テビムブラ点滴静注100mgに係る

医薬品リスク管理計画書

ビーワン・メディシンズ合同会社

（別紙様式2）

テビムブラ点滴静注100mgに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	テビムブラ点滴静注100mg	有効成分	チスレリズマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	ビーワン・メディシンズ合同会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和8年10月5日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	腎機能障害（尿細管間質性腎炎，糸球体腎炎等）	【重要な潜在的リスク】
間質性肺疾患		硬化性胆管炎
Infusion reaction	脳炎，髄膜炎，脊髄炎	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
大腸炎，小腸炎，重度の下痢	神経障害（ギラン・バレー症候群等）	
肝不全，肝機能障害，肝炎		胚・胎児毒性
心筋炎，心膜炎	重篤な血液障害	免疫原性
重度の皮膚障害	静脈血栓塞栓症	
筋炎，横紋筋融解症，重症筋無力症	結核	
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）	ぶどう膜炎	
	血管炎	
1型糖尿病	血球貪食性リンパ組織球症	【重要な不足情報】
膵炎	重度の胃炎，食道炎	なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対する使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
なし
3. 有効性に関する調査･試験の計画の概要
上咽頭癌に対する特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供
患者向け資材の作成，提供

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：ビーワン・メディシンズ合同会社

品目の概要			
承認年月日	2025年3月27日	薬効分類	874291
再審査期間	食道癌：8年 胃癌：2026年6月19日～2033年3月26日（残余期間） 上咽頭癌：10年	承認番号	30700AMX00073000
国際誕生日	2019年12月26日		
販売名	テビムブラ点滴静注100 mg		
有効成分	チスレリズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	1バイアル（10 mL）中にチスレリズマブ（遺伝子組換え）100 mgを含有する注射剤		
用法及び用量	〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉 フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において，通常，成人には，チスレリズマブ（遺伝子組換え）として，1回200 mgを3週間間隔で60分かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌に対しては，本剤を単独投与することもできる。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分まで短縮できる。 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉 他の抗悪性腫瘍剤との併用において，通常，成人には，チスレリズマブ（遺伝子組換え）として，1回200mgを3週間間隔で60分かけて点滴静注する。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分まで短縮できる。 〈再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌〉 ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において，通常，成人には，チスレリズマブ（遺伝子組換え）として，1回200mgを3週間間隔で60分かけて点滴静注する。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分まで短縮できる。		
効能又は効果	○根治切除不能な進行・再発の食道癌		

品目の概要	
	○治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌
承　認　条　件	1.　医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。 2.　再発又は遠隔転移を有する日本人上咽頭癌患者に対する本剤の有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施した上で，当該調査結果を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。
備　　考	2026 年 6 月 19 日に，治癒切除不能な進行・再発の胃癌の効能及び効果で承認事項一部変更承認を取得 2026 年 9 月 16 日に，再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌の効能及び効果で承認事項一部変更承認を取得

変更の履歴
前回提出日： 2026 年 9 月 14 日
変更内容の概要： ● 1.1 安全性検討事項の重要な潜在的リスクの「重度の胃炎」を重要な特定されたリスクに変更し，さらに「重度の食道炎」を追加して「重度の胃炎，食道炎」とした ● 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂及び患者向け資材の改訂
変更理由： ● 本剤を含む抗 PD-1，抗 PD-L1 及び抗 CTLA-4 抗体薬の国内外での副作用症例が集積したため。 ● 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材を改訂したため。

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： 間質性肺疾患は，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，重要な特定リスクに設定した。 チスレリズマブは PD-1 に結合して，PD-1 とそのリガンドとの結合を阻害することで，PD-1/PD-リガンド経路を遮断することにより免疫応答の阻害を抑制する。この作用により T 細胞が活性化し，自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発される。これらの有害事象は，現在利用可能なすべての免疫チェックポイント阻害薬でクラスエフェクトとして報告されており，T 細胞の活性化及び正常組織での自己免疫性炎症反応の誘発により有害事象が発現すると考えられる。これらの有害事象はあらゆる器官で発現する可能性があり，皮膚，消化器，肺，内分泌器官，及び肝臓で発現する可能性が高いと考えられる（Naidoo et al. 2015）。 • 一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性食道扁平上皮癌（ESCC）患者を対象に二次治療としてチスレリズマブを単剤投与したときの有効性及び安全性を治験責任医師が選択した化学療法（ICC）と比較する，ランダム化，非盲検，国際共同第 III 相試験（以下，302 試験）での間質性肺疾患に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 5.5%（14／255 名），化学療法群で 1.7%（4／240 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 2.0%（5 名），0.8%（2 名）であった。 • 全身療法歴のない局所進行又は転移性 ESCC 患者を対象に一次治療としてチスレリズマブを化学療法と併用したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，国際共同第 III 相試験（以下，306 試験）での間質性肺疾患に関連する有害事象の発現割合は，本剤+化学療法群（以下，本剤群）で 8.3%（27／324 名），プラセボ＋化学療法群（以下，プラセボ群）で 4.4%（14／321 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 1.5%（5 名），0.9%（3 名）であった。 • 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃又は食道胃接合部腺癌患者を対象に，白金製剤及びフルオロピリミジン系薬剤を含む化学療法併用下で，本剤とプラセボの有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検国際共同第Ⅲ相試験（以下，305 試験）での間質性肺疾患に関連する有害事象の発現割合は，本剤＋化学療法群（以下，本剤群）で 3.8%（19／498 名），プラセボ＋化学療法群

