

バベンチオ点滴静注 200mg に係る
医薬品リスク管理計画書

メルクバイオフーマ株式会社

バベンチオ点滴静注 200 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	バベンチオ点滴静注200 mg	有効成分	アベルマブ(遺伝子組換え)
製造販売業者	メルクバイオファーマ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和7年8月22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】	【重要な不足情報】
間質性肺疾患	髄膜炎	該当なし
膝炎	重症筋無力症	
肝機能障害、硬化性胆管炎	胚・胎児毒性	
大腸炎・重度の下痢	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	
内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）		
1型糖尿病		
心筋炎		
神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）		
腎障害		
筋炎・横紋筋融解症		
infusion reaction		
脳炎		
免疫性血小板減少症		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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
特定使用成績調査（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）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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）の作成と提供（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）
患者向け資材（バベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供（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）

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：メルクバイオフーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	平成 29 年 9 月 27 日	薬効分類	874291
再審査期間	① 10 年 ② 5 年 10 ヶ月 ③ 令和 3 年 2 月 24 日 ～令和 7 年 10 月 19 日 (残余期間)	承認番号	22900AMX00990000
国際誕生日	平成 29 年 3 月 23 日		
販売名	バベンチオ点滴静注 200 mg		
有効成分	アベルマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 バイアル（10 mL）中にアベルマブ 200 mg を含有する注射剤		
用法及び用量	① 〈根治切除不能なメルケル細胞癌〉 通常、成人にはアベルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。 ② 〈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 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。 ③ 〈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 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 1 時間以上かけて点滴静注する。		
効能又は効果	① 根治切除不能なメルケル細胞癌 ② 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ③ 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		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（上記の効能又は効果①、②及び③） 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。（上記の効能又は効果③）
備 考	効能・効果の承認取得日： ① 根治切除不能なメルケル細胞癌：2017 年 9 月 27 日 ② 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌：2019 年 12 月 20 日 ③ 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 24 日

変更の履歴
前回提出日： 令和7年3月10日
変更内容の概要： ① 「品目の概要」の「承認条件」を変更。 ② 「1.1 安全性検討事項」の「重要な特定されたリスク」に「硬化性胆管炎」を追記。 ③ 特定使用成績調査（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）終了に伴う「1.1 安全性検討事項」における「重要な特定されたリスク」の「追加の医薬品安全性監視活動」、及び「2. 医薬品安全性監視計画の概要」からの特定使用成績調査（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）の削除。 ④ 「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」の特定使用成績調査における報告書の実施状況及び作成予定日を更新。 ⑤ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を改訂。 ⑥ 患者向け資材を改訂。 ⑦ 特定使用成績調査（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）の実施計画書を改訂。 ⑧ 「1.1 安全性検討事項」の「重要な特定されたリスクとした理由」及び「重要な潜在的リスクとした理由」について用語修正（軽微変更）
変更理由： ①③④⑤⑦ 令和7年6月17日付けで根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を対象とした全例調査の承認条件が解除されたため。 ②⑤⑥ 国内の製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない硬化性胆管炎関連症例が集積されたため。 ⑧ 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	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 遠隔転移を有する根治切除不能なメルケル細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験（EMR100070-003 試験、以下 003 試験）〈データカットオフ：Part A 2016 年 6 月 9 日 / Part B 2016 年 12 月 30 日〉では、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患に関連する有害事象が 0.9%（1/117 例）に認められたが、CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）の Grade 3 以上の有害事象はなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤例及び死亡例はなかった。進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験（EMR100070-001 試験、以下 001 試験）〈データカットオフ：2016 年 6 月 9 日〉では、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 1.8%（29/1650 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.5%（9/1650 例）であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例は 0.8%（13/1650 例）、死亡例は 0.1%（2/1650 例*）に認められた。進行固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（EMR100070-002 試験、以下 002 試験）〈データカットオフ：2015 年 11 月 20 日〉において、本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。 *：最終投与から 90 日後までの追跡調査期間中に発現した症例を含む 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する一次治療として本剤とアキシチニブの併用投与をスニチニブを対照として検討した国際共同第Ⅲ相試験（以下、B9991003 試験）〈データカットオフ：2018 年 6 月 20 日〉では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない間質性肺疾患に関連する有害事象が 1.8%（8/434 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.2%（1/434 例）であった。また、因果関係が否定できない重篤例は 0.2%（1/434 例）に認められ、死亡例はなかった。 根治切除不能な尿路上皮癌患者における一次化学療法後の維持療法として本剤と Best Supportive Care（以下、BSC）の併用療法を BSC 単独療法を対照として検討した国際共同第Ⅲ相試験（以下、B9991001 試験）〈データカットオフ：2019 年 10 月 21 日〉では、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない間質性肺疾患に関連する有害事象が 3.5%（12/344 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.3%（1/344 例）であった。また、因果関係が否定できない重篤例は 0.6%（2/344 例）に認められ、死亡例はなかった。

