

**ヤーボイ点滴静注液 20mg**

**ヤーボイ点滴静注液 50mg**

**に係る**

**医薬品リスク管理計画書**

**ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社**

ヤーボイ点滴静注液 20mg、ヤーボイ点滴静注液 50mg に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ヤーボイ点滴静注液 20mg ヤーボイ点滴静注液 50mg	有効成分	イピリムマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社	薬効分類	87429
提出年月日		令和4年11月11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】
<a href="#">下痢・大腸炎・消化管穿孔</a>	<a href="#">Infusion reaction</a>	<a href="#">過度の免疫反応</a>
<a href="#">肝障害</a>	<a href="#">筋炎</a>	<a href="#">生殖発生毒性</a>
<a href="#">皮膚障害</a>	<a href="#">心筋炎</a>	<a href="#">敗血症</a>
<a href="#">下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全</a>	<a href="#">ぶどう膜炎</a>	<a href="#">移植歴のある患者における移植片対宿主病 (GVHD)</a>
<a href="#">末梢性ニューロパチー</a>	<a href="#">臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者における拒絶反応</a>	<b>【重要な不足情報】</b>
<a href="#">腎障害</a>		<a href="#">なし</a>
<a href="#">間質性肺疾患</a>		
1.2.有効性に関する検討事項		
<a href="#">なし</a>		

↓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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>
<a href="#">本剤とニボルマブ及び化学療法との併用による切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験</a>
<a href="#">悪性胸膜中皮腫患者を対象とした特定使用成績調査</a>
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要
<a href="#">なし</a>

↓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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>
<a href="#">医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供</a>
<a href="#">患者向け資材 (ヤーボイによる治療を受ける方へ) の作成と提供</a>

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：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2015年7月3日	薬効分類	87429
再審査期間	1. 10年 2. 5年10ヵ月 3. 2020年9月25日～2024年6月20日 4. 2020年11月27日～2024年6月20日 5. 10年 6. 2022年5月26日～2024年6月20日	承認番号	①30300AMX00428000 ②22700AMX00696000
国際誕生日	2011年3月25日		
販売名	①ヤーボイ点滴静注液 20mg ②ヤーボイ点滴静注液 50mg		
有効成分	イピリムマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	①1バイアル（4mL）中にイピリムマブ（遺伝子組換え）20mgを含有する注射剤 ②1バイアル（10mL）中にイピリムマブ（遺伝子組換え）50mgを含有する注射剤		
用法及び用量	<p>根治切除不能な悪性黒色腫</p> <p>通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回3mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。なお、他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、ニボルマブ（遺伝子組換え）と併用すること。</p> <p>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌</p> <p>ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。</p> <p>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。</p> <p>切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、根治切除不能な進行・再発の食道癌</p> <p>ニボルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。</p>		
効能又は効果	1. 根治切除不能な悪性黒色腫 2. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌		

	<p>3. がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌</p> <p>4. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>5. 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫</p> <p>6. 根治切除不能な進行・再発の食道癌</p>
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2018年5月25日承認事項一部変更承認：根治切除不能な悪性黒色腫の用法及び用量の変更</li> <li>・ 2018年8月21日承認事項一部変更承認：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</li> <li>・ 2020年9月25日承認事項一部変更承認：がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌</li> <li>・ 2020年11月27日承認事項一部変更承認：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</li> <li>・ 2021年5月27日承認事項一部変更承認：切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫</li> <li>・ 2021年8月16日剤形追加に係る製造販売承認：ヤーボイ点滴静注液 20mg</li> <li>・ 2022年5月26日承認事項一部変更承認：根治切除不能な進行・再発の食道癌</li> </ul>

変更の履歴
<p>前回の提出日：</p> <p>令和4年10月3日</p>
<p>変更内容の概要：</p> <p>1. 1.1 安全性検討事項の重要な潜在的リスクである「過度の免疫反応」に包括していたぶどう膜炎関連事象を重要な特定されたリスクに設定し、「過度の免疫反応」の記載整備を行った。また、4 リスク最小化計画の概要の「追加のリスク最小化活動」の医療従事者向け資材及び患者向け資材に安全性検討事項としてぶどう膜炎を追記し、それぞれの資材を改訂した。</p>
<p>変更理由：</p> <p>1. 製造販売後において本剤との関連性が否定できないぶどう膜炎関連有害事象が集積したため。</p>

