

テセントリク<sup>®</sup>点滴静注840 mg,  
テセントリク<sup>®</sup>点滴静注1200 mgに係る  
医薬品リスク管理計画書

中外製薬株式会社

テセントリク®点滴静注 840 mg, テセントリク®点滴静注 1200 mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	テセントリク®点滴静注840 mg テセントリク®点滴静注1200 mg	有効成分	アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	中外製薬株式会社	薬効分類	874291
提出年月	2025年2月26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	溶血性貧血
肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎	腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)	免疫性血小板減少性紫斑病
大腸炎・重度の下痢	筋炎・横紋筋融解症	心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ
膵炎	心筋炎	化学療法併用時の血液毒性 (好中球減少, 発熱性好中球減少症) [発熱性好中球減少症 (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) 併用時) を除く]
1型糖尿病	血球貪食症候群	化学療法併用時の感染症
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)	Infusion reaction	胚・胎児毒性
脳炎・髄膜炎・脊髄炎	発熱性好中球減少症 (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) 併用時)	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
神経障害 (ギラン・バレー症候群を含む)		【重要な不足情報】
重症筋無力症		なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
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 of 医薬品安全性監視活動
追加 of 医薬品安全性監視活動
小細胞肺癌患者 (カルボプラチン・エトポシド併用) を対象とした製造販売後データベース調査 [化学療法併用時の血液毒性 (好中球減少, 発熱性好中球減少症)]
PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者 (パクリタキセル (アルブミン懸濁型) 併用) を対象とした製造販売後データベース調査 [化学療法併用時の感染症]
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
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 of リスク最小化活動
追加 of リスク最小化活動
医療関係者への情報提供 (適正使用ガイド)
患者への情報提供 (患者ハンドブック)

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：中外製薬株式会社

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	1. 2019年9月20日 2. 2018年1月19日	薬効分類	874291
再審査期間	①②④⑥⑦残余期間, ③8年, ⑤10年, ⑧4年	承認番号	1. 30100AMX00261000 2. 23000AMX00014000
国際誕生日	2016年5月18日		
販売名	1. テセントリク®点滴静注 840 mg 2. テセントリク®点滴静注 1200 mg		
有効成分	アテゾリズマブ (遺伝子組換え)		
含量及び剤形	1. 1バイアル (14.0 mL) 中にアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として840 mgを含有する注射剤 2. 1バイアル (20.0 mL) 中にアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として1200 mgを含有する注射剤		
用法及び用量	<p>①化学療法未治療の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として1回 1200mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</p> <p>②化学療法未治療の PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常、成人にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として1回 1200mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</p> <p>③化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 通常、成人にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として1回 1200mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</p> <p>④PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法 通常、成人にはアテゾリズマブ (遺伝子組換え) として1回 1200mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。投与期間は 12 カ月間までとする。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</p> <p>⑤進展型小細胞肺癌</p>		

	<p>カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1200mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</p> <p><b>⑥切除不能な肝細胞癌</b> ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1200mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</p> <p><b>⑦PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌</b> パクリタキセル（アルブミン懸濁型）との併用において、通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 840mg を 60 分かけて 2 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</p> <p><b>⑧切除不能な胞巣状軟部肉腫</b> <u>通常、成人にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 1200 mg を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。通常、2 歳以上の小児にはアテゾリズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）（最大 1200 mg）を 60 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</u></p>
<p>効能又は効果</p>	<p>&lt;テセントリク®点滴静注1200 mg&gt; 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法 進展型小細胞肺癌 切除不能な肝細胞癌</p> <p>&lt;テセントリク®点滴静注840 mg&gt; PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌</p> <p>&lt;製剤共通&gt; <u>切除不能な胞巣状軟部肉腫</u></p>
<p>承認条件</p>	<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。</p>
<p>備考</p>	<p>効能又は効果、用法及び用量に関する承認及び一部変更承認取得日</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・2018年1月19日承認：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</li> <li>・2018年12月21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</li> <li>・2019年8月22日承認事項一部変更承認：進展型小細胞肺癌</li> <li>・2019年9月20日承認事項一部変更承認：PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌</li> <li>・2019年11月22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</li> <li>・2020年9月25日承認事項一部変更承認：切除不能な肝細胞癌</li> <li>・2020年12月25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</li> <li>・2022年5月26日承認事項一部変更承認：PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法</li> </ul>

	・2025年2月20日承認事項一部変更承認：切除不能な胞巣状軟部肉腫
--	------------------------------------

変更の履歴
前回提出日：2025年2月18日
変更内容の概要： <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 切除不能な胞巣状軟部肉腫に対する，承認事項一部変更承認に基づく内容を追加               <ul style="list-style-type: none"> <li>● 品目の概要：再審査期間，用法及び用量，効能又は効果，備考</li> <li>● 1.1 安全性検討事項                   <ul style="list-style-type: none"> <li>切除不能な胞巣状軟部肉腫を対象とした国内多施設共同第Ⅱ相医師主導治験（NCCH1907試験），海外多施設共同第Ⅱ相臨床試験（ML39345試験）における発現状況を各リスクに追記</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
変更理由： <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 承認事項の一部変更承認取得のため。</li> </ul>