	2. 間質性肺疾患は、抗 PD-1 抗体製剤等、他の免疫チェックポイント阻害剤においても発現すると考えられている¹⁾。 1) Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. Ther Adv Respir Dis 2016; 10(3):183-93. 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 指定使用成績調査（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） 【選択理由】 使用実態下での副作用発現に関する情報（患者背景要因、処置等を含む）を確実に収集し、発現状況等を把握するため、特定使用成績調査を実施する。 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、以下を実施する。 1. 電子添文の「警告」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け資材（バベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供 【選択理由】 間質性肺疾患のリスクについて情報提供を行い、臨床現場での早期診断及び副作用の迅速かつ適切な管理を促すため。
肺炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 003、001 及び 002 試験では、因果関係が否定できない肺炎に関連する有害事象は認められなかった。 B9991003 試験では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない肺炎に関連する有害事象が 0.5%（2/434 例）に認められ、いずれも Grade 3 以上かつ重篤な有害事象として報告された。これらのうち 1 例は、治験薬の投与期間終了後に死亡が報告された。また、上記 2 例の他に、B9991003 試験の中間解析データカットオフ後に、本剤とアキシチニブの併用投与において、1 例の死亡に至った肺炎に関連する有害事象を認めた症例が報告された。

	B9991001 試験では、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない膵炎に関連する有害事象が 0.9% (3/344 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.3% (1/344 例) であった。また、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない重篤例は 0.3% (1/344 例) に認められ、死亡例はなかった。 003、001、002、B9991003 試験及び B9991001 試験以外の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない膵炎に関連する重篤例が 3 例報告された (2018 年 9 月 22 日時点)。これらのうち 2 例は本剤単独投与試験、1 例は他の抗がん剤との併用試験で認められ、死亡例はなかった。 2. 膵炎は、抗 PD-1 抗体製剤等、他の免疫チェックポイント阻害剤でも発現すると考えられている²⁻⁶⁾。 2) Amin NP, Agarwal M, Zainib M, et al. Acute pancreatitis: An unexpected toxicity when combining nivolumab and stereotactic body radiation therapy. Pract Radiat Oncol 2018;8:e234-e238. 3) Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus, Gut 2013;62:102-11. 4) Capurso G, Archibugi L, Tesseri L, et al. Focal immune-related pancreatitis occurring after treatment with programmed cell death 1 inhibitors: a distinct form of autoimmune pancreatitis? Eur J Cancer 2018;95:123-6. 5) Hu YB, Song Y, Zhang Q, et al. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Transl Lung Cancer Res 2017;6 (Suppl 1): 8-20. 6) Jiang R, Xu L, Huang, Y, et al. Anti-PD-1 Drug (Nivolumab) may induce acute and lifethreatening pancreatitis in lung cancer patient. Pancreas 2018;47:e53-e54.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 特定使用成績調査 (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) 【選択理由】 使用実態下での副作用発現に関する情報 (患者背景要因、処置等を含む) を確実に収集し、発現状況等を把握するため、特定使用成績調査を実施する。
	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、以下を実施する。 1. 電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 2. 患者向け資材 (バベンチオによる治療を受ける患者さんへ) の作成と提供

	【選択理由】 膵炎のリスクについて情報提供を行い、臨床現場での早期診断及び副作用の迅速かつ適切な管理を促すため。
肝機能障害、硬化性胆管炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 003 試験では、本剤との因果関係が否定できない肝機能障害に関連する有害事象が 8.5% (10/117 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 2.6% (3/117 例) であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例は 0.9% (1/117 例) に認められ、死亡例はなかった。001 試験では、本剤との因果関係が否定できない有害事象が 4.0% (66/1650 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 1.8% (30/1650 例) であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例は 0.6% (10/1650 例)、死亡例は 0.1% (2/1650 例) に認められた。002 試験において、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 2.5% (1/40 例) に認められ、本有害事象は Grade 3 以上であった。本剤との因果関係が否定できない重篤例及び死亡例はなかった。 B9991003 試験では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない肝機能障害に関連する有害事象が 20.3% (88/434 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 9.9% (43/434 例) であった。また、因果関係が否定できない重篤例は 1.8% (8/434 例) に認められ、死亡例はなかった。 B9991001 試験では、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない肝機能障害に関連する有害事象が 5.2% (18/344 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 1.7% (6/344 例) であった。また、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない重篤例は 0.6% (2/344 例) に認められ、死亡例はなかった。 肝機能障害は、抗 PD-1 抗体製剤等、他の免疫チェックポイント阻害剤でも発現すると考えられている⁷⁻⁹⁾。 7) Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet 2014;384:1109-17 8) Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. Transl Lung Cancer Res 2015; 4(5):560-75 9) Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer. 2016 Feb;54:139-48. 2. <u>国内の製造販売後に、本剤との因果関係が否定できない重篤な硬化性胆管炎関連症例が 5 例報告された (2025 年 3 月 22 日時点)。</u> <u>003 試験では、本剤との因果関係が否定できない硬化性胆管炎は認められなかったが、本剤との因果関係が否定できない胆管炎が 0.9% (1/117 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.9% (1/117 例) であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例及び死亡例はなかった。001 試験及び 002 試験において、本剤</u>