# 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	
下痢・大腸炎・消化管穿孔	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外第3相試験（MDX010-20試験）では、イピリムマブ（以下、本剤）単独投与群において、下痢 32.8%（43/131例）、大腸炎 7.6%（10/131例）の有害事象が発現し、これらのうち、Grade 3以上は下痢 5.3%（7/131例）、大腸炎 5.3%（7/131例）であった。消化管穿孔は認められなかった。死亡に至った下痢、大腸炎、消化管穿孔の有害事象は、本剤単独投与群では認められなかったが、本剤と gp100 併用群*1において、死亡に至った大腸炎/消化管穿孔及び下痢/腹膜炎が各1例あり、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。</p> <p>進行期悪性黒色腫患者を対象とした国内第2相試験（CA184396試験）では、本剤単独投与で下痢の有害事象が 20%（4/20例）に発現し、いずれも Grade 1 又は 2 であった。大腸炎、消化管穿孔は認められず、死亡に至った下痢、大腸炎、消化管穿孔の有害事象も認められなかった。</p> <p>本剤とニボルマブ併用による悪性黒色腫患者を対象とした国内第2相試験（ONO-4538-17試験）、海外第3相試験（CA209067試験）、腎細胞癌患者を対象とした国際共同第3相試験（CA209214試験）、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌患者を対象とした海外第2相試験（CA209142試験）、非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第3相試験（CA209227試験）、悪性胸膜中皮腫を対象とした国際共同第3相試験（CA209743試験）及び食道癌患者を対象とした国際共同第3相試験（CA209648試験）を併合した成績（以下、ニボルマブ併用の併合データ）において、併用療法における下痢・大腸炎・消化管穿孔関連の有害事象は 35.3%（780/2207例）にみられ、このうち、Grade 3以上は 6.3%（140/2207例）であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。</p> <p>本剤とニボルマブ及び化学療法との併用（N+I+C 併用）による非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第3相試験（CA2099LA試験）において、N+I+C 併用群の下痢・大腸炎・消化管穿孔関連の有害事象は 31.0%（111/358例）であり、このうち、Grade 3以上は 5.9%（21/358例）であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は下痢の1例であった。</p> <p>以上より、臨床試験で下痢、大腸炎及び消化管穿孔が認められているため設定した。</p> <p>*1 悪性黒色腫由来の抗原ペプチド（未承認）</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><li>• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li></ul> <p>悪性胸膜中皮腫患者を対象とした特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、下痢・大腸炎・消化管穿孔の発現状況を把握し、発現時の薬剤の使用状況（中止及び休薬等）や当該事象に対する対処法について検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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、その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>• 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"> <li>1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2) 患者向け資材（ヤーボイによる治療を受ける方へ）の作成と提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 下痢、大腸炎、消化管穿孔に関する情報（徴候、対処法、発現状況等）を医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、本剤の適正使用を促すため。</p>
肝障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外第3相試験（MDX010-20試験）では、本剤単独投与群において、肝障害関連の有害事象は9.9%（13/131例）にみられ、これらのうち1%以上の発現頻度でみられた事象は血中ALP増加3.1%（4/131例）、肝腫大、ALT増加、血中ビリルビン増加が各々1.5%（2/131例）であった。Grade3以上は血中ALP増加1.5%（2/131例）、肝腫大、肝不全、肝機能検査異常、急性肝不全、肝毒性、胆嚢炎が各々0.8%（1/131例）であり、これらのうち、死亡に至った肝障害は肝不全1例が認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。</p> <p>進行期悪性黒色腫患者を対象とした国内第2相試験（CA184396試験）では、本剤単独投与で10%以上の発現頻度でみられたものはAST増加、ALT増加が各々20%（4/20例）であり、Grade3以上は、AST増加10%（2/20例）、血中ALP増加、ALT増加が各々5%（1/20例）であった。なお、死亡に至った事象は認められなかった。</p> <p>本剤とニボルマブ併用の併合データにおいて、併用療法における肝障害関連の有害事象は27.3%（603/2207例）にみられ、このうち、Grade3以上は12.1%（267/2207例）であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。</p> <p>非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第3相試験（CA2099LA試験）において、N+I+C併用群の肝障害関連の有害事象は22.6%（81/358例）であり、このうち、Grade3以上は6.1%（22/358例）であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。</p> <p>以上より、臨床試験で重度の副作用を含む肝障害が認められているため設定した。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>• 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>悪性胸膜中皮腫患者を対象とした特定使用成績調査</p> <p><b>【選択理由】</b> 製造販売後において、肝障害の発現状況を把握し、発現時の薬剤の使用状況（中止及び休薬等）や当該事象に対する対処法について検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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、その他の副作用、その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>• 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"> <li>1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2) 患者向け資材（ヤーボイによる治療を受ける方へ）の作成と提供</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>肝障害に関する情報（徴候、対処法、発現状況等）を医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、本剤の適正使用を促すため。</p>
皮膚障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外第3相試験（MDX010-20試験）では、本剤単独投与群において、皮膚障害関連の有害事象は56.5%（74/131例）にみられ、これらのうち5%以上の発現頻度でみられた事象は、そう痒症29.8%（39/131例）、発疹22.1%（29/131例）、紅斑7.6%（10/131例）であった。また、Grade3以上は発疹1.5%（2/131例）であった。死亡に至った皮膚障害は本剤単独投与群では認められなかったが、本剤とgp100併用群において、本剤との因果関係を否定できない中毒性表皮壊死融解症（TEN）/白血球破砕性血管炎1例が報告された。</p> <p>また、他の海外臨床試験でTEN及び好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）の発現が認められている。</p> <p>進行期悪性黒色腫患者を対象とした国内第2相試験（CA184396試験）では、本剤単独投与で皮膚障害関連の有害事象は60%（12/20例）にみられた。これらのうち10%以上の発現頻度でみられた事象は、発疹40%（8/20例）、脱毛症15%（3/20例）、そう痒症10%（2/20例）であり、Grade3以上は中毒性皮膚疹5%（1/20例）であった。</p> <p>本剤とニボルマブ併用の併合データにおいて、併用療法における皮膚障害関連の有害事象は56.7%（1251/2207例）にみられ、このうち、Grade3以上は5.1%（113/2207例）であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。</p> <p>非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第3相試験（CA2099LA試験）において、N+I+C併用群の皮膚障害関連の有害事象は50.8%（182/358例）であり、このうち、Grade3以上は6.4%（23/358例）であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。</p> <p>以上より、臨床試験で重度の副作用を含む皮膚障害が認められているため設定した。</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"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られたため、通常の医薬品安全性監視活動にて皮膚障害の情報収集を継続して行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法及び用量に関連する注意、重大な副作用、その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>患者向け資材（ヤーボイによる治療を受ける方へ）の作成と提供</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>皮膚障害に関する情報（徴候、対処法、発現状況等）を医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、本剤の適正使用を促すため。</p>
下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外第3相試験（MDX010-20試験）では、本剤単独投与群において、下垂体炎 1.5%（2/131例）、下垂体機能低下症 2.3%（3/131例）、甲状腺機能低下症 3.8%（5/131例）、副腎機能不全 1.5%（2/131例）が発現し、これらのうち、Grade 3以上は下垂体炎及び下垂体機能低下症が各々1.5%（2/131例）であった。なお、死亡に至った事象は認められなかった。</p> <p>進行期悪性黒色腫患者を対象とした国内第2相試験（CA184396試験）では、本剤単独投与で下垂体機能低下症及び甲状腺機能低下症の有害事象が各々5%（1/20例）で認められた。</p> <p>本剤とニボルマブ併用の併合データにおいて、併用療法における下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全関連の有害事象は24.7%（545/2207例）にみられ、このうち、Grade 3以上は4.5%（100/2207例）であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。</p> <p>非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第3相試験（CA2099LA試験）において、N+I+C併用群の下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全関連の有害事象は23.2%（83/358例）であり、このうち、Grade 3以上は2.8%（10/358例）であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。</p> <p>以上の臨床試験での発現状況に加え、これらの事象は、本剤による免疫反応の促進又は過剰による炎症性の副作用として発現が予想され、重度の副作用に至る可能性もあることから設定した。</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"> <li>通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られたため、通常の医薬品安全性監視活動にて下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全の情報収集を継続して行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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、その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>患者向け資材（ヤーボイによる治療を受ける方へ）の作成と提供</li> </ol>