# 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：            本剤投与例において発現が認められていること，及び本剤の作用機序を鑑み，重要な特定されたリスクとした。            間質性肺疾患（肺臓炎，肺浸潤，放射線性肺臓炎等を含む）の有害事象の発現状況は下記のとおりである。</p>								
非小細胞肺癌（単剤療法）								
<table border="1"> <tr> <td>IMpower110 試験 本剤群 n=286</td> <td>OAK 試験 本剤群 n=609</td> <td>IMpower010 試験 本剤群 n=495</td> </tr> <tr> <td>3.8% (11 例)</td> <td>2.3% (14 例)</td> <td>3.8% (19 例)</td> </tr> </table>	IMpower110 試験 本剤群 n=286	OAK 試験 本剤群 n=609	IMpower010 試験 本剤群 n=495	3.8% (11 例)	2.3% (14 例)	3.8% (19 例)		
IMpower110 試験 本剤群 n=286	OAK 試験 本剤群 n=609	IMpower010 試験 本剤群 n=495						
3.8% (11 例)	2.3% (14 例)	3.8% (19 例)						
非小細胞肺癌（併用療法）								
<table border="1"> <tr> <td>IMpower130 試験 本剤/カルボプラチン/ パクリタキセル（アル ブミン懸濁型）投与群 （本剤+CnP 群） n=473</td> <td>IMpower132 試験 本剤/プラチナ製剤/ メトレキセド投与群 （本剤+PP 群） n=291</td> <td>IMpower150 試験 本剤/ベバシズマブ （遺伝子組換え）/ 化学療法併用投与群 （本剤+BCP 群） n=393</td> </tr> <tr> <td>6.6% (31 例)</td> <td>5.5% (16 例)</td> <td>3.3% (13 例)</td> </tr> </table>	IMpower130 試験 本剤/カルボプラチン/ パクリタキセル（アル ブミン懸濁型）投与群 （本剤+CnP 群） n=473	IMpower132 試験 本剤/プラチナ製剤/ メトレキセド投与群 （本剤+PP 群） n=291	IMpower150 試験 本剤/ベバシズマブ （遺伝子組換え）/ 化学療法併用投与群 （本剤+BCP 群） n=393	6.6% (31 例)	5.5% (16 例)	3.3% (13 例)		
IMpower130 試験 本剤/カルボプラチン/ パクリタキセル（アル ブミン懸濁型）投与群 （本剤+CnP 群） n=473	IMpower132 試験 本剤/プラチナ製剤/ メトレキセド投与群 （本剤+PP 群） n=291	IMpower150 試験 本剤/ベバシズマブ （遺伝子組換え）/ 化学療法併用投与群 （本剤+BCP 群） n=393						
6.6% (31 例)	5.5% (16 例)	3.3% (13 例)						
その他								
<table border="1"> <tr> <td>小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤/カルボプラチン/ エトポシド投与群（本 剤+CE 群） n=198</td> <td>肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤/ベバシズマブ （遺伝子組換え）投与 群（本剤+ BEV 群） n=329</td> <td>乳癌 IMpassion130 試験 本剤/パクリタキセル （アルブミン懸濁型） 投与群（本剤+Nab- PTX 群）PD-L1 陽性患 者集団 n=185</td> </tr> <tr> <td>2.0% (4 例)</td> <td>1.2% (4 例)</td> <td>2.2% (4 例)</td> </tr> </table>	小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤/カルボプラチン/ エトポシド投与群（本 剤+CE 群） n=198	肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤/ベバシズマブ （遺伝子組換え）投与 群（本剤+ BEV 群） n=329	乳癌 IMpassion130 試験 本剤/パクリタキセル （アルブミン懸濁型） 投与群（本剤+Nab- PTX 群）PD-L1 陽性患 者集団 n=185	2.0% (4 例)	1.2% (4 例)	2.2% (4 例)		
小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤/カルボプラチン/ エトポシド投与群（本 剤+CE 群） n=198	肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤/ベバシズマブ （遺伝子組換え）投与 群（本剤+ BEV 群） n=329	乳癌 IMpassion130 試験 本剤/パクリタキセル （アルブミン懸濁型） 投与群（本剤+Nab- PTX 群）PD-L1 陽性患 者集団 n=185						
2.0% (4 例)	1.2% (4 例)	2.2% (4 例)						
<table border="1"> <tr> <td>胞巣状軟部肉腫 ML39345 試験 本剤群 n=49</td> <td>胞巣状軟部肉腫 NCCH1907 試験 本剤群 n=20</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6.1% (3 例)</td> <td>5.0% (1 例)</td> <td></td> </tr> </table>	胞巣状軟部肉腫 ML39345 試験 本剤群 n=49	胞巣状軟部肉腫 NCCH1907 試験 本剤群 n=20		6.1% (3 例)	5.0% (1 例)			
胞巣状軟部肉腫 ML39345 試験 本剤群 n=49	胞巣状軟部肉腫 NCCH1907 試験 本剤群 n=20							
6.1% (3 例)	5.0% (1 例)							
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>            ・通常の医薬品安全性監視活動  <b>【選択理由】</b>            使用実態下における当該副作用発現状況を把握し，新たな追加の医薬品安全性監視活            動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</p>								

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p>電子添文の「警告」、「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」、「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」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 追加のリスク最小化活動</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）</li> <li>(2) 患者への情報提供（患者ハンドブック）</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため選択した。</li> </ol>
--

**肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎**

<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>肝機能障害・肝炎について対照群に比較して本剤投与群で発現割合が高かったこと、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>肝機能障害・肝炎（肝機能検査値異常等を含む）の有害事象の発現状況は下記のとおりである。</p> <p>非小細胞肺癌（単剤療法）</p> <table border="1"> <tr> <th>IMpower110 試験 本剤群 n=286</th> <th>OAK 試験 本剤群 n=609</th> <th>IMpower010 試験 本剤群 n=495</th> </tr> <tr> <td>16.1% (46 例)</td> <td>11.0% (67 例)</td> <td>17.4% (86 例)</td> </tr> </table> <p>非小細胞肺癌（併用療法）</p> <table border="1"> <tr> <th>IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473</th> <th>IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291</th> <th>IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393</th> </tr> <tr> <td>9.7% (46 例)</td> <td>24.7% (72 例)</td> <td>13.7% (54 例)</td> </tr> </table> <p>その他</p> <table border="1"> <tr> <th>小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤+CE 群 n=198</th> <th>肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤+ BEV 群 n=329</th> <th>乳癌 IMpassion130 試験 本剤+Nab-PTX 群 PD-L1 陽性患者集団 n=185</th> </tr> <tr> <td>7.1% (14 例)</td> <td>43.2% (142 例)</td> <td>10.3% (19 例)</td> </tr> <tr> <th>胞巣状軟部肉腫 ML39345 試験 本剤群 n=49</th> <th>胞巣状軟部肉腫 NCCH1907 試験 本剤群 n=20</th> <td></td> </tr> <tr> <td>24.5% (12 例)</td> <td>30.0% (6 例)</td> <td></td> </tr> </table> <p>硬化性胆管炎については本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の</p>	IMpower110 試験 本剤群 n=286	OAK 試験 本剤群 n=609	IMpower010 試験 本剤群 n=495	16.1% (46 例)	11.0% (67 例)	17.4% (86 例)	IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473	IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291	IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393	9.7% (46 例)	24.7% (72 例)	13.7% (54 例)	小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤+CE 群 n=198	肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤+ BEV 群 n=329	乳癌 IMpassion130 試験 本剤+Nab-PTX 群 PD-L1 陽性患者集団 n=185	7.1% (14 例)	43.2% (142 例)	10.3% (19 例)	胞巣状軟部肉腫 ML39345 試験 本剤群 n=49	胞巣状軟部肉腫 NCCH1907 試験 本剤群 n=20		24.5% (12 例)	30.0% (6 例)	
IMpower110 試験 本剤群 n=286	OAK 試験 本剤群 n=609	IMpower010 試験 本剤群 n=495																						
16.1% (46 例)	11.0% (67 例)	17.4% (86 例)																						
IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473	IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291	IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393																						
9.7% (46 例)	24.7% (72 例)	13.7% (54 例)																						
小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤+CE 群 n=198	肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤+ BEV 群 n=329	乳癌 IMpassion130 試験 本剤+Nab-PTX 群 PD-L1 陽性患者集団 n=185																						
7.1% (14 例)	43.2% (142 例)	10.3% (19 例)																						
胞巣状軟部肉腫 ML39345 試験 本剤群 n=49	胞巣状軟部肉腫 NCCH1907 試験 本剤群 n=20																							
24.5% (12 例)	30.0% (6 例)																							

作用機序に関連している可能性が考えられることを鑑み、重要な特定されたリスクとした。国内製造販売後において、硬化性胆管炎を発現した症例は10例認められた（2021年7月30日時点）。なお、IMpower110試験、OAK試験、IMpower010試験、IMpower130試験、IMpower132試験、IMpower150試験、IMpower133試験、IMbrave150試験、IMpassion130試験（PD-L1陽性患者集団）、ML39345試験及びNCCH1907試験において、硬化性胆管炎の有害事象は認められなかった。

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

【選択理由】

使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。

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

電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」、「重要な基本的注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載。

- ・追加のリスク最小化活動

- (1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）
- (2) 患者への情報提供（患者ハンドブック）

【選択理由】

(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため選択した。

大腸炎・重度の下痢

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定されたリスクとした。

大腸炎、重度の下痢の有害事象の発現状況は下記のとおりである。なお、NCCH1907試験において、大腸炎、重度の下痢の有害事象は認められなかった。

非小細胞肺癌（単剤療法）

	IMpower110 試験 本剤群 n=286	OAK 試験 本剤群 n=609	IMpower010 試験 本剤群 n=495
大腸炎	1.0% (3例)	0.3% (2例)	0.8% (4例)
重度の下痢	0	0.7% (4例)	0.2% (1例)

非小細胞肺癌（併用療法）

	IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473	IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291	IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393
大腸炎	1.1% (5例)	1.7% (5例)	2.8% (11例)
重度の下痢	5.3% (25例)	2.7% (8例)	4.6% (18例)