	<u>との因果関係が否定できない硬化性胆管炎に関連する有害事象はなかった。</u> <u>B9991003 試験では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない硬化性胆管炎に関連する有害事象はなかった。</u> <u>B9991001 試験では、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない硬化性胆管炎に関連する有害事象はなかった。</u> <u>なお、硬化性胆管炎は、抗 PD-1 抗体製剤等、他の免疫チェックポイント阻害剤でも発現すると考えられている^{22,23)}。</u> <u>22) Borui P, Jin W, Yifan T, et al. Immune-related cholangitis induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review of clinical features and management. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021 Sep 1;33(Suppl 1):e858–e867.</u> <u>23) Onoyama T, Takeda Y, Yamashita T, et al. Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: A systematic review. World J Gastroenterol. 2020;26(3):353-65.</u> 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 指定使用成績調査（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） 【選択理由】 使用実態下での副作用発現に関する情報（患者背景要因、処置等を含む）を確実に収集し、発現状況等を把握するため、指定使用成績調査を実施する。 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、以下を実施する。 1. 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け資材（バベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供 【選択理由】 肝機能障害、硬化性胆管炎のリスクについて情報提供を行い、臨床現場での早期診断及び副作用の迅速かつ適切な管理を促すため。
--	---

大腸炎・重度の下痢	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 003 試験では、本剤との因果関係が否定できない大腸炎・下痢に関連する有害事象が 10.3% (12/117 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象はなかった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例は 0.9% (1/117 例) に認められ、死亡例はなかった。001 試験では、本剤との因果関係が否定できない有害事象が 7.2% (119/1650 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.5% (8/1650 例) であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例は 0.4% (6/1650 例)、死亡例はなかった。002 試験において、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 5.0% (2/40 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象はなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤例及び死亡例はなかった。 B9991003 試験では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない大腸炎・下痢に関連する有害事象が 54.4% (236/434 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 6.2% (27/434 例) であった。また、因果関係が否定できない重篤例は 1.6% (7/434 例) に認められ、死亡例はなかった。 B9991001 試験では、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない大腸炎・下痢に関連する有害事象が 11.0% (38/344 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.6% (2/344 例) であった。また、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない重篤例は 0.6% (2/344 例) に認められ、死亡例はなかった。 2. 大腸炎・重度の下痢は、抗 PD-1 抗体製剤等、他の免疫チェックポイント阻害剤においても発現すると考えられている¹⁰⁾。 10) Abdel-Rahman O, El Halawani H, Fouad M. Risk of gastrointestinal complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. Immunotherapy 2015;7(11):1213-27
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 指定使用成績調査（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） 【選択理由】 使用実態下での副作用発現に関する情報（患者背景要因、処置等を含む）を確実に収集し、発現状況等を把握するため、指定使用成績調査を実施する。
	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、以下を実施する。

	1. 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け資材（バベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供 【選択理由】 大腸炎・重度の下痢のリスクについて情報提供を行い、臨床現場での早期診断及び副作用の迅速かつ適切な管理を促すため。
内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 甲状腺機能障害： 003 試験では、本剤との因果関係が否定できない甲状腺機能障害に関連する有害事象が 4.3%（5/117 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.9%（1/117 例）であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例は 0.9%（1/117 例）に認められ、死亡例はなかった。001 試験では、本剤との因果関係が否定できない有害事象が 5.9%（98/1650 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.1%（2/1650 例）であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例は 0.4%（6/1650 例）、死亡例はなかった。002 試験において、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 7.5%（3/40 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象はなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤例及び死亡例はなかった。 B9991003 試験では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない甲状腺機能障害に関連する有害事象が 32.5%（141/434 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.9%（4/434 例）であった。また、因果関係が否定できない重篤例は 0.7%（3/434 例）に認められ、死亡例はなかった。 B9991001 試験では、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない甲状腺機能障害に関連する有害事象が 15.4%（53/344 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.3%（1/344 例）であった。また、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない重篤例は 0.6%（2/344 例）に認められ、死亡例はなかった。 2. 副腎機能障害： 001 試験では、本剤との因果関係が否定できない副腎機能障害に関連する有害事象が 0.6%（10/1650 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.2%（3/1650 例）であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例は 0.3%（5/1650 例）に認められ、死亡例はなかった。003 試験及び 002 試験では、本剤との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

	B9991003 試験では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない副腎機能障害に関連する有害事象が 2.1% (9/434 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.9% (4/434 例) であった。また、因果関係が否定できない重篤例は 0.7% (3/434 例) に認められ、死亡例はなかった。 B9991001 試験では、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない副腎機能障害に関連する有害事象が 1.2% (4/344 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。また、重篤例は認められなかった。 3. 下垂体機能障害 003 試験では、本剤との因果関係が否定できない下垂体機能障害に関連する有害事象は認められなかった。001 試験では、本剤との因果関係が否定できない有害事象が 0.1% (1/1650 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例は認められなかった。 B9991003 試験では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない下垂体機能障害に関連する有害事象が 0.5% (2/434 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.2% (1/434 例) に認められた。また、因果関係が否定できない重篤例は認められず、死亡例はなかった。 B9991001 試験では、下垂体機能障害に関連する有害事象は認められなかった。 4. 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）は、抗 PD-1 抗体製剤等、他の免疫チェックポイント阻害剤においても発現すると考えられている^{9, 11)}。 9) Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer. 2016 Feb;54:139-48. 11) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363:711-23.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 指定使用成績調査（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） 【選択理由】 使用実態下での副作用発現に関する情報（患者背景要因、処置等を含む）を確実に収集し、発現状況等を把握するため、指定使用成績調査を実施する。