	<p><b>【選択理由】</b> 下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全に関する情報（徴候、対処法、発現状況等）を医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、本剤の適正使用を促すため。</p>
末梢性ニューロパチー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外第3相試験（MDX010-20試験）では、本剤単独投与群において、ニューロパチー関連の有害事象は9.2%（12/131例）にみられ、これらのうち1%以上の発現頻度でみられた事象は、感覚鈍麻3.1%（4/131例）、錯感覚、筋力低下が各々2.3%（3/131例）であった。Grade 3以上の有害事象は末梢性ニューロパチー、歩行障害が各々0.8%（1/131例）に認められた。死亡に至ったニューロパチー関連の有害事象は本剤単独投与群では認められなかったが、本剤とgp100併用群において、ギラン・バレー症候群1例が認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。</p> <p>進行期悪性黒色腫患者を対象とした国内第2相試験（CA184396試験）では、本剤単独投与でニューロパチー関連の有害事象は15%（3/20例）にみられ、内訳は筋力低下10%（2/20例）、末梢性感覚ニューロパチー5.0%（1/20例）であった。なお、これらのうち、Grade 3以上の事象は認められなかった。</p> <p>本剤とニボルマブ併用の併合データにおいて、併用療法におけるニューロパチー関連の有害事象は12.1%（266/2207例）にみられ、このうち、Grade 3以上は0.9%（19/2207例）であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。</p> <p>非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第3相試験（CA2099LA試験）において、N+I+C併用群のニューロパチー関連の有害事象は11.7%（42/358例）であり、Grade 3以上の事象は認められなかった。</p> <p>以上の臨床試験での発現状況に加え、本剤による免疫反応の促進又は過剰による炎症性の副作用として発現が予想され、重度の副作用に至る可能性もあることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： <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> 臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られたため、通常の医薬品安全性監視活動にて末梢性ニューロパチーの情報収集を継続して行う。</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></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法及び用量に関連する注意、重大な副作用、その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2) 患者向け資材（ヤーボイによる治療を受ける方へ）の作成と提供</li> </ol> <p><b>【選択理由】</b> 末梢性ニューロパチーに関する情報（徴候、対処法、発現状況等）を医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、本剤の適正使用を促すため。</p>