その他			
	小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤+CE 群 n=198	肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤+ BEV 群 n=329	乳癌 IMpassion130 試験 本剤+Nab-PTX 群 PD-L1 陽性患者集 団 n=185
大腸炎	1.5% (3 例)	1.8% (6 例)	1.1% (2 例)
重度の下痢	2.0% (4 例)	1.8% (6 例)	1.1% (2 例)
	胞巣状軟部肉腫 ML39345 試験 本剤群 n=49		
大腸炎	0		
重度の下痢	2.0% (1 例)		
<p>また、国内外の臨床試験（OAK 試験，国内第 I 相試験 [JO28944 試験]，海外第 I 相試験 [PCD4989g 試験]，海外第 II 相試験 [FIR 試験及び POPLAR 試験] 及び国際共同第 II 相試験 [BIRCH 試験]）において，本剤との因果関係が否定できない重篤な症例が大腸炎で 6 例，重度の下痢で 3 例認められた。</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"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における当該副作用発現状況を把握し，新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</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"> <li>・通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p>電子添文の「用法及び用量に関連する注意」，「重大な副作用」の項，並びに患者向医薬品ガイドに記載。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・追加のリスク最小化活動</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）</li> <li>(2) 患者への情報提供（患者ハンドブック）</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし，医療関係者及び患者に対して，投与患者の選択，投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について，情報提供を行うため選択した。</li> </ol>			
<p>膵炎</p>			
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤投与例において発現が認められていること，及び本剤の作用機序を鑑み，重要な特定されたリスクとした。</p> <p>膵炎の有害事象の発現状況は下記のとおりである。なお，IMpower110 試験及び NCCCH1907 試験において，膵炎の有害事象は認められなかった。</p>			

非小細胞肺癌（単剤療法）

OAK 試験 本剤群 n=609	IMpower010 試験 本剤群 n=495
0.2% (1例)	0.4% (2例)

非小細胞肺癌（併用療法）

IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473	IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291	IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393
0.4% (2例)	1.4% (4例)	1.3% (5例)

その他

小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤+CE 群 n=198	肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤+ BEV 群 n=329	乳癌 IMpassion130 試験 本剤+Nab-PTX 群 PD-L1 陽性患者集 団 n=185
0.5% (1例)	2.7% (9例)	1.1% (2例)

胞巣状軟部肉腫 ML39345 試験 本剤群 n=49
4.1% (2例)

また、国内外の臨床試験（OAK 試験，JO28944 試験，PCD4989g 試験，FIR 試験，POPLAR 試験及び BIRCH 試験）において，本剤との因果関係が否定できない重篤な症例が 1 例認められた。

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

【選択理由】

使用実態下における当該副作用発現状況を把握し，新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の可否を検討するため選択した。

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

電子添文の「用法及び用量に関連する注意」，「重大な副作用」の項，並びに患者向医薬品ガイドに記載。

- ・追加のリスク最小化活動

- (1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）
- (2) 患者への情報提供（患者ハンドブック）

【選択理由】

(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし，医療関係者及び患者に対して，投与患者の選択，投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報につ

いて、情報提供を行うため選択した。

### 1 型糖尿病

重要な特定されたリスクとした理由：  
 本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定されたリスクとした。  
 1 型糖尿病の有害事象の発現状況は下記のとおりである。なお、IMpower150 試験、IMpower133 試験、IMbrave150 試験、IMpassion130 試験（PD-L1 陽性患者集団）、ML39345 試験及び NCCH1907 試験において、1 型糖尿病の有害事象は認められなかった。

#### 非小細胞肺癌（単剤療法）

IMpower110 試験 本剤群 n=286	OAK 試験 本剤群 n=609	IMpower010 試験 本剤群 n=495
0.3%（1 例）	0.2%（1 例）	0.2%（1 例）

#### 非小細胞肺癌（併用療法）

IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473	IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291
0.2%（1 例）	0.3%（1 例）

また、本剤の臨床試験及び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な症例が 3 例認められた（2017 年 6 月 21 日時点）。  
 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劇症 1 型糖尿病が 4 例認められた（2023 年 12 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

##### 【選択理由】

使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の可否を検討するため選択した。

#### 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

電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」、「重要な基本的注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載。

- ・追加のリスク最小化活動

- (1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）
- (2) 患者への情報提供（患者ハンドブック）

##### 【選択理由】

(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため選択した。

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：

対照群に比較して本剤投与群で発現割合が高かったこと、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定されたリスクとした。

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）の有害事象の発現状況は下記のとおりである。

非小細胞肺癌（単剤療法）

	IMpower110 試験 本剤群 n=286	OAK 試験 本剤群 n=609	IMpower010 試験 本剤群 n=495
甲状腺機能障害	12.6% (36 例)	5.6% (34 例)	22.4% (111 例)
副腎機能障害	0.7% (2 例)	0.5% (3 例)	1.2% (6 例)
下垂体機能障害	0.7% (2 例)	0.2% (1 例)	0.4% (2 例)

非小細胞肺癌（併用療法）

	IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473	IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291	IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393
甲状腺機能障害	17.3% (82 例)	9.6% (28 例)	16.8% (66 例)
副腎機能障害	1.5% (7 例)	0.7% (2 例)	0.8% (3 例)
下垂体機能障害	0.4% (2 例)	0.3% (1 例)	0.8% (3 例)

その他

	小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤+CE 群 n=198	肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤+ BEV 群 n=329	乳癌 IMpassion130 試験 本剤+Nab-PTX 群 PD-L1 陽性患者集 団 n=185
甲状腺機能障害	15.2% (30 例)	13.4% (44 例)	22.2% (41 例)
副腎機能障害	0	0.3% (1 例)	2.7% (5 例)
下垂体機能障害	0.5% (1 例)	0.3% (1 例)	0
	<u>胞巣状軟部肉腫 ML39345 試験 本剤群 n=49</u>	<u>胞巣状軟部肉腫 NCCH1907 試験 本剤群 n=20</u>	
甲状腺機能障害	<u>38.8% (19 例)</u>	<u>15.0% (3 例)</u>	
副腎機能障害	<u>8.2% (4 例)</u>	<u>5.0% (1 例)</u>	
下垂体機能障害	<u>0</u>	<u>0</u>	

また、国内外の臨床試験（OAK 試験、JO28944 試験、PCD4989g 試験、FIR 試験、POPLAR 試験及び BIRCH 試験）において、本剤との因果関係が否定できない重篤な症例が甲状腺機能障害で 5 例、副腎機能障害で 1 例、下垂体機能障害で 1 例認められた。

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

【選択理由】

使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活

動及び追加のリスク最小化活動の可否を検討するため選択した。

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  
電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」、「重要な基本的注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載。

・ 追加のリスク最小化活動

- (1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）
- (2) 患者への情報提供（患者ハンドブック）

**【選択理由】**

(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため選択した。

**脳炎・髄膜炎・脊髄炎**

重要な特定されたリスクとした理由：

脳炎・髄膜炎は対照群に比較して本剤投与群で発現割合が高かったこと、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定されたリスクとした。

脳炎・髄膜炎の有害事象の発現状況は下記のとおりである。なお、IMpower110 試験、IMpower133 試験、IMbrave150 試験及びNCCH1907 試験において、脳炎・髄膜炎の有害事象は認められなかった。

非小細胞肺癌（単剤療法）

OAK 試験 本剤群 n=609	IMpower010 試験 本剤群 n=495
0.8% (5 例)	0.8% (4 例)

非小細胞肺癌（併用療法）

IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473	IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291	IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393
0.6% (3 例)	0.7% (2 例)	0.3% (1 例)

