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

##### 【選択理由】

移植術を受ける患者における本剤の使用状況、及び拒絶反応の発現状況を把握するため。

#### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

##### 【内容】

- 1) 通常のリスク最小化活動
  - ・ 添付文書の「併用注意」において、免疫抑制療法との併用する際、移植片に対する拒絶反応が誘発されると考えられることを記載して注意喚起する。

##### 【選択理由】

医療従事者に対し情報提供を行い、理解を促すため。

## 良性・悪性新生物

### 重要な潜在的リスクとした理由：

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、基底細胞癌（2/627例、1%未満）、急性骨髄性白血病（1/627例、1%未満）、移行上皮癌（1/627例、1%未満）が認められた。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））において、良性・悪性新生物は認められていない。C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）において、肝の悪性新生物（1/102例、1%）、リンパ腫（1/102例、1%）が認められた。C型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、悪性新生物は認められていない。

国内市販後においては2013年7月24日時点で、8件の肝癌、8件の肝細胞癌、5件のリンパ腫、5件の胃癌、3件の骨髄異形成症候群などが報告されている。また、本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、1287件の良性・悪性新生物が報告されているものの、悪性黒色腫患者における発現の場合には原疾患の疾患進行や続発性の発現である可能性が排除できず、またC型肝炎患者においても一般的な集団よりも良性・悪性新生物のリスクが高くなることから、リスクとして特定はできないため、重要な潜在的リスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における発現割合を把握するため。悪性黒色腫患者における悪性新生物については原疾患の再発・転移と二次がんとの区別を把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」に、国内で報告のある関連する事象を記載して注意喚起する。

#### 【選択理由】

現時点では本リスクに関する十分なエビデンスは得られていない。添付文書「その他副作用」に記載し注意喚起をしつつ、現状は主に安全性監視活動に努め、新たな情報が得られた際に再度検討することが適切であると考えため。



## 肺高血圧症

### 重要な潜在的リスクとした理由：

悪性黒色腫を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）において有害事象として、肺高血圧症は認められていない。悪性黒色腫を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））、C型代償性肝硬変患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）及びC型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において、肺高血圧症は認められていない。国内市販後においては、2013年7月24日時点で肺高血圧症の報告は1件で、本剤との関連性を検討する情報が不足している。また、本剤の国際誕生日である2000年5月25日から2014年1月31日までのすべての市販後の症例、臨床試験症例に関する米国本社安全性データベースからの検索結果では、54件の肺高血圧症が報告されているが、現時点でリスクとして特定はできないため、重要な潜在的リスクとした。

### 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査

#### 【選択理由】

製造販売後における発現割合及び好発時期を把握するため。

### リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

#### 【内容】

特になし

#### 【選択理由】

現時点でリスクとして特定はできないため、現状は安全性監視活動に努め、新たな情報が得られた際に検討することが適切であると考えため。

重要な不足情報	
高齢者における安全性	
	<p><b>重要な不足情報とした理由：</b>            高齢者では一般的に生理機能が低下しているため注意を要すると考えられるが、国内では高齢者（65歳以上）における検討はC型慢性肝炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（31試験、32試験）において17例、C型代償性肝硬変を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（35試験）において32例と情報が限定されている。また、C型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変においては、特に高齢者での使用が想定されるため、重要な不足情報とした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b>  <b>【内容】</b>            1) 通常の医薬品安全性監視活動            2) 追加の医薬品安全性監視活動                特になし  <b>【選択理由】</b>            製造販売後の使用実態下において、高齢者に投与された場合の有効性及び安全性を確認するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b>  <b>【内容】</b>            1) 通常のリスク最小化活動                ・ 高齢者を慎重投与とする                ・ 添付文書の「使用上の注意」に、高齢者では一般的に生理機能が低下しているの                  で、患者の状態を観察しながら慎重に投与することを記載し、注意喚起する。            2) 追加のリスク最小化活動                特になし  <b>【選択理由】</b>            医療従事者に対し確実に情報提供を行い、高齢者への使用に関するリスクの理解を促すため。</p>
長期投与時の安全性	
	<p><b>重要な不足情報とした理由：</b>            悪性黒色腫における術後補助療法では、本剤は長期に使用されることが見込まれるが、承認申請時の国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験（P08556試験））症例9例における最長投与期間は、40週と情報が限られていることから、長期使用時の安全性を重要な不足情報とした。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b>  <b>【内容】</b>            1) 通常の医薬品安全性監視活動            2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。                ・ 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査  <b>【選択理由】</b>            製造販売後の使用実態下において、本剤が長期に使用された場合の有効性及び安全性を特定使用成績調査（悪性黒色腫：長期使用の患者における調査）において確認するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b>  <b>【内容】</b>            特になし  <b>【選択理由】</b>            現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた時点で検討することが適切と考えた。</p>