腎障害	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外第3相試験（MDX010-20試験）では、本剤単独投与群において、腎障害の有害事象は10.7%（14/131例）にみられ、これらのうち1%以上の発現頻度でみられた事象は、血中クレアチニン増加3.8%（5/131例）、腎不全3.1%（4/131例）、頻尿、血尿が各々1.5%（2/131例）であった。Grade3以上の有害事象は3.1%（4/131例）あり、内訳は腎不全3例、糸球体腎炎1例であった。死亡に至った腎障害は、腎不全1例が認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。</p> <p>進行期悪性黒色腫患者を対象とした国内第2相試験（CA184396試験）では、本剤単独投与で腎障害の有害事象は5%（1/20例）にみられ、内訳は、Grade3の尿閉1例であった。なお、死亡に至った腎障害は認められなかった。</p> <p>本剤とニボルマブ併用の併合データにおいて、併用療法における腎障害関連の有害事象は18.2%（401/2207例）にみられ、このうち、Grade3以上は2.6%（58/2207例）であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。</p> <p>非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第3相試験（CA2099LA試験）において、N+I+C併用群の腎障害関連の有害事象は15.9%（57/358例）であり、このうち、Grade3以上は2.8%（10/358例）であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は急性腎障害の1例であった。</p> <p>以上より、臨床試験で重度の副作用を含む腎障害が認められているため設定した。</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"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られたため、通常の医薬品安全性監視活動にて腎障害の情報収集を継続して行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法及び用量に関連する注意、重大な副作用、その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2) 患者向け資材（ヤーボイによる治療を受ける方へ）の作成と提供</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>腎障害に関する情報（徴候、対処法、発現状況等）を医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、本剤の適正使用を促すため。</p>
間質性肺疾患	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外第3相試験（MDX010-20試験）では、本剤単独投与群では間質性肺疾患関連の有害事象は認められなかったが、本剤とgp100併用群において0.8%（3/380例）に認められた。内訳は肺臓炎2例、急性呼吸窮迫症候群1例で、いずれもGrade3以上であり、本剤との因果関係は肺臓炎の1例を除き否定されなかった。急性呼吸窮迫症候群の1例は死亡に至った。</p>

	<p>なお、進行期悪性黒色腫患者を対象とした国内第2相試験（CA184396試験）では、本剤単独投与で間質性肺疾患関連の有害事象は認められなかった。</p> <p>本剤とニボルマブ併用の併合データにおいて、併用療法における間質性肺疾患関連の有害事象は7.9%（174/2207例）にみられ、このうち、Grade 3以上は2.3%（51/2207例）であった。なお、非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第3相試験（CA209227試験）及び食道癌患者を対象とした国際共同第3相試験（CA209648試験）において、本剤との因果関係が否定できない死亡例はそれぞれ肺臓炎の2例であった。</p> <p>非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第3相試験（CA2099LA試験）において、N+I+C併用群の間質性肺疾患関連の有害事象は6.7%（24/358例）であり、このうち、Grade 3以上は2.0%（7/358例）であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。</p> <p>以上より、臨床試験で間質性肺疾患の発現が認められていることから設定した。</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"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られたため、通常の医薬品安全性監視活動にて間質性肺疾患の情報収集を継続して行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法及び用量に関連する注意、重大な副作用、その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>2) 患者向け資材（ヤーボイによる治療を受ける方へ）の作成と提供</li> </ol> <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺疾患に関する情報（徴候、対処法、発現状況等）を医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、本剤の適正使用を促すため。</p>
<p>Infusion reaction</p>	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外第3相試験（MDX010-20試験）では、Infusion reaction 関連の有害事象は、本剤単独投与群において、Grade 1の注入に伴う反応が0.8%（1/131例）にみられた。本剤とgp100併用群では、Grade 3以上のInfusion reaction 関連の有害事象は、注入に伴う反応が1例に認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。</p> <p>進行期悪性黒色腫患者を対象とした国内第2相試験（CA184396試験）では、本剤単独投与でInfusion reaction 関連の有害事象は10.0%（2/20例）にみられ、内訳は過敏症、アナフィラキシーショックが各々5.0%（1/20例）であった。なお、Grade 3以上の有害事象はアナフィラキシーショックのみであったが、造影剤によるものと判断され、本剤との因果関係は否定された。</p> <p>本剤とニボルマブ併用の併合データにおいて、併用療法におけるInfusion reaction 関連の有害事象は6.2%（137/2207例）にみられ、このうち、Grade 3以上は0.4%（9/2207例）であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。</p> <p>非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第3相試験（CA2099LA試験）において、N+I+C併用群のInfusion reaction 関連の有害事象は7.5%（27/358例）であり、このうち、Grade 3以上は</p>

