

イジユド点滴静注 25mg
イジユド点滴静注 300mg に係る
医薬品リスク管理計画書

アストラゼネカ株式会社

イジユド点滴静注 25mg、イジユド点滴静注 300mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	イジユド点滴静注 25mg イジユド点滴静注 300mg	有効成分	トレメリムマブ(遺伝子組換え)
製造販売業者	アストラゼネカ株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和 5 年 12 月 18 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	胚・胎児毒性	該当なし
大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔	臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者での使用	
肝機能障害・肝炎		
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)		
腎障害		
筋炎		
心筋炎		
脳炎		
膵炎		
重度の皮膚障害		
神経障害(ギラン・バレー症候群を含む)		
Infusion reaction		
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
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査
切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査
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、配布
患者向け資材(イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ)の作成、配布

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：アストラゼネカ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年12月23日	薬効分類	874291
再審査期間	8年	承認番号	①30400AMX00454000 ②30400AMX00455000
国際誕生日	2022年10月21日		
販売名	①イジユド点滴静注 25mg ②イジユド点滴静注 300mg		
有効成分	トレメリムマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	①1バイアル（1.25mL）中にトレメリムマブ（遺伝子組換え）を25mg含有する注射剤 ②1バイアル（15mL）中にトレメリムマブ（遺伝子組換え）を300mg含有する注射剤		
用法及び用量	<p>①イジユド点滴静注 25mg</p> <p>1. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 デュルバルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として1回75mgを3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、7週間の間隔を空けて、トレメリムマブ（遺伝子組換え）として、75mgを1回60分間以上かけて点滴静注する。</p> <p>2. 切除不能な肝細胞癌 デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。</p> <p>②イジユド点滴静注 300mg</p> <p>1. 切除不能な肝細胞癌 デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）として、300mgを60分間以上かけて単回点滴静注する。ただし、体重30kg以下の場合の投与量は4mg/kg（体重）とする。</p>		

<p>効能又は効果</p>	<p>①イジユド点滴静注 25mg 1. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 2. 切除不能な肝細胞癌 ②イジユド点滴静注 300mg 1. 切除不能な肝細胞癌</p>
<p>承認条件</p>	<p>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。 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、本剤の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。</p>
<p>備考</p>	

変更の履歴

前回提出日

2023年9月21日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「4. リスク最小化計画の概要」における市販直後調査に関する記載の削除並びに「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」における市販直後調査の「実施状況」欄の変更（軽微変更）
2. 「医療従事者向け資材」の改訂（軽微変更）

変更理由：

1. 市販直後調査の活動終了のため
2. イミフィンジ点滴静注の「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法」の承認事項一部変更承認のため

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： 死亡例を含む以下の臨床試験結果及び本事象は本剤の薬理作用により発現する可能性のある事象であること、並びに重度の間質性肺疾患が本剤のベネフィットリスクバランスに与える影響を考慮し、重要な特定されたリスクとした。									
転移性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（以下、POSEIDON 試験）：全体集団									
有害事象	本剤+デュルバルマブ+ 化学療法併用群(N=330)			化学療法単独群 (N=333)					
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡			
間質性肺疾患 関連事象 (放射線肺臓炎 を含む)	17 (5.2%)	4 (1.2%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0			
POSEIDON 試験：日本人集団									
有害事象	本剤+デュルバルマブ+ 化学療法併用群(N=20)			化学療法単独群 (N=27)					
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡			
間質性肺疾患 関連事象 (放射線肺臓炎 を含む)	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0			
全身療法の前治療歴がない切除不能な進行肝細胞癌患者に対する第 III 相無作為化非盲検国際多施設共同比較試験（以下、HIMALAYA 試験）：全体集団									
有害事象	デュルバルマブ群 (N=388)			本剤300+デュルバルマブ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
間質性肺疾患 関連事象 (放射線肺臓炎 を含む)	7 (1.8%)	1 (0.3%)	0	11 (2.8%)	0	2 (0.5%)	3 (0.8%)	0	0

HIMALAYA 試験：日本人集団

有害事象	デュルバルマブ群 (N=45)			本剤300+デュルバルマブ群 (N=34)			ソラフェニブ群 (N=29)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
間質性肺疾患 関連事象 (放射線肺臓炎 を含む)	1 (2.2%)	0	0	1 (2.9%)	0	0	0	0	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として、以下を実施する。
- 1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査
 - 2 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査

【選択理由】

本剤投与後の間質性肺疾患の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られていることから、使用実態下において通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
進行・再発の非小細胞肺癌患者及び肝細胞癌患者において、使用実態下における副作用の発現状況を確認するため、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、電子化された添付文書（以下、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」、「重大な副作用」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起をする。
 - ・ 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、配布
 - 2 患者向け資材（イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ）の作成、配布