	（以下，プラセボ群）で 0.8%（4／494 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 0.6%（3 名），0%（0 名）であった。 • 化学療法歴のない，又は上咽頭癌に対する化学放射線療法等の実施から 6 カ月以上経過後に再発し，当該再発病変に対する化学療法歴のない，再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者を対象に，ゲムシタビンとシスプラチンの併用下で，本剤の有効性及び安全性をプラセボと比較して検討することを目的とした無作為化二重盲検海外第Ⅲ相試験（以下，309 試験）での間質性肺疾患に関連する有害事象の発現割合は，本剤＋化学療法群（以下，本剤群）で 3%（4／133 名），プラセボ＋化学療法群（以下，プラセボ群）で 0%（0／130 名）であった。Grade 3 以上の間質性肺炎に関連する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】 本剤による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おり，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 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，提供 2. 患者向け資材の作成，提供 【選択理由】 医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
Infusion reaction	
	重要な特定されたリスクとした理由： Infusion reaction 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，重要な特定リスクに設定した。 本剤は抗体製剤であり，本リスクはモノクローナル抗体製剤における特徴的事象である。 • 302 試験での infusion reaction に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 17.3%（44／255 名），化学療法群で 34.6%（83／240 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，1.2%（3 名）であった。 • 306 試験での infusion reaction に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 34.0%（110／324 名），プラセボ群で 34.3%（110／321 名）であった。Grade 3 以上の有害

	事象の発現割合は，それぞれ 3.7%（12 名），1.6%（5 名）であった。 • 305 試験での infusion reaction に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 49.4%（246／498 名），プラセボ群で 45.5%（225／494 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 3.6%（18 名），2.8%（14 名）であった。 • 309 試験での infusion reaction に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 62.4%（83／133 名），プラセボ群で 63.8%（83／130 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 0.8%（1 名），1.5%（2 名）であった。
	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】 本剤による 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おり，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 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，提供 2. 患者向け資材の作成，提供 【選択理由】 医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
大腸炎，小腸炎，重度の下痢	
	重要な特定されたリスクとした理由： 大腸炎，小腸炎，重度の下痢は，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，重要な特定リスクに設定した。 本剤の薬理作用により T 細胞が活性化し，自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発される。 • 302 試験での大腸炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.8%（2／255 名），化学療法群で 0.4%（1／240 名）であった。Grade 3 以上の大腸炎の発現割合は，それぞれ 0%（0 名），0.4%（1 名）であった。小腸炎の有害事象は認められなかった。下痢の発現割合は，本剤群で 12.5%（32／255 名），化学療法群で 32.1%（77／240 名）であった。Grade 3 以上の下痢の発現割合は，それぞれ 1.2%（3 名），6.3%（15 名）であった。 • 306 試験での大腸炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 1.5%（5／324 名），プラセボ群で 0%（0／321 名）であった。Grade 3 以上の大腸炎の発現割合

は，1.2%（4 名）であった。小腸炎の発現割合は，本剤群で 0.6%（2／324 名），プラセボ群で 0%（0／321 名）であった。Grade 3 以上の小腸炎の発現割合は，本剤群で 0.6%（2 名）であった。下痢の発現割合は，本剤群で 28.1%（91／324 名），プラセボ群で 24.3%（78／321 名）であった。Grade 3 以上の下痢の発現割合は，それぞれ 4.3%（14 名），1.9%（6 名）であった。

- 305 試験での大腸炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 1.2%（6／498 名），プラセボ群で 2.0%（10／494 名）であった。Grade 3 以上の大腸炎の発現割合は，それぞれ 0.6%（3 名），1.4%（7 名）であった。小腸炎の発現割合は，本剤群で 1.2%（6／498 名），プラセボ群で 0.4%（2／494 名）であった。Grade 3 以上の小腸炎の発現割合は，それぞれ 0.4%（2 名），0.2%（1 名）であった。下痢の発現割合は，本剤群で 27.1%（135／498 名），プラセボ群で 29.1%（144／494 名）であった。Grade 3 以上の下痢の発現割合は，それぞれ 2.8%（14 名），2.2%（11 名）であった。
- 309 試験での大腸炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.8%（1／133 名），プラセボ群で 0%（0／130 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 0%（0 名），0%（0 名）であった。小腸炎の発現割合は，本剤群で 0.8%（1／133 名），プラセボ群で 0%（0／130 名）であった。Grade 3 以上の小腸炎の発現割合は，それぞれ 0%（0 名），0%（0 名）であった。下痢の発現割合は，本剤群で 15.8%（21／133 名），プラセボ群で 10.8%（14／130 名）であった。Grade 3 以上の下痢の発現割合は，それぞれ 0.0%（0 名），0.8%（1 名）であった。

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】

本剤による大腸炎，小腸炎，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おり，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

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，提供
2. 患者向け資材の作成，提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

肝不全，肝機能障害，肝炎

重要な特定されたリスクとした理由：

肝不全，肝機能障害，肝炎は，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，重要な特定リスクに設定した。

