

ヤーボイ点滴静注液50mgに係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社にあり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

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 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 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		令和2年10月	

1.1.安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】			頁	【重要な潜在的リスク】	
下痢・大腸炎・消化管穿孔	4	心筋炎	14	過度の免疫反応	17
肝障害	5	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	15	生殖発生毒性	18
皮膚障害	6			敗血症	20
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	8			移植歴のある患者における移植片対宿主病 (GVHD)	21
末梢性ニューロパチー	9			【重要な不足情報】	頁
腎障害	10			該当なし	21
間質性肺疾患	11				
Infusion reaction	12				
筋炎	14				
1.2.有効性に関する検討事項					
使用実態下での悪性黒色腫患者における有効性		22頁			

↓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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	23
追加の医薬品安全性監視活動	
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)	23
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)	24
腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査	26
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査 (全例)	28

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	29
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 (悪性黒色腫、腎細胞癌、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)	29
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	29

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和2年10月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都新宿区西新宿六丁目5番1号
氏名： Bristol-Myers Squibb 株式会社

代表取締役社長
ジャン・クリストフ・バルラン

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	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. <u>2020年9月25日</u> <u>~2024年6月20日</u>	承認番号	22700AMX00696000
国際誕生日	2011年3月25日		
販売名	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	1バイアル（10 mL）中にイピリムマブ（遺伝子組換え）50 mg を含有する注射剤		
用法及び用量	根治切除不能な悪性黒色腫 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。 <u>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</u>		

	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1 mg/kg（体重）を3週間間隔で4回点滴静注する。
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 3. <u>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</u>
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。 <u><根治切除不能な悪性黒色腫></u> 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備考	・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 ・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 ・ <u>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</u>

変更の履歴
前回の提出日 令和2年3月10日
変更内容の概要： 1. <u>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・直腸癌の効能・効果に関する承認事項一部変更に伴う内容の追加および記載整備を行った（品目の概要、1.1 安全性検討事項、4. リスク最小化計画の概要、5.3 リスク最小化計画の一覧）。</u> 2. <u>1.1 安全性検討事項の「重要な特定されたリスク」に「心筋炎」及び「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」を、重要な潜在的リスクに「移植歴のある患者における移植片対宿主病（GVHD）」を追加した。</u>

3. 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（適正使用ガイド）の作成・提供」及び「患者向け資材（ヤーボイによる治療を受ける方へ）の作成・提供」の安全性検討事項に「心筋炎」及び「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」を、提供方法の具体的な方法に「PMDA ホームページに掲載する。」を追記し、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（ヤーボイによる治療を受ける方へ）を改訂した。

4. 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（適正使用ガイド）の作成・提供」の安全性検討事項に「移植歴のある患者における移植片対宿主病（GVHD）」を追記し、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を改訂した。

5. 本剤とニボルマブの併用療法及び本剤単剤療法に関する医療従事者向け資材（適正使用ガイド）について、がん腫統合版として一冊に統合するとともに、当該承認事項一部変更承認に係る内容を追記した。

6. 1.1 安全性検討事項の「筋炎」において通常のリスク最小化活動の記載に添付文書の「用法及び用量に関連する注意」、「過度の免疫反応」において通常のリスク最小化活動の記載に添付文書の「用法及び用量に関連する注意」を追加し、「敗血症」において通常のリスク最小化活動の記載における添付文書の「重大な副作用」を「重大な副作用（大腸炎、消化管穿孔）」に変更した。

7. 1.1 安全性検討事項の「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」における通常のリスク最小化活動の添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」を「用法及び用量に関連する注意」に、「生殖発生毒性」における通常のリスク最小化活動の添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」を「生殖能を有する者、妊婦」に変更し、「筋炎」において通常のリスク最小化活動の記載に添付文書の「重要な基本的注意」を追加し、「Infusion reaction」において通常のリスク最小化活動の記載から添付文書の「重要な基本的注意」を削除した。

変更理由：

1. 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・直腸癌の効能・効果に関する承認事項一部変更のため。

2~4. 製造販売後において当該副作用が集積されたため。

5. 本剤とニボルマブの併用療法に関する医療従事者向け資材（適正使用ガイド）について、悪性黒色腫、腎細胞癌及び高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌のがん腫統合版（本剤単独投与の情報を含む）として一冊に統合することとしたため。

6. 記載整備のため。

7. 新記載要領に基づく添付文書改訂のため。

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	
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）及び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）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 45.6%（460/1009 例）にみられ、このうち、Grade 3 以上は 9.3%（94/1009 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>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">● 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) 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）（重点調査項目として設定）</p> <p>2) 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）</p>