【選択理由】

臨床試験等における副作用の発現状況及び管理方法、臨床試験における投与対象患者等の情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。また、患者自身による副作用の早期発見を目的とした副作用の症状等の情報を患者に対し提供するため。

大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔

重要な特定されたリスクとした理由：

重篤例を含む以下の臨床試験結果及び本事象は本剤の薬理作用により発現する可能性のある事象であること、並びに大腸炎、重度の下痢（Grade 3以上）、消化管穿孔が本剤のベネフィットリスクバランスに与える影響を考慮し、重要な特定されたリスクとした。

POSEIDON 試験：全体集団

有害事象	本剤+デュルバルマブ+ 化学療法併用群(N=330)			化学療法単独群 (N=333)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
大腸炎 関連事象	18 (5.5%)	7 (2.1)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
重度の下痢 関連事象	6 (1.8%)	6 (1.8%)	0	5 (1.5%)	5 (1.5%)	0
消化管穿孔 関連事象	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0

HIMALAYA 試験：全体集団

有害事象	デュルバルマブ群 (N=388)			本剤300+デュルバルマブ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
大腸炎 関連事象	3 (0.8%)	0	0	12 (3.1%)	8 (2.1%)	0	2 (0.5%)	0	0
重度の下痢 関連事象	6 (1.5%)	6 (1.5%)	0	18 (4.6%)	18 (4.6%)	0	16 (4.3%)	16 (4.3%)	0
消化管穿孔 関連事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0

国内外の臨床試験において、本剤投与後に本剤との因果関係が否定できない重篤な消化管穿孔の有害事象が4例（D4880C00003 試験2例、D4190C00011 試験1例、NEPTUNE 試験1例）報告されている（2022年7月26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。
 - 1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査
 - 2 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査

【選択理由】

本剤投与後の大腸炎・重度の下痢の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られていることから、使用実態下において通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
 本剤投与後の消化管穿孔の発現は稀であることから、使用実態下において通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
 進行・再発の非小細胞肺癌患者及び肝細胞癌患者において、使用実態下における副作用の発現状況を確認するため、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、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」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起をする。
- 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、配布
 - 2 患者向け資材（イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ）の作成、配布

【選択理由】

臨床試験等における副作用の発現状況及び副作用発現を軽減させるための情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。また、患者自身による副作用の早期発見を目的とした副作用の症状等の情報を患者に対し提供するため。

肝機能障害・肝炎

重要な特定されたリスクとした理由：

死亡例を含む以下の臨床試験結果及び本事象は本剤の薬理作用により発現する可能性のある事象であること、並びに重度の肝機能障害・肝炎が本剤のベネフィットリスクバランスに与える影響を考慮し、重要な特定されたリスクとした。

POSEIDON 試験：全体集団

有害事象	本剤+デュルバルマブ+ 化学療法併用群(N=330)			化学療法単独群 (N=333)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
肝機能障害・ 肝炎関連事象	77 (23.3%)	16 (4.8%)	1 (0.3%)	56 (16.8%)	9 (2.7%)	0

HIMALAYA 試験：全体集団

有害事象	デュルバルマブ群 (N=388)			本剤300+デュルバルマブ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
肝機能障害・ 肝炎関連事象	95 (24.5%)	41 (10.6%)	2 (0.5%)	96 (24.7%)	39 (10.1%)	5 (1.3%)	79 (21.1%)	26 (7.0%)	4 (1.1%)

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。
 - 1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査
 - 2 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査

【選択理由】

本剤投与後の肝機能障害・肝炎の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られていることから、使用実態下において通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

進行・再発の非小細胞肺癌患者及び肝細胞癌患者において、使用実態下における副作用の発現状況を確認するため、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、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」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起をする。
- 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、配布
 - 2 患者向け資材（イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ）の作成、配布

【選択理由】

臨床試験等における副作用の発現状況及び副作用発現を軽減させるための情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。また、患者自身による副作用の早期発見を目的とした副作用の症状等の情報を患者に対し提供するため。

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：

重篤例を含む以下の臨床試験結果及び本事象は本剤の薬理作用により発現する可能性のある事象であること、並びに重度の内分泌関連事象が本剤のベネフィットリスクバランスに与える影響を考慮し、重要な特定されたリスクとした。

