

オブジーボ点滴静注 20mg、オブジーボ点滴静注 100mg、
オブジーボ点滴静注 120mg、オブジーボ点滴静注 240mg に係る

医薬品リスク管理計画書

小野薬品工業株式会社

オブジーボ点滴静注 20mg、オブジーボ点滴静注 100mg、
オブジーボ点滴静注 120mg、オブジーボ点滴静注 240mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	オブジーボ点滴静注 20mg、100mg、120mg、240mg	有効成分	ニボルマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	小野薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和5年1月23日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】		【重要な潜在的リスク】
間質性肺疾患	重度の皮膚障害	過度の免疫反応
重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症	静脈血栓塞栓症	胚胎児毒性
大腸炎、小腸炎、重度の下痢	Infusion reaction	心臓障害 (心房細動、徐脈、心室性期外収縮等)
1型糖尿病	重篤な血液障害	赤芽球瘻
劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎	血球貪食症候群	腫瘍出血
内分泌障害 (甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害)	結核	瘻孔
神経障害	膵炎	本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加 [造血器腫瘍]
腎障害	重度の胃炎	
脳炎	ぶどう膜炎	【重要な不足情報】 該当なし
	臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者への使用	
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下での再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者における有効性		
使用実態下でのがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性		

↓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
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査)
がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした一般使用成績調査
小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査)
原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査
化学療法未治療の根治照射不能なⅢB/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験
未治療の進行性又は転移性腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査)

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド単剤療法版・併用療法版) の作成・提供 (単剤療法版: 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌、食道癌、原発不明癌、併用療法版: 悪性黒色腫、腎細胞癌、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫、胃癌)
患者向け資材 (オブジーボによる治療を受ける方へ) の作成・提供 (悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌、食道癌、原発不明癌)

各項目の内容はRMPの本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名：小野薬品工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2014年7月4日	薬効分類	87429
再審査期間	1. 10年 2. 5年10カ月 3. 2016年8月26日 ～2021年10月16日 4. 2016年12月2日 ～2026年12月1日 (成人) 2021年9月27日 ～2027年9月27日 (小児) 5. 2017年3月24日 ～2021年10月16日 6. 2017年9月22日 ～2021年10月16日 7. 10年 8. 2020年2月21日 ～2021年10月16日 9. 2020年2月21日 ～2021年10月16日 10. なし 11. 10年 12. なし	承認番号	① 22600AMX00768000 ② 22600AMX00769000 ③ 30200AMX00925000 ④ 23000AMX00812000
国際誕生日	2014年7月4日		
販売名	① オブジーボ点滴静注20mg ② オブジーボ点滴静注100mg ③ オブジーボ点滴静注120mg		

	④ オプジーボ点滴静注240mg
有効成分	ニボルマブ（遺伝子組換え）
含量及び剤形	① 1バイアル（2mL）中にニボルマブ 20mg を含有する注射剤 ② 1バイアル（10mL）中にニボルマブ 100mg を含有する注射剤 ③ 1バイアル（12mL）中にニボルマブ 120mg を含有する注射剤 ④ 1バイアル（24mL）中にニボルマブ 240mg を含有する注射剤
用法及び用量	<p>1. 悪性黒色腫</p> <p>通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。</p> <p>根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。</p> <p>2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌</p> <p>通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。</p> <p>3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</p> <p>通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。</p> <p>カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。</p> <p>化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。</p> <p>4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</p> <p>通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間</p>

	<p>隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。</p> <p>通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。</p> <p>5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、原発不明癌 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。</p> <p>6. 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。</p> <p>7. がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。 その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。</p> <p>8. 根治切除不能な進行・再発の食道癌 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。</p> <p>9. 食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>1. 悪性黒色腫</p> <p>2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>3. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 4. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 5. 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 6. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 7. 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 8. がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 9. 根治切除不能な進行・再発の食道癌 10. 食道癌における術後補助療法 11. 原発不明癌 12. 尿路上皮癌における術後補助療法
承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 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。（上記効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 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。（上記効能又は効果の4）
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2014年7月4日承認：根治切除不能な悪性黒色腫 ・ 2015年12月17日承認事項一部変更承認：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ・ 2016年2月29日承認事項一部変更承認：根治切除不能な悪性黒色腫の用法及び用量の変更 ・ 2016年8月26日承認事項一部変更承認：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ・ 2016年12月2日承認事項一部変更承認：再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ・ 2017年3月24日承認事項一部変更承認：再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ・ 2017年9月22日承認事項一部変更承認：がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ・ 2018年5月25日承認事項一部変更承認：根治切除不能な悪性黒色腫の用法及び用量の変更 ・ 2018年8月21日承認事項一部変更承認：悪性黒色腫の効能又は効果、用法及び用量の変更 ・ 2018年8月21日承認事項一部変更承認：がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

- ・ 2018年8月21日承認事項一部変更承認：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の用法及び用量の変更
- ・ 2018年8月21日承認事項一部変更承認：既承認のがん腫の用法及び用量の変更
- ・ 2018年9月21日剤形追加に係る製造販売承認：オプジーボ点滴静注240mg
- ・ 2020年2月21日承認事項一部変更承認：がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
- ・ 2020年2月21日承認事項一部変更承認：がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌
- ・ 2020年8月28日剤形追加に係る製造販売承認：オプジーボ点滴静注120mg
- ・ 2020年9月25日承認事項一部変更承認：がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌の用法及び用量の変更
- ・ 2020年9月25日承認事項一部変更承認：既承認のがん腫の用法及び用量の追加
- ・ 2020年11月6日承認事項一部変更承認：オプジーボ点滴静注120mg に関するがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌の用法及び用量の変更並びに既承認のがん腫の用法及び用量の追加
- ・ 2020年11月27日承認事項一部変更承認：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の用法及び用量の変更
- ・ 2021年5月27日承認事項一部変更承認：切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の効能又は効果、用法及び用量の変更
- ・ 2021年8月25日承認事項一部変更承認：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の用法及び用量の変更
- ・ 2021年9月27日承認事項一部変更承認：再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の用法及び用量の変更
- ・ 2021年11月25日承認事項一部変更承認：治癒切除不能な進行・再発の胃癌の効能又は効果、用法及び用量の変更
- ・ 2021年11月25日承認事項一部変更承認：食道癌における術後補助療法
- ・ 2021年12月24日承認事項一部変更承認：原発不明癌
- ・ 2022年3月28日承認事項一部変更承認：尿路上皮癌における術後補助療法
- ・ 2022年5月26日承認事項一部変更承認：根治切除不能な進行・再発の食道癌の効能又は効果、用法及び用量の変更