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における悪性黒色腫の術後患者に対する有効性	
	<b>有効性に関する検討事項とした理由：</b> 臨床試験では、日本人の悪性黒色腫患者において得られたデータが限られていたため。
	<b>有効性に関する調査・試験の名称：</b> ・悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査
	<b>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</b> 悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査（において、有効性に関する情報を収集し、有効性に与える要因を検討する。本剤投与中の悪性黒色腫の再発及び転移に関するデータを転帰と共に確認し、解析及び検討を行うため。

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<b>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</b> 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、及び製造販売後調査より報告される有害事象症例などの安全性情報の確認・評価	
追加の医薬品安全性監視活動	
悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査	
<b>【安全性検討事項】</b> 血液毒性、精神神経障害、肺障害（間質性肺炎・肺線維症・肺水腫等）、自己免疫疾患、心疾患、急性過敏性反応、中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群、糖尿病、眼障害、急性腎不全、消化管出血・消化性潰瘍・小腸潰瘍・虚血性大腸炎、脳出血、脳梗塞、敗血症、横紋筋融解症、肝障害、溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病、移植拒絶、良性・悪性新生物、肺高血圧症、長期投与時の安全性	
<b>【目的】</b> 使用実態下における悪性黒色腫病変の完全切除後患者に対するペグイントロン® [一般名：ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）] の安全性及び有効性に影響を与える要因について把握し、特に長期使用の患者における安全性についての情報収集を行う。	
<b>【実施計画】</b> 症例登録期間：承認事項一部変更承認日～2年間 実施予定期間：承認事項一部変更承認日～8年間 目標症例数：100例 なお、本剤の投与期間が1年を超える症例数の目安として、海外第Ⅲ相臨床試験（EORTC18991試験）及び国内第Ⅰ相臨床試験（P370試験）における本剤が1年を超えて投与された患者の割合に基づき、また本調査が使用実態下での情報収集であることを考慮して、約30例と想定している。実際の収集例数が30例を大きく下回る場合には、調査計画の変更の可否等について機構と相談する。実施方法：承認事項一部変更承認日から2年間に特定使用成績調査に協力の得られた医療機関において本剤を使用開始した全症例を対象として中央登録方式にて実施する。観察期間は本剤の投与開始から最長5年間。	
<b>【実施計画の根拠】</b> 目標症例数の設定根拠 皮膚悪性腫瘍罹患数は15,000人弱であった。（2010年全国がん罹患モニタリング集計、MCIJ2010）また、悪性黒色腫罹患数は皮膚悪性腫瘍患者の11.4%の1,700人程度と推定される。 （Ishihara K, Saida T, Otsuka F, Yamazaki N, Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan : 2007 update. Int J Clin Oncol. 2008; 13: 33-41） さらに、悪性黒色腫患者のうち年間に皮膚悪性腫瘍切除術が施行された患者の割合は28.2%の480人程度と推定される。（厚生労働省保険局平成23年度 DPC データ：MDC08） 悪性黒色腫の術後補助化学療法としては、悪性黒色腫の病期別治療指針においても多くの病期（AJCC/UICC 病期：ⅡA～ⅢC）で DAV Feron 療法（ダカルバジン－ニムスチン－ビンクリスチン－インターフェロンβ）が推奨されており、当該療法が50～70%の患者で施行されている。また、インターフェロンβ単剤療法が20～25%で施行されており本剤が市場に浸透するには一定の時間を要すると考えられる。 [藤澤康弘、大塚藤男. 術後補助療法（DAVFeron, フェロン療法, フェロン維持療	