その他

乳癌 IMpassion130 試験 本剤+Nab-PTX 群 PD-L1 陽性患者集団 n=185	胞巣状軟部肉腫 ML39345 試験 本剤群 n=49
2.7% (5 例)	4.1% (2 例)

また、国内外の臨床試験（OAK 試験、JO28944 試験、PCD4989g 試験、FIR 試験、POPLAR 試験及びBIRCH 試験）において、本剤との因果関係が否定できない重篤な脳炎・髄膜炎が 5 例認められた。

脊髄炎は本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定されたリスクとした。国内製造販売後において、脊髄炎が 4 例認めら

れた（2022年10月31日時点）。なお、IMpower110試験、OAK試験、IMpower010試験、IMpower130試験、IMpower132試験、IMpower150試験、IMpower133試験、IMbrave150試験、IMpassion130試験（PD-L1陽性患者集団）、ML39345試験及びNCCH1907試験において、脊髄炎の有害事象は認められなかった。

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

【選択理由】

使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。

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

電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載。

- ・追加のリスク最小化活動

(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）

(2) 患者への情報提供（患者ハンドブック）

【選択理由】

(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため選択した。

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：

本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定されたリスクとした。

神経障害（末梢性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群等を含む）の有害事象の発現状況は下記のとおりである。

非小細胞肺癌（単剤療法）

IMpower110 試験 本剤群 n=286	OAK 試験 本剤群 n=609	IMpower010 試験 本剤群 n=495
3.1% (9例)	6.4% (39例)	8.5% (42例)

非小細胞肺癌（併用療法）

IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473	IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291	IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393
26.6% (126例)	6.2% (18例)	43.8% (172例)

その他

<p>小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤+CE 群 n=198</p>	<p>肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤+ BEV 群 n=329</p>	<p>乳癌 IMpassion130 試験 本剤+Nab-PTX 群 PD-L1 陽性患者集 団 n=185</p>	
<p>9.1% (18 例)</p>	<p>1.5% (5 例)</p>	<p>40.0% (74 例)</p>	
<p>胞巣状軟部肉腫 ML39345 試験 本剤群 n=49</p>	<p>胞巣状軟部肉腫 NCCH1907 試験 本剤群 n=20</p>		
<p>2.0% (1 例)</p>	<p>5.0% (1 例)</p>		
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>          ・通常の医薬品安全性監視活動  <b>【選択理由】</b>          使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</p>			
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>          ・通常のリスク最小化活動          電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載。          ・追加のリスク最小化活動          (1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）          (2) 患者への情報提供（患者ハンドブック）  <b>【選択理由】</b>          (1) (2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため選択した。</p>			
<p><b>重症筋無力症</b></p>			
<p>重要な特定されたリスクとした理由：          本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定されたリスクとした。          本剤の臨床試験及び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な症例が7例認められた（2017年6月21日時点）。なお、IMpower110 試験、OAK 試験、IMpower010 試験、IMpower130 試験、IMpower132 試験、IMpower150 試験、IMpower133 試験、IMbrave150 試験、IMpassion130 試験（PD-L1 陽性患者集団）、ML39345 試験及び NCCH1907 試験において、重症筋無力症の有害事象は認められなかった。</p>			
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>          ・通常の医薬品安全性監視活動  <b>【選択理由】</b>          使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活</p>			

動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。

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  
電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」、「重要な基本的注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載。

・ 追加のリスク最小化活動

- (1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）
- (2) 患者への情報提供（患者ハンドブック）

【選択理由】

(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため選択した。

重度の皮膚障害

重要な特定されたリスクとした理由：

対照群に比較して本剤投与群で発現割合が高かったこと、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定されたリスクとした。

重度の皮膚障害の有害事象の発現状況は下記のとおりである。なお、NCCH1907試験において、重度の皮膚障害の有害事象は認められなかった。

非小細胞肺癌（単剤療法）

IMpower110 試験 本剤群 n=286	OAK 試験 本剤群 n=609	IMpower010 試験 本剤群 n=495
1.4% (4例)	2.0% (12例)	1.8% (9例)

非小細胞肺癌（併用療法）

IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473	IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291	IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393
0.8% (4例)	3.1% (9例)	2.8% (11例)

その他

小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤+CE 群 n=198	肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤+ BEV 群 n=329	乳癌 IMpassion130 試験 本剤+Nab-PTX 群 PD-L1 陽性患者集 団 n=185	胞巣状軟部肉腫 ML39345 試験 本剤群 n=49
3.0% (6例)	0.6% (2例)	1.1% (2例)	2.0% (1例)

また、本剤の臨床試験及び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症例（非重篤を含む）が多形紅斑で13例、類天疱瘡で1例、中毒性表皮壊死融解症で3例及びスティーブンス・ジョンソン症候群で1例認められた（2017年6月21日時点）。

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p>電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・追加のリスク最小化活動</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）</li> <li>(2) 患者への情報提供（患者ハンドブック）</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため選択した。</li> </ol>

**腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）**

<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）の有害事象の発現状況は下記のとおりである。<u>なお、ML39345 試験及びNCCH1907 試験において、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）の有害事象は認められなかった。</u></p>						
<p>非小細胞肺癌（単剤療法）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>IMpower110 試験 本剤群 n=286</th> <th>OAK 試験 本剤群 n=609</th> <th>IMpower010 試験 本剤群 n=495</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.4% (7例)</td> <td>2.0% (12例)</td> <td>2.4% (12例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>OAK 試験のうち、本剤との因果関係が否定できない重篤な症例は 0.3% (2/609 例) であった。</p>	IMpower110 試験 本剤群 n=286	OAK 試験 本剤群 n=609	IMpower010 試験 本剤群 n=495	2.4% (7例)	2.0% (12例)	2.4% (12例)
IMpower110 試験 本剤群 n=286	OAK 試験 本剤群 n=609	IMpower010 試験 本剤群 n=495				
2.4% (7例)	2.0% (12例)	2.4% (12例)				
<p>非小細胞肺癌（併用療法）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473</th> <th>IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291</th> <th>IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6.1% (29例)</td> <td>9.3% (27例)</td> <td>5.9% (23例)</td> </tr> </tbody> </table>	IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473	IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291	IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393	6.1% (29例)	9.3% (27例)	5.9% (23例)
IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473	IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291	IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393				
6.1% (29例)	9.3% (27例)	5.9% (23例)				
<p>その他</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤+CE 群 n=198</th> <th>肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤+ BEV 群 n=329</th> <th>乳癌 IMpassion130 試験 本剤+Nab-PTX 群 PD- L1 陽性患者集団 n=185</th> </tr> </thead> </table>	小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤+CE 群 n=198	肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤+ BEV 群 n=329	乳癌 IMpassion130 試験 本剤+Nab-PTX 群 PD- L1 陽性患者集団 n=185			
小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤+CE 群 n=198	肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤+ BEV 群 n=329	乳癌 IMpassion130 試験 本剤+Nab-PTX 群 PD- L1 陽性患者集団 n=185				

3.5% (7例)	2.7% (9例)	1.1% (2例)
<p>また、本剤の臨床試験及び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な尿細管間質性腎炎が6例で認められた(2017年6月21日時点)。</p>		
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>          ・通常の医薬品安全性監視活動  <b>【選択理由】</b>          使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</p>		
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>          ・通常のリスク最小化活動          電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」、「重要な基本的注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載。           ・追加のリスク最小化活動          (1) 医療関係者への情報提供(適正使用ガイド)          (2) 患者への情報提供(患者ハンドブック)  <b>【選択理由】</b>          (1) (2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため選択した。</p>		