変更の履歴

前回提出日：2022年11月10日

変更内容の概要：

1. 1.1 安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」の間質性肺疾患の重要な特定されたリスクとした理由のうち、本剤での臨床試験の内訳の誤記を修正した。
2. 1.1 安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」の間質性肺疾患の重要な特定されたリスクとした理由の記載を整備した。
3. 1.1 安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」の **Infusion reaction** 及び重篤な血液障害の、リスク最小化活動の内容及びその選択理由の記載、並びに「重要な潜在的リスク」の過度の免疫反応の医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由、リスク最小化活動の内容及びその選択理由の記載を整備した。
4. 2. 医薬品安全性監視計画の概要の「追加の医薬品安全性監視活動」のがん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした一般使用成績調査の節目となる予定の時期及びその根拠の記載を整備した。

変更理由：

1. 誤記修正のため。
- 2., 3., 4. 記載整備のため。

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	
間質性肺疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤での国内臨床試験（ONO-4538-02、ONO-4538-08、ONO-4538-05、ONO-4538-06、ONO-4538-15、ONO-4538-41、<u>NCCH1606</u> <u>及び NM-K2002</u>）、日本人を含む国際共同臨床試験（ONO-4538-03、ONO-4538-11、ONO-4538-12、ONO-4538-21、ONO-4538-24、ONO-4538-43 及び ONO-4538-33）及び海外臨床試験（CA209037、CA209066、CA209017、CA209057、CA209205 及び CA209142）（以下、単剤療法での併合データ）において、本剤における間質性肺疾患の副作用が 3.4%（130/3823 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.8%（30/3823 例）、重篤例が 1.5%（57/3823 例）に認められた。なお、死亡は 4 例に認められた。</p> <p>本剤と他剤との併用による国内臨床試験（ONO-4538-17）、日本人を含む国際共同臨床試験（ONO-4538-16、ONO-4538-27、ONO-4538-77、ONO-4538-48、ONO-4538-52、ONO-4538-81、ONO-4538-44、ONO-4538-37 及び ONO-4538-50）<u>及び海外臨床試験（CA209067 及び CA209142）</u>（以下、併用療法での併合データ）において、併用療法における間質性肺疾患の副作用が 6.1%（291/4781 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 1.5%（74/4781 例）、重篤例が 3.1%（147/4781 例）に認められた。なお、死亡は 8 例に認められた。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>[本剤での臨床試験]</p> <p>ONO-4538-02 及び ONO-4538-08：悪性黒色腫患者を対象とした国内臨床試験 CA209037 及び CA209066：悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験 ONO-4538-05 及び ONO-4538-06：非小細胞肺癌患者を対象とした国内臨床試験 CA209017 及び CA209057：非小細胞肺癌患者を対象とした海外臨床試験 ONO-4538-15：古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内臨床試験 NCCH1606：小児古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした国内臨床試験 CA209205：古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外臨床試験 ONO-4538-03：腎細胞癌患者を対象とした国際共同臨床試験 ONO-4538-11：頭頸部癌患者を対象とした国際共同臨床試験 ONO-4538-12：胃癌患者を対象とした国際共同臨床試験 ONO-4538-21：悪性黒色腫患者を対象とした国際共同臨床試験 ONO-4538-41：悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内臨床試験 CA209142：結腸・直腸癌患者を対象とした海外臨床試験</p>

	<p>ONO-4538-24：食道癌患者を対象とした国際共同臨床試験</p> <p>ONO-4538-43：食道癌患者を対象とした国際共同臨床試験</p> <p>NM-K2002：原発不明癌患者を対象とした国内臨床試験</p> <p>ONO-4538-33：尿路上皮癌患者を対象とした国際共同臨床試験</p> <p>〔本剤と他剤との併用による臨床試験〕</p> <p>ONO-4538-17：悪性黒色腫患者を対象とした国内臨床試験（イピリムマブ（以下、IPI）併用）</p> <p>CA209067：悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験（IPI 併用）</p> <p>CA209142：結腸・直腸癌患者を対象とした海外臨床試験（IPI 併用）</p> <p>ONO-4538-16：腎細胞癌患者を対象とした国際共同臨床試験（IPI 併用）</p> <p>ONO-4538-27：非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同臨床試験（IPI 又は化学療法併用）</p> <p>ONO-4538-77：非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同臨床試験（IPI 及び化学療法併用）</p> <p>ONO-4538-48：悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国際共同臨床試験（IPI 併用）</p> <p>ONO-4538-52：非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同臨床試験（カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブとの併用）</p> <p>ONO-4538-81：腎細胞癌患者を対象とした国際共同臨床試験（カボザンチニブ併用）</p> <p>ONO-4538-44：胃癌患者を対象とした国際共同臨床試験（化学療法併用）</p> <p>ONO-4538-37：胃癌患者を対象とした国際共同臨床試験（化学療法併用）</p> <p>ONO-4538-50：食道癌患者を対象とした国際共同臨床試験（IPI 又は化学療法併用）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 3. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における間質性肺疾患の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「警

	<p>告」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の間質性肺疾患に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における重症筋無力症、心筋炎、筋炎及び横紋筋融解症の副作用が0.2%（9/3823例）に認められ、このうちGrade3以上が0.2%（6/3823例）、重篤例が0.2%（7/3823例）に認められた。</p> <p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における重症筋無力症、心筋炎、筋炎及び横紋筋融解症の副作用が0.6%（30/4781例）に認められ、このうちGrade3以上が0.3%（14/4781例）、重篤例が0.3%（15/4781例）に認められた。なお、死亡は1例に認められた。</p> <p>国内製造販売後において、重篤な重症筋無力症及び筋炎の副作用が関連事象も含めて6例（2015年7月31日時点）報告されており、心筋炎及び横紋筋融解症は、それぞれ、6例及び4例（2016年8月26日時点）報告されている。また、重症筋無力症及び心筋炎により死亡に至った症例も認められている。なお、これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定）