本剤の薬理作用により T 細胞が活性化し，自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発される。

- 302 試験での肝不全の発現割合は，本剤群で 0.4%（1／255 名），化学療法群で 1.7%（4／240 名）であった。Grade 3 以上の肝不全の発現割合は，それぞれ 0.4%（1 名），0%（0 名）であった。肝機能障害の発現割合は，本剤群で 33.7%（86／255 名），化学療法群で 20.8%（50／240 名）であった。Grade 3 以上の肝機能障害の発現割合は，それぞれ 5.9%（15 名），3.3%（8 名）であった。肝炎の発現割合は，本剤群で 0.8%（2／255 名），化学療法群で 0%（0／240 名）であった。Grade 3 以上の肝炎の発現割合は，本剤群で 0.4%（1 名）であった。
- 306 試験での肝不全の発現割合は，本剤群で 1.2%（4／324 名），プラセボ群で 0.3%（1／321 名）であった。Grade 3 以上の肝不全の発現割合は，それぞれ 0.3%（1 名），0.3%（1 名）であった。肝機能障害の発現割合は，本剤群で 40.1%（130／324 名），プラセボ群で 36.1%（116／321 名）であった。Grade 3 以上の肝機能障害の発現割合は，それぞれ 4.0%（13 名），3.7%（12 名）であった。肝炎の発現割合は，本剤群で 1.2%（4／324 名），プラセボ群で 0%（0／321 名）であった。Grade 3 以上の肝炎の発現割合は，本剤群で 1.2%（4 名）であった。
- 305 試験での肝不全の発現割合は，本剤群で 6.2%（31／498 名），プラセボ群で 2.8%（14／494 名）であった。Grade 3 以上の肝不全の発現割合は，それぞれ 4.0%（20 名），1.2%（6 名）であった。肝機能障害の発現割合は，本剤群で 49.8%（248／498 名），プラセボ群で 50.2%（248／494 名）であった。Grade 3 以上の肝機能障害の発現割合は，それぞれ 11.2%（56 名），6.3%（31 名）であった。肝炎の発現割合は，本剤群で 2.0%（10／498 名），プラセボ群で 0.4%（2／494 名）であった。Grade 3 以上の肝炎の発現割合は，それぞれ 1.8%（9 名），0.2%（1 名）であった。
- 309 試験での肝不全の発現割合は，本剤群で 2.3%（3／133 名），プラセボ群で 3.1%（4／130 名）であった。Grade 3 以上の肝不全の発現割合は，それぞれ 0.8%（1 名），0.8%（1 名）であった。肝機能障害の発現割合は，本剤群で 51.9%（69／133 名），プラセボ群で 57.7%（75／130 名）であった。Grade 3 以上の肝機能障害の発現割合は，それぞれ 5.3%（7 名），1.5%（2 名）であった。肝炎の発現割合は，本剤群で 0.8%（1／133 名），プラセボ群で 3.8%（5／130 名）であった。Grade 3 以上の肝炎の発現割合は，それぞれ 0%（0 名），0.8%（1 名）であった。

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】

本剤による肝不全，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おり，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

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，提供
2. 患者向け資材の作成，提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

心筋炎，心膜炎

重要な特定されたリスクとした理由：

心筋炎，心膜炎は，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，重要な特定リスクに設定した。

本剤の薬理作用により T 細胞が活性化し，自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発される。

- 302 試験での心筋炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.8%（2／255 名），化学療法群で 0%（0／240 名）であった。Grade 3 以上の心筋炎の発現割合は，0.4%（1 名）であった。心膜炎の有害事象は認められなかった。
- 306 試験での心筋炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.6%（2／324 名），プラセボ群で 0%（0／321 名）であった。Grade 3 以上の心筋炎の発現割合は，本剤群で 0.3%（1 名）であった。心膜炎の有害事象は認められなかった。
- 305 試験での心筋炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.8%（4／498 名），プラセボ群で 0.2%（1／494 名）であった。Grade 3 以上の心筋炎の発現割合は，それぞれ 0.2%（1 名），0%（0 名）であった。心膜炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.2%（1／498 名），プラセボ群で 0%（0／494 名）であった。Grade 3 以上の心筋炎の発現割合は，本剤群で 0.2%（1 名）であった。
- 309 試験での心筋炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 1.5%（2／133 名），プラセボ群で 0.0%（0／130 名）であった。Grade 3 以上の心筋炎の有害事象は認められなかった。心膜炎に関連する有害事象は認められなかった。
- その他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心膜炎が 1 例に認められた。

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】 本剤による心筋炎，心膜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おり，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 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，提供 2. 患者向け資材の作成，提供 【選択理由】 医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
重度の皮膚障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 皮膚障害は，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，重要な特定リスクに設定した。 本剤の薬理作用により T 細胞が活性化し，自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発される。 • 302 試験での皮膚障害に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 23.1%（59／255 名），化学療法群で 27.9%（67／240 名）であった。Grade 3 以上の皮膚障害の発現割合は，それぞれ 0.4%（1 名），0%（0 名）であった。中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群の有害事象は認められなかった。多形紅斑の発現割合は，本剤群で 0.4%（1／255 名），化学療法群で 0.4%（1／240 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかった。 • 306 試験での皮膚障害に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 46.0%（149／324 名），プラセボ群で 35.5%（114／321 名）であった。Grade 3 以上の皮膚障害の発現割合は，それぞれ 5.2%（17 名），1.2%（4 名）であった。中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群は認められなかった。多形紅斑の発現割合は，本剤群で 0.3%（1／324 名），プラセボ群で 0.6%（2／321 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかった。 • 305 試験での皮膚障害に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 39.4%（196／498 名），プラセボ群で 31.8%（157／494 名）であった。Grade 3 以上の皮膚障害の発現割合は，それぞれ 4.2%（21 名），2.2%（11 名）であった。中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群及び多形紅斑は認められなかった。 • 309 試験での皮膚障害に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 45.9%（61／133