法)は悪性黒色腫ステージⅡ・Ⅲ患者の予後を改善するか:831例の解析.日皮会誌2012;122:2305-2311]本剤が使用される割合を、インターフェロンβ単剤療法の半数程度の10%と仮定した場合、年間の使用症例は50例程度であり、2年間の症例登録を実施することにより100例程度が症例登録される。なお、本剤の日常の診療における医薬品の使用実態下での長期使用の患者情報を100例収集することにより、3%の頻度で発現する未知の副作用を95%の信頼度で1件検出可能と考えられる。

**観察期間の設定根拠**

海外第Ⅲ相臨床試験(EORTC18991試験)での投与期間と同等の観察期間として5年を設定する。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- ・調査開始から3年もしくは目標症例数の半数(50例)のデータが集積された時点で中間集計を実施し、中間報告書を作成する。
- ・調査で登録された全例のデータが集積された時点で最終集計を実施し、最終報告書を作成する。
- ・安全性定期報告時に安全性情報について包括的な検討を行う。

**【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】**

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスクに該当する事象について、新たな情報が得られた場合には資料の改訂要否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

#### 4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資材	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 血液毒性、精神神経障害、肺障害（間質性肺炎・肺線維症・肺水腫等）、自己免疫疾患、心疾患、急性過敏性反応、中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群、糖尿病、眼障害、急性腎不全、消化管出血・消化性潰瘍・小腸潰瘍・虚血性大腸炎、脳出血、脳梗塞、敗血症、横紋筋融解症、肝障害、溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性に関する情報を患者及び医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう理解と注意を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b> 悪性黒色腫患者への使用開始時に資材を活用し情報提供を行う。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる処置】</b> 安全性定期報告時に本剤の適正使用情報を提供する。調査結果から、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、最小化計画の実施方法の改訂等を検討する。</p>

## 5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、及び製造販売後調査より報告される有害事象症例などの安全性情報の確認・評価				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
C 型代償性肝硬変に対する特定使用成績調査 (ペグイントロン® / レベトール® 併用療法)	500例	再審査申請時 (平成28年3月18日報告済み)	終了	作成済み (再審査申請 (平成28年3月18日) にて提出)
市販直後調査	該当せず	承認事項一部変更承認6ヵ月後	終了	作成済 (2016年1月提出)
悪性黒色腫 of 術後患者に対する特定使用成績調査	100例	<ul style="list-style-type: none"> <li>調査開始から3年もしくは目標症例数 of 半数 (50例) of データが集積された時点 (中間報告時)</li> <li>調査で登録された全例 of データが集積された時点 (最終報告時)</li> <li>安全性定期報告時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>調査開始から3年もしくは目標症例数 of 半数 (50例) of データが集積された時点 (中間報告時)</li> <li>調査で登録された全例 of データが集積された時点 (最終報告時)</li> </ul>



## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
C型代償性肝硬変に対する特定使用成績調査(ペグイントロン <sup>®</sup> ／レボトー <sup>®</sup> 併用療法)	500例	再審査申請時 (平成28年3月18日報告済み)	終了	作成済み(再審査申請(平成28年3月18日)にて提出)
悪性黒色腫の術後患者に対する特定使用成績調査	100例	<ul style="list-style-type: none"> <li>・調査開始から3年もしくは目標症例数の半数(50例)のデータが集積された時点(中間報告時)</li> <li>・調査で登録された全例のデータが集積された時点(最終報告時)</li> <li>・安全性定期報告時</li> </ul>	実施中	<ul style="list-style-type: none"> <li>・調査開始から3年もしくは目標症例数の半数(50例)のデータが集積された時点(中間報告時)</li> <li>・調査で登録された全例のデータが集積された時点(最終報告時)</li> </ul>

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向け医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
悪性黒色腫患者を対象とした市販直後調査	実施期間：販売開始後6ヵ月間	終了
悪性黒色腫の適応に関する医療関係者向け資材	安全性定期報告提出時	実施中