	<p>2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</p> <p>3. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における重症筋無力症、心筋炎、筋炎及び横紋筋融解症の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の重症筋無力症、心筋炎、筋炎及び横紋筋融解症に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>大腸炎、小腸炎、重度の下痢</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における大腸炎、小腸炎、下痢等の副作用が14.2%（544/3823例）に認められ、このうちGrade 3以上が1.2%（46/3823例）、重篤例が0.9%（35/3823例）に認められた。</p> <p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における大腸炎、小腸炎、下痢等の副作用が28.4%（1356/4781例）に認められ、このうちGrade 3以上が5.0%（239/4781例）、重篤例が4.7%（227/4781例）に認められた。なお、死亡は2例に認められた。</p> <p>国内製造販売後において、単剤療法でGrade 3以上の大腸炎、下痢等の副作用が5例（2015年7月31日時点）、小腸炎の副作用が8例（2019年2月26日時点）報告されている。また、穿孔、イレウス関連事象の既往歴が無い単剤療法症例で、腸炎から穿孔、イレウスに至る例が各々22例及び24例（2019年2月26日時点）報告されている。なお、これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p>

	<p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 3. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における大腸炎、小腸炎、重度の下痢の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の大腸炎、小腸炎、重度の下痢に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
1 型糖尿病	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における1型糖尿病の副作用が0.2%（9/3823例）に認められ、このうちGrade 3以上が0.2%（9/3823例）、重篤例が0.2%（9/3823例）に認められた。</p>

	<p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における 1 型糖尿病の副作用が 0.5% (23/4781 例) に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.4% (19/4781 例)、重篤例が 0.4% (18/4781 例) に認められた。</p> <p>国内製造販売後において、劇症 1 型糖尿病を含む重篤な 1 型糖尿病の副作用が 5 例 (2015 年 10 月 31 日時点) 報告されている。なお、この事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) (重点調査項目として設定) 2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) 3. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における 1 型糖尿病の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布。(効能又は効果の 1～11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ) 2. 患者向け資材 (オプジーボによる治療を受ける方へ) の作成、配布。(効能又は効果の 1～11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ) <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の 1 型糖尿病に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
	<p>劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎</p>

	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における肝不全、肝機能障害、肝炎の副作用が 6.9% (262/3823 例) に認められ、このうち Grade 3 以上が 1.7% (66/3823 例)、重篤例が 0.7% (25/3823 例) に認められた。なお、死亡は 1 例に認められた。</p> <p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における肝不全、肝機能障害、肝炎の副作用が 20.1% (960/4781 例) に認められ、このうち Grade 3 以上が 6.8% (326/4781 例)、重篤例が 3.1% (146/4781 例) に認められた。なお、死亡は 2 例に認められた。</p> <p>国内製造販売後において、硬化性胆管炎が関連事象も含めて 10 例 (2017 年 5 月 22 日時点)、肝不全が関連事象も含めて 17 例 (2018 年 11 月 30 日時点)、劇症肝炎が関連事象も含めて 15 例 (2020 年 8 月 20 日時点) 報告されている。なお、これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) (肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎のみ重点調査項目として設定) 2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) 3. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布。(効能又は効果の 1~11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ)

	<p>2. 患者向け資材（オブジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ）</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における内分泌障害の副作用が 12.7%（485/3823 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.5%（19/3823 例）、重篤例が 0.6%（24/3823 例）に認められた。甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎等）の副作用は 12.0%（458/3823 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.2%（7/3823 例）、重篤例が 0.3%（11/3823 例）に認められた。下垂体機能障害の副作用は 2.4%（91/3823 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 0.2%（9/3823 例）、重篤例は 0.2%（9/3823 例）に認められた。副腎障害の副作用は 0.6%（22/3823 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 0.2%（7/3823 例）、重篤例は 0.2%（7/3823 例）に認められた。</p> <p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における内分泌障害の副作用が 22.2%（1059/4781 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 2.9%（140/4781 例）、重篤例が 3.7%（175/4781 例）に認められた。甲状腺機能障害の副作用が 19.1%（913/4781 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.5%（25/4781 例）、重篤例が 0.8%（39/4781 例）に認められた。下垂体機能障害の副作用は 5.5%（261/4781 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 1.4%（69/4781 例）、重篤例が 1.7%（81/4781 例）に認められた。副腎障害の副作用は 3.1%（149/4781 例）に認められ、このうち Grade 3 以上は 1.2%（59/4781 例）、重篤例が 1.4%（67/4781 例）に認められた。</p> <p>国内製造販売後において、Grade 4 以上又はコルチゾールが 4.0 μg/dL 未満を呈した下垂体機能障害が関連事象も含めて 80 例（2018 年 11 月 7 日時点）報告されている。なお、これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <p>1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定）</p>

	<p>2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</p> <p>3. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における内分泌障害の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の内分泌障害に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>神経障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における神経障害（末梢性ニューロパチー、味覚異常、浮動性めまい等）の副作用が9.7%（372/3823例）に認められ、このうちGrade3以上が0.6%（22/3823例）、重篤例が0.4%（17/3823例）に認められた。</p> <p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における神経障害の副作用が32.8%（1570/4781例）に認められ、このうちGrade3以上が3.1%（149/4781例）、重篤例が1.1%（51/4781例）に認められた。なお、死亡は2例に認められた。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動

	<p>1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定）</p> <p>2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</p> <p>3. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査</p> <p>【選択理由】 製造販売後における神経障害の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の神経障害に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
腎障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における腎障害（腎不全、尿細管間質性腎炎及び糸球体腎炎等）の副作用が2.7%（102/3823例）に認められ、このうちGrade 3以上が0.4%（15/3823例）、重篤例が0.4%（16/3823例）に認められた。</p> <p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における腎障害の副作用が6.1%（291/4781例）に認められ、このうちGrade 3以上が1.0%（48/4781例）、重篤例が1.2%（57/4781例）に認められた。なお、死亡は3例に認められた。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動