	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、以下を実施する。 - 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 - 患者向医薬品ガイドによる情報提供 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 - 患者向け資材（バベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供 【選択理由】 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）のリスクについて情報提供を行い、臨床現場での早期診断及び副作用の迅速かつ適切な管理を促すため。
1 型糖尿病	
	重要な特定されたリスクとした理由： 003 試験では、本剤との因果関係が否定できない1型糖尿病に関連する有害事象が0.9%（1/117例）に認められ、Grade 3以上の有害事象はなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤例及び死亡例はなかった。001 試験では、本剤との因果関係が否定できない有害事象が0.4%（6/1650例）に認められ、Grade 3以上の有害事象は0.2%（3/1650例）であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例は0.1%（2/1650例）に認められ、死亡例はなかった。002 試験において、本剤との因果関係が否定できない有害事象はなかった。 B9991003 試験では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない1型糖尿病に関連する有害事象が2.1%（9/434例）に認められ、Grade 3以上の有害事象は0.7%（3/434例）であった。また、因果関係が否定できない重篤例は0.5%（2/434例）に認められ、死亡例はなかった。 B9991001 試験では、本剤とBSCの併用療法との因果関係が否定できない1型糖尿病に関連する有害事象が1.2%（4/344例）に認められ、Grade 3以上の有害事象は0.3%（1/344例）であった。また、重篤例は認められなかった。 1型糖尿病は、抗PD-1抗体製剤等、他の免疫チェックポイント阻害剤においても発現すると考えられている⁹⁾。 9) Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer. 2016 Feb;54:139-48.

	3. 国内の製造販売後に、本剤との因果関係が否定できない重篤な劇症 1 型糖尿病の症例が 6 例報告された（2024 年 10 月 31 日時点）。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 指定使用成績調査（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） 【選択理由】 使用実態下での副作用発現に関する情報（患者背景要因、処置等を含む）を確実に収集し、発現状況等を把握するため、特定使用成績調査を実施する。 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、以下を実施する。 1. 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け資材（バベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供 【選択理由】 1 型糖尿病のリスクについて情報提供を行い、臨床現場での早期診断及び副作用の迅速かつ適切な管理を促すため。
心筋炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 001 試験では、本剤との因果関係が否定できない心筋炎に関連する有害事象が< 0.1%（1/1650 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象はなかった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例は 0.1%（2/1650 例）に認められ、死亡例はなかった。003 試験及び 002 試験において、本剤との因果関係が否定できない有害事象はなかった。003、001 及び 002 試験以外の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤例は 3 例に認められ、そのうち 2 例は死亡例だった（2017 年 3 月 31 日時点）。 B9991003 試験では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない心筋炎に関連する有害事象が 0.5%（2/434 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.5%（2/434 例）であった。また、因果関係が否定できない重篤例は 0.5%

	(2/434 例) に認められ、死亡例は 0.2% (1/434 例) であった。 B9991001 試験では、心筋炎に関連する有害事象は認められなかった。 2. 心筋炎は、抗 PD-1 抗体製剤等、他の免疫チェックポイント阻害剤においても発現すると考えられている¹²⁻¹⁶⁾。 12) Laeubli H, Balmelli C, Bossard M, et al. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. J Immunother Cancer 2015; 3:11. 13) Semper H, Muehlberg F, Schulz-Menger J, et al. Drug-induced myocarditis after nivolumab treatment in a patient with PDL1- negative squamous cell carcinoma of the lung. [In Process] Lung Cancer 2016; 99:117-19. 14) Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. N Engl J Med 2016; 374(26):2542-52. 15) Koelzer VH, Rothschild SI, Zihler D, et al. Systemic inflammation in a melanoma patient treated with immune checkpoint inhibitors-an autopsy study. J Immunother Cancer 2016; 4:13. 16) Mehta A, Gupta A, Hannallah F, et al. Myocarditis as an immune-related adverse event with ipilimumab/nivolumab combination therapy for metastatic melanoma. Melanoma Res 2016; 26(3):319-20.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 特定使用成績調査（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） 【選択理由】 使用実態下での副作用発現に関する情報（患者背景要因、処置等を含む）を確実に収集し、発現状況等を把握するため、特定使用成績調査を実施する。
	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、以下を実施する。 1. 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け資材（バベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供 【選択理由】 心筋炎のリスクについて情報提供を行い、臨床現場での早期診断及び副作用の迅速かつ適切な管理を促すため。