	名），プラセボ群で 40.8%（53／130 名）であった。Grade 3 以上の皮膚障害の発現割合は，それぞれ 4.5%（6 名），0%（0 名）であった。中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群及び多形紅斑は認められなかった。 • その他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皮膚粘膜眼症候群が 1 例に認められた。 • 海外製造販売後の投与経験において，本剤との因果関係が否定できない重篤な次の事象が報告された。中毒性表皮壊死融解症 2 例，皮膚粘膜眼症候群及び多形紅斑各 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】 本剤による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おり，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 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，提供 2. 患者向け資材の作成，提供 【選択理由】 医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
筋炎，横紋筋融解症，重症筋無力症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 筋炎，横紋筋融解症，重症筋無力症は，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，重要な特定リスクに設定した。 本剤の薬理作用により T 細胞が活性化し，自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発される。 • 302 試験での筋炎の発現割合は，本剤群で 1.6%（4／255 名），化学療法群で 0%（0／240 名）であった。Grade 3 以上の筋炎の発現割合は，本剤群で 0.8%（2 名）であった。横紋筋融解症及び重症筋無力症の有害事象は認められなかった。 • 306 試験での筋炎の発現割合は，本剤群で 0.6%（2／324 名），プラセボ群で 0%（0／321 名）であった。Grade 3 以上の筋炎の発現は認められなかった。横紋筋融解症の発現割合は，本剤群で 0.3%（1／324 名），プラセボ群で 0%（0／321 名）であった。Grade 3 以上の横紋筋融解症の発現は認められなかった。重症筋無力症の有害事

	象は認められなかった。 • 305 試験での筋炎の発現割合は，本剤群で 0.6%（3／498 名），プラセボ群で 0.6%（3／494 名）であった。Grade 3 以上の筋炎の発現割合は，それぞれ 0.4%（2 名），0%（0 名）であった。横紋筋融解症の発現割合は，本剤群で 0.2%（1／498 名），プラセボ群で 0%（0／494 名）であった。Grade 3 以上の横紋筋融解症の発現は認められなかった。重症筋無力症の発現割合は，本剤群で 0.2%（1／498 名），プラセボ群で 0%（0／494 名）であった。Grade 3 以上の重症筋無力症の発現割合は，本剤群で 0.2%（1 名）であった。 • 309 試験での筋炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 1.5%（2／133 名），プラセボ群で 1.5%（2／130 名）であった。Grade 3 以上の筋炎の有害事象は，認められなかった。横紋筋融解症及び重症筋無力症の有害事象は認められなかった。 • 海外製造販売後の投与経験において，本剤との因果関係が否定できない重篤な横紋筋融解症が 1 例，重篤な重症筋無力症が 1 例報告された。
	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】 本剤による筋炎，横紋筋融解症，重症筋無力症の発現状況は臨床試験及び製造販売後において一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 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，提供 2. 患者向け資材の作成，提供 【選択理由】 医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
内分泌障害（甲状腺機能障害，副腎機能障害，下垂体機能障害）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 甲状腺機能障害，副腎機能障害，下垂体機能障害を含む内分泌障害は，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，重要な特定リスクに設定した。 本剤の薬理作用により T 細胞が活性化し，自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発される。 • 302 試験

- 甲状腺機能低下症：本試験での甲状腺機能低下症に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 11.4%（29／255 名），化学療法群で 0.4%（1／240 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，0.4%（1 名）であった。
- 甲状腺機能亢進症：本試験での甲状腺機能亢進症に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 3.9%（10／255 名），化学療法群で 0.8%（2／240 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかった。
- 甲状腺炎：本試験での甲状腺炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.4%（1／255 名），化学療法群で 0%（0／240 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかった。
- 副腎機能不全：本試験での副腎機能不全に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.8%（2／255 名），化学療法群で 0%（0／240 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかった。
- 下垂体炎：本試験での下垂体炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.4%（1／255 名），化学療法群で 0%（0／240 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかった。

- 306 試験
  - 甲状腺機能低下症：本試験での甲状腺機能低下症に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 11.7%（38／324 名），プラセボ群で 5.0%（16／321 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかった。
  - 甲状腺機能亢進症：本試験での甲状腺機能亢進症に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 2.8%（9／324 名），プラセボ群で 1.6%（5／321 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかった。
  - 甲状腺炎：本試験での甲状腺炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.3%（1／324 名），プラセボ群で 0%（0／321 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかった。
  - 副腎機能不全：本試験での副腎機能不全に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 1.5%（5／324 名），プラセボ群で 0%（0／321 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，1.2%（4 名）であった。
  - 下垂体炎：本試験での下垂体炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.9%（3／324 名），プラセボ群で 0%（0／321 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，0.3%（1 名）であった。
- 305 試験
  - 甲状腺機能低下症：本試験での甲状腺機能低下症に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 12.7%（63／498 名），プラセボ群で 3.0%（15／494 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，本剤群で 0.2%（1 名）であった。
  - 甲状腺機能亢進症：本試験での甲状腺機能亢進症に関連する有害事象の発現割

合は，本剤群で 3.2%（16／498 名），プラセボ群で 1.0%（5／494 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかった。

- 甲状腺炎：本試験での甲状腺炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.6%（3／498 名），プラセボ群で 0.4%（2／494 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかった。
- 副腎機能不全：本試験での副腎機能不全に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.6%（3／498 名），プラセボ群で 0.4%（2／494 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，本剤群で 0.2%（1 名）であった。
- 下垂体炎：本試験での下垂体炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.4%（2／498 名），プラセボ群で 0.2%（1／494 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかった。

- 309 試験
  - 甲状腺機能低下症：本試験での甲状腺機能低下症に関連する有害事象の発現割合は，本剤群 31.6%（42／133 名），プラセボ群で 15.4%（20／130 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 0.8%（1 名），0%（0 名）であった。
  - 甲状腺機能亢進症：本試験での甲状腺機能亢進症に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 3.8%（5／133 名），プラセボ群で 0.8%（1／130 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかった
  - 甲状腺炎：本試験での甲状腺炎に関連する有害事象は認められなかった。
  - 副腎機能不全：本試験での副腎機能不全に関連する有害事象は認められなかった。
  - 下垂体炎：本試験での下垂体炎に関連する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】

本剤による内分泌障害（甲状腺機能障害，副腎機能障害，下垂体機能障害）の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