	<p>1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定）</p> <p>2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</p> <p>3. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査</p> <p>【選択理由】 製造販売後における腎障害の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】 臨床試験及び製造販売後の腎障害に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
脳炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における脳炎の副作用が0.03%（1/3823例）に認められ、このうちGrade 3以上が0.03%（1/3823例）、重篤例が0.03%（1/3823例）に認められた。なお、死亡は1例に認められた。また、海外におけるその他の臨床試験において、本剤における脳炎の副作用は4例に認められ、このうち、死亡は1例（2015年4月29日時点）に認められた。</p> <p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における脳炎の副作用が0.1%（6/4781例）に認められ、このうちGrade 3以上が0.1%（6/4781例）、重篤例が0.1%（6/4781例）に認められた。なお、死亡は1例に認められた。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 3. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における脳炎の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の脳炎に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重度の皮膚障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における重度の皮膚障害（多形紅斑、類天疱瘡及びスティーブンス・ジョンソン症候群）の副作用が0.2%（9/3823例）に認められ、このうちGrade 3以上が0.1%（3/3823例）、重篤例が0.1%（3/3823例）に認められた。また、海外におけるその他の臨床試験及びコンパッショネートユースプログラムにおいて、本剤における重度の皮膚障害（中毒性表皮壊死融解症）の副作用が3例に認められ、いずれの症例も死亡例であった（2015年4月29日時点）。</p>

	<p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における重度の皮膚障害（多形紅斑、類天疱瘡、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症）の副作用が0.6%（27/4781例）に認められ、このうちGrade 3以上が0.3%（13/4781例）、重篤例が0.3%（14/4781例）に認められた。</p> <p>国内製造販売後において、重篤な類天疱瘡が8例（2017年12月19日時点）報告されている。なお、類天疱瘡は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 3. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における重度の皮膚障害の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の重度の皮膚障害に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>静脈血栓塞栓症</p>	

	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における静脈血栓塞栓症の副作用が 0.2% (6/3823 例) に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.1% (3/3823 例)、重篤例が 0.03% (1/3823 例) に認められた。</p> <p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における静脈血栓塞栓症の副作用が 1.0% (48/4781 例) に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.4% (17/4781 例)、重篤例が 0.3% (16/4781 例) に認められた。なお、死亡は 1 例に認められた。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 3. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における静脈血栓塞栓症の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の 1～11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の 1～11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の静脈血栓塞栓症に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
	<p>Infusion reaction</p>

	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における Infusion reaction（注入に伴う反応、アナフィラキシーショック等）の副作用が 3.2%（124/3823 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.1%（5/3823 例）、重篤例が 0.3%（13/3823 例）に認められた。</p> <p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における Infusion reaction の副作用が 6.5%（311/4781 例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.8%（38/4781 例）、重篤例が 0.7%（33/4781 例）に認められた。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 3. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における Infusion reaction の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の 1～11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の Infusion reaction に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重篤な血液障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

	<p>国内製造販売後において、重篤な血液障害として免疫性血小板減少性紫斑病が関連事象も含めて5例（2016年8月19日時点）、溶血性貧血が関連事象も含めて16例（2018年10月23日時点）、無顆粒球症が関連事象も含めて26例（2018年10月23日時点）報告されている。なお、これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p> <p>また、非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同臨床試験（ONO-4538-52）では、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用療法群並びにプラセボとカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用療法群において、併用療法との関連性が否定できない発熱性好中球減少症がそれぞれ15.8%（43/273例）及び9.1%（25/275例）に認められた。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 3. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における重篤な血液障害の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ）

	<p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の重篤な血液障害に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>血球貪食症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内製造販売後において、血球貪食症候群が関連事象も含めて 10 例（2018 年 10 月 23 日時点）報告されている。なお、この事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 3. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における血球貪食症候群の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の 1～11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の 1～11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の血球貪食症候群に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

<p>結核</p>	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内製造販売後において、結核が 10 例（2019 年 2 月 13 日時点）報告されていること、また、非臨床試験において野生型マウスと比較して PD-1 ノックアウトマウスでは結核菌に感染させた場合に生存率が低下したとの報告があること等から、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 3. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後における結核の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の 1～11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の 1～11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】 製造販売後の結核に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>膵炎</p>	

	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における膵炎の副作用が0.3%（11/3823例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.2%（6/3823例）、重篤例が 0.1%（4/3823例）に認められた。</p> <p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における膵炎の副作用が 0.7%（34/4781例）に認められ、このうち Grade 3 以上が 0.4%（19/4781例）、重篤例が 0.4%（21/4781例）に認められた。</p> <p>なお、本剤の単剤療法での併合データ及び本剤の併用療法での併合データ以外の国内外の臨床試験並びに製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない死亡に至った膵炎が 8 例（国内外の臨床試験及び海外製造販売後：2019 年 10 月 28 日時点、国内製造販売後：2019 年 10 月 29 日時点）認められている。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 2. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における膵炎の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の 1～11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の 1～11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p>

	臨床試験及び製造販売後の肺炎に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
重度の胃炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内製造販売後において、重度の胃炎の副作用が 13 例（2022 年 1 月 24 日時点）報告されている。なお、この事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における重度の胃炎の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の 1～11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の 1～11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の重度の胃炎に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
ぶどう膜炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内製造販売後において、Grade 3 以上のぶどう膜炎が関連事象も含めて 28 例（2021 年 1 月 29 日時点）報告されている。なお、これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に</p>

	<p>関連している可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後におけるぶどう膜炎の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後のぶどう膜炎に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外の臨床試験及び製造販売後において、移植臓器に対する拒絶反応が12例（2017年3月22日時点）、移植片対宿主病が34例（2017年6月8日時点）報告されている。なお、これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動