	<p>3) 腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1) 製造販売後において、広く情報を収集し、下痢、大腸炎、消化管穿孔の発現状況をより詳細に把握することで、必要な安全対策を検討するため。</p> <p>2) 3) 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"> ● 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。 ● 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>【選択理由】</p> <p>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。Grade 3 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、Grade 3 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 <u>30.2%</u> (<u>305/1009</u> 例) にみられ、このうち、Grade 3 以上は <u>14.6%</u> (<u>147/1009</u> 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>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>【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) 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）（重点調査項目として設定） 2) 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） 3) 腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 製造販売後において、広く情報を収集し、肝障害の発現状況をより詳細に把握することで、必要な安全対策を検討するため。 2)3) 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>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、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。 ● 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 <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>

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、Grade 3 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。

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。

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、Grade 3 以上は中毒性皮膚疹 5% (1/20 例) であった。

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 65.4% (660/1009 例) にみられ、このうち、Grade 3 以上は 5.4% (54/1009 例) であった。なお、死亡に至った事象は認められなかった。

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。

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) 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) (重点調査項目として設定)

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、皮膚障害の発現状況をより詳細に把握することで、必要な安全対策を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、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。
- 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>【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>
<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>	
	<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 <u>28.7% (290/1009 例)</u> にみられ、このうち、Grade 3 以上は <u>5.6% (56/1009 例)</u> 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>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"> ● 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) 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）（重点調査項目として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、下垂体炎・下垂体機能低下症・甲状腺機能低下症・副腎機能不全の発現状況をより詳細に把握することで、必要な安全対策を検討するため。</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"> • 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。 • 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 <p>【選択理由】</p> <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：</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、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 16.4%（165/1009 例）にみられ、このうち、Grade 3 以上は 1.1%（11/1009 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>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：</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) 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）（重点調査項目として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、末梢性ニューロパチーの発現状況をより詳細に把握することで、必要な安全対策を検討するため。</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"> • 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。 • 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>【選択理由】</p> <p>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。Grade 3 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、Grade 3 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 <u>23.7%</u> (<u>239/1009</u> 例) にみられ、このうち、Grade 3 以上は <u>3.6%</u> (<u>36/1009</u> 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>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"> ● 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) 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）（重点調査項目として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、腎障害の発現状況をより詳細に把握することで、必要な安全対策を検討するため。</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"> ● 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。 ● 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>【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>
<p>間質性肺疾患</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、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 <u>0.8%</u> (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6.7%（68/1009例）にみられ、このうち、Grade 3以上は1.3%（13/1009例）であった。死亡に至った事象は、国際共同第3相試験（CA209214試験）における急性呼吸不全の1例であったが、本剤との因果関係は否定された。</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"> ● 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) 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）（重点調査項目として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、間質性肺疾患の発現状況をより詳細に把握することで、必要な安全対策を検討するため。</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"> ● 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。 ● 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>【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>
Infusion reaction	
	<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</p>

	<p>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、<u>本剤との因果関係は否定された</u>。</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 5.3% (53/1009 例) にみられ、このうち、Grade 3 以上は 0.3% (3/1009 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>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 Infusion reaction 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"> ● 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) 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) (重点調査項目として設定)</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、Infusion reaction の発現状況をより詳細に把握することで、必要な安全対策を検討するため。</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"> ● 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。 ● 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) の作成と提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>Infusion reaction 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>

筋炎	
	<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"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <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"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>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</u>」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <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 <p>【選択理由】</p> <p>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>
心筋炎	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p><u>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）。</u></p>

	<p><u>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。</u></p> <p><u>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%（1/1009例）にみられ、Grade 4であった。</u></p>
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><u>【内容】</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>通常の医薬品安全性監視活動</u> <p><u>【選択理由】</u></p> <p><u>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。</u></p>
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><u>【内容】</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>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。</u> ● <u>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</u> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</u> 2) <u>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</u> <p><u>【選択理由】</u></p> <p><u>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。</u></p>
	<p><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</u></p>
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p><u>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。</u></p>
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><u>【内容】</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>通常の医薬品安全性監視活動</u> <p><u>【選択理由】</u></p> <p><u>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。</u></p>
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><u>【内容】</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>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。</u> • <u>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</u> <ol style="list-style-type: none"> <u>1) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</u> <u>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</u> <p><u>【選択理由】</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <u>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。</u> <u>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</u>