神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 003 試験では、本剤との因果関係が否定できない神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）に関連する有害事象が 11.1%（13/117 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象はなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤例及び死亡例はなかった。001 試験では、本剤との因果関係が否定できない有害事象が 7.3%（121/1650 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.4%（7/1650 例）であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例が 0.4%（7/1650 例）に認められ、死亡例はなかった。002 試験において、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 15.0%（6/40 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象はなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤例及び死亡例はなかった。 B9991003 試験では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない神経障害（ギラン・バレー症候群を含む*）に関連する有害事象が 61.5%（267/434 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 7.8%（34/434 例）であった。また、因果関係が否定できない重篤例は 1.4%（6/434 例）に認められ、死亡例はなかった。 *B9991003 試験ではギラン・バレー症候群は認められなかった。 B9991001 試験では、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない神経障害（ギラン・バレー症候群を含む*）に関連する有害事象が 10.5%（36/344 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.9%（3/344 例）であった。また、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない重篤例は 0.3%（1/344 例）に認められ、死亡例はなかった。 *B9991001 試験ではギラン・バレー症候群は認められなかった。 2. 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）は、抗 PD-1 抗体製剤等、他の免疫チェックポイント阻害剤においても発現すると考えられている⁹⁾。 9) Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer. 2016 Feb;54:139-48.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 指定使用成績調査（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） 【選択理由】 使用実態下での副作用発現に関する情報（患者背景要因、処置等を含む）を確実に収集し、発現状況等を把握するため、指定使用成績調査を実施する。

	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、以下を実施する。 - 電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 - 患者向医薬品ガイドによる情報提供 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 - 患者向け資材（バベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供 【選択理由】 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）のリスクについて情報提供を行い、臨床現場での早期診断及び副作用の迅速かつ適切な管理を促すため。
腎障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 003 試験では、本剤との因果関係が否定できない腎障害に関連する有害事象は 3.4%（4/117 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.4%（1/117 例）であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例は 0.9%（1/117 例）に認められ、死亡例はなかった。001 試験では、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 1.2%（19/1650 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.1%（2/1650 例）であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例は<0.1%（1/1650 例）に認められ、死亡例はなかった。002 試験において、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 7.5%（3/40 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 2.5%（1/40 例）であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例は 2.5%（1/40 例）で、本症例は転帰が死亡であった。 B9991003 試験では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない腎障害に関連する有害事象が 8.5%（37/434 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 1.8%（8/434 例）であった。また、因果関係が否定できない重篤例は 0.2%（1/434 例）に認められ、死亡例はなかった。 B9991001 試験では、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない腎障害に関連する有害事象が 2.9%（10/344 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。また、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない重篤例は 0.6%（2/344 例）に認められ、死亡例はなかった。 2. 腎障害は、抗 PD-1 抗体製剤等、他の免疫チェックポイント阻害剤においても発現すると考えられている⁹⁾。 9) Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer. 2016 Feb;54:139-48.

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 指定使用成績調査（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） 【選択理由】 使用実態下での副作用発現に関する情報（患者背景要因、処置等を含む）を確実に収集し、発現状況等を把握するため、特定使用成績調査を実施する。
	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、以下を実施する。 1. 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け資材（バベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供 【選択理由】 腎障害のリスクについて情報提供を行い、臨床現場での早期診断及び副作用の迅速かつ適切な管理を促すため。
筋炎・横紋筋融解症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 003 試験では、本剤との因果関係が否定できない筋炎・横紋筋融解症に関連する有害事象は 2.7%（3/117 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.9%（1/117 例）であった。本剤との因果関係が否定できない重篤例及び死亡例はなかった。 001 試験では、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 1.0%（17/1650 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.3%（5/1650 例）であった。本剤との因果関係が否定できない重篤例が 0.2%（3/1650 例）に認められ、死亡例はなかった。002 試験において、本剤との因果関係が否定できない有害事象はなかった。 B9991003 試験では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない筋炎・横紋筋融解症に関連する有害事象が 1.6%（7/434 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.2%（1/434 例）であった。また、因果関係が否定できない重篤例は認められず、死亡例はなかった。 B9991001 試験では、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない筋炎・横紋筋融解症に関連する有害事象が 3.8%（13/344 例）に認められ、Grade 3 以上の有

	害事象は 1.5% (5/344 例) であった。また、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない重篤例は 0.9% (3/344 例) に認められ、死亡例はなかった。 2. 筋炎・横紋筋融解症は、抗 PD-1 抗体製剤等、他の免疫チェックポイント阻害剤においても発現すると考えられている⁹⁾。 9) Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer. 2016 Feb;54:139-48. 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 指定使用成績調査（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） 【選択理由】 使用実態下での副作用発現に関する情報（患者背景要因、処置等を含む）を確実に収集し、発現状況等を把握するため、指定使用成績調査を実施する。 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、以下を実施する。 1. 電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け資材（バベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供 【選択理由】 筋炎・横紋筋融解症のリスクについて情報提供を行い、臨床現場での早期診断及び副作用の迅速かつ適切な管理を促すため。
infusion reaction	
	重要な特定されたリスクとした理由： 003 試験では、本剤との因果関係が否定できない infusion reaction に関連する有害事象は 20.5% (24/117 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象はなかった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例は 0.9% (1/117 例) に認められ、死亡例はなかった。001 試験では、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 24.4% (403/1650 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.7% (11/1650 例) であった。また、本剤との因果関係が否定できない重篤例は 1.2% (19/1650 例) に認められ、死亡例はなかった。002 試験において、本剤との因果関係が否定できない有害