**筋炎・横紋筋融解症**

重要な特定されたリスクとした理由：  
 本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定されたリスクとした。  
 筋炎、横紋筋融解症の有害事象の発現状況は下記のとおりである。なお、IMpower132試験、IMbrave150試験、IMpassion130試験(PD-L1陽性患者集団)、ML39345試験及びNCCH1907試験において、筋炎、横紋筋融解症の有害事象は認められなかった。

非小細胞肺癌(単剤療法)

	IMpower110試験 本剤群 n=286	OAK試験 本剤群 n=609	IMpower010試験 本剤群 n=495
筋炎	0.3% (1例)	0.2% (1例)	0.8% (4例)
横紋筋融解症	0	0.2% (1例)	0

非小細胞肺癌(併用療法)

	IMpower130試験 本剤+CnP群 n=473	IMpower150試験 本剤+BCP群 n=393
筋炎	0.4% (2例)	0.5% (2例)
横紋筋融解症	0	0

その他

	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤+CE 群 n=198</td> </tr> <tr> <td>筋炎</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>横紋筋融解症</td> <td>0.5% (1例)</td> </tr> </table>		小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤+CE 群 n=198	筋炎	0	横紋筋融解症	0.5% (1例)
	小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤+CE 群 n=198						
筋炎	0						
横紋筋融解症	0.5% (1例)						
	<p>また、本剤の臨床試験及び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な症例が筋炎で9例、横紋筋融解症で4例認められた（2017年6月21日時点）。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</p>						
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p>電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」、「重要な基本的注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・追加のリスク最小化活動</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）</li> <li>(2) 患者への情報提供（患者ハンドブック）</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため選択した。</li> </ol>						
<b>心筋炎</b>							
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>本剤の臨床試験及び国内外の製造販売後の使用経験において、心筋炎45例が認められた。このうち重篤な心筋炎として43例（心筋炎41例及び自己免疫性心筋炎2例）、死亡に至った心筋炎は7例であり、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった（2019年4月3日時点）。</p> <p>心筋炎の有害事象の発現状況は下記のとおりである。なお、OAK 試験、IMpower130 試験、IMpower150 試験、IMpower133 試験、IMbrave150 試験、IMpassion130 試験（PD-L1 陽性患者集団）、ML39345 試験及びNCCH1907 試験において、心筋炎の有害事象は認められなかった。</p> <p>非小細胞肺癌（単剤療法）</p> <table border="1"> <tr> <td>IMpower110 試験 本剤群 n=286</td> <td>IMpower010 試験 本剤群 n=495</td> </tr> </table>	IMpower110 試験 本剤群 n=286	IMpower010 試験 本剤群 n=495				
IMpower110 試験 本剤群 n=286	IMpower010 試験 本剤群 n=495						

	0.3% (1例)	0.4% (2例)			
<p>非小細胞肺癌（併用療法）</p> <table border="1" data-bbox="300 300 619 445"> <tr> <td data-bbox="300 300 619 405"> IMpower132 試験  本剤+PP 群  n=291 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 405 619 445">0.3% (1例)</td> </tr> </table>				IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291	0.3% (1例)
IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291					
0.3% (1例)					
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p>電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」、「重要な基本的注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・追加のリスク最小化活動</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）</li> <li>(2) 患者への情報提供（患者ハンドブック）</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため選択した。</li> </ol>					
<p><b>血球貪食症候群</b></p>					
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序に関連している可能性が考えられることを鑑み、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>本剤の国内における臨床試験及び製造販売後において、血球貪食症候群が9例（臨床試験1例、製造販売後8例）認められた（2019年9月11日時点）。</p> <p>血球貪食症候群の有害事象の発現状況は下記のとおりである。なお、OAK 試験、IMpower010 試験、IMpower130 試験、IMpower132 試験、IMpower150 試験、IMpower133 試験、IMbrave150 試験、IMpassion130 試験（PD-L1 陽性患者集団）、ML39345 試験及びNCCH1907 試験において、血球貪食症候群の有害事象は認められなかった。</p> <p>非小細胞肺癌（単剤療法）</p> <table border="1" data-bbox="300 1861 619 2002"> <tr> <td data-bbox="300 1861 619 1966"> IMpower110 試験  本剤群  n=286 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1966 619 2002">0.3% (1例)</td> </tr> </table>				IMpower110 試験 本剤群 n=286	0.3% (1例)
IMpower110 試験 本剤群 n=286					
0.3% (1例)					

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】

血球貪食症候群の発現頻度が低いと考えられることから、当該事象に関する情報を広く収集し、発現状況の変化を監視するため選択した。

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

電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載。

- ・追加のリスク最小化活動

- (1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）
- (2) 患者への情報提供（患者ハンドブック）

【選択理由】

(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため選択した。

Infusion reaction

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤が生物由来製品であることを鑑み、重要な特定されたリスクとした。

Infusion reaction の有害事象の発現状況は下記のとおりである。なお、ML39345 試験及び NCCH1907 試験において、Infusion reaction の有害事象は認められなかった。

非小細胞肺癌（単剤療法）

IMpower110 試験 本剤群 n=286	OAK 試験 本剤群 n=609	IMpower010 試験 本剤群 n=495
2.4% (7 例)	2.0% (12 例)	2.4% (12 例)

OAK 試験のうち、3 例は本剤との因果関係が否定できない重篤な症例であった。

非小細胞肺癌（併用療法）

IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473	IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291	IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393
3.4% (16 例)	5.2% (15 例)	7.1% (28 例)

その他

小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤+CE 群 n=198	肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤+ BEV 群 n=329	乳癌 IMpassion130 試験 本剤+Nab-PTX 群 PD- L1 陽性患者集団 n=185
7.1% (14 例)	11.6% (38 例)	3.2% (6 例)

	<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"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</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"> <li>・通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p>電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）</li> <li>(2) 患者への情報提供（患者ハンドブック）</li> </ul> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に注意が必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため選択した。</p>														
<p>発熱性好中球減少症（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）併用時）</p>															
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>IMpower150 試験において、発熱性好中球減少症の発現割合が対照群と比較して本剤投与群で高かった。さらに、非小細胞肺癌患者（カルボプラチン・パクリタキセル・ベバシズマブ（遺伝子組換え）併用）を対象とした製造販売後データベース調査〔化学療法併用時の血液毒性（発熱性好中球減少症）〕：TEC1901 において、ヒストリカル・コホートデザインにおける BCP 群に対する本剤+BCP 群の補正発生率比が高い傾向が認められた。以上より、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）併用時の安全性検討事項として、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>IMpower150 試験の発熱性好中球減少症の発現状況は下記のとおりである。</p> <p>IMpower150 試験</p> <table border="1" data-bbox="300 1458 1388 1653"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">本剤+BCP 群</th> <th colspan="2">BCP 群</th> </tr> <tr> <th>全体 n=393</th> <th>国内 n=36</th> <th>全体 n=394</th> <th>国内 n=24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発熱性好中球減少症</td> <td>10.2% (40 例)</td> <td>19.4% (7 例)</td> <td>6.6% (26 例)</td> <td>4.2% (1 例)</td> </tr> </tbody> </table>		本剤+BCP 群		BCP 群		全体 n=393	国内 n=36	全体 n=394	国内 n=24	発熱性好中球減少症	10.2% (40 例)	19.4% (7 例)	6.6% (26 例)	4.2% (1 例)
	本剤+BCP 群		BCP 群												
	全体 n=393	国内 n=36	全体 n=394	国内 n=24											
発熱性好中球減少症	10.2% (40 例)	19.4% (7 例)	6.6% (26 例)	4.2% (1 例)											
	<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"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</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"> <li>・通常のリスク最小化活動</li> </ul>														