	<p>1.1% (4/358 例) であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。</p> <p>以上より、本剤は完全ヒト型モノクローナル抗体製剤であるものの、臨床試験では <b>Infusion reaction</b> の発現が確認されていることから設定した。</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"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び特定使用成績調査において一定の情報が得られたため、通常の医薬品安全性監視活動にて <b>Infusion reaction</b> の情報収集を継続して行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用、その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</p> <p>【選択理由】</p> <p><b>Infusion reaction</b> に関する情報（徴候、対処法、発現状況等）を医療従事者に対し情報提供を行い、本剤の適正使用を促すため。</p>
<p>筋炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外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筋炎が報告されたため設定した。なお、2017年11月8日時点で、悪性黒色腫に対し本剤を単剤投与された症例のうち、筋炎関連の有害事象は国内製造販売後では2例、海外製造販売後では16例報告されたが、死亡に至った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>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本剤による筋炎の発現頻度は極めて低いと考えられることから、文献調査や自発報告等の通常の安全性監視活動で国内外の知見収集に努める。これらの情報を基に、薬剤疫学研究等の新たな安全性監視活動の実施の必要性を検討する。</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"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</p> <p>2) 患者向け資材（ヤーボイによる治療を受ける方へ）の作成と提供</p>

	<p><b>【選択理由】</b> 筋炎に関する情報（徴候、対処法、発現状況等）を医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、本剤の適正使用を促すため。</p>
<p>心筋炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤が投与された全ての国内外の臨床試験及び国内外の製造販売後において、重篤な心筋炎はそれぞれ 99 例及び 178 例に認められ、うち、それぞれ 97 例及び 178 例は本剤との因果関係が否定できなかった。死亡に至った心筋炎はそれぞれ 29 例及び 43 例に認められ、うち、それぞれ 28 例及び 43 例は本剤との因果関係が否定できなかった（2020 年 5 月 18 日時点）。 上記のうち、本剤または併用薬との因果関係の判定が困難な症例や、本剤以外の要因も否定できない症例が多く認められる一方で、死亡に至った症例も含め本剤との関連が疑われる重篤な心筋炎が複数認められていることから重要な特定されたリスクに設定した。 なお、本剤とニボルマブ併用の併合データにおいて、併用療法における重篤な心筋炎関連の有害事象は 0.1%（3/2207 例）にみられ、Grade2 が 1 例及び Grade 4 が 2 例であった。国際共同第 3 相試験（CA209227 試験）において、本剤との因果関係が否定できない死亡例は心筋炎の 1 例であった。 非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 3 相試験（CA2099LA 試験）において、N+I+C 併用群の心筋炎関連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>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <b>【選択理由】</b> 本剤による心筋炎の発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の安全性監視活動にて国内外の情報収集を行う。</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>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>• 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（ヤーボイによる治療を受ける方へ）の作成と提供</li> </ul> <b>【選択理由】</b> 心筋炎に関する情報（徴候、対処法、発現状況等）を医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、本剤の適正使用を促すため。</p>
<p>ぶどう膜炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： <u>国内製造販売後において、本剤単独及びニボルマブ併用投与された患者でぶどう膜炎関連有害事象が 55 例（2022 年 7 月 31 日時点）報告された。</u> <u>本剤との因果関係が否定できないぶどう膜炎関連有害事象が集積したため、重要な特定されたリスクに設定した。</u></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>本剤によるぶどう膜炎の発現頻度は低いと考えられることから、通常の安全性監視活動にて国内外の情報収集を行う。</p> <hr/> <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として、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</p> <p>2) 患者向け資材（ヤーボイによる治療を受ける方へ）の作成と提供</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>ぶどう膜炎に関する情報（徴候、対処法、発現状況等）を医療従事者及び患者に対し情報提供を行い、本剤の適正使用を促すため。</p>
臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者における拒絶反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外の臨床試験及び製造販売後において、移植臓器に対する拒絶反応が18例（2019年9月13日時点）報告され、そのうち2例について本剤との因果関係は否定できなかった。これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連していると考えられることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</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>人口比に対する国内の臓器移植数は、海外と比較して少なく、本剤の投与対象となる患者は限定的であると考えられるため、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</p> <p>2) 患者向け資材（ヤーボイによる治療を受ける方へ）の作成と提供</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>1) 医療従事者に対し、移植臓器に対する拒絶反応に関する情報提供を行い、本剤の適正使用を促すため。</p> <p>2) 患者から主治医への臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）に関する連絡を促すため</p>