	<p>【選択理由】</p> <p>人口比に対する国内の臓器移植数は、海外と比較して少なく、本剤の投与対象となる患者は限定的であると考えられるため、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の臓器移植拒絶反応等に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
	<p>過度の免疫反応</p>
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における過度の免疫反応に起因することが否定できない副作用が28.7%（1098/3823例）に認められた。</p> <p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における過度の免疫反応に起因することが否定できない副作用が40.8%（1953/4781例）に認められた。</p> <p>非臨床試験において、PD-1を欠損させた各種系統のマウスでは、各々の遺伝的背景に応じて異なる自己免疫疾患関連症状（BALB/c：自己抗体の産生を伴う拡張型心筋症の発症、C57BL/6：全身性エリテマトーデス様の糸球体腎炎及び関節炎の発症、MRL：自己抗体の産生を伴う心筋炎の発症及びNOD：1型糖尿病の発症促進）を呈し、PD-1は自己免疫反応の抑制に関与する分子であることが示唆されている^{1),2)}。</p> <p>本剤は各種抗原（HBsAg、SKMel及びDNP-Ficoll）を接種したサルの細胞性免疫応答及び液性免疫応答を増強することが示唆されていることから、接種したワクチンに対する過度の免疫応答に基づく症状が発現するおそれがある。</p> <p>以上より、重要な潜在的リスクとした。</p> <p style="text-align: center;">出典：1) Okazaki T et al. Trends Immunol 2006;27:195-201. 2) Wang J et al. Int Immunol 2010;22:443-52.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <p>1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における過度の免疫反応の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として電子添文の「重要な基本的注意」、「相互作用」、「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <p>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ）</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の過度の免疫反応に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>胎児毒性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内及び海外の臨床試験並びに製造販売後の使用実態下において胎児毒性に関する当該事象は報告されていない。一方、妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められた。</p> <p>以上より、重要な潜在的リスクとした。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>電子添文にて、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としており、本剤の妊婦への投与は限定的で</p>

	<p>あると考えている。したがって、追加の医薬品安全性監視活動は不要とし、製造販売後において妊婦に使用された場合は、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集等を行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>胎児毒性に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における心臓障害の副作用が 1.4%（54/3823 例）に認められた。なお、死亡は 2 例に認められた。</p> <p>既治療の悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験（CA209037）では、心臓障害の副作用は本剤群で 2.6%（7/268 例）に認められ、動悸及び頻脈が各 2 例、並びに心嚢液貯留、洞性徐脈、洞性頻脈及び心室性不整脈が各 1 例であった。対照群（化学療法）の 102 例においては心臓障害の副作用は認められておらず、本剤群の心臓障害の副作用の発現率は対照群と比較して高かった。一方、未治療の悪性黒色腫患者を対象とした海外臨床試験（CA209066）では、心臓障害の副作用は本剤群で 1.5%（3/206 例）、対照群で 5.4%（11/205 例）に認められ、非小細胞肺癌患者を対象とした海外臨床試験（CA209017 及び CA209057）では、本剤群で 1.7%（7/418 例）、対照群で 1.0%（4/397 例）に認められた。</p> <p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における心臓障害の副作用が 1.9%（92/4781 例）に認められた。なお、死亡は 2 例に認められた。</p> <p>以上より、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）（重点調査項目として設定） 2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 3. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p>

	<p>製造販売後における心臓障害の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） 2. 患者向け資材（オプジーボによる治療を受ける方へ）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の心臓障害に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
赤芽球瘡	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における赤芽球瘡の副作用は認められなかった。</p> <p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における赤芽球瘡の副作用は認められなかった。</p> <p>一方、国内製造販売後において、赤芽球瘡が3例（2018年10月23日時点）報告されている。</p> <p>また、赤芽球瘡は類薬である他の免疫チェックポイント阻害薬においてリスクとされている。</p> <p>以上より、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 2. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p>

	<p>製造販売後における赤芽球癆の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動はなし。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の 1～11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動については、本剤との因果関係が明確な赤芽球癆の症例が少数であることから、現時点において電子添文での注意喚起は不要と判断したが、今後の赤芽球癆の発現状況に応じて注意喚起の要否を検討する。 ・ 臨床試験及び製造販売後の赤芽球癆に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
腫瘍出血	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における腫瘍出血の副作用が 0.1%（5/3823 例）に認められた。</p> <p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における腫瘍出血の副作用が 0.04%（2/4781 例）に認められた。</p> <p>ただし、本剤による腫瘍出血のリスクは明確でない。</p> <p>以上より、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における腫瘍出血の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動はなし。 ・ 追加のリスク最小化活動

	<p>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の 1～11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ）</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の腫瘍出血に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>瘻孔</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の単剤療法での併合データにおいて、本剤における瘻孔の副作用が 0.1%（3/3823 例）に認められた。</p> <p>本剤の併用療法での併合データにおいて、併用療法における瘻孔の副作用が 0.1%（5/4781 例）に認められた。</p> <p>ただし、本剤による瘻孔のリスクは明確でない。</p> <p>以上より、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における瘻孔の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の 1～11、ただし 9 は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の瘻孔に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加 [造血器腫瘍]</p>	

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>同種造血幹細胞移植に関連する合併症の発現頻度や重症度に及ぼす本剤の影響は明らかとなっていないが、古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした海外臨床試験（CA209205：2021年1月22日時点）において、本剤投与後に同種造血幹細胞移植が施行された57例のうち、15例が移植に伴う合併症により死亡に至っている。また、急性移植片対宿主病及び超急性移植片対宿主病がそれぞれ29例及び3例に認められ、このうちGrade 3-4（Grade不明の症例はGrade 4として集計）が14例及び1例に認められた。なお、これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられる。</p> <p>以上より、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） 2. 小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症の発現頻度及び発現事象の特徴を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布。（効能又は効果の1～11、ただし9は、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌のみ） <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加〔造血器腫瘍〕に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性に与える要因を検討する。
使用実態下でのがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価	
追加の医薬品安全性監視活動	
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）、神経障害、腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球癆、本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加 [造血器腫瘍]</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の製造販売後における副作用（有害事象）の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因について検討を行うことを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査期間：本効能・効果の一部変更承認取得日から2023年11月まで（見込み） ・登録期間：本効能・効果の一部変更承認取得日から全例調査に係る承認条件の解除までの期間* <p style="margin-left: 2em;">※：調査票の収集対象となる登録期間については2019年12月31日で終了</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間：12カ月間 ・目標症例数：250例 ・実施方法：本調査は本剤使用患者全例を対象とした中央登録方式にてプロスペクティブに実施する。 ・重点調査項目：間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等） <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国内臨床試験の症例数が限られていることから、使用実態下における重要な特定されたリスクの発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因について検討を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間の根拠 	