POSEIDON 試験：全体集団

有害事象	本剤+デュルバルマブ+ 化学療法併用群(N=330)			化学療法単独群 (N=333)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
甲状腺機能 低下症	44 (13.3%)	0	0	7 (2.1%)	0	0
甲状腺機能 亢進症	25 (7.6%)	0	0	4 (1.2%)	0	0
副腎機能 障害	8 (2.4%)	2 (0.6%)	0	0	0	0
下垂体機能 障害	6 (1.8%)	2 (0.6%)	0	0	0	0

HIMALAYA 試験：全体集団

有害事象	デュルバルマブ群 (N=388)			本剤300+デュルバルマブ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
甲状腺機能 低下症	29 (7.5%)	0	0	55 (14.2%)	0	0	21 (5.6%)	0	0
甲状腺機能 亢進症	15 (3.9%)	0	0	46 (11.9%)	1 (0.3%)	0	4 (1.1%)	0	0
副腎機能 障害	6 (1.5%)	3 (0.8%)	0	6 (1.5%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
下垂体機能 障害	1 (0.3%)	0	0	4 (1.0%)	0	0	0	0	0

国内外の臨床試験において、本剤投与後に本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として甲状腺機能障害が2例（D4880C00003 試験2例）、副腎機能障害が3例（022 試験1例、D4880C00003 試験2例）及び下垂体機能障害が10例（022 試験2例、D4880C00003 試験7例、D4884C00001 試験1例）報告されている（2022年6月17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。
- 1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査

	<p>2 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与後の内分泌障害の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られていることから、使用実態下において通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> <p>進行・再発の非小細胞肺癌患者及び肝細胞癌患者において、使用実態下における副作用の発現状況を確認するため、特定使用成績調査を実施する。</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「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起をする。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>1 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</p> <p>2 患者向け資材（イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ）の作成、配布</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験等における副作用の発現状況及び副作用発現を軽減させるための情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。また、患者自身による副作用の早期発見を目的とした副作用の症状等の情報を患者に対し提供するため。</p>

腎障害

重要な特定されたリスクとした理由：

死亡例を含むこれらの臨床試験結果及び本事象は本剤の薬理作用により発現する可能性のある事象であること、並びに重度の腎障害が本剤のベネフィットリスクバランスに与える影響を考慮し、重要な特定されたリスクとした。

POSEIDON 試験：全体集団

有害事象	本剤+デュルバルマブ+ 化学療法併用群(N=330)			化学療法単独群 (N=333)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
腎障害 関連事象	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	0

HIMALAYA 試験：全体集団

有害事象	デュルバルマブ群 (N=388)			本剤300+デュルバルマブ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
腎障害 関連事象	0	0	0	3 (0.8%)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	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として、以下を実施する。
- 1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査
- 2 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査

<p>【選択理由】 本剤投与後の腎障害の発現は稀であることから、使用実態下において通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。 進行・再発の非小細胞肺癌患者及び肝細胞癌患者において、使用実態下における副作用の発現状況を確認するため、特定使用成績調査を実施する。</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「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起をする。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <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 2 患者向け資材（イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ）の作成、配布 <p>【選択理由】 臨床試験等における副作用の発現状況及び副作用発現を軽減させるための情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。また、患者自身による副作用の早期発見を目的とした副作用の症状等の情報を患者に対し提供するため。</p>

筋炎

重要な特定されたリスクとした理由：
 重篤例を含む以下の臨床試験結果及び本事象は本剤の薬理作用により発現する可能性のある事象であること、並びに筋炎関連事象が本剤のベネフィットリスクバランスに与える影響を考慮し、重要な特定されたリスクとした。

POSEIDON 試験：全体集団

有害事象	本剤+デュルバルマブ+ 化学療法併用群(N=330)			化学療法単独群(N=333)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
筋炎 関連事象	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0

HIMALAYA 試験：全体集団

有害事象	デュルバルマブ群 (N=388)			本剤300+デュルバルマブ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
筋炎 関連事象	0	0	0	4 (1.0%)	2 (0.5%)	0	0	0	0

国内外の臨床試験において、本剤投与後に本剤との因果関係が否定できない重篤な筋炎の有害事象が6例（D419LC00001 試験1例、006 試験1例、NEPTUNE 試験3例、D4190C00002 試験1例）報告されている（2022年7月17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 of 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。
 - 1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査

<p>2 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与後の筋炎の発現は稀であることから、使用実態下において通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> <p>進行・再発の非小細胞肺癌患者及び肝細胞癌患者において、使用実態下における副作用の発現状況を確認するため、特定使用成績調査を実施する。</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「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起をする。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>1 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</p> <p>2 患者向け資材（イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ）の作成、配布</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験等における副作用の発現状況及び副作用発現を軽減させるための情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。また、患者自身による副作用の早期発見を目的とした副作用の症状等の情報を患者に対し提供するため。</p>