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，提供

	2.　患者向け資材の作成，提供 【選択理由】 医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
1 型糖尿病	
	重要な特定されたリスクとした理由： 1 型糖尿病は，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，重要な特定リスクに設定した。 本剤の薬理作用により T 細胞が活性化し，自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発される。 ● 302 試験での糖尿病に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.8%（2／255 名），化学療法群で 0%（0／240 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，0.8%（2 名）であった。 ● 306 試験での糖尿病に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.6%（2／324 名），プラセボ群で 0%（0／321 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，0.3%（1 名）であった。 ● 305 試験での糖尿病に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 1.0%（5／498 名），プラセボ群で 0%（0／494 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，1.0%（5 名）であった。 ● 309 試験では糖尿病に関連する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】 本剤による 1 型糖尿病の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 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，提供 2.　患者向け資材の作成，提供 【選択理由】 医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
膵炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 膵炎は，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，重要な特定リスクに設定した。 本剤の薬理作用により T 細胞が活性化し，自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発される。 • 302 試験では膵炎に関連する有害事象の発現は認められなかった。 • 306 試験での膵炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 1.5%（5／324 名），プラセボ群で 0%（0／321 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかった。 • 305 試験での膵炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.4%（2／498 名），プラセボ群で 0.2%（1／494 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，本剤群で 0.2%（1 名）であった。 • 309 試験では膵炎に関連する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】 本剤による膵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おり，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 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，提供 2. 患者向け資材の作成，提供 【選択理由】 医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
腎機能障害（尿細管間質性腎炎，糸球体腎炎等）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 腎機能障害（尿細管間質性腎炎，糸球体腎炎等）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，重要な特定リスクに設定した。 • 302 試験での腎機能障害に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 1.2%（3／255 名），化学療法群で 0%（0／240 名）であった。Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。 • 306 試験での腎機能障害に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 6.2%（20／324 名），プラセボ群で 7.5%（24／321 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 1.5%（5 名），0.9%（3 名）であった。

	• 305 試験での腎機能障害に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 9.4%（47／498 名），プラセボ群で 4.7%（23／494 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 2.2%（11 名），1.6%（8 名）であった。 • 309 試験での腎機能障害に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 35.3%（47／133 名），プラセボ群で 26.2%（34／130 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 3%（4 名），0%（0 名）であった。 • その他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尿細管間質性腎炎及び膜性糸球体腎炎が各 1 例に認められた。
	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】 本剤による腎機能障害（尿細管間質性腎炎，糸球体腎炎等）の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 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，提供 2. 患者向け資材の作成，提供 【選択理由】 医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
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，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，重要な特定リスクに設定した。 本剤の薬理作用により T 細胞が活性化し，自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発される。 • 302 試験での脳炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.4%（1／255 名），化学療法群で 0%（0／240 名）であった。Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な髄膜炎，脊髄炎は認められなかった。 • 306 試験では脳炎に関連する有害事象の発現は認められなかった。本剤との因果関係が否定できない重篤な髄膜炎，脊髄炎は認められなかった。 • 305 試験での脳炎に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.2%（1／498 名；報告事象＝脳症），プラセボ群で 0%（0／494 名）であった。Grade 3 以上の有害事象

	の発現割合は，本剤群で 0.2%（1 名）であった。本剤との因果関係が否定できない重篤な髄膜炎，脊髄炎は認められなかった。 • 309 試験では脳炎，髄膜炎，脊髄炎に関連する有害事象は認められなかった。 • その他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脳炎が 1 例に認められた。 • 製造販売後の投与経験において，本剤との因果関係が否定できない髄膜炎，脊髄炎に関連する重篤な事象が 3 例報告された。
	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】 本剤による脳炎，髄膜炎，脊髄炎の発現状況は臨床試験及び製造販売後において一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 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，提供 2. 患者向け資材の作成，提供 【選択理由】 医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
神経障害（ギラン・バレー症候群等）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 神経障害（ギラン・バレー症候群等）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，重要な特定リスクに設定した。 本剤の薬理作用により T 細胞が活性化し，自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発される。 • 302 試験での神経障害（ギラン・バレー症候群等）に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 22.7%（58／255 名），化学療法群で 32.5%（78／240 名）であった。本剤群の Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，8.2%（21 名）であった。 • 306 試験での神経障害（ギラン・バレー症候群等）に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 57.7%（187／324 名），プラセボ群で 52.6%（169／321 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 12.3%（40 名），8.7%（28 名）であった。 • 305 試験での神経障害（ギラン・バレー症候群等）に関連する有害事象の発現割合

は，本剤群で 53.2%（265／498 名），プラセボ群で 56.5%（279／494 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 4.8%（24 名），5.3%（26 名）であった。

- 309 試験での神経障害（ギラン・バレー症候群等）に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 34.6%（46／133 名），プラセボ群で 31.5%（41／130 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 0.8%（1 名），0.8%（1 名）であった。
- その他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ギラン・バレー症候群が 2 例に認められた。

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】

本剤による神経障害（ギラン・バレー症候群等）の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

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，提供
2. 患者向け資材の作成，提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

重篤な血液障害

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

- 302 試験での血液障害に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 42.0%（107／255 名），化学療法群で 73.3%（176／240 名）であった。本剤群の Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，9.8%（25 名）であった。免疫性血小板減少症及び溶血性貧血は認められなかった。無顆粒球症の発現割合は，本剤群で 4.3%（11／255 名），化学療法群で 52.1%（125／240 名）であった。Grade 3 以上の無顆粒球症の発現割合は，それぞれ 0.4%（1 名），34.6%（83 名）であった。発熱性好中球減少症の発現割合は，本剤群で 0%（0／255 名），化学療法群で 5.0%（12／240 名）であった。
- 306 試験での血液障害に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 83.3%（270／324