	<p>本剤投与による有害事象のうち、本調査の重点調査項目として設定した事象は、国内及び海外臨床試験（ONO-4538-15、CA209039、CA209205）において、その多くが本剤使用開始後 12 カ月以内に発現していることから、本剤の安全性の確認が可能であると考えられる本剤使用開始後 12 カ月を観察期間と設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数の根拠 <p>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15）において本剤が投与された被験者数は 17 例であり、国内にてさらに多くの使用実態下での安全性評価が必要と考えられた。一方で、本剤の再発又は難治性のホジキンリンパ腫に関する開発では、本邦においてオーファン指定を受けており、患者数は限られている。よって、実施可能性を考慮し、重点調査項目の発現状況が海外臨床試験（CA209205）の結果と大きく異ならないことを確認するために、目標症例数を海外臨床試験（CA209205）と同規模の 250 例と設定した。なお、海外臨床試験（CA209205）における因果関係の否定できない間質性肺疾患の発現率は 4.12%（10/243 例）であり、本調査を 250 例で実施した場合には、発現率 4.12%の事象を少なくとも 1 例以上検出できる確率は 99.99%以上である。また、重点調査項目の副作用の中で最も低い頻度は 0.41%（1/243 例）であるが、250 例で 0.41%の頻度に対する検出力（少なくとも 1 例以上の発現が認められる確率）は 64.20%であることから、間質性肺疾患以外の重点調査事項も検討可能と考える。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・ 調査開始後 13 カ月以内に収集された調査票を解析対象とした中間の集計解析を行う。早期に医療機関に安全性情報を提供するため。 ・ 最終のデータ固定が終了した段階で結果報告書を作成・提出する。安全性情報について最終的な検討を行うため。 <p>【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】</p> <p>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書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績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、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。 ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした一般使用成績調査	

【安全性検討事項】

なし

【目的】

本剤の製造販売後における副作用（有害事象）全般の発現状況を把握し、安全性に影響を与えると考えられる要因について検討を行うことを目的とする。

【実施計画】

- ・調査期間：2018年11月～2022年8月（3年10カ月）
- ・登録期間：2018年11月～2021年2月（2年4カ月）
- ・観察期間：6カ月間
- ・目標症例数：100例（安全性解析対象症例数）
- ・実施方法：本調査は中央登録方式にてプロスペクティブに実施する。

【実施計画の根拠】

- ・観察期間の根拠

臨床試験（ONO-4538-41）において、本剤使用開始後に発現した有害事象の多くは、本剤使用開始後6カ月以内に認められており、本剤使用開始後6カ月以降に明確な増加傾向を示す有害事象は認められていないことから、観察期間を6カ月に設定した。

- ・目標症例数の根拠

臨床試験（ONO-4538-41）との比較検討が可能な症例数として、安全性解析対象症例数を100例に設定した。なお、臨床試験で発現した有害事象の中で最も低い頻度は2.90%（1/34例）であるが、100例で2.90%の頻度に対する検出力（少なくとも1例以上の発現が認められる確率）は94.73%であることから、臨床試験で発現した有害事象も検討可能と考える。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。
- ・最終のデータ固定が終了した段階で結果報告書を作成・提出する。安全性情報について最終的な検討を行うため。

【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書（RMP）の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績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、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。
- ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）

【安全性検討事項】

間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、神経障害、腎障害、副腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加〔造血器腫瘍〕

【目的】

小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の患者に対し、本剤の製造販売後における副作用（有害事象）全般の発現状況を把握することを目的とする。

【実施計画】

- ・ 調査期間：本用法及び用量の一部変更承認取得から全例調査に係る承認条件の解除（2027年9月を予定）までの期間
- ・ 登録期間：本用法及び用量の一部変更承認取得から全例調査に係る承認条件の解除（2027年9月を予定）までの期間

ただし、承認事項一部変更承認取得後登録症例数が20例に到達する見込みが立った時点、若しくは3年が経過した時点で、患者登録状況を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（PMDA）に相談し、患者登録のみの調査への移行の可否を判断する。なお、全例調査に係る承認条件が解除されるまでの間は、患者の登録を継続し、必要に応じ調査票を入手して適切な情報を入手できる体制を維持する。

- ・ 観察期間：12カ月間
- ・ 目標症例数：20例
- ・ 実施方法：本調査は本剤使用患者全例を対象とした中央登録方式にてプロスペクティブに実施する。

【実施計画の根拠】

- ・ 観察期間の根拠

臨床試験（NCCH1606、ONO-4538-15及びCA209205）において、本調査の安全性検討事項に設定した各事項の初発の時期別集計での12カ月未満の副作用発現率はそれぞれ100%（16/16例）、100%（11/11例）、98.22%（166/169例）であった。なお、CA209205試験にのみ12カ月超の発現を認めたものの、本剤使用開始後12カ月以降に明確な増加傾向は認められなかった。以上より、安全性検討事項に設定した各事項の発現状況は12カ月で概ね確認可能と考え、観察期間を12カ月間と設定した。

- ・ 目標症例数の根拠

	<p>実施可能性から調査票の収集対象となる登録期間を3年とし、小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫に対する本剤の使用患者数は年平均6例程度と推定されることから、3年で約20例の患者登録が可能と考え、目標症例数を20例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・最終のデータ固定が終了した段階で結果報告書を作成・提出する。安全性情報について最終的な検討を行うため。 <p>【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】</p> <p>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書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績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、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。 ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
<p>原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）、神経障害、腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球瘍、腫瘍出血、瘻孔</p> <p>【目的】</p> <p>原発不明癌の患者に対する、本剤の製造販売後における副作用（有害事象）全般の発現状況を把握することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査期間：2022年4月18日～2026年3月31日 ・登録期間：2022年4月18日～2024年9月30日 ・観察期間：6カ月間 ・目標症例数：100例（安全性解析対象症例数） ・実施方法：本調査は中央登録方式にて実施する。 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間の根拠