心筋炎

重要な特定されたリスクとした理由：

死亡例を含む以下の臨床試験結果及び本事象は本剤の薬理作用により発現する可能性のある事象であること、並びに心筋炎が本剤のベネフィットリスクバランスに与える影響を考慮し、重要な特定されたリスクとした。

POSEIDON 試験：全体集団

有害事象	本剤+デュルバルマブ+ 化学療法併用群(N=330)			化学療法単独群(N=333)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
心筋炎 関連事象	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0

HIMALAYA 試験：全体集団

有害事象	デュルバルマブ群 (N=388)			本剤300+デュルバルマブ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
心筋炎 関連事象	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	0	0

国内外の臨床試験において、本剤投与後に本剤との因果関係が否定できない重篤な心筋炎の有害事象が3例（D4190C00010 試験1例、006 試験1例、CASPIAN 試験1例）報告されている（2022年6月17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。

	<p>1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査 2 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査</p> <p>【選択理由】 本剤投与後の心筋炎の発現は稀であることから、使用実態下において通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。 進行・再発の非小細胞肺癌患者及び肝細胞癌患者において、使用実態下における副作用の発現状況を確認するため、特定使用成績調査を実施する。</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「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起をする。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <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 2 患者向け資材（イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ）の作成、配布 <p>【選択理由】 臨床試験等における副作用の発現状況及び副作用発現を軽減させるための情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。また、患者自身による副作用の早期発見を目的とした副作用の症状等の情報を患者に対し提供するため。</p>																				
脳炎																					
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 重篤例を含む以下の臨床試験結果及び本事象は本剤の薬理作用により発現する可能性のある事象であること、並びに脳炎が本剤のベネフィットリスクバランスに与える影響を考慮し、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>POSEIDON 試験：全体集団</p> <table border="1" data-bbox="295 1198 1380 1388"> <thead> <tr> <th rowspan="2">有害事象</th> <th colspan="3">本剤+デュルバルマブ+ 化学療法併用群(N=330)</th> <th colspan="3">化学療法単独群 (N=333)</th> </tr> <tr> <th>全Grade</th> <th>Grade 3及び4</th> <th>転帰死亡</th> <th>全Grade</th> <th>Grade 3及び4</th> <th>転帰死亡</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脳炎関連事象</td> <td>2 (0.6%)</td> <td>2 (0.6%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>HIMALAYA 試験：全体集団 発現なし。</p> <p>国内外の臨床試験において、本剤投与後に本剤との因果関係が否定できない重篤な脳炎の有害事象が2例（022 試験 1例、D4880C00003 試験 1例）報告されている（2022年6月17日時点）。</p>	有害事象	本剤+デュルバルマブ+ 化学療法併用群(N=330)			化学療法単独群 (N=333)			全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	脳炎関連事象	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0
有害事象	本剤+デュルバルマブ+ 化学療法併用群(N=330)			化学療法単独群 (N=333)																	
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡															
脳炎関連事象	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0															
	<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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査 2 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査 <p>【選択理由】 本剤投与後の脳炎の発現は稀であることから、使用実態下において通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>																				

進行・再発の非小細胞肺癌患者及び肝細胞癌患者において、使用実態下における副作用の発現状況を確認するため、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、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起をする。
- 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、配布
 - 2 患者向け資材（イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ）の作成、配布

【選択理由】

臨床試験等における副作用の発現状況及び副作用発現を軽減させるための情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。また、患者自身による副作用の早期発見を目的とした副作用の症状等の情報を患者に対し提供するため。

肺炎

重要な特定されたリスクとした理由：

死亡例を含む以下の臨床試験結果及び本事象は本剤の薬理作用により発現する可能性のある事象であること、並びに肺炎が本剤のベネフィットリスクバランスに与える影響を考慮し、重要な特定されたリスクとした。

POSEIDON 試験：全体集団

有害事象	本剤+デュルバルマブ+ 化学療法併用群(N=330)			化学療法単独群 (N=333)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
肺炎関連事象	7 (2.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)

HIMALAYA 試験：全体集団

有害事象	デュルバルマブ群 (N=388)			本剤300+デュルバルマブ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
肺炎関連事象	1 (0.3%)	0	0	5 (1.3%)	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	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として、以下を実施する。
 - 1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査
 - 2 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査

【選択理由】

本剤投与後の肺炎の発現は稀であることから、使用実態下において通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

進行・再発の非小細胞肺癌患者及び肝細胞癌患者において、使用実態下における副作用の発現状況を確認するため、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、電子添文の「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起をする。
- 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、配布
- 2 患者向け資材（イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ）の作成、配布