	事象は 27.5%（11/40 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象はなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤例及び死亡例はなかった。 B9991003 試験では、本剤との因果関係が否定できない infusion reaction に関連する有害事象が 25.8%（112/434 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 1.6%（7/434 例）であった。また、因果関係が否定できない重篤例は 1.2%（5/434 例）に認められ、死亡例はなかった。 B9991001 試験では、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない infusion reaction に関連する有害事象が 20.1%（69/344 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は 0.9%（3/344 例）であった。また、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない重篤例は 1.2%（4/344 例）に認められ、死亡例はなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 指定使用成績調査（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） 【選択理由】 使用実態下での副作用発現に関する情報（患者背景要因、処置等を含む）を確実に収集し、発現状況等を把握するため、特定使用成績調査を実施する。
	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、以下を実施する。 1. 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け資材（バベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供 【選択理由】 infusion reaction のリスクについて情報提供を行い、臨床現場での早期診断及び副作用の迅速かつ適切な管理を促すため。
脳炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 国内外の製造販売後に、本剤との因果関係が否定できない重篤な脳炎の症例が 3 例報告された（2022 年 4 月 20 日時点）。

	2. 001 試験では、本剤との因果関係が否定できない脳炎に関連する有害事象は、< 0.1% (1/1650 例) に認められ、Grade 3 以上の有害事象はなかった。003 試験及び 002 試験において、本剤との因果関係が否定できない有害事象はなかった。003、001 及び 002 試験以外の臨床試験においては、本剤との因果関係が否定できない重篤例が 1 例認められ、死亡例はなかった (2017 年 3 月 31 日時点)。 B9991003 試験では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない脳炎に関連する有害事象は認められなかった。 B9991001 試験では、脳炎に関連する有害事象は認められなかった。 3. 脳炎は、抗 PD-1 抗体製剤等、他の免疫チェックポイント阻害剤においても発現すると考えられている¹⁷⁾。 17) Albarrán V, et al. Neurologic Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: A review of Literature. Front Pharmacol. 2022 Feb 14;13:Article 774170
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 指定使用成績調査 (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) 【選択理由】 使用実態下での副作用発現に関する情報 (患者背景要因、処置等を含む) を確実に収集し、発現状況等を把握するため、指定使用成績調査を実施する。
	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、以下を実施する。 1. 電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 2. 患者向け資材 (バベンチオによる治療を受ける患者さんへ) の作成と提供 【選択理由】 脳炎のリスクについて情報提供を行い、臨床現場での早期診断及び副作用の迅速かつ適切な管理を促すため。

免疫性血小板減少症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1. 国外の製造販売後に、本剤との因果関係が否定できない重篤な免疫性血小板減少症の症例が 5 例報告された（2024 年 3 月 22 日時点）。 2. 001 試験では、本剤との因果関係が否定できない免疫性血小板減少症に関連する有害事象は、<0.1%（1/1650 例）に認められ、Grade 3 以上かつ重篤な有害事象として報告された。003 試験及び 002 試験において、本剤との因果関係が否定できない有害事象はなかった（2017 年 4 月 27 日時点）。 B9991003 試験では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない有害事象はなかった。 B9991001 試験では、本剤と BSC の併用療法との因果関係が否定できない免疫性血小板減少症に関連する有害事象が 0.3%（1/344 例）に認められ、死亡例はなかった。 003、001、002、B9991003 試験及び B9991001 試験以外の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない免疫性血小板減少症に関連する重篤例が 4 例報告された。これらのうち 2 例は本剤単独投与試験、2 例は他の抗がん剤との併用試験で認められ、死亡例はなかった。 3. 免疫性血小板減少症は、抗 PD-1 抗体製剤等、他の免疫チェックポイント阻害剤においても発現すると考えられている^{20, 21)}。 20) Haddad TC, et al. Immune checkpoint inhibitor-related thrombocytopenia: incidence, risk factors and effect on survival. Cancer Immunol Immunother. 2022 May;71(5):1157-1165. 21) Kramer R, et al. Hematological immune related adverse events after treatment with immune checkpoint inhibitors. European J Cancer. 2021; 147: 170-181
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下での副作用発現に関する情報を収集し、発現状況等を把握するため。

	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、以下を実施する。 1. 電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け資材（バベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供 【選択理由】 免疫性血小板減少症のリスクについて情報提供を行い、臨床現場での早期診断及び副作用の迅速かつ適切な管理を促すため。
--	---

重要な潜在的リスク	
髄膜炎	
	重要な潜在的リスクとした理由： 003、001 及び 002 試験では、髄膜炎に関連する有害事象は 0.2%（3/1807 例）に認められた。すべての重症度は Grade1 で、本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。 B9991003 試験では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない髄膜炎に関連する有害事象が 0.2%（1/434 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。また、因果関係が否定できない重篤例は認められず、死亡例はなかった。 B9991001 試験では、髄膜炎に関連する有害事象は認められなかった。 - 髄膜炎は、抗 PD-1 抗体製剤等、他の免疫チェックポイント阻害剤においても発現すると考えられている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 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として、以下を実施する。 特定使用成績調査（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） 【選択理由】 使用実態下での副作用発現に関する情報（患者背景要因、処置等を含む）を確実に収集し、発現状況等を把握するため、特定使用成績調査を実施する。
	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：なし。 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 【選択理由】 髄膜炎の症例は限られており本剤との関連は明確でないことから、現時点では電子添文における注意喚起は不要であると考えたが、本剤の新たな情報が得られた場合には注意喚起の要否を速やかに検討する。 また、髄膜炎に関する情報を提供し、本剤の適正使用を促すため、医療従事者向け資材を用いた情報提供活動を行う。