名），プラセボ群で 78.8%（253／321 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 49.4%（160 名），51.1%（164 名）であった。免疫性血小板減少症及び溶血性貧血は認められなかった。無顆粒球症の発現割合は，本剤群で 62.7%（203／324 名），プラセボ群で 62.6%（201／321 名）であった。Grade 3 以上の無顆粒球症の発現割合は，それぞれ 38.9%（126 名），44.2%（142 名）であった。発熱性好中球減少症の発現割合は，本剤群で 1.9%（6／324 名），プラセボ群で 2.2%（7／321 名）であった。Grade 3 以上の発熱性好中球減少症の発現割合は，それぞれ 1.5%（5 名），2.2%（7 名）であった。

- 305 試験での血液障害に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 47.4%（236／498 名），プラセボ群で 48.8%（241／494 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 18.7%（93 名），19.2%（95 名）であった。免疫性血小板減少症の発現割合は，本剤群で 0.2%（1／498 名），プラセボ群で 0%（0／494 名）であった。Grade 3 以上の免疫性血小板減少症の発現割合は，本剤群で 0.2%（1 名）であった。溶血性貧血及び無顆粒球症は認められなかった。発熱性好中球減少症の発現割合は，本剤群で 0.2%（1／498 名），プラセボ群で 0.8%（4／494 名）であった。Grade 3 以上の発熱性好中球減少症の発現割合は，それぞれ 0.2%（1 名），0.8%（4 名）であった。
- 309 試験での血液障害に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 87.2%（116／133 名），プラセボ群で 86.9%（113／130 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 48.9%（65 名），57.7%（75 名）であった。免疫性血小板減少症，溶血性貧血，無顆粒球症は認められなかった。発熱性好中球減少症の発現割合は，本剤群で 1.5%（2／133 名），プラセボ群で 1.5%（2／130 名）であった。Grade 3 以上の発熱性好中球減少症の発現割合は，それぞれ 1.5%（2 名），1.5%（2 名）であった。
- その他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無顆粒球症が 1 例，重篤な発熱性好中球減少症が 2 例に認められた。
- 海外製造販売後の投与経験において，本剤との因果関係が否定できない重篤な次の事象が報告された。免疫性血小板減少症 4 例，自己免疫性溶血性貧血 1 例，無顆粒球症 18 例，発熱性好中球減少症 19 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】

本剤による重篤な血液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おり，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
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，提供
2. 患者向け資材の作成，提供
【選択理由】
医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

静脈血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：
臨床試験において本薬との因果関係が否定できない静脈血栓塞栓症が認められていることから重要な特定されたリスクとした。

- 302 試験での静脈血栓塞栓症に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 2.7%（7／255 名），化学療法群で 0.8%（2／240 名）であった。本剤群の Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，2.0%（5 名）であった。
- 306 試験での静脈血栓塞栓症に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 6.8%（22／324 名），プラセボ群で 3.4%（11／321 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 1.9%（6 名），1.2%（4 名）であった。
- 305 試験での静脈血栓塞栓症に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.4%（2／498 名），プラセボ群で 1.6%（8／494 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，それぞれ 0%（0 名），0.4%（2 名）であった。
- 309 試験での静脈血栓塞栓症に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で 0.8%（1／133 名），プラセボ群で 0%（0／130 名）であった。Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症に関連する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】
本剤による静脈血栓塞栓症の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。
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，提供

	2.　患者向け資材の作成，提供 【選択理由】 医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
結核	
	重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において本薬との因果関係が否定できない結核が認められていることから重要な特定されたリスクとした。 • 302 試験では結核に関連する有害事象の発現は認められなかった。 • 306 試験で，本剤群において死亡に至った肺結核が 1 例に認められたものの，本剤との因果関係は否定された。 • 305 試験では結核に関連する有害事象の発現は認められなかった。 • 309 試験では結核に関連する有害事象の発現は認められなかった。 • その他の臨床試験において，本剤との因果関係が否定できない肺結核が 1 例に認められた。
	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】 本剤による肺結核の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 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，提供 2.　患者向け資材の作成，提供 【選択理由】 医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
ぶどう膜炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 以下の状況を踏まえ，ぶどう膜炎を重要な特定されたリスクに設定した。 既承認の PD-1 を標的とする薬剤においてぶどう膜炎は既知のリスクである。 • 302 試験でのぶどう膜炎の発現割合は，本剤群で 0.4%（1／255 名），化学療法群で 0%（0／240 名）であった。Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。 • 306 試験ではぶどう膜炎は認められなかった。

	• 305 試験でのぶどう膜炎の発現割合は，本剤群で 0.2%（1／498 名），プラセボ群で 0%（0／494 名）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現は認められなかった。 • 309 試験ではぶどう膜炎は認められなかった。 • 製造販売後の投与経験において，本剤との因果関係が否定できない重篤なぶどう膜炎が 1 例報告された。
	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】 通常の医薬品安全性監視活動で，収集されたぶどう膜炎の発現状況を評価し，必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。
	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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 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，提供 2. 患者向け資材の作成，提供 【選択理由】 医療従事者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
血管炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤を含む抗 PD-1，抗 PD-L1 及び抗 CTLA-4 抗体薬の国内外での血管炎関連症例に関する副作用症例報告の集積が認められ、抗 PD-1，抗 PD-L1 及び抗 CTLA-4 抗体薬との因果関係が否定できない血管炎が認められていることから重要な特定されたリスクとした。
	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】 PD-1 阻害薬等による血管炎の発現状況は臨床試験及び製造販売後において一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起