【選択理由】

臨床試験等における副作用の発現状況及び副作用発現を軽減させるための情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。また、患者自身による副作用の早期発見を目的とした副作用の症状等の情報を患者に対し提供するため。

重度の皮膚障害

重要な特定されたリスクとした理由：

本事象は本剤の薬理作用により発現する可能性のある事象であること、国内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な事象が認められていること、並びに重度の皮膚障害が本剤のベネフィットリスクバランスに与える影響を考慮し、重要な特定されたリスクとした。

POSEIDON 試験

有害事象	本剤+デュルバルマブ+ 化学療法併用群(N=330)			化学療法単独群 (N=333)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
重度の皮膚障害 関連事象	7 (2.1%)	7 (2.1%)	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0

HIMALAYA 試験

有害事象	デュルバルマブ群 (N=388)			本剤300+デュルバルマブ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
重度の皮膚障害 関連事象	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	12 (3.1%)	12 (3.1%)	0	13 (3.5%)	13 (3.5%)	0

国内外の臨床試験において、本剤投与後に本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害の有害事象が2例（MYSTIC 試験1例、CASPIAN 試験1例）報告されている（2022年6月17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 of 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。
- 1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査
 - 2 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査

【選択理由】

本剤投与後の重度の皮膚障害の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られていることから、使用実態下において通常 of 医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

進行・再発の非小細胞肺癌患者及び肝細胞癌患者において、使用実態下における副作用の発現状況を確認するため、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、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起をする。
- 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、配布
 - 2 患者向け資材（イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ）の作成、配布

【選択理由】

臨床試験等における副作用の発現状況及び副作用発現を軽減させるための情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。また、患者自身による副作用の早期発見を目的とした副作用の症状等の情報を患者に対し提供するため。

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：

本事象は本剤の薬理作用により発現する可能性のある事象であること、国内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な事象が認められていること、並びに神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）が本剤のベネフィットリスクバランスに与える影響を考慮し、重要な特定されたリスクとした。

POSEIDON 試験

有害事象	本剤+デュルバルマブ+ 化学療法併用群(N=330)			化学療法単独群 (N=333)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
神経障害 関連事象	17 (5.2%)	0	0	24 (7.2%)	1 (0.3%)	0

HIMALAYA 試験

有害事象	デュルバルマブ群 (N=388)			本剤300+デュルバルマブ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
神経障害 関連事象	4 (1.0%)	0	0	6 (1.5%)	2 (0.5%)	0	4 (1.1%)	0	0

国内外の臨床試験において、本剤投与後に本剤との因果関係が否定できない重篤な神経障害の有害事象が3例（D4880C00003 試験1例、D4190C00002 試験1例、NEPTUNE 試験1例）報告されている（2022年7月26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】

- 通常の実薬品安全性監視活動
- 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査
 - 2 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査

【選択理由】

本剤投与後の神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の発現状況は臨床試験において一定の情報が見られていることから、使用実態下において通常の実薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

進行・再発の非小細胞肺癌患者及び肝細胞癌患者において、使用実態下における副作用の発現状況を確認するため、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、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起をする。
- 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、配布
 - 2 患者向け資材（イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ）の作成、配布

【選択理由】

臨床試験等における副作用の発現状況及び副作用発現を軽減させるための情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。また、患者自身による副作用の早期発見を目的とした副作用の症状等の情報を患者に対し提供するため。

Infusion reaction

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の製剤特性及び重度の Infusion reaction（注入に伴う反応、投与1日以内に発現した蕁麻疹、薬物過敏症等）が本剤のベネフィットリスクバランスに影響を与える可能性を考慮し、重要な特定されたリスクとした。

POSEIDON 試験

有害事象	本剤+デュルバルマブ+ 化学療法併用群(N=330)			化学療法単独群 (N=333)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
Infusion reaction 関連事象	15 (4.5%)	2 (0.6%)	0	8 (2.4%)	0	0

HIMALAYA 試験

有害事象	デュルバルマブ群 (N=388)			本剤300+デュルバルマブ群 (N=388)			ソラフェニブ群 (N=374)		
	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡	全Grade	Grade 3及び4	転帰死亡
Infusion reaction 関連事象	9 (2.3%)	2 (0.5%)	0	15 (3.9%)	1 (0.3%)	0	4 (1.1%)	0	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 of 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。
 - 1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査
 - 2 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査

【選択理由】

本剤投与後の Infusion reaction の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られていることから、使用実態下において通常 of 医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