重症筋無力症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 1. 003 及び 001 試験では、本剤との因果関係が否定できない重症筋無力症に関連する有害事象は認められなかった。海外の製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤例が 1 例認められた（2019 年 4 月 30 日時点）。 B9991003 試験では、本剤とアキシチニブの併用投与との因果関係が否定できない重症筋無力症に関連する有害事象が 0.2%（1/434 例）に認められ、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。また、因果関係が否定できない重篤例は認められず、死亡例はなかった。 B9991001 試験では、重症筋無力症に関連する有害事象は認められなかった。 2. 重症筋無力症は、抗 PD-1 抗体製剤等、他の免疫チェックポイント阻害剤においても発現すると考えられている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 指定使用成績調査（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） 【選択理由】 使用実態下での副作用発現に関する情報（患者背景要因、処置等を含む）を確実に収集し、発現状況等を把握するため、指定使用成績調査を実施する。
	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、以下を実施する。 1. 電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け資材（バベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供 【選択理由】 重症筋無力症のリスクについて情報提供を行い、臨床現場での早期診断及び副作用の迅速かつ適切な管理を促すため。

胚・胎児毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していないが、妊娠モデルマウスで、PD-L1 シグナル伝達の遮断により、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産が増加することが示されている¹⁷⁾。 17) D'Addio F, Riella L, Mfarrej B, et al, The Link between the PDL1 Costimulatory Pathway and Th17 in Fetomaternal Tolerance J Immunol 2011;187:4530-4541
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 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あると考えられるため、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集する。
	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、以下を実施する。 1. 電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起を行う。 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け資材（バベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供 【選択理由】 妊娠時の本剤曝露のリスクについて処方者及び、患者に対し情報提供を行い、妊娠する可能性のある女性でのリスク最小化のための適切な助言を提供するため。
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	
	重要な潜在的リスクとした理由： 1. 抗 PD-1 抗体において腎移植歴のある患者での移植臓器拒絶反応が報告されている^{18,19)}。 2. 同種造血幹細胞移植歴のある患者 2 例で本剤との因果関係が否定されない移植片対宿主病（以下、「GVHD」）が報告されている。 3. 本剤の作用機序から、固形臓器移植歴のある患者又は同種造血幹細胞移植歴のある患者において移植臓器拒絶反応又は GVHD の発現が想定される。

	18) Alhamad T, Venkatachalam K, Linette GP, Brennan DC. Checkpoint Inhibitors in Kidney Transplant Recipients and the Potential Risk of Rejection. Am J Transplant. 2016 Apr;16(4):1332-3. doi: 10.1111/ajt.13711. 19) Lipson EJ, Bagnasco SM, Moore J Jr, Tumor Regression and Allograft Rejection after Administration of Anti-PD-1. N Engl J Med. 2016 Mar 3;374(9):896-8.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 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。
	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：なし。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 【選択理由】 現時点では、臓器移植歴のある患者での本剤のリスクは明確ではなく、電子添文における具体的な注意喚起は不要であると考えたが、新たな情報が得られた場合には注意喚起の可否を速やかに検討する。 また、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に関する情報を提供し、本剤の適正使用を促すため、医療従事者向け資材を用いた情報提供活動を行う。

重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（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）	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患、膵炎、肝機能障害、大腸炎・重度の下痢、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、infusion reaction、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症 【目的】 根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象に、本剤を化学療法後の維持療法として使用実態下で投与したときの安全性及び有用性を検討する。 【実施計画】 調査予定症例数：安全性解析対象症例として 250 例（本剤の投与を少なくとも 1 回受けた患者） 調査方法：全例調査方式 調査期間：2021 年 2 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に対する一部変更承認取得日）～2024 年 3 月（3 年 2 ヶ月） 登録期間：2021 年 2 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に対する一部変更承認取得日）～2022 年 10 月（1 年 9 ヶ月） 観察期間：本剤投与開始日より 52 週 実施計画の変更：2021 年 6 月 30 日までに本剤の投与を開始した全症例を、調査票回収対象とする。ただし、2021 年 7 月 1 日以降に本剤の投与を開始する症例であっても、2021 年 12 月 7 日までに登録を完了した症例については、調査票回収対象とする。 【実施計画の根拠】 尿路上皮癌における化学療法後の維持療法に対する開発を目的として実施された臨床試験から、本剤の副作用及び有害事象の全体的なプロファイルについては一定の情報が得られている。 しかしながら、本剤の医薬品リスク管理計画において安全性検討事項に設定されている各事象の発現状況に係る情報が日本人の尿路上皮癌患者において限られていることから、本剤の使用実態下の安全性に関するデータを早期に収集し、速やかに医