	<p>国内臨床試験（NM-K2002）において、本剤使用開始後に発現した副作用の 80.61%（79/98 件）が、また、安全性検討事項として設定した副作用の 83.78%（31/37 件）が本剤使用開始後 24 週以内に認められており、本剤使用開始後 24 週超に明確な増加傾向を示す副作用は認められていないことから、観察期間を 6 カ月に設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数の根拠 <p>国内臨床試験（NM-K2002）との比較検討が可能な症例数として、安全性解析対象症例数を 100 例に設定した。本調査において安全性検討事項として設定した副作用のうち、国内臨床試験（NM-K2002）で認められた最も低い発現頻度は 1.79%（1/56 例）であるが、この頻度に対する検出力（少なくとも 1 例以上の発現が認められる確率）は目標症例数 100 例で 83.57%であることから、国内臨床試験（NM-K2002）で発現した副作用の発現頻度との比較が可能と考える。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・ 最終のデータ固定が終了した段階で結果報告書を作成・提出する。安全性情報について最終的な検討を行うため。 <p>【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】</p> <p>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書（RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績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、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。 ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
<p>化学療法未治療の根治照射不能なⅢB/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験</p>	
	<p>化学療法未治療の根治照射不能なⅢB/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-52）を、「本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用療法」の電子添文改訂日（2021年6月21日）の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて継続実施する。</p> <p>【目的】</p> <p>化学療法未治療の根治照射不能なⅢB/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2017年3月～2024年5月</p>

	<p>目標症例数（計画時）：530 例（全体集団として）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-52）での国内継続症例 142 例を対象とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>再審査申請時、報告書作成時（試験終了時）</p> <p>【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】</p> <p>節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p>
<p>未治療の進行性又は転移性腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験</p>	
	<p>未治療の進行性又は転移性腎細胞癌患者を対象とした国際共同臨床試験（ONO-4538-81）を、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の用法・用量に関する承認取得日の時点で製造販売後臨床試験と読み替えて継続実施する。</p> <p>【目的】</p> <p>未治療の進行性又は転移性腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2018 年 8 月～2024 年 9 月</p> <p>目標症例数（計画時）：638 例（全体集団として）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国際共同臨床試験（ONO-4538-81）での国内継続症例 30 例を対象とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>再審査申請時、報告書作成時（試験終了時）</p> <p>【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】</p> <p>節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）

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： 電子添文、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド単剤療法版・併用療法版）の作成・提供（単剤療法版：悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、食道癌、原発不明癌、併用療法版：悪性黒色腫、腎細胞癌、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、悪性胸膜中皮腫、胃癌）	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）、神経障害、腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、結核、膵炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎、過度の免疫反応、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）、赤芽球癆、本剤投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加〔造血器腫瘍〕、腫瘍出血、瘻孔</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の有効性及び安全性の包括的な情報、安全性検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報等を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・企業及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 ・納入時にMRが提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。 <p>【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措置】</p> <p>販売開始後毎月及び調査・試験結果が得られた時点において、資材配布状況、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>	
患者向け資材（オブジーボによる治療を受ける方へ）の作成・提供（悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、食道癌、原発不明癌）	

【安全性検討事項】

間質性肺疾患、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎障害）、神経障害、腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎、心臓障害（心房細動、徐脈、心室性期外収縮等）

【目的】

本剤の安全性に関する包括的な情報、副作用の注意喚起及び早期検出のための情報等を提供する。

【具体的な方法】

- ・企業及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。
- ・納入時にMRが提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。

【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措置】

調査・試験結果が得られた時点において、資材配布状況、安全性検討事項の発現件数・販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時

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

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	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
市販直後調査（根治切除不能な悪性黒色腫）	該当せず	販売開始6カ月後	終了	作成済（2015年5月提出）
市販直後調査（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）	該当せず	「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の承認取得日から6カ月後	終了	作成済（2016年8月提出）
市販直後調査（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）	該当せず	「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の承認取得日から6カ月後	終了	作成済（2017年4月提出）
根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	製造販売承認日以降14カ月時点の調査票回収症例（推定200例）/製造販売承認日から販売開始30カ月後までに登録された全症例（推定約1,700例）	安全性定期報告時 製造販売承認取得14カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間集計解析時 最終報告作成時	終了	中間報告書作成済（2018年3月提出） 最終報告書作成済（2021年7月提出）
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	1,000例	安全性定期報告時 調査開始後12カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間集計解析時 最終報告作成時	終了	中間報告書作成済（2018年3月提出） 最終報告書作成済（2020年9月提出）
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした	500例	安全性定期報告時 調査開始後11カ月後までに収集され	終了	中間報告書作成済（2019年4月提出）

特定使用成績調査 (全例調査)		た調査票を解析対象とした中間集計 解析時 最終報告作成時		最終報告書作成 済 (2020年12月 提出)
再発又は難治性の 古典的ホジキンリ ンパ腫患者を対象 とした特定使用成 績調査 (全例調 査)	250 例	安全性定期報告時 調査開始後 13 カ月 後までに収集され た調査票を解析対 象とした中間集計 解析時 最終報告作成時	実施中	中間報告書作成 済 (2021年9月 提出) 最終報告作成時 (2022年4月)
再発又は遠隔転移 を有する頭頸部癌 患者を対象とした 使用成績調査 (全 例調査)	400 例	安全性定期報告時 調査開始後 15 カ月 後までに収集され た調査票を解析対 象とした中間集計 解析時 最終報告作成時	終了	中間報告書作成 済 (2019年4月 提出) 最終報告書作成 済 (2020年12月 提出)
がん化学療法後に 増悪した治癒切除 不能な進行・再発 の胃癌患者を対象 とした使用成績調 査	500 例	安全性定期報告時 最終報告作成時	終了	作成済 (2020年 3月提出)
市販直後調査 (根 治切除不能な悪性 黒色腫 (IPI との 併用))	該当せず	「根治切除不能な 悪性黒色腫 (IPI と の併用)」の承認 取得日から6カ月後	終了	作成済 (2019年 1月提出)
根治切除不能な悪 性黒色腫患者を対 象とした IPI との 併用による特定使 用成績調査	100 例	安全性定期報告時 最終報告作成時	終了	作成済 (2021年 9月提出)
市販直後調査 (根 治切除不能又は転	該当せず	「根治切除不能又 は転移性の腎細胞	終了	作成済 (2019年 4月提出)