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^{*2}は61.1%（80/131例）に認められた。重要な特定されたリスクの下痢・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、重要な潜在的リスクの敗血症を除き、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、ブドウ膜炎、及び好酸球増加症が各々1.5%（2/131例）であった。Grade3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Grade3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^{*2}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、Grade3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、海外では上記以外にも、血管障害、全身性炎症反応症候群、重症筋無力症、虹彩毛様体炎、腹膜炎、膵炎、フォークト・小柳・原田症候群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^{*3}のうち、重要な特定されたリスクおよ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29.1%（294/1009例）にみられ、このうち、Grade3以上は13.8%（139/1009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><u>*2MDX010-20 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。</u></p> <p><u>*3 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。</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>【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) 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）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、過度の免疫反応の発現状況をより詳細に把握することで、必要な安全対策を検討するため。</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"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>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</u>」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <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>【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"> ● 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) 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）</p> <p>【選択理由】</p> <p>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、当該患者及び新生児の転帰について広く情報を収集し、必要な安全対策を検討するため。</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"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「<u>生殖能を有する者</u>、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。 ● 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）の作成と提供</p> <p>【選択理由】</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

重要な潜在的リスクとした理由：

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。

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。

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。

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 1.6%（16/1009 例）にみられ、このうち Grade 3 以上は 1.5%（15/1009 例）であった。なお、死亡に至った事象は認められなかった。

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。

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) 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）

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、敗血症の発現状況をより詳細に把握することで、必要な安全対策を検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、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。

【選択理由】

	敗血症に関する情報提供を行ない、注意を促すため。
<u>移植歴のある患者における移植片対宿主病 (GVHD)</u>	
	<p><u>重要な潜在的リスクとした理由：</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><u>【内容】</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>通常の医薬品安全性監視活動</u> <p><u>【選択理由】</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><u>【内容】</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>通常のリスク最小化活動：なし</u> • <u>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する</u> <p><u>1) 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供</u></p> <p><u>【選択理由】</u></p> <p><u>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。</u></p>
重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での悪性黒色腫患者における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性に関する情報を収集するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 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）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤の使用実態下における有効性の検討を目的とし、特定使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。

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	
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）	
	<p>（安全性検討事項）</p> <p>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、Infusion reaction、過度 of 免疫反応、生殖発生毒性、敗血症</p> <p>【目的】</p> <p>承認条件に基づき、本剤の使用実態下での 12 ヶ月間の観察における以下の事項を把握することを主な目的とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 副作用（有害事象）の発現状況 2. 全生存期間（OS） 3. 安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因 <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 登録期間：2015 年 8 月～2017 年 2 月 ● 実施期間：2015 年 8 月～2019 年 6 月 <p>ただし、2017 年 3 月 1 日以降 of 登録症例については医療機関への調査票 of 新規記入依頼等は終了するが、全例調査にかかる承認条件の見直しが通知されるまでは、患者 of 登録は継続し、必要に応じて調査票を回収する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 観察期間：本剤 of 投与開始から 12 ヶ月間 ● 中間解析時期：2017 年 3 月（データロック） ● 調査を予定する症例数：根治切除不能な悪性黒色腫 400 例 ● 実施方法：中央登録方式による全例調査 ● 重点調査項目：i) 下痢・大腸炎・消化管穿孔、ii) 肝障害、iii) 皮膚障害、iv) 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、v) 末梢性ニューロパチー、vi) 腎障害、vii) 間質性肺疾患、viii) Infusion reaction <p>【実施計画 of 根拠】</p>

	<p>承認時まで非常に限られた投与経験しかないことから、本剤を新たに投与される全症例を対象とした調査を行う。</p> <p>新規に本剤が投与される推定使用患者数は、過去の疫学調査等による年間推定患者数、総患者数及び年間総発症数の情報から、登録期間 2 年間で約 400 例収集される見込みであることから設定した。なお、400 例を集積することで、重点調査項目の有害事象のうち海外第 3 相試験 (MDX010-20 試験) でもっとも発現割合の低かった Infusion reaction (0.8%) と同等の頻度で発現する事象を、95% の確率で 1 例以上観察することが可能となる。</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。 ● 中間解析時 (2017 年 3 月頃) ● 観察期間終了時 (2018 年 2 月頃)：最終解析を行う。 <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"> ● 安全性検討事項に該当する事象について、新たな情報が得られた場合には、リスク最小化策の変更要否について検討を行う。 ● 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ● 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
<p>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)</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>下痢・大腸炎・消化管穿孔、肝障害</p> <p>【目的】</p> <p>本邦における根治切除不能な悪性黒色腫の患者に対し、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)、主に肝機能障害及び大腸炎・下痢の発現状況を把握し、発現時の対処法 (本剤もしくはニボルマブの投与の中止及び休薬等または薬物療法等) について検討することを目的とする。なお、本剤とニボルマブの固定用量を併用した場合の安全性情報も収集する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 調査期間：2018 年 9 月～2021 年 8 月 (3 年)