重要な潜在的リスク

過度の免疫反応

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の薬理作用に基づき発現が想定される過度の免疫反応に起因する事象が臨床試験で発現しており、重要な特定されたリスク以外にも、過度の免疫反応に起因すると考えられる事象が発現し、生命を脅かす重度の副作用に至る可能性もあることから設定した。

既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外第3相試験（MDX010-20試験）では、本剤単独投与群において、本剤との因果関係が否定できない過度の免疫反応に起因する有害事象<sup>\*2</sup>は61.1%（80/131例）に認められた。重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク（過度の免疫反応を除く）に記載されている事象を除き、1%以上の発現頻度で認められた事象は、甲状腺機能亢進症、血中コルチコトロピン減少、及び好酸球増加症が各々1.5%（2/131例）であった。Grade 3以上の過度の免疫反応は15.3%（20/131例）であった。重要な特定されたリスク及び敗血症を除き、1例以上に認められたGrade 3以上の事象は、リパーゼ上昇及び血中コルチコトロピン減少が各々5%（1/20例）であり、これらのうち死亡に至った事象は認められなかった。なお、本剤とgp100併用群において、多臓器不全による死亡が認められている。

進行期悪性黒色腫患者を対象とした国内第2相試験（CA184396試験）では、本剤単独投与で本剤との因果関係が否定できない過度の免疫反応に起因する有害事象<sup>\*2</sup>は60.0%（12/20例）であった。重要な特定されたリスクに記載している事象を除いた内訳は、過敏症1例、糖尿病1例であり、Grade 3以上は糖尿病1例であった。このうち死亡に至った事象は認められていない。

なお、海外では上記以外でも、血管障害、全身性炎症反応症候群、重症筋無力症、腹膜炎、膵炎、フォークト・小柳・原田病等の重篤な過度の免疫反応に起因することが否定できない事象が報告されている。

本剤とニボルマブ併用の併合データにおいて、併用療法における過度の免疫反応に起因する有害事象<sup>\*3</sup>のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク（過度の免疫反応を除く）に記載されている事象を除いた有害事象は22.3%（493/2207例）にみられ、このうち、Grade 3以上は9.9%（219/2207例）であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は脳炎の1例であった。

非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第3相試験（CA2099LA試験）において、N+I+C併用群の過度の免疫反応に起因する有害事象のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの敗血症に記載されている事象を除いた有害事象は18.2%（65/358例）であり、このうち、Grade 3以上は6.4%（23/358例）であった。なお、本剤との因果関係が否定できなかった死亡例は認められなかった。

<sup>\*2</sup>MDX010-20試験及びCA184396試験（本剤単独投与）からの過度の免疫反応に起因する有害事象の抽出条件は臨床試験時のirAE Search Criteria（初回承認申請時の悪性黒色腫に対する申請資料概要CTD2.7.4臨床的安全性の概要の付録）に基づき設定した。

<sup>\*3</sup>本剤とニボルマブ併用の併合データからの過度の免疫反応に起因する有害事象の抽出条件はcore RMPに基づき設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