	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，提供 2. 患者向け資材の作成，提供 【選択理由】 医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
血球貪食性リンパ組織球症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤を含む抗 PD-1，抗 PD-L1 及び抗 CTLA-4 抗体薬の国内外での血球貪食性リンパ組織球症関連症例に関する副作用症例報告の集積が複数例認められ，抗 PD-1，抗 PD-L1 及び抗 CTLA-4 抗体薬との因果関係が否定できない血球貪食性リンパ組織球症が認められていることから重要な特定されたリスクとした。
	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】 PD-1 阻害薬等による血球貪食性リンパ組織球症の発現状況は臨床試験及び製造販売後において一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 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，提供 2. 患者向け資材の作成，提供 【選択理由】 医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
重度の胃炎，食道炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤を含む抗 PD-1，抗 PD-L1 及び抗 CTLA-4 抗体薬の国内外での重度の胃炎及び食道炎に関する副作用症例報告の集積が複数例認められ，抗 PD-1，抗 PD-L1 及び抗 CTLA-4 抗体薬との因果関係が否定できない重度の胃炎及び食道炎が認められていることから重要な特定されたリスクとした。
	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】

PD-1 阻害薬等による重度の胃炎，食道炎の発現状況は臨床試験及び製造販売後において一定の情報が得られており，通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

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，電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

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，提供
2. 患者向け資材の作成，提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

硬化性胆管炎

重要な潜在的リスクとした理由：

以下の状況を踏まえ，硬化性胆管炎を重要な潜在的リスクに設定した。

- 302 試験及び 306 試験において，本剤との因果関係が否定できない硬化性胆管炎は認められていないことから，現時点において本剤による硬化性胆管炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。
- 305 試験において，本剤との因果関係が否定できない硬化性胆管炎は認められなかった。
- 309 試験において，本剤との因果関係が否定できない硬化性胆管炎は認められなかった。
- しかしながら，既承認の PD-1 を標的とする薬剤において硬化性胆管炎は既知のリスクである。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動で，収集された硬化性胆管炎の発現状況を評価し，必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動：なし

	追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供 2. 患者向け資材の作成，提供 【選択理由】 医療従事者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用	
	重要な潜在的リスクとした理由： 以下の状況を踏まえ，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を重要な潜在的リスクに設定した。 • 302 試験及び 306 試験において，本剤との因果関係が否定できない移植関連の有害事象は認められていないことから，現時点において本剤による移植関連の有害事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。 • 305 試験において，本剤との因果関係が否定できない移植関連の有害事象は認められなかった。 • 309 試験において，本剤との因果関係が否定できない移植関連の有害事象は認められなかった。 • しかしながら，既承認の PD-1 を標的とする薬剤において移植関連の有害事象は既知のリスクである。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動で，収集された臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用の状況を評価し，必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。
	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，電子添文に記載し注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
胚・胎児毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 非臨床データから本剤の安全性の懸念となり得る所見が示されているが，臨床データでは認められていないことから重要な潜在的リスクに設定した。 サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，カニクイザルの雌雄生殖器官に肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかった。

	胚・胎児毒性の文献情報に基づいた評価では，PD-1/PD-L1 経路は胎児に対する免疫寛容の維持に関与しているため，動物モデルにおいて，PD-1/PD-L1 経路の阻害により胎児に対する免疫寛容が破綻し，胚・胎児死亡に至る可能性が示されている（Tripathi and Guleria 2015）。腫瘍に高発現する PD-L1 への PD-1 の結合は，子宮胎盤境界面に高発現する PD-L1 への PD-1 の結合と類似している（Guleria et al. 2005，Habicht et al. 2007，Petroff and Perchellet 2010）。同種異系妊娠マウスモデルでは，PD-1/PD-L1 経路の阻害による胎児死亡又は流産の誘発が報告されている。 妊娠中の PD-1/PD-L1 経路の影響はヒトでも文献報告されており，PD-1/PD-L1 の発現が妊娠の成立に重要な役割を果たしていることが示唆されている（Wang et al. 2020，Holets et al. 2006，Zhang et al. 2019）。 以上より，PD-1 阻害薬の作用機序に基づき，本剤を妊婦に投与した場合，胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。臨床試験において，胚・胎児毒性は報告されていない。
	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】 通常の医薬品安全性監視活動で，収集された胚・胎児毒性の発現状況を評価し，必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。
	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，電子添文に記載し注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
免疫原性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の投与を受けた被験者のうち，2577 例について免疫原性の評価が行われた。抗薬物抗体の発現率は，本剤 200mg を 3 週間に 1 回投与した単独投与試験では評価可能例 1424 例中 16.3%、化学療法との併用試験では評価可能例 792 例中 23.2%であった。中和抗体は、免疫原性評価可能な 2577 例のうち 19 例（0.7%），単独療法試験の 1424 例の患者の 0.8%，併用療法の 792 人の患者の 1.0%で認められた。 抗チスレリズマブ抗体の発現に伴う臨床上の問題は示唆されていないと考えるが、抗チスレリズマブ抗体陽性例において本薬の曝露量が低下する傾向が認められた。
	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】

	通常の医薬品安全性監視活動で，収集された免疫原性の発現状況を評価し，必要に応じて新たな医薬品安全性監視活動の実施を検討する。
	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，電子添文に記載し注意喚起する。 【選択理由】 医療従事者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報
なし

1.2　有効性に関する検討事項

再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対する使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 海外で実施された主たる評価の対象となる臨床試験（309 試験，日本人患者の組み入れなし）が適切に実施されていること，既に得られている有効性及び安全性に係る情報等から，日本人におけるベネフィットがリスクを上回ると見込まれることから，本剤の有効性及び安全性については，309 試験の成績に基づき評価された。しかしながら，少なくとも製造販売後に日本人患者における本剤の有効性をより確かなものとするために情報収集し，有効性が外国人患者と異ならないという推察を裏付ける頑健性を得る必要があると考えるため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 上咽頭癌に対する特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者を対象として実臨床下で使用した際の本剤の有効性及び安全性を確認する。