<p>電子添文の「重大な副作用」, 「重要な基本的注意」の項, 並びに患者向医薬品ガイドに記載。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>追加のリスク最小化活動           <ol style="list-style-type: none"> <li>医療関係者への情報提供 (適正使用ガイド)</li> <li>患者への情報提供 (患者ハンドブック)</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし, 医療関係者及び患者に対して, 投与患者の選択, 投与方法及び発現に必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について, 情報提供を行うため選択した。</p>
---

重要な潜在的リスク					
<b>溶血性貧血</b>					
<p>重要な潜在的リスクとした理由：            本剤との関連性を支持する十分な情報は得られていないものの, 本剤の作用機序を鑑み, 重要な潜在的リスクとした。            溶血性貧血の有害事象の発現状況は下記のとおりである。なお, IMpower110 試験, IMpower132 試験, IMpower133 試験, <u>IMpassion130 試験</u> (PD-L1 陽性患者集団) <u>及び</u> <u>NCCH1907 試験</u>において, 溶血性貧血の有害事象は認められなかった。</p>					
非小細胞肺癌 (単剤療法)					
<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">OAK 試験 本剤群 n=609</td> <td style="text-align: center;">IMpower010 試験 本剤群 n=495</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0.2% (1 例)</td> <td style="text-align: center;">0.4% (2 例)</td> </tr> </table>	OAK 試験 本剤群 n=609	IMpower010 試験 本剤群 n=495	0.2% (1 例)	0.4% (2 例)	
OAK 試験 本剤群 n=609	IMpower010 試験 本剤群 n=495				
0.2% (1 例)	0.4% (2 例)				
非小細胞肺癌 (併用療法)					
<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473</td> <td style="text-align: center;">IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0.8% (4 例)</td> <td style="text-align: center;">0.3% (1 例)</td> </tr> </table>	IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473	IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393	0.8% (4 例)	0.3% (1 例)	
IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473	IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393				
0.8% (4 例)	0.3% (1 例)				
その他					
<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤+ BEV 群 n=329</td> <td style="text-align: center;"><u>胞巣状軟部肉腫</u> <u>ML39345 試験</u> 本剤群 n=49</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0.3% (1 例)</td> <td style="text-align: center;"><u>2.0% (1 例)</u></td> </tr> </table>	肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤+ BEV 群 n=329	<u>胞巣状軟部肉腫</u> <u>ML39345 試験</u> 本剤群 n=49	0.3% (1 例)	<u>2.0% (1 例)</u>	
肝細胞癌 IMbrave150 試験 本剤+ BEV 群 n=329	<u>胞巣状軟部肉腫</u> <u>ML39345 試験</u> 本剤群 n=49				
0.3% (1 例)	<u>2.0% (1 例)</u>				
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>            ・通常の医薬品安全性監視活動  <b>【選択理由】</b>            使用実態下における当該副作用発現状況を把握し, 新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</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"> <li>・通常のリスク最小化活動：なし</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>現時点で入手している症例からは、溶血性貧血発現と本剤投与との関連性を支持する十分な情報が得られていないため、電子添文への記載は不要と判断した。</p>				
<p>免疫性血小板減少性紫斑病</p>					
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤との関連性を支持する十分な情報は得られていないものの、本剤の作用機序を鑑み、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>本剤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な症例が1例認められた（2017年6月21日時点）。なお、IMpower110試験、OAK試験、IMpower010試験、IMpower130試験、IMpower132試験、IMpower150試験、IMpower133試験、IMbrave150試験、IMpassion130試験（PD-L1陽性患者集団）、ML39345試験及びNCCH1907試験において、免疫性血小板減少性紫斑病の有害事象は認められなかった。</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"> <li>・通常の実薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</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"> <li>・通常のリスク最小化活動：なし</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>現時点で入手している症例からは、免疫性血小板減少性紫斑病発現と本剤投与との関連性を支持する十分な情報が得られていないため、電子添文への記載は不要と判断した。</p>				
<p>心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデ</p>					
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤との関連性を支持する十分な情報は得られていないものの、本剤の作用機序を鑑み、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>国内の臨床試験及び製造販売後の使用経験において本剤との因果関係が否定できない症例が心膜炎6例、心嚢液貯留5例、心タンポナーデ6例認められ、うち1例は心膜炎と心タンポナーデは重複発現例であった（2022年7月15日時点）。</p> <p>心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデの有害事象の発現状況は下記のとおりである。</p> <p>なお、IMbrave150試験、IMpassion130試験、ML39345試験及びNCCH1907試験において、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデの有害事象は認められなかった。</p>				
	<p>非小細胞肺癌（単剤療法）</p> <table border="1" data-bbox="300 1877 1391 1977"> <tr> <td data-bbox="300 1877 576 1977"></td> <td data-bbox="576 1877 847 1977"> <p>IMpower110試験 本剤群 n=286</p> </td> <td data-bbox="847 1877 1118 1977"> <p>OAK試験 本剤群 n=609</p> </td> <td data-bbox="1118 1877 1391 1977"> <p>IMpower010試験 本剤群 n=495</p> </td> </tr> </table>		<p>IMpower110試験 本剤群 n=286</p>	<p>OAK試験 本剤群 n=609</p>	<p>IMpower010試験 本剤群 n=495</p>
	<p>IMpower110試験 本剤群 n=286</p>	<p>OAK試験 本剤群 n=609</p>	<p>IMpower010試験 本剤群 n=495</p>		

心膜炎	0	0.3% (2例)	0
心嚢液貯留	0.3% (1例)	1.0% (6例)	0.2% (1例)
心タンポナーデ	0	0.3% (2例)	0

非小細胞肺癌（併用療法）

	IMpower130 試験 本剤+CnP 群 n=473	IMpower132 試験 本剤+PP 群 n=291	IMpower150 試験 本剤+BCP 群 n=393
心膜炎	0	0	0
心嚢液貯留	1.7% (8例)	1.0% (3例)	0.5% (2例)
心タンポナーデ	0.6% (3例)	0	0

その他

	小細胞肺癌 IMpower133 試験 本剤+CE 群 n=198
心膜炎	0
心嚢液貯留	0.5% (1例)
心タンポナーデ	0.5% (1例)

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】

使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。

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

【選択理由】

現時点で入手している症例からは、心膜炎・心嚢液貯留・心タンポナーデと本剤投与との関連性を支持する十分な情報が得られていないため、電子添文への記載は不要と判断した。

化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）〔発熱性好中球減少症（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）併用時）を除く〕

重要な潜在的リスクとした理由：

併用化学療法において知られている副作用であり、本剤による影響は明らかではないものの、IMpower133試験において、好中球減少の国内症例の発現割合がいずれの群においても高かった。IMpower133試験においては発熱性好中球減少症の発現割合は対照群と比較して本剤投与群で低かったものの、好中球減少の発現状況等を考慮すると、症状の重篤化に伴う発熱性好中球減少症の発現が懸念された。IMpassion130試験の国内症例において、好中球減少の発現率はNab-PTX群と比較して本剤+Nab-PTX群において高かった。更に当該試験の国内の症例数は限られていた。以上より、化学療法併用時の安全性検討事項として、重要な潜在的リスクに設定した。

IMpower133 試験の好中球減少及び発熱性好中球減少症，IMpassion130 試験の好中球減少の有害事象の発現状況は下記のとおりである。

IMpower133 試験

	本剤+CE 群		プラセボ+CE 群	
	全体 n=198	国内 n=20	全体 n=196	国内 n=22
好中球減少	54.5% (108 例)	95.0% (19 例)	58.2% (114 例)	95.5% (21 例)
発熱性好中球減少症	3.5% (7 例)	5.0% (1 例)	6.1% (12 例)	18.2% (4 例)