療機関にフィードバックすること、並びに本剤の適正使用に必要な措置を講じることが必要であると考え、当該各事象の発現状況を検討することを主要目的とした特定使用成績調査を実施する。

調査予定症例数：

B9991001 試験における発現割合を考慮し、本調査の安全性検討事項のうち発現が低頻度であった事象を捕捉できる様、症例数設計を行った。本調査の安全性検討事項の B9991001 試験での区間推定結果から、低頻度の安全性検討事項（腭炎、副腎機能障害、下垂体機能障害、1 型糖尿病、心筋炎、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症）の発現割合の 95%信頼区間は 1%を含んでいる。したがって、真の発現割合が 1%である事象を検出できるように症例数を設定することで、低頻度の安全性検討事項についてもおおむね補足できると考えられる。

各安全性検討事項の発現頻度が二項分布に従うと仮定した場合、真の発現割合が 1%である事象について、230 例を収集することにより 90%の確率で少なくとも 1 例を観察することができる。

なお、250 例を収集することにより、発現割合が 1%の低頻度の事象の場合でも 2～3 例程度の発現例を得ることができると期待され、使用実態下での安全性プロファイルの評価及び B9991001 試験から得られた安全性プロファイルとの比較検討も可能となる。

以上より、本調査の目標症例数を 250 例と設定する。

観察期間：

本調査の安全性検討事項を観察できる期間として、52 週間と設定した。具体的には、B9991001 試験における本調査の安全性検討事項に該当する事象の多くが治験薬投与開始後 52 週以内に初回発現が認められていること、また治験薬投与開始後 52 週以降での発現の増加が認められなかったことに基づいている。

上記検討結果を踏まえ、観察期間を 1 年間（最長 52 週間）と設定することにより、本調査における安全性検討事項の評価が可能であると考ええる。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

「安全性定期報告」により定期的に報告を行い、「再審査申請資料」として最終的な報告を行う。また、調査終了時に最終解析を行う。

【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。

	1. 安全性検討事項について、発現傾向やリスク要因が明確になった場合、電子添文、医療従事者向け資材及び患者向け資材の改訂要否の検討を行う。 2. 本調査の計画内容の変更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

該当なし

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
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）の作成と提供（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）	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患、膵炎、肝機能障害、<u>硬化性胆管炎</u>、大腸炎・重度の下痢、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、infusion reaction、脳炎、免疫性血小板減少症、髄膜炎、重症筋無力症、胚・胎児毒性、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 【目的】 本剤の安全性に関する包括的な情報、各安全性検討事項の早期発見と適切な診断及び治療方法、臨床試験での発現状況に関する情報を医療従事者に提供する。 【具体的な方法】 ・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 ・PMDA ホームページに掲載する。 【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】 安全性定期報告時に本剤の副作用発現状況を検討し、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には資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。
患者向け資材（バベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供（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）	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患、膵炎、肝機能障害、<u>硬化性胆管炎</u>、大腸炎・重度の下痢、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1型糖尿病、心筋炎、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、腎障害、筋炎・横紋筋融解症、infusion reaction、脳炎、免疫性血小板減少症、重症筋無力症、胚・胎児毒性 【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】 ・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 ・PMDA ホームページに掲載する。 【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】 安全性定期報告時に本剤の副作用発現状況を検討し、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には資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。
--	--

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				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討。				
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（根治切除不能なメルケル細胞癌）	該当せず	・ 発売開始より 6 ヶ月後	終了	作成済み (2018 年 7 月提出)
特定使用成績調査（根治切除不能なメルケル細胞癌）	48 例	・ 安全性定期報告時 ・ 発売開始より 3 年後 ・ 調査終了時 ・ 再審査申請時	終了	・ 安全性定期報告時 ・ 中間報告書（第 1.0 版）作成済み（2020 年 12 月提出） ・ 最終報告書作成済み（2022 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	・ 適応追加の承認取得から 6 ヶ月後	終了	作成済み (2020 年 8 月提出)
特定使用成績調査（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）	250 例	・ 安全性定期報告時 ・ 調査終了時 ・ 再審査申請時	<u>終了</u>	・ 安全性定期報告時 ・ <u>最終報告書作成済み</u> <u>(2025 年 4 月提出)</u>

特定使用成績調査（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）	250 例	・安全性定期報告時 ・調査終了時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・調査終了時（2024 年 3 月）
--------------------------------------	-------	--	-----	---

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
特定使用成績調査（根治 切除不能なメルケル細胞 癌）	48 例	・安全性定期 報告時 ・発売開始より 3 年後 ・調査終了時 ・再審査申請時	終了	・安全性定 期報告時 ・中間報告 書（第 1.0 版）作成済 み（2020 年 12 月提出） ・最終報告 書作成済み （2022 年 8 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		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
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（根治切除不能なメルケル細胞癌）	発売開始より 6 ヶ月後	終了
市販直後調査（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）	適応追加の承認取得から 6 ヶ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（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）	・ 安全性定期報告時	実施中
患者向け資材（バベンチオによる治療を受ける患者さんへ）の作成と提供（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）	・ 安全性定期報告時	実施中