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
なし

3　有効性に関する調査・試験の計画の概要

上咽頭癌に対する特定使用成績調査	
	【目的】 再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者を対象として実臨床下で使用した際の本剤の有効性及び安全性を確認する。 【有効性に関する検討事項】 再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対する使用実態下における有効性 【実施計画（案）】 観察期間：12 ヵ月（本剤の使用開始から） ● 309 試験における本剤＋化学療法群の奏効到達期間（TTR）の中央値は，医師判定で 6.29 週（範囲：4.7～24.3 週），IRC 判定で 6.14 週（範囲：4.7～75.1 週）であり，奏効の多くは治療開始後比較的早期に確認されている。本調査では治療開始後 2～3 ヵ月ごとに腫瘍評価を実施する予定であることも踏まえ，本剤/GC 投与開始後 12 ヵ月までに大半の奏効を把握可能と考え，ORR を評価するための観察期間を 12 ヵ月と設定した。 目標症例数：123 例（脱落例を考慮して） ● 309 試験における本剤＋GC 療法群の ORR 77.9%（医師判定）を期待値，GC 療法群の ORR 67.4%（医師判定）をヒストリカルコントロールとし，1 標本の正確二項検定による片側有意水準 0.05，検出力 75.5%の条件で必要症例数を算出した結果，約 111 例が必要とされた。登録後にベースライン病変情報が取得できず有効性解析対象集団に含まれない症例が生じる可能性を考慮し，目標症例数を 123 例と設定した。 調査実施期間：上咽頭癌に係る一変承認日～2033 年 9 月 30 日（7 年） 症例登録期間：上咽頭癌に係る一変承認日～2031 年 9 月 30 日（5 年） 目標症例数を達成次第，登録を終了する。 調査の方法 ● 全例調査 ● 本剤の上咽頭癌に係る一変承認日以降に投与された症例を登録する。 予定マイルストーンの時期及びその設定根拠 　条件付き承認された医薬品の品質，有効性，および安全性に関する承認後調査の申請は，2034 年 6 月頃に提出する予定である。 このスケジュールは，本調査の完了予定，2033 年 12 月のデータロック，2034 年 3 月の安全性定期報告書の提出，及び最終報告書と申請書類一式の作成に要する約 6 ヵ月を前提としている。

	調査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 　本調査の結果，新たな安全性上の懸念若しくはリスクが認められた場合，又は本剤の有効性について承認時までに得られた情報と異なる結果若しくは新たな知見が得られた場合には，得られた情報の内容及び臨床的意義を評価し，医薬品リスク管理計画の改訂，電子化された添付文書等による医療従事者への情報提供，追加の製造販売後調査又は製造販売後臨床試験の実施等，必要な安全対策又は追加の措置を検討する。

4　　リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供
【安全性検討事項】 間質性肺疾患，Infusion reaction，大腸炎，小腸炎，重度の下痢，肝不全，肝機能障害，肝炎，心筋炎，心膜炎，重度の皮膚障害，筋炎，横紋筋融解症，重症筋無力症，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），1 型糖尿病，膵炎，腎機能障害（尿細管間質性腎炎，糸球体腎炎等），脳炎，髄膜炎，脊髄炎，神経障害（ギラン・バレー症候群等），重篤な血液障害，静脈血栓塞栓症，結核，ぶどう膜炎，血管炎，血球貪食性リンパ組織球症，重度の胃炎，食道炎，硬化性胆管炎，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，胚・胎児毒性，免疫原性 【目的】 本剤の安全性の包括的な情報，副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。 【具体的な方法】 • 本剤の納入時及び本資材の改訂時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 • 企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現状況と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，新たな安全性検討事項が認められた場合，また電子添文が改訂さ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：安全性定期報告時
患者向け資材の作成，提供
【安全性検討事項】 間質性肺疾患，Infusion reaction，大腸炎，小腸炎，重度の下痢，肝不全，肝機能障害，肝炎，心筋炎，心膜炎，重度の皮膚障害，筋炎，横紋筋融解症，重症筋無力症，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），1 型糖尿病，膵炎，腎機能障害（尿細管間質性腎炎，糸球体腎炎等），脳炎，髄膜炎，脊髄炎，神経障害（ギラン・バレー症候群等），重篤な血液障害，静脈血栓塞栓症，結核，ぶどう膜炎，血管炎，血球貪食性リンパ組織球症，重度の胃炎，食道炎，硬化性胆管炎 【目的】

	本剤の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の注意点等を情報提供するため。 【具体的な方法】 • 本剤の納入時及び本資材の改訂時に MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。処方医師は，患者又はその家族に本剤の有効性及び安全性について，本資材等を用いて十分に説明する。 • 企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現状況と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，新たな安全性検討事項が認められた場合，また電子添文が改訂さ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：安全性定期報告時

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

5.1　医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
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
食道癌に対する市販直後調査	なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み（2026 年 2 月提出）

5.2　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／ 目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
上咽頭癌に対する特定使用成績調査	123 例（脱落例を考慮して）	・安全性定期報告書提出時 ・最終報告書作成時	販売開始時より実施予定	・安全性定期報告書提出時 ・最終報告書作成時（2034 年 6 月）

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
食道癌に対する市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始から 6 ヵ月後 評価の予定時期：調査終了から 2 ヵ月以内に報告の予定	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供	安全性定期報告書提出時 電子添文改訂時	実施中
患者向け資材の作成，提供	安全性定期報告書提出時 電子添文改訂時	実施中