進行・再発の非小細胞肺癌患者及び肝細胞癌患者において、使用実態下における副作用の発現状況を確認するため、特定使用成績調査を実施する。

	<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「用法及び用量に関連する注意」、「重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起をする。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <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 2 患者向け資材（イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験等における副作用の発現状況及び副作用発現を軽減させるための情報を医療従事者に対し確実に提供し、適正使用の理解を促進するため。また、患者自身による副作用の早期発見を目的とした副作用の症状等の情報を患者に対し提供するため。</p>
--	--

重要な潜在的リスク	
胚・胎児毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の生殖発生毒性試験において、本剤を妊娠カニクイザルの器官形成期に投与した結果、母動物毒性、並びに妊娠維持及び胚・胎児発生に対する影響は認められなかったが、類薬の非臨床試験において胎児及び出生児に対する影響が報告されていること¹⁾、本剤の作用機序に基づくこと^{2),3),4),5)}、本剤が妊娠維持に対して影響を及ぼす可能性があり、妊婦への投与により胎児に有害な影響を及ぼす可能性があると考えられることから、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"> 1) Pharmacology Review For Yervoy (ipilimumab) BLA 125377 2011 2) Mol Hum Reprod. 1999; 5(1): 84-7. 3) Clin Dev Immunol. 2012; 2012: 985646. 4) Front Immunol. 2019; 10: 846. 5) Cell Death Dis. 2019; 10(1): 15.
	<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"> • 通常の実薬品安全性監視活動 • 追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査 2 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査 <p>【選択理由】</p> <p>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、市販後にこれらの女性への本剤投与例は非常に稀と考えられることから、使用実態下において通常の実薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> <p>進行・再発の非小細胞肺癌患者及び肝細胞癌患者において、特定使用成績調査に妊婦又は妊娠している可能性のある女性が登録された場合、妊娠転帰を調査する。</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」及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起をする。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

	<p>1 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</p> <p>2 患者向け資材（イミフィンジとイジユドの治療を受けられる方へ）の作成、配布</p> <p>【選択理由】</p> <p>現時点で得られている情報から、妊婦又は妊娠する可能性のある女性への注意喚起が必要であり、また避妊期間の参考となる情報を医療従事者及び患者に対し提供する必要があると判断した。</p>
<p>臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>臨床試験及び海外での製造販売後の報告において、臓器移植歴のある患者への本剤投与による有害事象の報告はないものの、類薬において移植臓器拒絶反応及び移植片対宿主病の発現が報告されていること及び本剤の作用機序を踏まえ、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として、以下を実施する。 <p>1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査</p> <p>2 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>臓器移植歴のある患者への本剤の投与は非常に稀であると考えられることから、使用実態下において通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> <p>進行・再発の非小細胞肺癌患者及び肝細胞癌患者において、特定使用成績調査に臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者が登録された場合、当該患者における移植臓器拒絶反応等の有害事象を調査する。</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：なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点では、本剤投与による有害事象の報告はないため、電子添文での注意喚起は不要と判断した。</p>

<p>重要な不足情報</p>	
	<p>該当なし</p>

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： 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	
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした全例調査	
<p>【本調査の安全性検討事項】 間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔、肝機能障害・肝炎、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）、腎障害、筋炎、心筋炎、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、Infusion reaction、膵炎、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用</p> <p>【目的】 製造販売後の使用実態下において、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対しイジウド、イミフィンジ及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤を併用した場合の安全性に関する情報を把握する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 調査予定症例数：200 例（安全性解析対象症例数） ・ 実施方法：中央登録方式（全例調査） ・ 実施期間 調査期間：イジウド発売日（2023 年 3 月）～承認条件解除まで（2027 年 12 月予定） 登録期間：イジウド発売日（2023 年 3 月）～承認条件解除まで（2027 年 12 月予定） 2023 年 8 月 14 日までに本剤の投与を開始した全症例をもって、医療機関への登録票および調査票の新規記入依頼を終了する。 ただし、全例調査に係る承認条件が解除されるまでの間は、必要に応じ適切な情報が入手できる体制を維持する。 ・ 観察期間：52 週間 ・ 調査の対象となる患者：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対し、イジウド、イミフィンジ及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤を投与されたすべての患者 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 調査予定症例数の設定根拠 調査予定症例数の 200 例は、1%の頻度で発現する副作用を 85%以上の確率で少なくとも 1 例検出が可能な症例数として設定した。POSEIDON 試験の T+D+SoC 群において、本調査の安全性検討事項である間質性肺疾患の発現割合が 5.2%、大腸炎が 5.5%、重度の下痢が 1.8%、肝機能障害・肝炎が 23.2%、甲状腺機能低下症が 13.3%、甲状腺機能亢進症が 7.6%、副腎機能障害が 2.4%、下垂体機能障害が 1.8%、重度の皮膚障害が 2.1%、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）が 5.2%、Infusion reaction が 4.5%、膵炎が 2.1%、発熱性好中球減少症が 3.0%であったことから、調査予定症例数を 200 例とすることで、これらの事象の発現状況（発現割合、重症割合、発現時期、処置、転帰等）の把握が可能と考えられる。 ・ 観察期間の設定根拠 POSEIDON 試験において、各安全性検討事項の有害事象の多くはトレメリムマブ及びデュル 	