IMpassion130 試験

	Grade	本剤+Nab-PTX 群 PD-L1 陽性患者集団		プラセボ+Nab-PTX 群 PD-L1 陽性患者集団	
		全体 n=185	国内 n=12	全体 n=181	国内 n=13
好中球減少	全 Grade	31.4% (58例)	58.3% (7例)	25.4% (46例)	38.5% (5例)
	Grade3以上	12.4% (23例)	41.7% (5例)	11.6% (21例)	23.1% (3例)

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  
小細胞肺癌患者（カルボプラチン・エトポシド併用）を対象とした製造販売後データベース調査〔化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）〕

【選択理由】

IMpower133 試験の国内症例において，好中球減少の発現率は高く，エトポシドの投与量が進展型小細胞肺癌承認時の国内使用実態下の投与量より多い。かつ，この臨床試験の国内症例数は限られていることから国内使用実態下における当該副作用の発現リスクについて検討するため調査を行う。また，本剤の投与，及び当該事象の発現に関する情報を取得可能と想定されるデータベースが存在することから製造販売後データベース調査とする。

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
- 電子添文の「その他の副作用」の項に記載。

【選択理由】

本剤の適正使用を目的とし，医療関係者及び患者に対して，情報提供を行うため選択した。

化学療法併用時の感染症

重要な潜在的リスクとした理由：

IMpassion130 試験の本剤+Nab-PTX 群において、感染症の発現頻度が高く、Nab-PTX 群と比較してやや高い傾向が認められた。また、日本人患者において感染症の発現頻度が Nab-PTX 群と比較して本剤+Nab-PTX 群において、やや高い傾向が認められた。なお、重症感染症の割合は低かった。感染症は併用化学療法において知られている副作用であり、日本人患者数が限られていたことから、本剤による影響は明らかではない。以上より、Nab-PTX と本剤を併用することによる重症感染症について更なる情報収集を行う必要があると考え、重要な潜在的リスクとして設定した。

#### IMpassion130 試験

	Grade	本剤+Nab-PTX 群 PD-L1 陽性患者集団		プラセボ+Nab-PTX 群 PD-L1 陽性患者集団	
		全体 n=185	国内 n=12	全体 n=181	国内 n=13
感染症	全 Grade	58.9% (109例)	50.0% (6例)	43.6% (79例)	30.8% (4例)
	Grade3以上	8.1% (15例)	0	5.0% (9例)	0
尿路感染	全 Grade	10.8% (20例)	0	9.9% (18例)	0
	Grade3以上	1.1% (2例)	0	0	0
肺炎	全 Grade	3.2% (6例)	0	2.2% (4例)	0
	Grade3以上	1.6% (3例)	0	1.1% (2例)	0

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

PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者（パクリタキセル（アルブミン懸濁型）併用）を対象とした製造販売後データベース調査〔化学療法併用時の感染症〕

#### 【選択理由】

IMpassion130 試験の国内症例において、好中球減少及び感染症の発現率は高かった。さらに、本臨床試験の国内症例数は限られていることから国内使用実態下における当該副作用の発現リスクについて検討するため調査を行う。また、本剤の投与、及び当該事象の発現に関する情報を取得可能と想定されるデータベースが存在することから製造販売後データベース調査とする。製造販売後データベース調査にて、得られた情報を基に使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の可否を検討するため選択した。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動：なし</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現時点で、明確な注意喚起事項はなく、新たな情報が得られた段階で、検討する。</p>
<b>胚・胎児毒性</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤が遮断する PD-L1/PD-1 経路が母体/胎児間の免疫寛容の成立に必須であることが公表論文から示されており<sup>1)-3)</sup>、本剤投与による本経路の阻害において、胚致死を含むヒト胎児発生に影響を及ぼす可能性が示唆されることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>引用文献</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Guleria I, et al. J Exp Med 2005;202 (2) :231-237.</li> <li>2) Wafula PO, et al. Am J Reprod Immunol 2009;62:283-292.</li> <li>3) D'Addio F, et al. J Immunol 2011;187:4530-4541.</li> </ol>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の実薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における当該副作用発現状況を把握し、新たな追加の実薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の実リスク最小化活動</li> </ul> <p>電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、並びに患者向実薬品ガイドに記載。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・追加の実リスク最小化活動</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）</li> <li>(2) 患者への情報提供（患者ハンドブック）</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>(1) (2) 本剤の適正使用を目的とし、医療関係者及び患者に対して、投与患者の選択、投与方法及び発現に必要な副作用とその症状や対策等の安全性情報について、情報提供を行うため選択した。</p>
<b>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</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>腎移植歴のある患者に対して類薬である他の免疫チェックポイント阻害薬を投与した際に移植臓器拒絶反応の発現が報告されていることから<sup>4)</sup>、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>引用文献</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4) Wanchoo R, et al. Am J Nephrol. 2017;45:160-169.</li> </ol>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における当該副作用発現状況を把握し，新たな追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常のリスク最小化活動：なし</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臓器移植歴のある患者に対する本剤の投与経験がなく，移植臓器拒絶反応と本剤投与との関連性についての情報が得られていないため，電子添文への記載は不要と判断した。</p>

重要な不足情報

なし

## 1.2 有効性に関する検討事項

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（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
小細胞肺癌患者（カルボプラチン・エトポシド併用）を対象とした製造販売後データベース調査〔化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）〕	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 化学療法併用時の血液毒性（好中球減少，発熱性好中球減少症）</p> <p><b>【目的】</b> 医療情報データベースを用いて，小細胞肺癌（以下，SCLC）患者に対する本剤を含む化学療法併用レジメンにおける好中球減少及び好中球減少発生後の発熱性好中球減少症（以下，FN）の発現割合を算出し，本剤レジメンと好中球減少，好中球減少発生後のFNの関連性を検討する。</p> <p><b>【実施計画】</b> データベース：MID-NET データ期間：2009年1月1日～2028年2月29日 調査の対象期間：2019年5月1日～2028年2月29日 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：SCLC患者 曝露群： データ期間中に，SCLCに対して新たに本剤＋カルボプラチン（以下，CBDCA）＋エトポシド（以下，ETP）レジメンが開始された症例集団 対照群： データ期間中に，SCLCに対して新たに以下に記載する既存治療が開始された症例集団 ・ シスプラチン（以下，CDDP）＋イリノテカン（以下，CPT-11）レジメン（以下，PI療法） ・ CDDP＋ETPレジメン（split投与含む）（以下，PE療法） ・ CBDCA＋ETPレジメン（以下，CE療法） 想定症例数：曝露群350例，対照群1000例 アウトカム定義に用いるデータ項目： ・ 好中球減少：臨床検査 ・ 好中球減少発生後のFN：傷病名，薬剤処方情報</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> ・ 調査の方法： アウトカムを評価するために必要な薬剤処方データ，疾患情報及び臨床検査情報の取得が可能なデータベースとしてMID-NETが存在するため，MID-NETを用いた製造販売後データベース調査を実施する。 ・ 調査デザイン： 曝露群及び対照群それぞれにおける好中球減少の発生割合を算出し，補正発生割合比と補正発生割合差の評価を行うが，2020年1月より流行したCOVID-19により，流行前と比較して医療機関側での診療体制やFNの発症に起因する感染症への罹患傾向に変化がある可能性が否定できないことから，同一の時代背景において比較可能なコホートデザインとする。 ・ 想定症例数：</p>	