- 登録期間：2018年9月～2020年8月（2年）
- 観察期間：本併用療法開始から13週間
- 目標症例数：100例（根治切除不能な悪性黒色腫患者の安全性解析対象として）
- 実施方法：中央登録方式

【実施計画の根拠】

- 観察期間の根拠

本併用療法の投与期間及び有害事象を把握するための期間を鑑み設定した。なお、CA209067試験において併用療法時に発現した「大腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝機能障害・硬化性胆管炎」に対して対処（本剤もしくはニボルマブの投与の中止及び休薬等または薬物治療等）を必要とした有害事象の各々79.1%（106/134例）及び80.8%（63/78例）が、併用開始から3カ月以内に発現していることから、観察期間を13週間と設定することで本併用療法の使用状況（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ことが可能と考える。以上より、本調査の観察期間を13週間とする。

- 目標症例数の根拠

承認後に本併用療法が適用される推定患者数は、市場調査等の情報から、承認後1年間で約100例と想定されており、対象施設において2年間で収集できる患者を目標症例数とした。また、CA209067試験において、本調査の安全性検討事項に設定した「大腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝機能障害・硬化性胆管炎」の本剤/ニボルマブ投与群における発現割合は、各々56.5%（177/313例）及び38.7%（121/313例）であった。更に、当該事象に対して本剤もしくはニボルマブの投与の中止及び休薬等または薬物治療等の対処を必要とした「大腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝機能障害・硬化性胆管炎」の本剤/ニボルマブ投与群における発現割合は、各々42.8%（134/313例）及び24.9%（78/313例）であった。これらから勘案すると、各々の事象で43例及び25例程度の対処法が集積されることになる。

【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。
- 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。

【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書の見直しを行う。

	<ul style="list-style-type: none"> 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。
腎細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>下痢・大腸炎・消化管穿孔、肝障害</p> <p>【目的】</p> <p>本邦における根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対し、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）、主に肝機能障害及び大腸炎・下痢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等または薬物療法等）について検討することを目的とする。なお、ニボルマブの固定用量と本剤を併用した場合の安全性情報も収集する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> 調査期間：2018年9月～2021年2月（2年6カ月） 登録期間：2018年9月～2020年2月（1年6カ月） 観察期間：ニボルマブとの併用療法開始から13週間 調査症例数：120例（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者の安全性解析対象として） 実施方法：中央登録方式 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 観察期間の根拠 <p>本併用療法の投与期間及び有害事象を把握するための期間を鑑み設定した。なお、CA209214試験において併用療法時に発現した「大腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝機能障害・硬化性胆管炎」に対して対処（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）を必要とした副作用の各々78.0%（71/91例）及び77.1%（37/48例）が、併用療法開始から3カ月以内に発現していることから、観察期間を13週間と設定することで当該事象に対する対処法について検討することが可能と考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> 調査症例数の根拠 <p>CA209214試験の全体集団において、本調査の安全性検討事項に設定した「大腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝機能障害・硬化性胆管炎」の本剤/ニボルマブ投与群における副作用の発現割合は、各々28.0%（153/547例）及び19.2%（105/547例）であった。更に、本剤若しくはニボルマブの投与の中止、休薬又は薬物治療等の対処を必要とした「大腸炎・下痢・消化管穿孔」及び「肝機能障害・硬化性胆管炎」のCA209214試験</p>

における本剤/ニボルマブ投与群の副作用の発現割合は、各々16.6%（91/547例）及び8.8%（48/547例）であった。これらから勘案すると、各々の事象で19例及び10例程度の対処法が集積されることになる。

【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。
- 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。

【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書の見直しを行う。

- 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。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（全例）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「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）」を参照

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（悪性黒色腫、腎細胞癌、 <u>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</u> ）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p><u>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、Infusion reaction、筋炎、心筋炎、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）</u></p> <p>【目的】</p> <p>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>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 企業ホームページに掲載する。 ● <u>PMDA ホームページに掲載する。</u> <p>【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】</p> <p>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。</p> <p>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	
	【安全性検討事項】

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、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

【目的】

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。

【具体的な方法】

- 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。
- 企業ホームページに掲載する。
- PMDA ホームページに掲載する。

【節目となる予定の時期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】

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

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 ヶ月後	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 ヶ月	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 ヶ月	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）	実施中	①②安全性定期報告時 ③本剤の販売開始日から 4 年後（2019年 2 月頃）
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）	実施中	①安全性定期報告時 ②最終報告作成時（2022年 6 月）
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）	実施中	①安全性定期報告時 ②最終報告作成時（2022年 6 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）	実施中	①安全性定期報告時 ②本剤の販売開始日から 4 年後（2019 年 2 月頃）

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 （悪性黒色腫、腎細胞癌、 <u>高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）</u> を有する結腸・直腸癌）	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