	<p>バルマブ投与開始から 12 カ月までに発現しており、特に Grade 3 以上の有害事象はほとんどがトレメリムマブ及びデュルバルマブ投与開始から 12 カ月までに発現していた。初回発現時期別では、全 Grade の有害事象の 94.2% (426/452 件) がトレメリムマブ及びデュルバルマブ投与開始から 12 カ月までに発現していたことから、本調査の観察期間を 52 週間と設定した。</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。 最終報告書作成時：回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成、提出する（2026 年の安全性定期報告時を予定）。 <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を含む調査計画の変更要否 新たな安全性検討事項に対する、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否 現状の安全性検討事項に対する、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の変更要否
<p>切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査</p>	
	<p>【本調査の安全性検討事項】</p> <p>間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔、肝機能障害・肝炎、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）、腎障害、筋炎、心筋炎、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、Infusion reaction、膵炎、胚・胎児毒性及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用</p> <p>【目的】</p> <p>製造販売後の使用実態下において、切除不能な肝細胞癌に対するイジユド、イミフィンジ併用投与時及びイミフィンジ単独投与時の安全性及に関する情報を把握する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> 調査予定症例数：300 例（イジユド／イミフィンジ併用投与の安全性解析対象症例として 189 例以上、イミフィンジ単独投与の安全性解析対象症例として 94 例以上を見込んでいる） 実施方法：中央登録方式（全例調査） 実施期間 <ul style="list-style-type: none"> 調査期間：イミフィンジ承認事項一部変更承認取得日（2022 年 12 月）～承認条件解除まで（2026 年 12 月予定） 登録期間：イミフィンジ承認事項一部変更承認取得日（2022 年 12 月）～承認条件解除まで（2026 年 12 月予定） <p>イジユド／イミフィンジ併用投与例については、2023 年 6 月 30 日までに本剤の投与を開始した全症例をもって、医療機関への登録票および調査票の新規記入依頼を終了する。 イミフィンジ単独投与例については、2023 年 9 月 30 日までに本剤の投与を開始した全症例をもって、医療機関への登録票および調査票の新規記入依頼は終了する。 ただし、全例調査に係る承認条件が解除されるまでの間は、必要に応じ適切な情報が入手できる体制を維持する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 観察期間：24 週間 調査の対象となる患者：切除不能な肝細胞癌に対し、イジユド／イミフィンジ併用投与あ

るいはイミフィンジ単独投与されたすべての患者

【実施計画の根拠】

• 調査予定症例数の設定根拠

イジウド／イミフィンジ併用投与症例の調査予定症例数の 189 例は、1%の頻度で発現する副作用を 85%以上の確率で少なくとも 1 例検出が可能な症例数として設定した。HIMALAYA 試験の T300+D 群において、本調査の安全性検討事項である間質性肺疾患の発現割合が 2.8%、大腸炎が 3.1%、重度の下痢が 4.6%、肝機能障害・肝炎が 24.7%、甲状腺機能低下症が 14.2%、甲状腺機能亢進症が 11.9%、副腎機能障害が 1.5%、下垂体機能障害が 1.0%、筋炎が 1.0%、Infusion reaction が 3.9%、膵炎が 1.3%であったことから、調査予定症例数を 189 例とすることで、これらの事象の発現状況（発現割合、重症割合、発現時期、処置、転帰等）の把握が可能と考えられる。特に、HIMALAYA 試験の結果から本調査でも収集が見込まれる肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎について、HIMALAYA 試験の T300+D 群における肝機能障害・肝炎の発現割合は全 Grade で 24.7%、Grade3 以上で 11.4%であったことから、調査予定症例数を 189 例とすることで、90%以上の確率で全 Grade で 39 例以上、Grade3 以上で 16 例以上の把握が可能となる。

イミフィンジ単独の薬物療法については、既承認効能・効果における日本人での使用経験があり、発現頻度が稀な事象については通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集が可能である点を踏まえ、イミフィンジ単独投与症例の調査予定症例数の 94 例は、2%の頻度で発現する副作用を 85%以上の確率で少なくとも 1 例検出が可能な症例数として設定した。