	<p>臨床試験及び特定使用成績調査の結果から、過度の免疫反応の発現リスクは明確とはいえないため、通常の医薬品安全性監視活動にて過度の免疫反応の情報収集を継続して行う。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>過度の免疫反応に関する情報（徴候、対処法、発現状況等）を医療従事者に対し情報提供を行い、本剤の適正使用を促すため。</p>
<p>生殖発生毒性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>妊婦に対しては、十分な情報は得られていないものの、動物実験（サル）で泌尿生殖器系の奇形がみられ、流産、死産、出生児低体重等の発現頻度が増加したことから設定した。</p> <p>妊娠カニクイザル（19～20例/群）に本剤10及び30mg/kgが妊娠20～22日から分娩まで、3週間に1回静脈内投与され、胚・胎児並びに出生前及び出生後の発生に及ぼす影響が検討された。</p> <p>母動物では、10mg/kg以上の群で、妊娠125～127日の投与72時間後に血清中IgG量の増加、30mg/kg群で腎臓の糸球体症、糸球体周囲の単核細胞浸潤及び甲状腺の濾胞縮小又は消失を伴う単核細胞性炎症が認められた。</p> <p>胚・胎児及び出生児では、10mg/kg以上の群で妊娠の第3三半期（妊娠101日以降）の胎児死亡率の増加、出生児の早期死亡、TDAR検査によるHBsAg及び破傷風毒素に対する抗体産生能の亢進、30mg/kg群で早産、出生時体重の低下、妊娠167日に出生した1例で左側腎臓及び尿管の片側性欠損、並びに未熟児として出生した1例で無開口尿道、尿路閉塞及び陰嚢皮下の浮腫が認められた。</p> <p>妊娠中に本剤が投与された例は、本剤の臨床試験及び海外における製造販売後（2015年2月13日現在）において、14例報告されており、当該患者の妊娠転帰は、転帰不明7例、人工妊娠中絶4例、患者死亡、正常な新生児の出産及び呼吸器症状の異常を認めた新生児の出産各1例であった。（なお、出生時に呼吸器症状の異常を認めた1例について、出生後114日時点において異常は認められていないことが報告されている。）</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>• 通常のリスク最小化活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後において報告された生殖発生毒性は限定的であり、製造販売後において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与が確認された場合には、通常の医薬品安全性監視活動にて情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「生殖能を有する者、妊婦」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>生殖発生毒性に関する情報を医療従事者に対し情報提供を行い、本剤の適正使用を促すため。</p>
敗血症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>既治療の進行期悪性黒色腫患者を対象とした海外第3相試験（MDX010-20試験）では、本剤単独投与群において敗血症又は敗血症性ショックに関する有害事象は3.8%（5/131例）に認められた。また、本試験全体において、Grade 3以上の敗血症又は敗血症性ショックに関する有害事象は、本剤単独投与群3.1%（4/131例）、本剤とgp100併用群1.8%（7/380例）、gp100単独投与群0.8%（1/132例）であった。これらのうち、因果関係が否定できない転帰死亡又はGrade 5の有害事象は、本剤単独投与群で2例、本剤とgp100併用群で2例、gp100単独投与群で1例であった。</p> <p>また、他の海外臨床試験においても敗血症の発現が認められている。</p> <p>悪性黒色腫患者を対象とした国内第2相試験（CA184396試験）では、敗血症又は敗血症性ショックに関する有害事象は認められなかった。</p> <p>本剤とニボルマブ併用の併合データにおいて、併用療法における敗血症又は敗血症性ショックに関する有害事象は1.5%（34/2207例）にみられ、このうちGrade 3以上は1.3%（28/2207例）であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は認められなかった。</p> <p>非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第3相試験（CA2099LA試験）において、N+I+C併用群の敗血症又は敗血症性ショックに関する有害事象は1.7%（6/358例）であり、いずれもGrade 3以上であった。なお、本剤との因果関係が否定できない死亡例は敗血症の1例であった。</p> <p>本剤投与における敗血症の発現頻度は低く、その多くは本剤との因果関係が否定されており、本剤による明らかな影響はみられていないが、転帰死亡又はGrade 5の敗血症も報告されていることから設定した。</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><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>臨床試験及び特定使用成績調査の結果から、敗血症の発現リスクは明確とはいえないため、通常の医薬品安全性監視活動にて敗血症の情報収集を継続して行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用（大腸炎、消化管穿孔）」の項に記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>敗血症に関する情報提供を行ない、注意を促すため。</p>

移植歴のある患者における移植片対宿主病（GVHD）	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：  海外の臨床試験及び製造販売後において、同種造血幹細胞移植後に本剤単独療法を受けた患者における移植片対宿主病（GVHD）関連有害事象が11例（2018年2月15日時点）報告されたが、本剤との因果関係は明確ではない。これらの事象は本剤の薬理作用である免疫の活性化に関連している可能性が考えられることから、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：  <b>【内容】</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <b>【選択理由】</b>  国内において移植歴のある患者が本剤の投与対象となることは稀であると考えられることから、通常の安全性監視活動で国内外の知見収集を行うため。</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>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動：なし</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する</li> </ul> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供  <b>【選択理由】</b>  医療従事者に対しGVHDに関する情報提供を行い、本剤の適正使用を促すため。</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	
本剤とニボルマブ及び化学療法との併用による切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	
	<p>本剤とニボルマブ及び化学療法との併用による非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第3相試験（CA2099LA 試験）を「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の承認取得日から製造販売後臨床試験と読み替えて継続実施する。</p> <p><b>【目的】</b> 本剤とニボルマブ及び化学療法との併用による切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とする。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 実施期間：2018年1月31日～2022年9月21日</li> <li>● 目標症例数（計画時）：20例</li> </ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 国際共同第3相試験（CA2099LA 試験）での継続症例18例を対象とする。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b> 報告書作成時（試験終了時）</p> <p><b>【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】</b> 節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。</p>
悪性胸膜中皮腫患者を対象とした特定使用成績調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 下痢・大腸炎・消化管穿孔、肝障害</p> <p><b>【目的】</b> 本邦における切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対し、本剤及びニボルマブを併用した場合の製造販売後における副作用（有害事象）である「下痢・大腸炎・消化管穿孔」及び「肝障害」の発現状況を把握し、発現時の対処法（本剤若しくはニボルマブの投与の中止及び休薬又は薬物治療等）について検討する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 調査期間：2021年10月～2025年9月（4年）</li> <li>● 登録期間：2021年10月～2024年3月（2年6ヵ月）</li> <li>● 観察期間：本併用療法開始から6ヵ月</li> <li>● 調査症例数：60例（安全性解析対象症例として50例）</li> <li>● 実施方法：中央登録方式</li> </ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 観察期間の根拠 国際共同第3相臨床試験（CA209743試験）において、「下痢・大腸炎・消化管穿孔」及び「肝障害」は概ね併用開始後6ヵ月以内に発現が認められていることから、観察期間を6ヵ月とした。</li> <li>● 調査症例数の根拠 国際共同第3相臨床試験（CA209743試験）の全体集団において、本剤及びニボルマブを併用した場合の「下痢・大腸炎・消化管穿孔」及び「肝障害」の副作用の発現割合はそれぞれ22.0%（66/300例）及び15.7%（47/300例）であり、日本人集団ではともに34.8%（8/23例）であった。全体集団での発現割合に基づくと、本調査で安全性解析対象症例として50例を収集することにより、90%の確率で少なくとも「下痢・大腸炎・消化管穿孔」では7例、「肝障害」では5例を検出でき、それらの対処法を集積することが可能となる。</li> </ul> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 最終データ固定終了後の結果報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行う。</li> </ul> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 現状の安全性検討事項（下痢・大腸炎・消化管穿孔、肝障害）に対する、リスク最小化活動の変更要否について検討を行う。</li> </ul>
--	---