移性の腎細胞癌 (IPI との併用)		癌 (IPI との併用)」の承認取得日から6カ月後		
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした IPI との併用による特定使用成績調査	120 例	安全性定期報告時 最終報告作成時	終了	作成済 (2022 年 1 月提出)
がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者を対象とした一般使用成績調査	100 例	安全性定期報告時 最終報告作成時	実施中	最終報告作成時 (2023 年 8 月)
小児の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査)	20 例	安全性定期報告時 最終報告作成時	実施中	最終報告作成時 (2026 年 9 月)
原発不明癌患者を対象とした一般使用成績調査	100 例	安全性定期報告時 最終報告作成時	実施中	最終報告作成時 (2026 年 10 月)
根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	35 例	試験終了時及び安全性定期報告作成時	終了	作成済 (2019 年 9 月提出)
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (扁平上皮癌) 患者を対象とした製造販売後臨床試験	35 例	報告書作成時 (試験終了時)	終了	作成済 (2021 年 9 月提出)

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）患者を対象とした製造販売後臨床試験	76 例	報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2021 年 9 月提出）
化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	24 例	報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2021 年 9 月提出）
2 つの用法・用量における根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	36 例	報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2019 年 9 月提出）
進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	822 例（全体集団として）	報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2022 年 1 月提出）
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	15 例	報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2019 年 9 月提出）
2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	493 例（全体集団として）	報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2022 年 1 月提出）
進行性又は転移性の悪性胸膜中皮腫	32 例	報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2021 年 9 月提出）

患者を対象とした製造販売後臨床試験				
フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	390 例（全体集団として）	報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2021 年 9 月提出）
フルオロピリミジン系薬剤及びプラチナ系薬剤を含む併用療法に不応又は不耐となった切除不能な進行又は再発食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（2）	100 例	報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2021 年 9 月提出）
標準治療に不応又は不耐の食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	60 例	報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2021 年 9 月提出）
化学療法未治療の根治照射不能なⅢB／Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	530 例（全体集団として）	再審査申請時 報告書作成時（試験終了時）	実施中	報告書作成時（2024 年 5 月）
未治療の進行性又は転移性腎細胞癌	638 例（全体集団として）	再審査申請時 報告書作成時（試	実施中	報告書作成時（2024 年 12 月）

患者を対象とした 製造販売後臨床 試験		試験終了時)		
---------------------------	--	--------	--	--

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
根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	製造販売承認日以降 14 カ月時点の調査票回収症例（推定 200 例）/製造販売承認日から販売開始 30 カ月後までに登録された全症例（推定約 1,700 例）	安全性定期報告時 製造販売承認取得 14 カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間集計解析時 最終報告作成時	終了	中間報告書作成済（2018 年 3 月提出） 最終報告書作成済（2021 年 7 月提出）
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	1,000 例	安全性定期報告時 調査開始後 12 カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間集計解析時 最終報告作成時	終了	中間報告書作成済（2018 年 3 月提出） 最終報告書作成済（2020 年 9 月提出）
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	500 例	安全性定期報告時 調査開始後 11 カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間集計解析時 最終報告作成時	終了	中間報告書作成済（2019 年 4 月提出） 最終報告書作成済（2020 年 12 月提出）
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	250 例	安全性定期報告時 調査開始後 13 カ月後までに収集された調査票を解析対象とした中間集計解析時 最終報告作成時	実施中	中間報告書作成済（2021 年 9 月提出） 最終報告作成時（2022 年 4 月）
再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者を対象とした使用成績調査（全	400 例	安全性定期報告時 調査開始後 15 カ月後までに収集された調査票を解析対	終了	中間報告書作成済（2019 年 4 月提出） 最終報告書作成

例調査)		象とした中間集計 解析時 最終報告作成時		済 (2020年12月 提出)
がん化学療法後に 増悪した治癒切除 不能な進行・再発 の胃癌患者を対象 とした使用成績調 査	500例	安全性定期報告時 最終報告作成時	終了	作成済 (2020年 3月提出)
根治切除不能な悪 性黒色腫患者を対 象とした製造販売 後臨床試験	35例	試験終了時及び安 全性定期報告作成 時	終了	作成済 (2019年 9月提出)
切除不能な進行・ 再発の非小細胞肺 癌 (扁平上皮癌) 患者を対象とした 製造販売後臨床試 験	35例	報告書作成時 (試 験終了時)	終了	作成済 (2021年 9月提出)
切除不能な進行・ 再発の非小細胞肺 癌 (扁平上皮癌を 除く) 患者を対象 とした製造販売後 臨床試験	76例	報告書作成時 (試 験終了時)	終了	作成済 (2021年 9月提出)
化学療法未治療の 根治切除不能な悪 性黒色腫患者を対 象とした製造販売 後臨床試験	24例	報告書作成時 (試 験終了時)	終了	作成済 (2021年 9月提出)
2つの用法・用量 における根治切除 不能な悪性黒色腫 患者を対象とした	36例	報告書作成時 (試 験終了時)	終了	作成済 (2019年 9月提出)

製造販売後臨床試験				
進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	822 例（全体集団として）	報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2022 年 1 月提出）
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者を対象とした製造販売後臨床試験	15 例	報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2019 年 9 月提出）
2 つ以上の化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	493 例（全体集団として）	報告書作成時（試験終了時）	終了	作成済（2022 年 1 月提出）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起		
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
市販直後調査による情報提供 (根治切除不能な悪性黒色腫)	販売開始 6 カ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)	「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の承認取得日から 6 カ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)	「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の承認取得日から 6 カ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (根治切除不能な悪性黒色腫 (IPI との併用))	「根治切除不能な悪性黒色腫 (IPI との併用) 」の承認取得日から 6 カ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (IPI との併用))	「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (IPI との併用) 」の承認取得日から 6 カ月後	終了
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド単剤療法版・併用療法版) の作成と提供 (単剤療法版: 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌、食道癌、原発不明癌、併用療法版: 悪性黒色腫、腎細胞癌、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、悪性胸	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中

膜中皮腫、胃癌)		
患者向け資材（オブジーボによる治療を受ける方へ）の作成・提供（悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌、胃癌、悪性胸膜中皮腫、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、食道癌、原発不明癌）	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中
劇症1型糖尿病に関する適正使用のお願いの作成・提供	—	終了
適正使用のお願い（オブジーボの適正使用について）の作成・提供	—	終了