HIMALAYA 試験の D mono 群において、本調査の安全性検討事項である肝機能障害・肝炎が 24.5%、甲状腺機能低下症が 7.5%、甲状腺機能亢進症が 3.9%、Infusion reaction が 2.3%であったことから、調査予定症例数を 94 例とすることで、これらの事象の発現状況（発現割合、重症割合、発現時期、処置、転帰等）の把握が可能と考えられる。HIMALAYA 試験の D mono 群における肝機能障害・肝炎の発現割合は全 Grade で 24.5%、Grade3 以上で 11.1%であったことから、調査予定症例数を 94 例とすることで、90%以上の確率で全 Grade で 18 例以上、Grade3 以上で 7 例以上の把握が可能となる。

• 観察期間の設定根拠

HIMALAYA 試験の T300+D 群において、各安全性検討事項の有害事象の多くはトレメリムマブ／デュルバルマブ投与開始から 6 カ月までに発現しており、特に Grade 3 以上の有害事象はほとんどがトレメリムマブ／デュルバルマブ投与開始から 6 カ月までに発現していた。初回発現時期別では、全 Grade の有害事象の 87.5% (471/538 件) がトレメリムマブ／デュルバルマブ投与開始から 6 カ月までに発現していた。

また、HIMALAYA 試験の D mono 群においても、同様に各安全性検討事項の有害事象の多くはデュルバルマブ投与開始から 6 カ月までに発現しており、特に Grade 3 以上の有害事象はほとんどがデュルバルマブ投与開始から 6 カ月までに発現していた。初回発現時期別では、全 Grade の有害事象の 77.6% (246/317 件) がデュルバルマブ投与開始から 6 カ月までに発現していた。

以上から、本調査における観察期間を 24 週間と設定した。

【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。
- 中間解析時：本調査で得た安全性情報を医療現場に速やかに情報提供するため、調査票 1（投与 12 週後）が概ね固定した時点で、固定された全ての調査票を基に中間解析を実施する（2024 年の安全性定期報告時を予定）。
- 最終報告書作成時：回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成、提出する（2025 年の安全性定期報告時を予定）。

【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。

- 新たな安全性検討事項の有無の検討を含む調査計画の変更要否
- 新たな安全性検討事項に対する、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否
- 現状の安全性検討事項に対する、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の変更要否

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・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）の作成、配布	
<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔、肝機能障害・肝炎、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）、腎障害、筋炎、心筋炎、脳炎、膵炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、Infusion reaction、胚・胎児毒性</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、関連事象等の発現状況、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"> • MR が提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。 • 本資材は PMDA 及び企業ホームページに掲載する。 <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】 安全性定期報告時に、該当事象の発現状況と本剤の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、配布方法等の変更、追加の資材作成等を検討する。</p>	
患者向け資材（イミフィンジとイジウドの治療を受けられる方へ）の作成、配布	
<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患、大腸炎・重度の下痢・消化管穿孔、肝機能障害・肝炎、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）、腎障害、筋炎、心筋炎、脳炎、膵炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、Infusion reaction、胚・胎児毒性</p> <p>【目的】 本剤による副作用の早期発見のために、患者に対して副作用の症状や本剤投与時に注意すべき点等を情報提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 納入施設に対し、患者への資材の提供・活用を依頼する。 • 本資材は PMDA 及び企業ホームページに掲載する。 <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】 安全性定期報告時に、該当事象の発現状況と本剤の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、配布方法等の変更、追加の資材作成等を検討する。</p>	

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

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常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）	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2023年11月提出)
市販直後調査（肝細胞癌）	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2023年11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全例調査	200例	安全性定期報告時、調査終了時	実施中	安全性定期報告時、最終報告書作成時（2026年1月の安全性定期報告時を予定）
切除不能な肝細胞癌患者を対象とした全例調査	300例	安全性定期報告時、中間解析時、調査終了時	実施中	安全性定期報告時、中間解析結果報告時（2024年7月の安全性定期報告時を予定）、最終報告書作成時（2025年7月の安全性定期報告時を予定）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

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・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（非小細胞肺癌） による情報提供	販売開始から6ヵ月後	<u>終了</u>
市販直後調査（肝細胞癌）によ る情報提供	販売開始から6ヵ月後	<u>終了</u>
医療従事者向け資材（適正使用 ガイド）の作成、配布	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材（イミフィンジと イジユドの治療を受けられる方 へ）の作成、配布	安全性定期報告時	実施中