	<p>データチェックの結果より，本調査で得られる症例数として，曝露群 350 例，対照群 1000 例と想定した。曝露群と対照群にそれぞれ発現割合を 60%から 95%まで 0.05 刻みで設定した場合，発現割合比の信頼区間幅は最大で 20%，発現割合差の信頼区間幅は最大で 12%であった。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b>  中間報告書の時期：2026 年 3 月  最終報告書の時期：2029 年 3 月</p> <p><b>【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】</b>  評価の結果，本剤投与との関連性が明らかになり，発現状況について新たな情報が得られた場合等には，安全性検討事項，リスク最小化活動及び追加の医薬品安全性監視活動の変更要否について検討を行う。</p>
<p><b>PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者（パクリタキセル（アルブミン懸濁型）併用）を対象とした製造販売後データベース調査〔化学療法併用時の感染症〕</b></p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>  化学療法併用時の感染症</p> <p><b>【目的】</b>  乳癌患者を対象に本剤及び Nab-PTX の併用処方群と Nab-PTX 単剤処方群における重症感染症の発生率比を算出し，本剤と重症感染症の関連性を検討する。</p> <p><b>【実施計画】</b>  データベース：  メディカル・データ・ビジョン（MDV）社が保有する DPC データ/レセプトデータベース</p> <p>データ期間：  2012 年 1 月 1 日から 2022 年 12 月 31 日</p> <p>調査デザイン：  コホートデザイン</p> <p>対象集団：  乳癌患者</p> <p>曝露群：  データ期間中に，乳癌に対して，新たに本剤，Nab-PTX が併用処方された症例  対照群：  データ期間中に，乳癌に対して，新たに Nab-PTX が単剤処方された症例</p> <p>アウトカム定義に用いるデータ項目：  重症感染症：傷病名，診療行為情報，薬剤処方情報</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b>  ・調査の方法：  アウトカムを評価するために必要な疾患情報，診療行為情報及び薬剤処方情報の取得が可能かつ大規模なデータベースとして MDV 社の提供するデータベースが存在するた</p>

め、MDV社の提供するデータベースを用いた製造販売後データベース調査を実施する。

・調査デザイン：

曝露群と対照群それぞれにおいて重症感染症の発生率を算出し、補正発生割合比と補正発生割合差の評価を行うが、2020年1月より流行したCOVID-19により、流行前と比較して医療機関側での診療体制や重症感染症の発症に起因する感染症への罹患傾向に変化がある可能性が否定できないことから、同一の時代背景において比較を実施できるようコホートデザインを選択した。

・想定症例数：

実臨床における対照群の重症感染症発生率をIMpassion130試験結果より16.1/100PYと仮定する。観察期間が曝露群、対照群でともに16.1週、発生率が曝露群において2倍になったと仮定した際、曝露群250例、対照群250例とした場合の発生率比の95%信頼区間は1.01-3.95であり、解析的に比較可能であるが、解析までのスケジュールを考慮し、より検出力を高めるため、解析時点で収集可能な全例を解析対象とすることにした。解析時点で予想される症例数は、曝露群400例、対照群400例であり、この時の発生率比の95%信頼区間は1.17-3.43、検出力は71.3%である。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

最終結果報告書の報告時期：2024年6月

**【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】**

評価の結果、本剤投与と重症感染症との関連性が示された場合、リスク最小化のための対応を速やかに検討し、安全性情報の提供等を行う。さらに、重症感染症の発現要因として考えられる好中球減少に関する追加解析を行い、結果に応じたリスク最小化活動・医薬品安全性監視活動を検討・実施する。新たな情報が得られた場合等には、安全性検討事項、リスク最小化活動及び追加の医薬品安全性監視活動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 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	
医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 間質性肺疾患，肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎，大腸炎・重度の下痢，膵炎，1型糖尿病，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），脳炎・髄膜炎・脊髄炎，神経障害（ギラン・バレー症候群を含む），重症筋無力症，重度の皮膚障害，腎機能障害（尿細管間質性腎炎等），筋炎・横紋筋融解症，心筋炎，血球貪食症候群，Infusion reaction，発熱性好中球減少症（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）併用時），胚・胎児毒性</p> <p><b>【目的】</b> 医療関係者に対して，臨床試験等における副作用概況，投与患者の選択基準，投与前・投与中の注意事項等に関する情報等を提供することにより，本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐことを目的に，情報提供を行う。</p> <p><b>【具体的な方法】</b> (1) 納入時にMRが提供，説明し，資材の活用を依頼する。 (2) PMDA ホームページに掲載する。 (3) 企業ホームページに掲載する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及び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】</b> 評価の予定時期：安全性定期報告書提出時 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： 収集された安全性情報の検討結果からリスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合，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，配布方法等実施方法の変更及び追加の資材作成等を検討する。</p>

## 患者への情報提供（患者ハンドブック）

### 【安全性検討事項】

間質性肺疾患，肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎，大腸炎・重度の下痢，膵炎，1型糖尿病，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），脳炎・髄膜炎・脊髄炎，神経障害（ギラン・バレー症候群を含む），重症筋無力症，重度の皮膚障害，腎機能障害（尿細管間質性腎炎等），筋炎・横紋筋融解症，心筋炎，血球貪食症候群，Infusion reaction，発熱性好中球減少症（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）併用時），胚・胎児毒性

### 【目的】

患者やその家族に対して，本剤による治療前及び治療中の注意事項，副作用の初期症状とその対処等に関する情報等を提供することにより，本剤の副作用を未然に防ぐ若しくは重篤化を防ぐことを目的に，情報提供を行う。

### 【具体的な方法】

- (1) 納入時にMRが提供・説明し，医療者に対して資材の活用を依頼する。
- (2) 本剤投与開始前に，医療者から患者へ提供する。
- (3) PMDA ホームページに掲載する。
- (4) 企業ホームページに掲載する。

【節目となる予定の時期及び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】

評価の予定時期：安全性定期報告書提出時

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：

収集された安全性情報の検討結果からリスク最小化活動の更なる強化が必要と判断された場合，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，配布方法等実施方法の変更及び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（及び実行）				
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（非小細胞肺癌，初回承認時）	該当せず	市販直後調査終了時 （販売開始から6カ月後）	終了	作成済（2018年12月提出）
非小細胞肺癌患者を対象とした使用成績調査（初回承認時）： TEC1801	500例／1000例	安全性定期報告書提出時，中間解析時，最終報告書の作成時	終了	作成済（2021年12月提出）
非小細胞肺癌患者（カルボプラチン・パクリタキセル・ベバシズマブ（遺伝子組換え）併用）を対象とした製造販売後データベース調査〔化学療法併用時の血液毒性（発熱性好中球減少症）〕： TEC1901	曝露群 500例，対照群 200例	中間報告書／最終報告書の作成時	終了	中間報告書作成済（2021年3月提出）／最終結果報告書作成済（2023年5月提出）
小細胞肺癌患者（カルボプラチン・エトポシド併用）を対象とした製造販売後データベース調査〔化学療法併用時の血液毒性（好中球減少症，発熱性好中球減少症）〕： TEC2001	曝露群 350例，対照群 1000例	中間報告書／最終報告書の作成時	実施中	中間報告書（2026年3月頃予定）／最終報告書（2029年3月頃予定）
PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者（パクリタキセル（アルブミン懸濁型）併用）を対象とした製造販売後データベース調査〔化学療法併用時の感染症〕： TEC2101	曝露群 400例，対照群 400例	最終報告書の作成時	実施中	2024年6月頃予定

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

なし

### 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（非小細胞肺癌，初回承認時）による情報提供	市販直後調査終了時 （販売開始から6カ月後）	終了
医療関係者への情報提供 （適正使用ガイド）	安全性定期報告書提出時	実施中
患者への情報提供 （患者ハンドブック）	安全性定期報告書提出時	実施中