### 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： 添付文書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	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 下痢・大腸炎・消化管穿孔、肝障害、皮膚障害、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、末梢性ニューロパチー、腎障害、間質性肺疾患、<b>Infusion reaction</b>、筋炎、心筋炎、<u>ぶどう膜炎</u>、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者における拒絶反応、過度の免疫反応、生殖発生毒性、移植歴のある患者における移植片対宿主病（GVHD）</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性の包括的な情報、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。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 医薬情報担当者（以下、MR）等が医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>● 企業ホームページに掲載する。</li> <li>● PMDA ホームページに掲載する。</li> </ul> <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のある更なる措置】</b> 市販直後調査及び特定使用成績調査の結果が得られた各時点において、市販後推定使用患者数、市販直後調査での副作用の発現状況及び特定使用成績調査での副作用発現率を確認する。それらの結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、又は医薬品安全性監視活動から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、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材（ヤーボイによる治療を受ける方へ）の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 下痢・大腸炎・消化管穿孔、肝障害、皮膚障害、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全、末梢性ニューロパチー、腎障害、間質性肺疾患、筋炎、心筋炎、<u>ぶどう膜炎</u>、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者における拒絶反応</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性に関する情報を患者に提供することで、副作用を未然に防ぎ、重篤化を防ぐため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● MR 等が当該資料を医療従事者に提供し、資材の活用を依頼する。</li> <li>● 企業ホームページに掲載する。</li> <li>● PMDA ホームページに掲載する。</li> </ul> <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のある更なる措置】</b> 市販直後調査及び特定使用成績調査の結果が得られた各時点において、市販後推定使用患者数、市販直後調査での副作用の発現状況及び特定使用成績調査での副作用発現率を確認する。</p>

	<p>それらの結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、又は医薬品安全性監視活動から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、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</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				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（悪性黒色腫）	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み（2016年4月提出）
市販直後調査（悪性黒色腫・ニボルマブ併用）	該当せず	承認取得後6ヵ月	終了	作成済み（2019年1月提出）
市販直後調査（腎細胞癌）	該当せず	承認取得後6ヵ月	終了	作成済み（2019年4月提出）
悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	400例	①安全性定期報告時 ②中間解析時（2017年3月頃） ③観察期間終了時（2018年2月頃）	終了	作成済み（2020年10月提出）
悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査（ニボルマブ併用）	100例	①安全性定期報告時 ②最終報告作成時（2022年6月）	終了	作成済み（2021年12月提出）
腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査	120例	①安全性定期報告時 ②最終報告作成時（2022年6月）	終了	作成済み（2021年12月提出）
本剤とニボルマブ及び化学療法との併用による切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	20例	報告書作成時（2024年1月予定）	実施中	報告書作成時（2024年1月予定）
悪性胸膜中皮腫患者を対象とした特定使用成績調査	60例	①安全性定期報告時 ②最終報告作成時（2027年3月）	実施中	①安全性定期報告時 ②最終報告作成時（2027年3月）

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画一覧

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
悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）	400 例	①安全性定期報告時 ②観察期間終了時 (2018年2月頃)	終了	作成済み（2020年10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		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査（悪性黒色腫）	販売開始から6ヵ月後	終了
市販直後調査（悪性黒色腫・ニボルマブ併用）	承認取得から6ヵ月後	終了
市販直後調査（腎細胞癌）	承認取得から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材の作成、配布	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材の作成、配布	安全性定期報告時	実施中